

# « Produits Combinés » Dispositifs Médicaux règle 13 (substance médicamenteuse accessoire)

## Grandes lignes de la réglementation

Jean-Claude GHISLAIN  
Directeur de la DEDIM

Rencontres avec l'Afssaps - 31 mai 2010



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## L'association DM / Médicament une réalité multiple et variée

L'association entre DM et médicament représente un ensemble hétéroclite du plus simple au plus complexe :

De la seringue (DM) pré-remplie en médicament (ME) à la Microsphères d'embolisation (DM) chargées en principe actif antimétabolique (médicament) en passant par un DM utilisé en association avec un médicament dans une application « théranostique ».

L'ensemble DM + médicament pouvant représenter un produit unique, deux produits dans le même packaging (utilisation liée) ou encore deux produits différents préparés de façon extemporanée.

La fonction des deux composés (DM et Médicament) pouvant avoir parfois le même rôle chacun apportant une partie de l'efficacité, généralement des rôles différents, par exemple l'un apportant l'efficacité, l'autre réduisant les risques, ou encore, le rôle du DM peut être de délivrer sur la cible le médicament....



## L'association DM / Médicament une réalité multiple et variée

Ces associations représentent indéniablement des pistes d'amélioration thérapeutique voir de véritable innovation

Assurer le succès de la mise sur le marché de ces produits « combinés » associant DM et médicament nécessite cependant d'identifier au plus tôt la qualification du produit pour mettre en place le développement adapté au bon cadre réglementaire:

- ✓ **marquage CE DM ou AMM MED.**



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## Le cadre de la journée

Sous-ensemble de statut DM :

- ✓ « Dispositif médical .....dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques...mais est assistée par de tels moyens ».
- ✓ *Annexe IX* , critères utilisés pour la classification , règle 13
- Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la directive 2001/83/CE et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III.
- Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain font partie de la classe III

# Bref historique de la réglementation des dispositifs médicaux

- Directive Européenne 93/42 :
  - Substance médicamenteuse à action accessoire
- Directive Européenne 2000/70
  - Substance dérivée du sang humain à action accessoire
- Révision des directives 90/385 and 93/42 (dir.2007/47):
  - Substance médicamenteuse accessoire dans le DMIA
  - Nouvelle procédure d'évaluation

## Des documents clés

Pour savoir si un produit associant DM et Médicament (ou substance médicamenteuse) relève de la réglementation du DM ou du médicament et s'il relève de la réglementation DM si il entre dans ce champs de la règle 13 il existe des documents clés :

- **La réglementation : définition des produits (DM, DMIA, Médicament)**
- **Le “Manual on Borderline and Classification for Medical Devices”**

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/documents/borderline/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/documents/borderline/index_en.htm)

- **Les Guides MEDDEV et notamment**
  - 2.4/1 rev 8, Juillet 2001 (rev 9 a venir)
  - 2.1/3 rev 3 .....

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## Le guide MEDDEV 2.1/3 rev 3

Son titre :

MEDICAL DEVICES: Guidance document  
Borderline products, drug-delivery products and  
medical devices incorporating, as an integral  
part, an ancillary medicinal substance or an  
ancillary human blood derivative

=> Une source d'informations essentielles



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## En section A.2.1.1 Definition of medical device

- and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, **but which may be assisted** in its function by such means.
- The principal intended action of a medical device may be deduced from the **scientific data** regarding mechanism of action and the manufacturer's labelling and claims

## En section B.4 Medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance (1/2)

- The MDD and the AIMDD also specify the case of medical devices incorporating, as an integral part, a medicinal substance with ancillary action;
- The substance incorporated in the device must meet the **three following conditions**:
  - The substance, if used separately, may be considered to be a medicinal product;
  - The substance is liable to act upon the human body;
  - The action of this substance is ancillary to that of the device.

## En section B.4 Medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance (2/2)

- A medical device incorporates a medicinal substance *as an integral part*, within the meaning of Article 1 (4) MDD and Article 1 (4) AIMDD, if and only if the device and the substance are physically or chemically **combined at the time of administration** (*i.e.* use, implantation, application etc) to the patient.

## En section B.4.1 Examples of medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance

- Bone cements containing antibiotic
- Soft tissue fillers incorporating local anaesthetics,
- Electrodes with steroid-coated tip,
- Intrauterine contraceptives containing copper or silver.
- Drug eluting coronary stents
- .....

**Mais aussi en section B2 explication de ce qui n'est pas un DM règle 13 et qui entre dans réglementation du médicament**

- **B.2 Drug-delivery products regulated as medicinal products**

device that is intended to administer a medicinal product in the case where the device and the medicinal product form a single integral product, which is intended exclusively for use in the given combination and which is not reusable.

=> this single product is governed by the MPD but the relevant essential requirements of Annex I to the MDD shall apply



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## Mais aussi en section B2 explication de ce qui n'est pas un DM règle 13 et qui entre dans réglementation du médicament

- **B.2 Drug-delivery products regulated as medicinal products**
- **Examples**

Prefilled syringes,

- Patches for transdermal drug delivery,
- Implants containing medicinal products in a polymer matrix whose primary purpose is to release the medicinal product, for example plastic beads containing antibiotic for treating bone infections, or a matrix to release osteoinductive proteins into the surrounding bone,
- Wound treatment products comprising a matrix whose primary purpose is the administration of medicinal products, for example wound dressings containing an antimicrobial agent where the primary action of the dressing is to administer the agent to the wound for the purpose of controlling infection,
- ...



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

**Mais aussi en section B3 explication de ce qui n'est pas un DM règle 13 et qui entre dans réglementation du dispositif médical**

- **B3 Drug-delivery products regulated as medical devices**

device that is intended to administer a medicinal product within the meaning of the MPD.

=> In this case, that device is governed by the MDD or by the AIMDD without prejudice to the provisions of Directive 2001/83/EC with regard to the medicinal product

**Mais aussi en section B3 explication de ce qui n'est pas un DM règle 13 et qui entre dans réglementation du dispositif médical**

- **B3 Drug-delivery products regulated as medical devices**

- **Examples**

- Drug delivery pump,
- Implantable infusion pump,
- Iontophoresis device,
- Nebulizer,
- Syringe, jet injector,
- Spacer devices for use with metered dose inhalers

# Procédure d'évaluation (dir.2007/47) des dispositifs médicaux règle 13

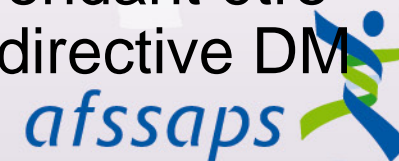
- Une procédure de certification de conformité de classe 3 spécifique, faisant intervenir une évaluation spécifique de la substance médicamenteuse
  - Utilité vérifiée par l'organisme notifié :
    - Rationnel de l'ajout de la substance
    - Données cliniques
      - (class III : essai clinique généralement requis)
  - **Opinion sur la qualité pharmaceutique et la sécurité,**
    - Profil bénéfique risque de l'ajout de la substance
    - Par une autorité compétente médicament (ou EMA) dans les 210 jours
    - Par analogie avec les méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE

## Un cas particulier : Advanced therapy medicinal products (règlement 1394/2007)

- Combined advanced therapy medicinal product means an advanced therapy medicinal product that fulfils the following conditions :
  - It must incorporate, as an integral part of the product, one or more medical devices,
  - Its cellular or tissue part must contain viable cells or tissues, or
  - Its cellular or tissue part containing non-viable cells or tissues must be liable to act upon the human body with action that can be considered as primary to that of the devices referred to.

[http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2007/l\\_324/l\\_32420071210fr01210137.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2007/l_324/l_32420071210fr01210137.pdf)

⇒ Toujours MEDICAMENT, le DM devant cependant être conforme aux exigences essentielles de la directive DM



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# CONCLUSION

- La directive 2007/47 est une étape importante pour une régulation plus performante des dispositifs médicaux (DM et DMIA) incorporant une substance médicamenteuse
- L'opinion de l'autorité compétente sera un élément clé du dossier technique du DM marqué CE consultable dans le cadre du contrôle du marché
- Le nouveau cadre établi doit permettre le développement de ces produits qui représentera une part importante des dispositifs innovants par une évaluation plus adaptée.



# Textes réglementaires / Guidelines

- Réglementation dispositifs médicaux

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/regulatory-framework/legislation/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/regulatory-framework/legislation/index_en.htm)

- MEDDEVs (EU Commission)

[http://ec.europa.eu/enterprise/medical\\_devices/meddev/index.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/index.htm)

- NB-Med (Notified Bodies)

<http://www.team-nb.org/documents.htm>

- GHTF (Global Harmonization task Force) :

<http://www.ghtf.org/status.doc>

Réglementation EU sur le médicament (+ guidelines)

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-1/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm)



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé