

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

Les évaluations de la substance médicamenteuse accessoire ajoutée à un dispositif médical

Evaluation de la sécurité

Carmen KREFT-JAIS
Chef du Département de Pharmacovigilance

31 mai 2010, Afssaps

Modification du circuit Evaluation Sécurité

Avant directive 2007/47/CE

- **Utilité DETH (Afssaps)**
- **Sécurité DETH (Afssaps)**

Depuis Directive 2007/47/CE

- **Utilité Organisme notifié**
- **Sécurité Département Pharmacovigilance (Afssaps)**



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Données attendues dans le cadre de l'évaluation de la sécurité

- Résultats de l'analyse des risques y compris ceux liés à la présence de la substance médicamenteuse
- Analyse critique de la littérature scientifique / Articles référencés
- Description du dispositif médical et de ses performances
- Description de la substance médicamenteuse ajoutée
- Données de pharmacocinétique
- Description de l'impact de la substance médicamenteuse dans les indications et performances du DM (dose / effet / diffusion / ...)
- Rapport final des investigations cliniques réalisées (*Rq DM classe 3 => EC*)
- Description du rapport bénéfices / risques en lien avec les risques potentiels liés à la présence de la substance médicamenteuse
- Analyse finale de l'utilité d'incorporer une substance médicamenteuse dans la combinaison

Questions posées dans le cadre de l'expertise sur la sécurité de l'ajout de la substance médicamenteuse au DM

Des données de pharmacocinétique

- Données relatives à l'exposition locale ou systémique de la substance
- Taux maximum d'exposition et durée d'exposition
- Etudes menées concernant le taux maximum acceptable tenant compte des risques potentiels et des variabilités individuelles
- Données relatives à la libération de la substance du DM

Questions posées dans le cadre de l'expertise sur la sécurité de l'ajout de la substance médicamenteuse au DM

Y a-t-il un rapport de gestion des risques / médicament : évaluation nécessaire avant de transmettre le dossier à l'autorité compétente qui sera en charge de l'évaluation de la sécurité

- Identification des phénomènes dangereux cliniques potentiels auxquels on peut s'attendre compte tenu de l'état des connaissances scientifiques et des pratiques médicales
- Estimation des risques pour chacun des phénomènes dangereux identifiés

Evaluation Sécurité : Consultation

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 lié à l'incorporation de la substance dans le dispositif en prenant en compte l'évaluation de la qualité et de la sécurité réalisés par l'Afssaps et de l'utilité réalisé par l'organisme notifié.

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 Evaluation et contrôle du marché des dispositifs médicaux en collaboration avec le département de pharmacovigilance (PV) de la DEMEB : Sécurité**
- DEDIM et 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



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Evaluation Sécurité : Consultation

L'évaluation est une évaluation en 2 tours : le 1^{er} 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.



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Evaluation Sécurité : Suivi

Demande de 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.



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Evaluation Sécurité : 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.



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Exemple : Greffon vasculaire revêtu d'héparine

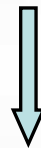
- Greffon vasculaire ayant déjà un avis favorable délivré précédemment
- Indication : prothèse vasculaire remplacement en by-pass pour maladie occlusive ou anévrismale...
- Demande de marquage CE nouvelle indication : utilisation du dispositif « accès dialyse »
- Contre-indication si hypersensibilité héparine, TIH type II

Exemple : Greffon vasculaire revêtu d'héparine

- Héparine anticoagulant → rendre matériaux moins thrombogènes
- Dossier contient rapport d'expert clinique → revue de la littérature
- Essai in-vitro comparant le greffon classique et le greffon revêtu d'héparine
- Essai in-vivo chez le chien comparant le temps de saignement entre le greffon classique et le greffon revêtu d'héparine
- Deux essais cliniques de petite taille chez le patient hémodialysé

Exemple : Greffon vasculaire Questions posées sur la Sécurité

- Données de matériovigilance dans les indications actuelles
- Surveillance de la survenue éventuelle de TIH de Type II



- 1 Signalement pour 160 greffons vendus majoritairement dans l'accès à la dialyse
- 15 cas TIH pour 70000 dispositifs vendus

Exemple : Stent coronaire actif (paclitaxel)

- Stents « parents » commercialisés comparés aux Stents imprégnés : différences non significatives
- Evaluation utilité/sécurité :
 - essais in-vitro,
 - essais in-vivo
 - données bibliographiques relatives à l'utilisation des Stents recouverts par paclitaxel déjà commercialisés
- Sélection des dispositifs les plus proches des Stents évalués dans le rapport

Exemple : Stent coronaire actif (paclitaxel)

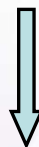
- Documents soumis ne permettent pas de retrouver de signes de toxicité directement liés à l'utilisation de la substance active
 - Absence d'essais cliniques menés avec le dispositif faisant l'objet de la demande de marquage CE
- ↓
- Evènements indésirables rapportés pour le Stent imprégné de paclitaxel de même nature que les autres Stents actifs ou nus
 - Besoin d'un suivi du profil de sécurité après leur mise sur le marché

Evaluation de la sécurité : les défis

- Evaluation de la sécurité d'une substance active dont le rôle dans le dispositif n'est qu'ancillaire
- Evaluation de la sécurité d'une substance active avec ou pas d'AMM, avec ou pas la même indication
- Evaluation de la sécurité d'une substance active avec des données cliniques :
 - soit bibliographiques
 - soit issues d'essais cliniques de petite taille
 - rarement d'essais cliniques d'envergure
- Evaluation de l'interaction de la substance active / dispositif ?
- Evaluation dans les délais

Conclusion

- La Pharmacovigilance intervient dans l'évaluation de la sécurité des dispositifs médicaux avec une substance active si la demande lui en est faite
- Besoin de données présentées de façon **organisée, précise et concise**, facilitant une évaluation qui devra constituer un jalon important dans la détermination du bénéfice/risque par la DEDIM et son groupe d'experts



Avis final du Directeur Général de l'Afssaps



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé