

**« Produits Combines »  
Dispositifs Médicaux règle 13 (substance  
médicamenteuse accessoire)**

**Procédure de consultation de l'autorité  
compétente sur une substance  
médicamenteuse accessoire à un Dispositif  
médical dans le cadre du marquage CE**

**Stéphane PALIES  
Réfèrent Innovation  
Direction Générale CIVRASP**

31 mai 2010, Afssaps

# Programme

- Contexte
- Mode opératoire
- Objectifs
- Rappels réglementaires et cadre d'action de l'Afssaps
- Grandes lignes de la procédure proposée
- Mise en application



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Contexte

- Modifications apportées par directive 2007/47/CE
- Plan établissement de l'agence : Être performante, adaptable, ouverte à l'innovation thérapeutique et réactive,
- Expérience existante non totalement satisfaisante aussi bien pour l'agence que pour les Organismes Notifiés et les fabricants
- Augmentation attendue de ce type de produit vs saturation des acteurs actuels
- Légitimité de l'agence (DEMEB –DEDIM)

Le bon moment pour revoir le mode de fonctionnement interne, l'adapter au nouveau cadre, l'optimiser, le formaliser, et l'afficher



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Mode Opérateur

- **Analyse des modifications apportées par la directive 2007/47/CE**
  - **Analyse du mode opératoire et des expériences passées (ancien cadre réglementaire)**
    - Plus de 40 demandes en 4,5 ans
  - **Rencontre avec Organisme Notifié**
  - **Rencontre avec industriel (cadre accompagnement innovation)**
  - **Analyse des propositions des autres autorités compétentes**
    - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (**MHRA**), Irish Medicines Board (**IMB**), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (**CBG**), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (**Bfarm**), European Medicine Agency (**EMA**).
- => Lignes directrices, discussions internes, proposition au Directeur Général**

Un mode opératoire  
totalement nouveau

=>

- a) Le présenter, l'expliciter et le diffuser
- b) Le tester lors d'une Phase Pilote avec bilan et corrections éventuelles

**afssaps** 

Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Objectifs

- Etablir une procédure interne :
  - Permettant un « pilotage optimal »,
  - Faisant appel aux « bonnes expertises »,
  - Permettant d'intégrer le dialogue avec l'Organisme notifié lorsque cela est nécessaire,
  - Standardisant la demande et les documents associés pour gagner en efficacité et assurer le respect des délais,
  - Tout en gardant une flexibilité et une adaptabilité au contexte de la demande (produit avec ou sans AMM, combinaison déjà connue ou non etc.)
- Transposer cette procédure interne en un avis aux demandeurs pour :
  - Permettre aux demandeurs d'anticiper les attentes et exigences de l'agence,
  - Augmenter la qualité des dossiers présentés

# Rappels Réglementaires

- Si la substance est dérivée du sang ou plasma humain :
  - Cadre obligatoire : Consultation de l'EMA
  - Guideline EMA
  - Pages dédiées sur le site de l'EMA

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/ancillary/introduction.htm>

**European Medicines Agency**  
New URL: [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu)

[About Us](#) | [What's New](#) | [Human Medicines](#) | [Veterinary Medicines](#) | [Inspections](#) | [General Reporting](#)

[Introduction](#)  
[Guidance Documents](#)  
[General Information for Applicants](#)  
[CHMP Opinions on Consultation Procedures](#)

### Ancillary medicinal substances or ancillary human blood derivatives incorporated in medical devices

**Introduction**

This webpage aims to provide practical information and guidance documents for the consultation procedure to the European Medicines Agency by notified bodies on an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative incorporated in a medical device.



London, 24 April 2008  
Doc. Ref. EMEA/CHMP/401993/2005

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

EMEA RECOMMENDATION ON THE PROCEDURAL ASPECTS AND DOSSIER REQUIREMENTS FOR THE CONSULTATION TO THE EMA BY A NOTIFIED BODY ON AN ANCILLARY MEDICINAL SUBSTANCE OR AN ANCILLARY HUMAN BLOOD DERIVATIVE INCORPORATED IN A MEDICAL DEVICE

DRAFT AGREED BY BLOOD PRODUCTS WORKING PARTY	February 2006
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	29 June 2006
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	30 September 2006
ADOPTION BY CHMP	24 April 2008
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 July 2008

**KEYWORDS** *Consultation, notified body, ancillary medicinal substance, ancillary human blood derivative, medical device*

Note: The changes introduced by Directive 2007/47/EC will apply from 21 March 2010 and will be implemented in this recommendation by that date.

# Rappels Réglementaires

- Si substance comportant cellules ou tissus viables
  - Ce n'est pas un dispositif médical mais un « **médicament combiné de thérapie innovante** »,
  - Cadre réglementaire : Médicament (2001/83/CE) et règlement sur les thérapies innovantes (1394/2007),
  - La partie « dispositif médical » devant être conforme aux exigences essentielles de la directive DM (ou DMIA) amendée,
  - Le CAT a une expertise DM mais peut solliciter un ON
  - Pages internet EMA dédiées aux thérapies innovantes :  
[http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced\\_therapies/intro.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/intro.htm)

## Article 6

### Questions spécifiques aux dispositifs médicaux

1. Tout dispositif médical faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 93/42/CEE.
2. Tout dispositif médical implantable actif faisant partie d'un médicament combiné de thérapie innovante répond aux exigences essentielles énoncées à l'annexe I de la directive 90/385/CEE.

«médicament combiné de thérapie innovante»: un médicament de thérapie innovante qui satisfait aux conditions suivantes:

- il doit incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE, et

# Rappels Réglementaires : Cadre de l'action de l'Afssaps

## En conclusion

Substance médicamenteuse non dérivée du sang ou du plasma, sans cellules ou tissus viables

Que la substance ait, ou non, une AMM

Que le DM soit déjà, ou non, marqué CE sans la substance médicamenteuse

⇒ Accord de principe de l'Afssaps pour être sollicitée

⇒ Mais le choix de l'autorité compétente est une décision du fabricant et de son organisme notifié => **Afssaps possible, mais non obligatoire**

## Cas particulier des variations :

Si l'ensemble DM+substance est déjà marqué CE et que l'on est dans le cadre d'une demande de « variation », refus de l'Afssaps si elle n'a pas été l'Autorité compétente ayant donné l'avis initial.



# Grandes lignes de la procédure proposée

Un Processus en 3 grandes étapes :

## 1° Evaluation de la recevabilité de la demande

Vérifier et Planifier la demande et son évaluation

## 2° Instruction

Recevabilité du dossier

1<sup>er</sup> Evaluation

2<sup>eme</sup> Evaluation (si questions lors du premier tour d'évaluation)

Avis de l'Afssaps

## 3° Suivi

Décision de l'organisme Notifié

Demande de Variation

Pharmaco/matériau vigilance



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Grandes lignes de la procédure proposée

## **Avec un point d'entrée unique en charge du « pilotage » :**

DEDIM Unité évaluation et contrôle du marché, Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical

## **Faisant appel à l'ensemble des expertises de l'Afssaps** (DEDIM, DEMEB, groupe d'experts)

## **Avec un seul demandeur :**

L'Organisme Notifié

## **Et des possibilités de « rencontre » avec l'Organisme Notifié**

A différentes étapes « clé » [décision de l'Afssaps] lorsque cela est nécessaire



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Grandes lignes de la procédure proposée

Avec un objectif de respect des délais :

Délais à titre indicatif

	Avis initial	Avis complémentaire
Recevabilité du dossier	J0	J0
Dossier recevable	J1	J1
1 <sup>er</sup> Evaluation	J1 + 120 jours	J1 + 120 jours
Emission avis 1 <sup>er</sup> tour d'évaluation	Arrêt de l'horloge	Arrêt de l'horloge
	Réponses de l'Organisme Notifié	
Recevabilité du dossier des réponses	Reprise de l'horloge	Reprise de l'horloge
2 <sup>eme</sup> Evaluation	J1 + 180 jours	J1 + 180 jours
Délais maximum légal	210 jours	210 jours

Pas de taxe

# Grandes lignes de la procédure proposée

## Avec un dossier de demande à la structure imposée

Décrit en annexe de l'avis aux demandeurs

Conçu conformément à la directive 2001/83/CE et à la guideline MEDDEV 2.

1/3 rev 3

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_1\\_3\\_rev\\_3-12\\_2009\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/meddev/2_1_3_rev_3-12_2009_en.pdf)

Partie	Nombre d'exemplaire à présenter
Partie 1 : Dossier administratif	5
Partie 2 : Résumé	5
Partie 3 : Dossier qualité	5
Partie 4 : Dossier non-clinique	5
Partie 5 : Dossier clinique	5

Associé à un formulaire de demande présent en annexe de la procédure ( « application Form » )



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Etape 1 : Evaluation de la recevabilité

## Objectifs :

- a) Organiser et planifier la consultation
- b) S'assurer au plus tôt de la recevabilité réglementaire de la demande
- c) Identifier les demandes complexes

## Qui :

Demande : L'Organisme Notifié

## Comment :

- 3 mois minimum avant la date de consultation (demande d'avis)
- Courrier de demande **avec** « l'application form »
- Demande Adressée à la DEDIM Unité évaluation et contrôle du marché, Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical

## En retour :

Accord (ou non) de la demande, N°de la demande

**Eventuellement, pour les cas complexes, proposition de rencontre de l'Afssaps à l'organisme notifié**



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Etape 2 : Instruction de la demande

## Objectifs :

- a) Evaluer la qualité de la substance médicamenteuse
- b) Evaluer la sécurité de l'ajout de la substance médicamenteuse au dispositif médical
- c) Donner l'avis de l'Afssaps sur le profil bénéfice/risque de l'ajout de la substance au DM en prenant en compte les évaluations réalisées par l'Afssaps (qualité, sécurité), par l'ON (Utilité) et le procédé de fabrication .

## Qui :

L'Organisme Notifié : **Utilité** de l'ajout de la substance au dispositif médical

L'Afssaps :

- Département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique (DEQPH) ou le département de l'évaluation des produits biologiques (DEPB) : **Qualité**
- Unité évaluation et contrôle du marché des dispositifs médicaux en collaboration avec le département de pharmacovigilance (PV) de la DEMEB : **Sécurité**
- DEDIM et potentiel Groupe d'Experts spécifique à cette activité : **Profil bénéfice/risque**
- Directeur Général de l'Afssaps : **Avis final**

## Comment :

Application form et dossier de demande à la date indiquée lors de la phase de soumission

## Etape 2 : Instruction de la demande

### Recevabilité du dossier

Elle démarre à la réception du dossier (J0).

La recevabilité ou non du dossier sera émise par l'Afssaps dans les 15 jours suivant la réception du dossier (J0).

Elle consistera à s'assurer que tous les éléments nécessaires à l'évaluation sont présents conformément à l'annexe 1 (si avis initial) ou 2 (si variation = demande d'avis complémentaire) de l'avis au promoteur (structure du dossier).

En cas de documents manquants, l'Afssaps informera l'organisme notifié en précisant les pièces manquantes.

**(Rq : Ce n'est pas une validation scientifique des documents, ainsi l'afssaps peut être amenée à demander des documents complémentaires à l'issue du premier tour d'évaluation que le demandeur aurait pu fournir initialement)**

Une fois la recevabilité établie, l'Organisme notifié en est informé et le processus d'évaluation démarre (J1)



## Etape 2 : Instruction de la demande

### L'évaluation est une évaluation en 2 tours : le 1<sup>er</sup> Tour

L'avis adressé à l'organisme notifié peut être à l'issue de la première évaluation :

- Un avis favorable sur la qualité, sécurité et balance bénéfice risque de l'incorporation de la substance dans le dispositif.
- Un avis défavorable sur la qualité, sécurité et balance bénéfice risque de l'incorporation de la substance dans le dispositif.

Dans ces deux premiers cas, la procédure de consultation de l'Afssaps sera considérée comme close.

- Une demande de données complémentaires et/ou de réponses aux interrogations

Dans ce cas l'horloge sera arrêté jusqu'à la recevabilité des réponses apportés par l'organisme notifié.

**Dans certains cas, l'Afssaps pourra suite à cette première évaluation proposer une rencontre à l'ON**



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## Etape 2 : Instruction de la demande

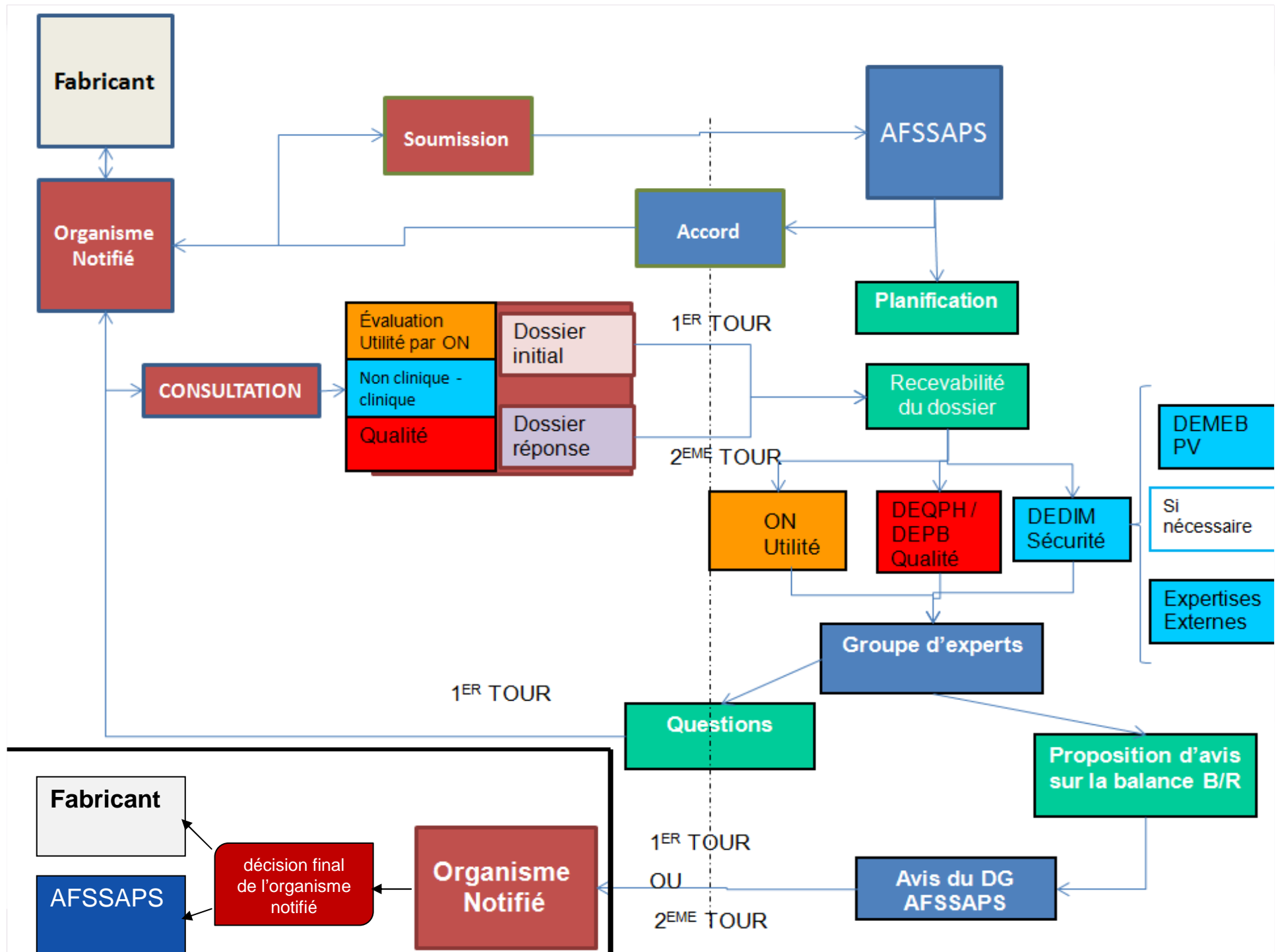
### L'évaluation est une évaluation en 2 tours : le 2<sup>ème</sup> Tour

Même principe que le premier tour

L'avis adressé à l'organisme notifié peut être à l'issue de la deuxième évaluation :

- Un avis favorable sur la qualité, sécurité utilité et balance bénéfice risque de l'incorporation de la substance dans le dispositif.
- Un avis défavorable sur la qualité, sécurité utilité et balance bénéfice risque de l'incorporation de la substance dans le dispositif.

**L'avis final est adressé à l'organisme notifié demandeur.**



# Etape 3 : Suivi

## Décision finale de l'Organisme Notifié

L'avis final de l'Afssaps sera intégré par l'organisme notifié et le fabricant dans la documentation concernant le dispositif.

En arrêtant sa décision, l'organisme notifié prendra dûment en considération l'avis exprimé par l'autorité compétente (Afssaps).

La décision finale prise par l'organisme notifié sera communiquée à l'Afssaps (formulaire disponible en annexe 4 de l'avis aux demandeurs).



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Etape 3 : Suivi

## Demande de d'avis complémentaire (« variation »)

Lorsque des modifications sont apportées à une substance accessoire incorporée dans le dispositif médical une fois le marquage CE obtenu, en particulier en rapport avec son procédé de fabrication, l'organisme notifié est informé des modifications par le fabricant.

L'organisme notifié présente une demande d'évaluation complémentaire (variation) à l'Afssaps, afin d'obtenir la confirmation du maintien de la qualité et de la sécurité de la substance accessoire.

**Exemple de demande de d'avis complémentaire (variation) :**

**Modification du fabricant de la substance, Modification du procédé d'incorporation de la substance médicamenteuse dans le dispositif médical, Modification du procédé de stérilisation, Modification dans les contrôles, Modification du dispositif médical pouvant avoir un impact sur la disponibilité ou la libération de la substance médicamenteuse...**



# Etape 3 : Suivi

## Demande de d'avis complémentaire (« variation »)

Le processus et le dossier de soumission et de consultation pour une variation est globalement identique à celle d'une demande initiale, cependant il est demandé de ne présenter que les éléments modifiés. Les délais d'évaluation devraient, de ce fait, être plus courts.

### **Mais attention si les modifications portent sur :**

- L'ajout d'une ou plusieurs nouvelles substances pouvant être considérées si utilisées seules comme un médicament
- Le retrait d'une ou plusieurs substances pouvant être considéré si utilisées seules comme un médicament
- Le remplacement d'une substance pouvant être considérée si utilisée seule comme un médicament par une autre substance...

**Il ne sera pas considéré qu'il s'agit d'une demande de variation mais d'une demande initiale pour un nouveau dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse non marqué CE**



# Etape 3 : Suivi

## Demande de d'avis complémentaire (« variation »)

En cas de doute entre « demande de variation » ou « demande initiale » :

l'organisme notifié peut lors de la présentation de « application form » demander l'avis de l'agence, par exemple lorsque la modification porte sur une modification de la destination revendiquée par le fabricant sans modification sur la substance accessoire ajoutée au dispositif préalablement évalué.

Dans certain cas, l'Afssaps pourra organiser une rencontre avec l'organisme notifié afin de déterminer le cadre le plus adapté à la modification apportée.



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Etape 3 : Suivi

## Pharmaco-Matériovigilance

Lorsque l'Afssaps a obtenu des informations sur la substance accessoire susceptible d'avoir une incidence sur le profil bénéfice/risque du dispositif, une nouvelle évaluation sera réalisée par l'Afssaps et un nouvel avis sur la balance bénéfice risque émis.

Après validation par le directeur général, le nouvel avis sera transmis à l'organisme notifié.

L'organisme notifié prend en considération l'avis mis à jour, en réexaminant son évaluation de la procédure d'évaluation de la conformité.



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Mise en application

**A partir du 1<sup>er</sup> juin les demandes de consultation seront prises en charge conformément à ce nouveau mode opératoire et sont donc à adresser à :**

**AFSSAPS - DEDIM**

Unité évaluation et contrôle du marché,

Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical

143-147 Bd Anatole France

93285 Saint Denis

**A partir du 1<sup>er</sup> septembre, les dossiers devront impérativement être structurés conformément à l'avis aux demandeurs**

**L'avis aux demandeurs final sera publié sur le site de l'agence dans une section spécifique à cette activité courant juin. (la version dans vos dossiers est un draft pour information)**

**Entre juin et décembre 2010 : phase pilote**

**2011 : Nouvelle proposition optimisée**



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Pour rappel

## Accompagnement de l'innovation :

- Certain des ces dispositifs médicaux répondront aux critères de la politique d'accompagnement de l'innovation de l'agence.
- Ces produits innovant et répondant à des besoins de santé publique pourront bénéficier au cours du développement de « rencontre innovation » entre le fabricant et l'Afssaps conformément aux procédures décrites pour cette activité sur le site de l'agence dans la section : « ACTIVITES >> ACCOMPAGNEMENT DE L'INNOVATION » [http://www.afssaps.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Afssaps-et-innovation/\(offset\)/](http://www.afssaps.fr/Activites/Accompagnement-de-l-innovation/Afssaps-et-innovation/(offset)/)
- L'Afssaps reste libre d'accepter ou de refuser cet accompagnement.

## Pré-soumission demande autorisation essais cliniques :

Pour certains essais cliniques de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, l'Afssaps propose une procédure spécifique de dépôt de dossier en amont du dépôt officiel de la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) sur une base volontaire de la part des promoteurs

[http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-DM-DMDIV-Pre-soumission-Formulaires-modeles-a-telecharger/\(offset\)/13](http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-DM-DMDIV-Pre-soumission-Formulaires-modeles-a-telecharger/(offset)/13)



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Le dossier de demande



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

Because of the wide range of medical devices which incorporate, as an integral part, an ancillary medicinal substances, a flexible approach to the data requirements is necessary.

Nevertheless the information should be based in principle, to the extent relevant, on Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended.

It is envisaged that, where well-known medicinal substances for established purposes are the subject of the consultation, all aspects of safety and usefulness may not be required and many of the headings will be addressed by reference to literature, including standard textbooks, experience and other information generally available. Nonetheless all headings should be addressed; either with relevant data or justification for absence of data.

The latter may be based on the manufacturer's risk assessment.

For new active substances and for known substances in a non-established purpose, comprehensive data is required to address the requirements of Annex I to Directive 2001/83/EC. The evaluation of such active substances would be performed in accordance with the principles of evaluation of new active substances.



## **Le dossier de demande**

**=> Toujours suivre la structure proposée**

**=> Lorsque, selon-vous, une section n'est pas applicable, le justifier et apporter les éléments**

# Module 1 : General information

- 1.1. Table of content
- 1.2. Submission letter from notified body and application form
- 1.3. Information about the experts (A declaration signed by the experts with brief information on their educational background, training and occupational experience. The professional relationship of the expert to the applicant shall be declared.)
- 1.4. Product information and labelling

# Module 2 : Summaries

2.1 Table of content

2.2 Application Form and appendix

2.3 The summary of the risk analysis

2.4 Scientific Explanation for qualification :

- Explanation of why the medicinal substance is added to the device, identifying in particular patients who will benefit from the combination versus device alone.
- Description of the mode of action of the components (device and medicinal substance) on their own and in the combination product.

2.5 Report from the notified body : Evaluation of the utility of the medicinal substance

2.6 Critical summaries (or expert reports) of the quality, non-clinical and clinical data provided



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## Module 3 : Quality

3.1 Table of content

3.2 Ancillary medicinal substance itself

3.3 Ancillary medicinal substance as incorporated in the medical device

3.4 Appendix



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

# Module 4 : Non clinical

- 4.1 Table of content
- 4.2 Non-clinical overview (or expert report)
- 4.3 Tabular summaries for non-clinical studies
- 4.4 Non-clinical documentation following the headings and data requirements of section c.3 of the MEDDEV 2.1/3 rev 3
  - 4.4.1 Pharmacodynamics
  - 4.4.2 Pharmacokinetics
  - 4.4.3 Toxicity
  - 4.4.4 Local tolerance
- 4.5 Appendix

# Module 5 : Clinical

5.1 Table of content

5.2 Explanation of why the medicinal substance is added to the device, identifying in particular patients who will benefit from the combination versus device alone.

5.3 Description of the mode of action of the components (device and medicinal substance) on their own and in the combination product.

5.4 Clinical overview (or expert report)

5.5 Tabular summaries for clinical studies application.

5.6 Clinical documentation

5.7 Appendix



## Une guideline en exemple

- Il existe une guideline sur le site de l'EMA qui traite de ce type de produit (DM règle 13) dans le cadre de la cardiologie et des stents :
- Elle aborde données non clinique et clinique a présenter dans le cadre de la demande d'avis a l'EMA
  - C'est une bonne base de réflexion,
  - Consultez la :
    - GUIDELINE ON THE CLINICAL AND NON CLINICAL EVALUATION DURING THE CONSULTATION PROCEDURE ON MEDICINAL SUBSTANCES CONTAINED IN DRUGELUTING (MEDICINAL SUBSTANCE-ELUTING) CORONARY STENTS
  - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/11054007enfin.pdf>