



HAL
open science

Environnement réglementaire international des dispositifs médicaux combinés : analyse comparative entre l'Union européenne et les États-Unis

Maxence Bataille

► **To cite this version:**

Maxence Bataille. Environnement réglementaire international des dispositifs médicaux combinés : analyse comparative entre l'Union européenne et les États-Unis. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04836253

HAL Id: dumas-04836253

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04836253v1>

Submitted on 13 Dec 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

*Environnement réglementaire international des dispositifs médicaux combinés :
analyse comparative entre l'Union Européenne et les États-Unis*

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

en vue d'obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Par Maxence Bataille

Soutenue le 12 septembre 2024

Présidente : Mme Le Gal Cécile (Professeur, Docteur en Pharmacie)

Directrice : Mme Chanet Marie (Docteur en Pharmacie)

Assesseur : Mme Pujol Mathilde (Docteur en Pharmacie)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude aux membres du jury pour avoir acceptés d'évaluer ce travail. Je remercie chaleureusement Mme Cécile Le Gal, Présidente du jury, pour son temps, ses remarques constructives et son soutien tout au long de mes études. Vous avez su me transmettre votre passion du droit de la santé et la rigueur qui l'accompagne.

Je souhaite également remercier Mme Marie Chanet pour m'avoir guidé avec patience et bienveillance dans la réalisation de ce projet. Votre expertise et vos conseils avisés m'ont été très précieux.

À Mathilde Pujo, je te remercie du fond du cœur d'avoir accepté de faire partie de cette aventure. C'est grâce à toi que j'ai fait mes premiers pas dans l'industrie pharmaceutique et je suis plus qu'heureux de t'avoir à mes côtés pour conclure ce chapitre.

Je tiens ensuite à exprimer toute ma reconnaissance à ma famille. À mes parents, qui ont toujours cru en moi et m'ont accompagné tout au long de ces années d'études. À ma petite sœur, pour qui j'ai une admiration sans borne. Leur encouragement constant et leur confiance inébranlable m'ont donné la force de surmonter les moments difficiles.

Un remerciement tout particulier à ma copine, dont la patience, la compréhension et la douceur ont été des piliers essentiels durant la rédaction de cette thèse. Ton soutien indéfectible, même dans les moments de doute, m'a donné la motivation nécessaire pour arriver au bout de cette aventure.

Enfin, à mes amis, je ne pourrai jamais assez-vous remercier pour tous les moments qu'on a partagé. Je me sens extrêmement privilégié de vous avoir dans ma vie. Vous êtes les piliers sur lesquels je peux m'appuyer, les personnes sur qui je peux compter. Votre amitié a été un véritable moteur tout au long de ce parcours. Je me réjouis d'avance des aventures qui nous attendent dans l'avenir.

Table des matières

Remerciements	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction	1
Cadre réglementaire des dispositifs médicaux associés à un médicament	7
Chapitre I : Définition & classification	7
A. Le médicament	7
2. Approche Étatsunienne	8
3. Approche Européenne	9
4. Analyse comparative	10
B. Le dispositif médical	11
1. Approche Étatsunienne	11
a) Définition	11
b) Système de classification	13
2. Approche Européenne	14
a) Définition	14
b) Système de classification	15
3. Analyse comparative	17
C. Le produit combiné	17
1. Approche Étatsunienne	18
2. Approche Européenne	19
3. Analyse comparative	22
Chapitre II : Catégories de produits combinés	24
A. Produit combiné intégral ou à « entité unique »	24
1. En Europe	25
a) Produits intégraux considérés comme des médicaments	25
i . Dispositifs médicaux associés à une substance médicamenteuse	25
ii . Dispositifs médicaux conçus pour administrer un médicament	25
iii . Article 117 du règlement (UE) 2017/745	25
b) Produits intégraux considérés comme des dispositifs médicaux	26
2. Aux États-Unis	28

a) La règle du « mode d'action principal »	28
b) Demande de désignation (RFD)	29
c) Produits intégraux considérés comme des médicaments	31
d) Produits intégraux considérés comme des dispositifs médicaux	31
3. Exemples	32
B. Produit combiné non intégral	32
1. « Co-emballé »	33
2. Référencé ou à « à étiquetage croisé »	33
3. Exemples	33
Stratégie d'accès au marché	34
Chapitre I : Les acteurs	34
A. Europe	34
1. La commission Européenne	34
2. L'EMA	34
3. Les Organismes Notifiés	35
4. Le groupe de coordination des dispositifs médicaux	37
B. Les États-Unis	38
1. Le congrès	38
2. La FDA	38
3. L'Office des produits combinés	39
Chapitre II : Voies réglementaires	40
A. Combinaisons médicament/dispositif considérés comme des médicaments	40
1. Les procédures Européennes	40
2. Focus sur la procédure centralisée Européenne	41
a) Consultation de l'organisme notifié	42
i . Contenu du dossier pour un NBOp	43
i . Délai d'obtention d'un NBOp	44
b) Évaluation de l'EMA	44
i . Contenu du dossier eCTD	44
ii . Délai de la procédure	45
3. La procédure « new drug application » américaine	47
a) Contenu du Dossier	47
b) Délai de la procédure	48
B. Combinaisons médicament/dispositif considérés comme des dispositif médicaux	50
1. Le marquage CE européen	50
a) Obtention d'un avis scientifique	51
i . Contenu du dossier	51

ii . Délai de la procédure	53
b) Évaluation de la documentation technique par l'organisme notifié	54
i . Contenu du dossier	55
ii . Délai de la procédure	55
2. Les examens préalables à la commercialisation du CDRH	56
a) Notification préalable à la commercialisation (« 510(k) »)	56
i . Contenu du dossier	56
i . Délai de la procédure	57
b) Demande d'approbation préalable à la commercialisation (PMA)	57
i . Contenu du dossier	58
ii . Délai de la procédure	58
c) Certification de Novo	58
i . Contenu du dossier	59
ii . Délai de la procédure	60

Activité post-autorisation d'un produit combiné considéré comme un dispositif médical_ 62

Chapitre I : Surveillance après commercialisation 62

A. Mesure de surveillance	64
1. Système d'identification unique des dispositifs	64
2. Inspections	65
3. La définition d'un plan de surveillance	66
a) En Europe	66
b) Aux États-Unis	67
4. Les rapports périodiques de sécurité	68
B. Les activités de vigilance	69
1. Les rapports de sécurité spécifique des États-Unis	69
a) Rapport sur la sécurité d'un cas individuel	70
i . Les rapports initiaux	70
ii . Les rapports de suivi	72
b) Autres types de rapport	73
i . Le rapport d'alerte sur le terrain	73
ii . Le rapport de correction et de retrait	73
2. Les rapports prévus par le règlement (UE) 745/2017	74
a) Rapport sur les incidents graves et sur les mesures correctives de sécurité	74
b) Rapport de tendance	75

Chapitre II : Remboursement & publicité 77

A. Stratégies de tarification et de remboursement	77
1. Focus sur la France	77

2. Focus sur les USA	78
B. Publicité	81
1. Focus sur la France	82
a) Informations générales	82
b) Rôle et recommandations de l'ANSM	84
2. Focus sur les USA	84
a) Informations générales	84
b) Implication de la FDA	85
Conclusion	86
Bibliographie	88

Liste des figures

<i>Figure 1 : Organigramme pour déterminer le statut réglementaire des produits combinés(14)</i>	22
<i>Figure 2 : Algorithme d'assignation(22)</i>	29
<i>Figure 3 : Timeline d'une RFD(24)</i>	30
<i>Figure 4 : Organigramme des voies réglementaires(18)</i>	40
<i>Figure 5 : Partie du CTD impacté par la combinaison avec un dispositif médical(35)</i>	45
<i>Figure 6 : Sections du eCTD impacté (35)</i>	48
<i>Figure 7 : résumé des étapes d'une procédure d'évaluation de la conformité d'un DM combiné(38)</i>	51
<i>Figure 8 : Dossier ASMF(42)</i>	52
<i>Figure 9 : Organigramme des délais d'un avis scientifique(43)</i>	54
<i>Figure 10 : Organigramme certification De Novo (50)</i>	61
<i>Figure 11 : Arbre décisionnel pour les produits commercialisés comme des dispositifs médicaux(22)</i>	72
<i>Figure 12 : Processus de surveillance après-commercialisation (53)</i>	74
<i>Figure 13 : Contrôle de la publicité par l'ANSM(64)</i>	83

Liste des abréviations

- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANDA : Abbreviated New Drug Application
- AESA : Autorité européenne de sécurité des aliments
- CBER : Center for Biologics Evaluation and Research
- CDER : Center for Drug Evaluation and Research
- CDRH : Center for Devices and Radiological Health
- CAT : Committee for Advanced Therapies
- CFSAN : Center for Food Safety and Applied Nutrition
- CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
- CFR : Code of Federal Regulations
- COMP : Committee for Orphan Medicinal Products
- CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products
- CVM : Center for Veterinary Medicine
- CTP : Center for Tobacco Products
- DHHS : Department of Health and Human Services
- EEE : Espace économique européen
- EFPIA : Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques
- EMA : European Medicines Agency
- EUDAMED : The European Union Database on Medical Device
- FDA : Food and drug administration
- GMP : Good Manufacturing Practices
- GSPR : General Safety and Performance Requirements
- HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products
- ICH : International Conference of Harmonisation
- ICSR : Individual Case Safety Report
- LCD : Local Coverage Determinations
- MDR : Medical Device Regulation
- MOA : Mode of action
- NBOp : Notified Body Opinion
- NCD : National Coverage Determinations
- NDA : New drug application

- OCP : Office of Combination Products
- ON : Organisme notifié
- PDCO : Paediatric Committee
- PHS : Public Health Service
- PMOA : Primary mode of action
- PMA : Premarket approval
- PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
- RFD : Request for Designation
- UDI : Unique Device Identification
- UE : Union européenne

Introduction

Les dispositifs médicaux associés à un médicament sont communément appelés « produits combinés ». Les produits combinés intègrent deux ou plusieurs composants réglementés comme étant des produits médicaux distincts. Ces produits ont fait leur apparition dès les années 70, avec par exemple, les ciments osseux chargés d'antibiotiques, fabriqués à l'origine par Buchholz et Engelbrech. L'antibiotique présent dans le ciment permet de réduire le taux d'infection postopératoire dans le cas d'une pose de prothèse totale de la hanche par exemple.(1) Ici, la présence du médicament apporte une plus-value indéniable.

La technologie des pompes à insuline a également émergé à cette période. En 1974, le Biostator, la première pompe à insuline à boucle fermée contrôlée par ordinateur a été mise au point en se basant sur les travaux d'Arnold Kadish, créateur de la première pompe à insuline à circuit fermé. Le Biostator simule le fonctionnement normal du pancréas en analysant en permanence les niveaux de glucose dans le sang et en ajustant l'administration d'insuline en conséquence. Cependant, comme l'appareil de Kadish, le Biostator était volumineux et complexe, ce qui limitait son utilisation à des études de recherche à court terme.(2) Ce sont les années 90 qui ont marqué une nouvelle ère avec l'introduction de pompes plus petites et plus faciles à utiliser. Les progrès technologiques ont permis d'améliorer les mesures de sécurité, notamment avec des alarmes et des réglages automatiques de l'administration d'insuline. Dans cette exemple, c'est le dispositif qui apporte une plus-value à la substance médicamenteuse, puisqu'il participe à améliorer l'administration de l'insuline.

De manière générale, l'ensemble des produits combinés sont conçus pour améliorer l'efficacité des traitements et simplifier les procédures pour les patients.

Aujourd'hui, le développement de ces produits est en pleine expansion, en lien avec une forte demande de dispositifs d'administration de médicaments pour la gestion des maladies chroniques comme le diabète. De plus, les industriels se concentrent de plus en plus sur le lancement d'association dispositif/médicament pour maintenir leur position et renforcer leur présence sur le marché.

Plus précisément en 2020, le marché mondial des dispositifs médicaux associés à un médicament était évalué à 120 milliards USD et est destiné à atteindre 221 milliards USD d'ici 2028 avec un taux de croissance annuel de 7,3 %.(3)

En 2023, à lui seul, le marché américain représentait environ 40 % du marché mondial des dispositifs médicaux associé à un médicament pour une estimation à 46,71 milliards USD alors que la population cible n'est que de 331 millions de personnes. En termes de produits, les patchs transdermiques ont dominé le marché des États-Unis avec une part de 23 % en 2023.(4)

Dans l'Union Européenne, environ 20 % des produits de santé approuvés ces dernières années sont des produits combinés, avec un pic de 25 % en 2017. Les seringues préremplies sont les produits combinés les plus couramment approuvés. Le marché devrait croître annuellement de 9,7 % jusqu'en 2028 et devrait atteindre un peu plus de 6 milliards de dollars d'ici 2028, contre à peu près 3 milliards de dollars en 2020.(5) Le domaine thérapeutique de l'immunologie, rhumatologie, transplantation a le plus grand nombre de produits combinés, représentant 25 % des autorisations.

Cependant bien que ces produits puissent sembler de plus en plus incontournables, ils sont soumis à une lourdeur réglementaire et administrative du fait de leur caractère « combiné ». Il s'avère donc nécessaire de se concentrer sur les divergences notables entre l'Union Européenne (UE) et les États-Unis concernant les produits dits « combinés » et plus précisément lorsqu'un dispositif médical non de diagnostic in vitro est associé à un médicament.

Créé à la suite du Traité de Maastricht en 1993, l'Union Européenne est devenue un espace garantissant la libre circulation des biens, des services, des personnes et des capitaux sur tout son territoire. Ce traité est à l'origine d'un marché intérieur, aussi appelé marché unique reliant les 27 États membres de l'Union européenne, les 3 autres États membres de l'Espace économique européen (Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) et la Suisse, qui bénéficie d'un accès partiel par le biais d'accords bilatéraux.

Au sein d'un tel marché, des divergences significatives dans l'interprétation et la mise en œuvre des règles ont émergé. L'UE a donc rapidement eu besoin d'une harmonisation notamment en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux.

La création de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a donc été décidée en 1993 dans le cadre de la Directive 93/39/CEE, qui visait notamment à harmoniser la procédure d'autorisation de commercialisation des médicaments au sein de l'Union. L'harmonisation des réglementations de chaque état membre sous l'égide de la Directive 93/39/CEE puis de l'actuelle Directive 2001/83/CE ainsi que la mise en place de procédures européennes

communes a permis de réduire les coûts liés aux soumissions multiples et aux duplications des informations à fournir, permettant aux entreprises de concentrer leurs ressources sur l'innovation et le développement de nouveaux produits.

Si l'on s'intéresse plus précisément à la directive 2001/83/CE, elle instaure un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain dont l'objectif est de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments commercialisés dans l'Union européenne. Elle harmonise les dispositions nationales concernant la production, la mise sur le marché, la distribution, la pharmacovigilance. Parmi les principales exigences, elle impose l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant toute commercialisation et définit des normes strictes pour la fabrication et le contrôle des médicaments. La directive prévoit également des obligations en matière de suivi post-commercialisation pour assurer une surveillance continue des médicaments après leur introduction sur le marché.

La directive 2001/83/CE a été modifiée à plusieurs reprises pour s'adapter aux avancées scientifiques et aux besoins de la santé publique. A titre d'exemple, la directive 2004/27/CE a introduit des modifications visant à améliorer la transparence et l'harmonisation des procédures d'AMM au sein de l'UE, tandis que la directive 2010/84/UE a renforcé les exigences en matière de pharmacovigilance pour une meilleure détection et gestion des risques liés aux médicaments.

L'organisation de l'EMA est largement inspirée de celle de l'agence des États-Unis : la Food and Drug Administration (FDA). Le champ de responsabilité de la FDA est néanmoins beaucoup plus large. En plus d'encadrer les médicaments, il comprend les dispositifs médicaux, qui en Europe sont soumis à la réglementation du marquage CE, ainsi que la sécurité alimentaire, qui dans l'Union européenne est confiée à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA).

Concernant la réglementation des dispositifs médicaux (DM), l'Union Européenne adopte la directive 93/42/CEE visant à harmoniser les lois des États membres concernant les dispositifs médicaux. À travers cette directive, l'UE a établi de nouvelles « Exigences Essentielles » concernant la performance et la sécurité des DM et mis en place de nouvelles procédures de certification. Le respect des exigences fixées par cette directive est confirmé par l'apposition du marquage CE. Un concept alors nouveau pour le dispositif médical bien qu'existant pour des produits de consommation courante tels que les jouets ou les machines. Ce marquage réglementaire indique que le fabricant engage sa responsabilité sur la conformité à l'ensemble des exigences fixées par la législation de l'UE.

Cependant, cette directive souffrait d'un manque d'harmonisation effective, avec des applications variées et incohérentes entre les États membres, affectant ainsi la protection uniforme de la santé et de la sécurité des patients. De plus, elle n'était pas suffisamment adaptée aux progrès technologiques rapides et aux dispositifs médicaux de plus en plus complexes, notamment en ce qui concerne l'évaluation des risques et la surveillance post-commercialisation. L'absence de transparence dans les informations disponibles sur la sécurité et l'efficacité des dispositifs et le manque de traçabilité, notamment due à l'absence d'un système d'identification unique (UDI), compliquait la gestion des incidents et des rappels de produits. Enfin, la variabilité des critères appliqués par les ON pour l'évaluation de la conformité entraînait des disparités dans la qualité des dispositifs approuvés.

En réponse, le Règlement (UE) 2017/745 a été instauré en le 26 mai 2021 pour renforcer la régulation, améliorer la cohérence et la sécurité à travers l'UE, et mieux s'adapter aux innovations technologiques, garantissant ainsi une protection accrue pour les patients. Il est important de noter que les règlements, contrairement aux directives, sont directement transposés en droit national. Cela limite les interprétations subjectives de chaque État Membre, ce qui favorise la cohérence au sein de l'Union Européenne.

Pour établir la conformité des produits combinés, les États membres désignent ce qu'on appelle des Organismes Notifiés (ON). Ces entités réparties dans toute l'Europe jouent le rôle d'évaluateur et permettent de centraliser les procédures. En effet, une fois autorisé par un ON, un dispositif médical peut être commercialisé dans toute l'UE sans barrières supplémentaires.

Les états membres ont donc autorisé l'Union Européenne à posséder une compétence d'évaluation supranationale, en ce qui concernent le médicament et le dispositif médical, à travers l'EMA et les ON. C'est pourquoi il est intéressant de comparer ce territoire, qui s'est dirigé petit à petit vers une « centralisation » du pouvoir, à un territoire fédéralisé comme les États-Unis.

En effet, les États-Unis sont constitués de cinquante États fédérés et d'un gouvernement central. Chaque état dispose d'une pleine souveraineté dans de nombreux domaines : justice, éducation, transport, etc. Chacun des 50 États à son drapeau, son gouverneur, son congrès et son gouvernement. Les législations peuvent donc différer d'un état à un autre au même titre que les pays de l'UE. Néanmoins, les compétences en matière de régulation des produits de santé relèvent de la compétence du gouvernement central, à travers la FDA.

La FDA fait partie de la branche exécutive du gouvernement américain. Elle opère depuis 1979 dans le cadre du Département de la Santé Publique (PHS), lui-même intégré au Department of Health and Human Services (DHHS). La FDA doit garantir la protection du consommateur dans le cadre du commerce inter-étatique qui s'apparente au marché unique européen. Elle est notamment chargée de la protection et de la promotion de la santé publique par le contrôle et la supervision de la sécurité des aliments, des produits du tabac, des compléments alimentaires, des médicaments, des vaccins, des dispositifs médicaux, des produits biopharmaceutiques, des produits vétérinaires et des produits cosmétiques.

La FDA joue un rôle central dans la régulation de ces produits, assurant leur sécurité et leur efficacité avant qu'ils ne soient mis sur le marché. Son champ d'action beaucoup plus large que celui de l'EMA européen permet aux industriels de bénéficier d'un point de contact unifié. Cette organisation centralisée simplifie le traitement des questions et la revue des dossiers favorisant ainsi l'innovation.

Bien que l'organisation des institutions dans ces deux régions puisse présenter certaines similitudes, elles possèdent des divergences notables dans la façon d'encadrer les dispositifs médicaux associé à un médicament.

L'Europe notamment, manque d'une approche intégrée pour la procédure d'évaluation des dispositifs médicaux lorsqu'ils sont associés à un médicament. En effet, il n'existe pas à proprement parler de réglementation spécifique pour les produits combinés. De plus, les processus d'approbation font intervenir deux entités distinctes : l'EMA et les ON afin d'évaluer ce type de produit. La complexité de cette double régulation peut entraîner des défis importants pour les fabricants, notamment en termes de conformité et de documentation technique. Cette situation est exacerbée par une classification complexe, émanant de deux courants réglementaires aux philosophies antagonistes – le règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux d'une part, et la directive 2001/83/CE concernant les médicaments d'autre part.

En contraste, les États-Unis semblent s'être saisis du sujet des produits dits combinés bien plus en amont que l'Europe comme le démontre la création par la FDA du bureau des produits combinés (OCP). Créé le 24 décembre 2002, cet organisme assigne les produits combinés aux différents centres de produits médicaux de la FDA pour évaluation, aide à coordonner les examens et supervise les activités post-commercialisation des produits combinés pour aider à garantir leur sécurité et leur qualité afin de protéger les patients contre des défaillances.

La réglementation de ces produits est principalement gouvernée par le titre 21 du Code de régulation fédéral (CFR) Partie 3, 4 et 16. Le titre 21 CFR Partie 3 définit les procédures pour la classification et l'attribution des produits combinés à un centre principal. Le titre 21 CFR Partie 4 décrit les bonnes pratiques de fabrication (GMP) spécifiques aux produits combinés, intégrant des éléments de GMP pour les médicaments et les dispositifs médicaux. Le titre 21 CFR Partie 16 détaille les procédures d'audience pour les affaires concernant les produits combinés.

L'environnement réglementaire des produits combinés aux États-Unis est rigoureusement plus structuré qu'en Europe pour garantir que ces produits innovants, qui combinent plusieurs types de technologies médicales, répondent aux standards élevés de sécurité, d'efficacité et de qualité.

L'étude de ces réglementations a pour objectif d'identifier et de comparer les processus réglementaires de la FDA, de l'EMA et des ON pour autoriser la commercialisation des produits combinés puis d'analyser les différences et les similitudes dans les exigences de soumission et d'approbation. Enfin, il convient également d'évaluer les activités de post-commercialisation, à travers la surveillance, le remboursement et la publicité afin de comprendre l'impact du statut des produits combinés sur ces activités.

Cadre réglementaire des dispositifs médicaux associés à un médicament

Cette première partie examine les aspects réglementaires concernant les produits combinés en se focalisant d'abord sur les définitions des médicaments et des dispositifs médicaux (chapitre 1), avant d'aborder l'association de ces deux entités (chapitre 2).

Chapitre I : Définition & classification

Il n'est pas toujours aisé de comprendre la notion de produit combiné. Ils peuvent être considérés comme à la limite entre plusieurs familles, ils sont dits « borderline », ou produits frontières. Néanmoins, dans la majorité des cas on parle le plus souvent de l'association d'un dispositif médical avec un médicament.

En comprenant les définitions et leurs distinctions, nous pourrions mieux cerner les exigences réglementaires concernant les produits associant un dispositif médical à un médicament aux États-Unis ou en Europe.

A. Le médicament

En Europe et aux États-Unis, deux des plus grands marchés pharmaceutiques mondiaux, la définition du médicament présente des similitudes mais aussi des différences notables, reflétant des approches réglementaires distinctes.

2. Approche Étatsunienne

Aux États-Unis, la définition du médicament a été formalisée avec la promulgation de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) en 1938, à la suite de scandales sanitaires majeurs comme celui de l'élixir de sulfanilamide en 1937.(6)

Selon la section 201(g)(1) du “Federal Food, Drug, and Cosmetic Act” (FD&C Act):

« Le terme « médicament » désigne :

(A) les articles reconnus dans la pharmacopée officielle des États-Unis, la pharmacopée homéopathique officielle des États-Unis ou le formulaire national officiel, ou tout supplément à l'un d'entre eux ; et

(B) les articles destinés à être utilisés dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies chez l'homme ou d'autres animaux ;

(C) les articles (autres que les denrées alimentaires) destinés à modifier la structure ou une fonction quelconque du corps de l'homme ou d'autres animaux ; et `

(D) les articles destinés à être utilisés comme composants de tout article spécifié dans la clause (A), (B), ou (C).

Un aliment ou un complément alimentaire pour lequel une allégation, soumise aux sections 403(r)(1)(B) et 403(r)(3) ou aux sections 403(r)(1)(B) et 403(r)(5)(D), est faite conformément aux exigences de la section 403(r) n'est pas un médicament du seul fait que l'étiquette ou l'étiquetage contient une telle allégation. Un aliment, un ingrédient alimentaire ou un complément alimentaire pour lequel une déclaration véridique et non trompeuse est faite conformément à la section 403(r)(6) n'est pas un médicament au sens de la clause (C) uniquement parce que l'étiquette ou l'étiquetage contient une telle déclaration. »(7)

A travers cette définition, plusieurs notions essentielles ressortent :

- La référence aux pharmacopées et au Formulaire National qui garantit que les médicaments reconnus répondent à des normes de qualité, de pureté et de sécurité.
- L'utilisation prévue qui englobe une large gamme de produits utilisés pour diagnostiquer, traiter, atténuer ou prévenir les maladies, couvrant à la fois les médicaments traditionnels et les thérapies innovantes.
- L'effet thérapeutique attendu qui comprend les substances destinées à avoir un effet physiologique sur le corps, à savoir modifier la structure ou une fonction du corps.

Le paragraphe (C) permet d'augmenter la portée de la définition pour inclure tous produits qui modifient la structure ou la fonction du corps, indépendamment de son utilisation pour traiter ou prévenir une maladie. Cela signifie que même des produits qui ne sont pas directement thérapeutiques, peuvent être régulés comme des médicaments si leurs effets sur le corps sont significatifs.

Le paragraphe (D) incluant les composants des médicaments, ainsi la FDA peut assurer une surveillance rigoureuse non seulement des produits finis mais aussi de chaque ingrédient qui entre dans leur composition.

Enfin le dernier paragraphe encadre la notion de « l'utilisation prévue » puisque la section 403(r) couvre l'étiquetage des aliments et des compléments alimentaires, y compris les allégations de santé et les déclarations nutritionnelles. Elle établit les conditions sous lesquelles ces allégations peuvent être faites légalement. Ainsi les aliments et les compléments alimentaires peuvent faire l'objet d'allégations de santé spécifique sans être classés comme des médicaments, à condition que ces allégations soient conformes aux sections 403(r) de la FD&C Act. Cela permet une certaine flexibilité dans l'étiquetage des produits alimentaires tout en maintenant des standards rigoureux de vérité et de non-tromperie pour protéger les consommateurs.

3. Approche Européenne

La directive 65/65/CE du 26 janvier 1965 marque le début de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament. Elle a été complétée par la directive 2001/83/CE instituant le code communautaire du médicament à usage humain. La Directive 2001/83/CE, approuvée le 6 novembre 2001, marque une étape clé en donnant un socle commun aux législations nationales. Cette évolution reflète une volonté de protéger la santé publique tout en facilitant le commerce intracommunautaire des produits pharmaceutiques au sein du marché unique.

En Europe, la définition du médicament est présentée dans l'article 1er, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE.

« On entend par médicament :

a) toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou

b) toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques

en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical ; »(8)

La première partie de la définition se concentre sur la manière dont le produit est présenté, on parle communément de « médicament par présentation », c'est-à-dire toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives. Cela inclut les produits qui, même s'ils n'ont pas d'effets prouvés, sont commercialisés en tant que médicaments. Un produit présenté comme offrant une protection contre une maladie ou un état de santé défavorable pourrait induire les consommateurs en erreur.

La seconde partie se concentre sur l'effet réel du produit sur le corps humain, qu'il soit pharmacologique, immunologique, ou métabolique, ou qu'il soit utilisé pour des diagnostics médicaux. On parle ici de « médicament par fonction », cela permet de réguler des produits ayant des effets significatifs sur la santé, en tenant compte de toutes ses caractéristiques, notamment sa composition et ses propriétés pharmacologiques.

4. Analyse comparative

En résumé, si les définitions de la FDA et de l'Union Européenne couvrent largement les produits utilisés à des fins thérapeutiques, préventives ou diagnostiques, la définition de la FDA, via son passage sur la pharmacopée, comporte des références explicites à la composition chimique ou biologique de ce qui est considéré comme un médicament. L'UE explicite dans son règlement uniquement la notion de « substance » sans faire référence à la pharmacopée. De plus l'UE met plutôt l'accent sur les types d'actions exercées par les médicaments (fonction) et sur à la manière dont un produit est présenté au public (présentation).

La notion de médicament par fonction se rapproche grandement des deux notions américaines importantes vu précédemment puisqu'elle regroupe l'utilisation prévue (ex : modifier des fonctions physiologiques) et en fonction de l'effet thérapeutique attendu (ex : action pharmacologique).

Il est important de noter que la notion de "médicament par présentation" n'existe pas dans la définition américaine. La réglementation est centrée sur la notion de "claims" ou d'allégation de santé. En effet, les États-Unis ont fourni un cadre pour les allégations liés aux aliments et aux compléments alimentaires à travers certaines dispositions de la section 403(r) FD&C Act.

Ces dispositions encadrent les allégations faites entre un produit alimentaire et une maladie ou une condition de santé. Si ces déclarations sont véridiques, non trompeuses, et faites conformément aux réglementations, alors un produit alimentaire n'est pas classé comme un médicament. A l'inverse, toute allégation qui sort de ce cadre transforme automatiquement le produit en médicament. Cela permet aux fabricants de communiquer certains bénéfices pour la santé de leurs produits sans être soumis à la réglementation stricte des médicaments.

A l'inverse, en Europe, dès qu'il y a le moindre doute concernant un produit présenté comme possédant une action curative ou préventive à l'égard d'une maladie, celui-ci est automatiquement reclassé comme étant un médicament. En effet, à travers l'article 2, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE se dote d'une clause supplémentaire permettant d'encadrer les produits dits « frontières » pour éviter toute confusion.

« En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un « médicament » et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent. »(8)

B. Le dispositif médical

En Europe, la régulation des dispositifs médicaux est principalement régie par le Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, également connu sous le nom de Medical Device Regulation (MDR). Ce règlement a remplacé les anciennes directives 93/42/CEE et 90/385/CEE.

Aux Etats-Unis, la régulation des dispositifs médicaux, au même titre que les médicaments, est assurée par la FDA en vertu du Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act).

1. Approche Étasunienne

a) Définition

Selon la Section 201(h) du "Federal Food, Drug, and Cosmetic Act" (FD&C Act) :

« Le terme « dispositif » (sauf lorsqu'il est utilisé dans le paragraphe (n) de cette section et dans les sections 301(i), 403(f), 502(c), et 602(c)) signifie :

Un instrument, un appareil, un outil, une machine, un mécanisme, un implant, un réactif in vitro, ou tout autre article similaire ou apparenté, y compris tout composant, partie ou accessoire, qui est,

(A) reconnu dans le National Formulary officiel, ou la United States Pharmacopeia, ou tout supplément à ces derniers,

(B) destiné à être utilisé dans le diagnostic de maladies ou d'autres conditions, ou dans la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention de maladies, chez l'homme ou d'autres animaux, ou

(C) destiné à affecter la structure ou toute fonction du corps de l'homme ou d'autres animaux, et qui n'atteint pas ses objectifs principaux par une action chimique dans ou sur le corps de l'homme ou d'autres animaux et qui ne nécessite pas d'être métabolisée pour atteindre ses objectifs principaux.

Le terme « dispositif » n'inclut pas les fonctions logicielles exclues en vertu de l'article 520(o). » (7)

Cette définition présente des similitudes avec la définition du médicament tout en étant beaucoup plus restrictive afin d'éviter les chevauchements.

Premièrement, le type de produit est clairement précisé et semble moins vague que le terme « article ». Le dispositif médical est forcément un instrument, un appareil, un outil, une machine, un mécanisme, un implant, un réactif in vitro, ou tout autre article similaire ou apparenté, y compris tout composant, partie ou accessoire.

Deuxièmement, l'utilisation prévue (B) est identique à celle du médicament cependant l'action principale attendue (C) ne doit pas être réalisée par une action chimique ou par métabolisation dans l'organisme mais plutôt, sous-entendu, par tout autre moyen, tels que des effets physiques.

Toutefois l'introduction du terme « objectifs principaux » peut laisser supposer que le dispositif peut avoir des objectifs « secondaires ». Cela peut laisser la porte ouverte à ce que les dispositifs puissent fonctionner en conjonction avec des mécanismes pharmacologiques par exemple.

b) Système de classification

La FDA classe les dispositifs médicaux en trois catégories (classe I, II ou III) en fonction des risques qu'ils présentent et des contrôles réglementaires nécessaires pour garantir raisonnablement leur sécurité et leur efficacité. Les dispositifs de classe I présentent généralement le risque le plus faible pour le patient et/ou l'utilisateur, tandis que les dispositifs de classe III présentent le risque le plus élevé.(9)

Cependant, une des principales divergences vis-à-vis de l'Union Européenne est l'absence de règles spécifiques de classification. Pour déterminer la classification d'un dispositif médical, la FDA utilise le titre 21 du CFR, en particulier les parties 862 à 892.(10) Cela fonctionne comme un grand registre où sont répertoriés chaque type de dispositif selon leur description générique et leur usage prévu. Les fabricants peuvent aussi consulter les bases de données des autorisations de mise sur le marché pour connaître l'avis de la FDA concernant certains produits et ainsi identifier la classification applicable à leur dispositif.

Les nouveaux dispositifs médicaux qui n'ont jamais été évalués par la FDA sont automatiquement classés en classe III jusqu'à ce qu'ils soient reclassifiés via le processus de novo.

Le système de régulation des dispositifs médicaux par la FDA comprend plusieurs niveaux de preuve à apporter pour assurer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux.

- Contrôles généraux : Sauf dérogation contraire, ces dispositions s'appliquent à tous les dispositifs, quel que soit leur statut de classification.
- Contrôles spéciaux : applicables uniquement aux dispositifs de classe II en plus des contrôles généraux.
- Approbation préalable à la mise sur le marché : applicable aux dispositifs de classe III en raison du risque élevé qu'ils présentent en plus des contrôles généraux. Le processus PMA exige des preuves cliniques rigoureuses pour démontrer la sécurité et l'efficacité du dispositif avant qu'il ne soit approuvé pour la commercialisation.

Classe I : Risque Faible

Exemples : Stéthoscopes, bandages, gants médicaux.

Contrôles généraux : Les dispositifs de classe I sont soumis aux contrôles généraux, qui incluent les GMP, l'étiquetage approprié, et les exigences d'enregistrement. La plupart des dispositifs de classe I sont exemptés de la notification préalable à la mise sur le marché

(510(k)), ce qui signifie qu'ils peuvent être commercialisés sans l'approbation préalable de la FDA.

Classe II : Risque Modéré

Exemples : Thermomètres cliniques, aiguilles hypodermiques, pompes à perfusion.

Contrôles généraux et spéciaux : En plus des contrôles généraux, les dispositifs de classe II doivent satisfaire à des contrôles spéciaux, qui peuvent inclure des normes de performance spécifiques, des exigences de surveillance post-commercialisation, et des guides pour les utilisateurs. La plupart des dispositifs de classe II nécessitent une notification 510(k), prouvant qu'ils sont substantiellement équivalents à un dispositif déjà légalement commercialisé (FDA).

Classe III : Risque Élevé

Exemples : Stimulateurs cardiaques, implants mammaires, valves cardiaques.

Approbation préalable à la commercialisation (PMA) : Les dispositifs de classe III nécessitent une PMA en raison du risque élevé qu'ils présentent. Le processus PMA exige des preuves cliniques rigoureuses pour démontrer la sécurité et l'efficacité du dispositif avant qu'il ne soit approuvé pour la commercialisation.

2. Approche Européenne

a) Définition

Selon l'article 2 (1) du règlement (UE) 2017/745, on appelle « dispositif médical » :

« Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

(A) diagnostic, prévention, surveillance, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,

(B) diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,

(C) investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,

(D) communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »(11)

La définition européenne semble calquée sur la définition de la FDA. Le « squelette » de cette définition est organisé de la même façon à ceci près que « l'utilisation prévue » énumérée dans les tirets (A), (B), (C), (D), est bien mieux identifiée/listée. De plus, cette définition inclut un large éventail de produits allant des instruments simples, comme les bandages, aux dispositifs complexes comme les implants et les logiciels médicaux. L'inclusion explicite des logiciels destinés à des fins diagnostiques et thérapeutiques reflète la reconnaissance croissante de l'importance des technologies numériques en médecine.

Enfin, cette définition vient introduire un nouveau principe concernant « l'action principale » en excluant les actions définies dans la définition du médicament. Les dispositifs médicaux n'exercent donc pas leur action principale par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques. Néanmoins, leur fonction peut être assistée par de tels moyens. Cela ouvre donc la possibilité à ce qu'un dispositif puisse être assisté dans la réalisation de sa principale action prévue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métabolique. On le verra par la suite, mais celui-ci commence à introduire l'idée de produit combiné. Dans ce cas précis, il s'agit de la notion où un dispositif médical incorpore, en tant que partie intégrante, une substance médicamenteuse accessoire.

b) Système de classification

Le système de classification des dispositifs médicaux dans l'Union Européenne est établi par le Règlement (UE) 2017/745. Elle est essentielle car elle détermine le niveau de contrôle réglementaire requis avant qu'un dispositif puisse être mis sur le marché.

Cette approche utilise un ensemble de critères qui peuvent être combinés de différentes manières afin de déterminer la classification du produit :

- La durée du contact avec le corps,
- Le degré d'invasivité,
- L'effet local par rapport à l'effet systémique,
- La toxicité potentielle,

- La partie du corps affectée par l'utilisation du dispositif
- Le fait que le dispositif dépende d'une source d'énergie.

Le MDR comprend 22 règles spécifiques de classification dans son Annexe VIII, chacune attribuant un niveau de risque aux DM auxquels elles s'appliquent. Ces règles qui sont réparties en quatre sections principales :

- Dispositifs non invasifs : Règles 1-4.
- Dispositifs invasifs : Règles 5-8.
- Dispositifs actifs : Règles 9-13.
- Règles spéciales : Règles 14-22 couvrant des dispositifs particuliers tels que les nanomatériaux, les dispositifs contraceptifs, les dispositifs de diagnostic radiologique et les produits combinés.

Si plusieurs règles s'appliquent à un dispositif alors la caractéristique qui entre dans la classe la plus élevée détermine la classe pour le dispositif dans son ensemble.

Classe I : Risque Faible

Exemples : Pansements, instruments chirurgicaux réutilisables, stéthoscopes.

Sous-classes :

- Classe Is : Dispositifs fournis stériles.
- Classe Im : Dispositifs avec fonction de mesure.
- Classe Ir : Instruments chirurgicaux réutilisables.

Auto-certification : Dans de nombreux cas, les fabricants peuvent s'autocertifier sans l'intervention d'un organisme notifié, sauf pour les sous-classes mentionnées qui nécessitent une évaluation par un organisme notifié.

Classe IIa : Risque Faible à Modéré

Exemples : Cathéters, appareils auditifs, lentilles de contact à court terme.

Évaluation par un organisme notifié : Nécessite une déclaration de conformité après une évaluation par un organisme notifié.

Classe IIb : Risque Modéré à Élevé

Exemples : Incubateurs, pompes à insuline, lentilles de contact à long terme.

Évaluation par un organisme notifié : Ces dispositifs nécessitent une évaluation plus rigoureuse et continue de la part d'un organisme notifié avant la mise sur le marché.

Classe III : Risque Élevé

Exemples : Stimulateurs cardiaques, valves cardiaques prothétiques, implants mammaires.

Évaluation la plus stricte : Ces dispositifs sont soumis aux exigences les plus strictes, incluant des évaluations cliniques approfondies et une surveillance renforcée après la mise sur le marché

3. Analyse comparative

L'action principale attendue semble être la notion la plus essentielle décrite dans les définitions. Elle permet à chacune des définitions d'exclure tout ce qui pourrait s'apparenter à un médicament. Cette approche a permis de supprimer, dans la mesure du possible, tout chevauchement entre les deux catégories, car l'action principale attendue d'un dispositif médical est assurée par des moyens différents du médicament, généralement mécaniques/physiques.

Une différence notable est que l'UE étend la portée de la définition pour inclure la compensation d'un handicap, la modification de l'anatomie, la fourniture d'informations in vitro, et inclut spécifiquement les logiciels nécessaires à l'usage médical. La définition européenne est donc plus détaillée et inclusive, englobant une gamme plus large de produit.

Néanmoins, bien que la définition américaine ne mentionne pas explicitement les logiciels, la FDA a clarifié, à travers des directives et des lignes directrices se basant sur les travaux de l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF), que les logiciels peuvent être considérés comme des dispositifs médicaux s'ils remplissent les critères définis, notamment en ce qui concerne leur utilisation prévue.(12)

Concernant les systèmes de classification, l'approche est relativement similaire entre les deux régions. Les dispositifs sont classés en fonction du risque pour l'utilisateur. L'UE utilise quatre classes tandis que la FDA en utilise trois bien que ces catégories soient relativement comparables. Toutefois la distinction entre classe IIa et IIb en Europe permet une gradation plus précise du risque et des exigences réglementaires alors que les États-Unis ne segmente pas la classe II.

C. Le produit combiné

En Europe, les produits combinés peuvent être régis par plusieurs réglementations différentes, le Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux et la Directive 2001/83/CE.

À l'inverse, aux États-Unis, les produits combinés sont régis par la Food and Drug Administration (FDA) sous le cadre législatif de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act).

1. Approche Étasunienne

La définition de produit combiné apparaît au sein du Code de la régulation fédéral (CFR). Ce terme décrit notamment les associations de médicaments et de dispositifs médicaux et/ou d'un produit biologique :

CFR Titre 21, Chapitre I, Sous-chapitre A, Partie 3.2

« *Les produits combinés comprennent :*

(1) Un produit composé d'au moins deux composants réglementés, c'est-à-dire un médicament/un dispositif, un produit biologique/un dispositif, un médicament/un produit biologique ou un médicament/un dispositif/un produit biologique, qui sont combinés ou mélangés physiquement, chimiquement ou d'une autre manière et produits en tant qu'entité unique.

(2) Deux ou plusieurs produits distincts conditionnés ensemble dans un emballage unique ou en tant qu'unité et comprenant des médicaments et des dispositifs, des dispositifs et des produits biologiques, ou des produits biologiques et des médicaments

*(3) Un médicament, un dispositif ou un produit biologique emballé séparément qui, selon son plan d'investigation ou l'étiquetage proposé, est destiné à être utilisé uniquement avec un médicament, un dispositif ou un produit biologique spécifié individuellement et approuvé, lorsque les deux sont nécessaires pour atteindre l'utilisation, l'indication ou l'effet prévu et lorsque, après l'approbation du produit proposé, l'étiquetage du produit approuvé devrait être modifié, par exemple pour refléter un changement dans l'utilisation prévue, la forme posologique, le dosage, la voie d'administration ou un changement important dans la dose ;
ou*

(4) Tout médicament expérimental, dispositif ou produit biologique emballé séparément qui, selon l'étiquetage proposé, doit être utilisé uniquement avec un autre médicament expérimental, dispositif ou produit biologique spécifié individuellement, lorsque les deux sont nécessaires pour atteindre l'utilisation, l'indication ou l'effet prévu.

Cette définition est assez simple et aborde plusieurs points. Le premier paragraphe introduit quatre grands types de produits combinés :

- Association d'un médicament et d'un dispositif médical
- Association d'un médicament et d'un produit biologique
- Association d'un dispositif médical et d'un produit biologique
- Enfin, l'association des trois produits en même temps

Le cadre réglementaire de cette définition couvre une gamme de produit assez large qui ne comprend pas juste l'association d'un dispositif à un médicament.

Ensuite, l'ensemble des paragraphes introduisent 3 grandes classifications de produits :

- Le produit combiné est fabriqué en tant qu'entité unique (physiquement, chimiquement ou autrement). On parle d'un produit dit intégral.
Ex : un stylo à insuline, stent à élution médicamenteuse
- Le produit combiné est composé de produits distincts conditionnés ensemble dans un emballage unique. On parle d'un produit dit co-emballé.
Ex : Flacon de médicament ou de vaccin emballé avec un dispositif d'administration
- Le produit combiné est composé de produits distincts emballés séparément, mais destinés à être utilisés uniquement en association. On parle d'un produit dit référencé.
Ex : Médicament photosensibilisant à utiliser avec une IRM

Dans le cas des produits co-emballés ou référencés, les composants de ce produit sont mis sur le marché séparément, et à ce titre, même s'ils sont utilisés conjointement, ils devront chacun répondre à leurs exigences réglementaires respectives.

2. Approche Européenne

Comme évoqué précédemment le droit de l'UE lui n'inclut pas officiellement le terme « produit combiné ». Il est prévu dans plusieurs réglementations, mais jamais expressément définit.

L'article 2 du règlement EG 1394/2007 (médicaments pour les thérapies nouvelles), tente tout de même une première approche et, définit le terme « médicament combiné de thérapie innovante » comme devant :

« Incorporer comme partie intégrante un ou plusieurs dispositifs médicaux, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs »(13)

Néanmoins malgré cette amorce, ni le règlement (UE) 2017/745 ni la directive 2001/83/CE relative aux médicaments n'utilisent le terme « produit combiné » ou un terme similaire.

Nous allons voir que l'UE fixe toutefois des spécifications pour les produits qui seraient une combinaison d'un médicament et d'un dispositif médical à travers l'article 1 alinéa (8) et 1 (9) du Règlement (UE) 2017/745 :

Article 1 (8) du Règlement (UE) 2017/745 :

« Tout dispositif qui, lors de sa mise sur le marché ou de sa mise en service, incorpore comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, serait considérée comme un médicament au sens de l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE, notamment un médicament dérivé du sang ou du plasma humains au sens de l'article 1er, point 10), de ladite directive, dont l'action est accessoire à celle du dispositif, est évalué et autorisé conformément au présent règlement.

En revanche, si l'action de cette substance est essentielle et non accessoire à celle du dispositif, le produit intégral est régi par la directive 2001/83/CE ou par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, selon le cas. Dans ce cas, les exigences générales en matière de sécurité et de performances établies à l'annexe I du présent règlement s'appliquent pour ce qui est de la sécurité et des performances de la partie qui constitue le dispositif. »

Ce premier alinéa de l'article permet d'introduire l'idée d'une association entre un dispositif et une substance médicamenteuse. Au sein de cette association, le produit combiné est fabriqué en tant qu'entité intégrale. Le produit est constitué d'au moins deux éléments constitutifs, dont l'un est un dispositif et l'autre une substance médicamenteuse, qui sont combinés (par exemple physiquement, chimiquement) de telle manière qu'ils forment une seule entité lorsqu'ils sont mis sur le marché.(14)

L'action de la substance médicamenteuse peut être principale ou accessoire. C'est ce critère qui définira le statut réglementaire des produits associant une substance médicamenteuse et un dispositif médical :

- Si l'action principale prévue du produit intégral est réalisée par la substance, le produit entier est réglementé en tant que médicament au titre de la directive (2001/83/CE) + Annexe I du Règlement UE 2017/745.

Ex : Médicament doté d'un capteur intégré, lorsque le capteur est un dispositif médical et que son action est accessoire par rapport au médicament.

- Si l'action principale prévue est réalisée par le dispositif médical, l'ensemble du produit est réglementé par le Règlement (UE) 2017/745 en tant que dispositif médical

incorporant un médicament dont l'action est accessoire. + une partie de l'annexe I de la directive (2001/83/CE)

Ex : stent à élution médicamenteuse, cathéters enduits d'héparine ou d'un agent antibiotique

Article 1 (9) du Règlement (UE) 2017/745 :

« Tout dispositif qui est destiné à l'administration d'un médicament au sens de l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE, est régi par le présent règlement, sans préjudice des dispositions de ladite directive et du règlement (CE) no 726/2004 pour ce qui concerne le médicament.

En revanche, si le dispositif destiné à l'administration d'un médicament et le médicament sont mis sur le marché de telle sorte qu'ils forment un produit intégral unique qui est destiné à être exclusivement utilisé dans l'association donnée et qui n'est pas réutilisable, ce produit intégral unique est régi par la directive 2001/83/CE ou par le règlement (CE) no 726/2004, selon le cas. Dans ce cas, les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du présent règlement s'appliquent pour ce qui est de la sécurité et des performances de la partie du produit intégral unique qui constitue le dispositif. »

Ce deuxième alinéa permet d'aller plus loin dans la caractérisation de ce qu'est la combinaison d'un médicament et d'un dispositif médical. Il permet notamment d'englober les dispositifs destinés à l'administration d'un médicament.

Le premier paragraphe définit un type de dispositif qui ne forme par une combinaison intégrale avec le médicament. Dans cette catégorie nous allons retrouver notamment les produits :

- Soit co-emballée avec le médicament,
Ex : Inhalateur co-emballé avec une cartouche de médicament
- Soit dans un emballage séparé autrement dit « référencé ». Dans ce dernier cas, la notice du médicament comportera une référence au dispositif médical à utiliser, car celui-ci est indispensable pour son administration.
Ex : Pompes d'administration de médicaments

Les composants de ces produits sont mis sur le marché séparément, et à ce titre, même s'ils sont utilisés conjointement, ils devront chacun répondre à leurs exigences réglementaires respectives.

Le deuxième paragraphe, quant à lui, introduit là aussi la notion d'entité intégrale mais dans le cas où le produit combiné est destiné à l'administration d'un médicament. Si le dispositif et le médicament forment un produit intégral unique non réutilisable (comme les seringues préremplies de vaccins), ce produit est régi par la directive 2001/83/CE ou le règlement (CE) n° 726/2004. Cette disposition évite une double régulation et simplifie le processus réglementaire pour les fabricants.

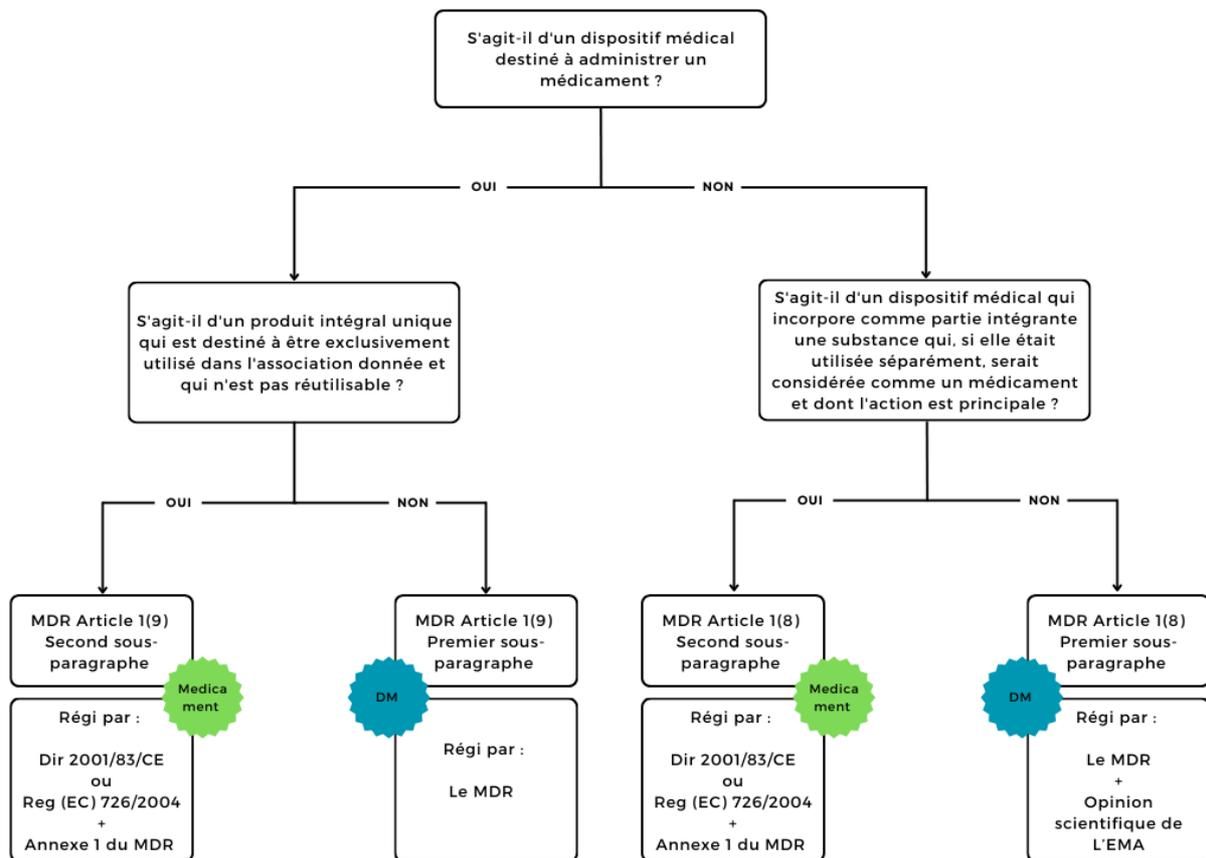


Figure 1 : Organigramme pour déterminer le statut réglementaire des produits combinés(14)

3. Analyse comparative

A travers ces deux articles, l'UE montre qu'elle a pleinement conscience du principe des « produits combinés », même si elle ne les aborde pas à travers une définition précise. Le cadre réglementaire semble tout de même plus restrictif car il ne concerne qu'un seul type d'association de produit : l'association d'un médicament et d'un dispositif médical

Le terme « produit combiné », contrairement à la réglementation européenne, est bien défini par la réglementation des États-Unis. De plus, lorsque la classification de ces produits n'est

pas claire ou est contestée, l'OCP de la FDA, possède la compétence pour classer les produits combinés et les attribuer à un centre de la FDA pour évaluation en vue de la commercialisation.

Par conséquent, le processus réglementaire pour mettre un produit combiné sur le marché peut sembler moins complexe aux États-Unis.

On distingue, dans les deux régions, trois grandes classifications de produits combinés :

- Le Produit dit intégral
- Le produit dit co-emballé.
- Le produit dit référencé.

Cependant, au sein des produits dits « intégraux », l'UE fait une distinction entre le dispositif servant à l'administration d'un médicament et les dispositifs incorporant une substance médicamenteuse.

Enfin, elle ne caractérise pas vraiment ce qu'est, au sens littéral, un produit combiné mais elle définit plutôt sous qu'elle réglementation doit être étudié l'association d'un dispositif médical avec une substance médicamenteuse/médicament. Les produits combinés de l'UE sont donc réglementés soit comme un médicament, soit comme un dispositif médical, le mode d'action principal régissant la voie réglementaire.

Cependant, il n'y a pas de point de contact unifié comme aux États-Unis. Une agence tel que l'OCP n'existe pas en Europe. Les agences impliquées dans ces évaluations comprennent l'EMA ou les autorités nationales compétentes pour la partie médicament et les organismes notifiés pour la partie dispositif.

Chapitre II : Catégories de produits combinés

C'est au fabricant qu'il incombe de déterminer la catégorie de son produit. Savoir dans quelle famille se situe un produit combiné permet avant tout de connaître la voie réglementaire par laquelle il sera évalué.

En Europe d'après l'article 1.6 (b) du Règlement (UE) 2017/745 :

« Pour décider si un produit relève de la directive 2001/83/CE ou du présent règlement, il est tenu compte tout particulièrement du mode d'action principal du produit »(11)

L'action principale prévue doit être décrite par le fabricant, mais il n'est pas possible de placer le produit combiné dans l'une ou l'autre catégorie réglementaire (médicament ou dispositif médical) en contradiction avec les données scientifiques actuelles et l'état de l'art.

Il est intéressant de noter que le terme « mode d'action » est utilisé à la fois aux États-Unis et dans l'UE, cependant sa définition n'est fournie que dans code de régulation fédéral américain, qui stipule que c'est « *le moyen par lequel un produit atteint un effet ou une action thérapeutique prévu* ». (15)

Aux États-Unis, grâce à l'Office des produits combinés le fabricant est bien mieux accompagné pour réaliser la catégorisation de son produit. L'OCP sert de point contact pour les problèmes de classification et d'affectation des produits médicaux pour les industriels mais aussi pour les agents de la FDA en cas de doute. Elle coordonne aussi l'attribution à un centre spécifique de la FDA qui aura la compétence principale pour évaluer le produit avant la commercialisation. Il existe 3 centres :

- CDER, centre de réglementation des médicaments à usage humain.
- CBER, centre de réglementation des produits biologiques.
- CDRH, centre pour les dispositifs et la santé radiologique.

Cette attribution doit être basée sur une détermination du mode d'action principal du produit combiné.

A. Produit combiné intégral ou à « entité unique »

De manière générale, lorsqu'il s'agit de décider du statut réglementaire des dispositifs médicaux associés à un médicament, la première étape consiste à déterminer si le produit

considéré est un produit intégral. Dans un deuxième temps, il convient de déterminer le composant ayant une action principale au sein du produit combiné.

Comme on l'a vu dans la partie définition, l'UE possède une disposition supplémentaire pour les produits servant spécifiquement à l'administration d'un médicament à travers le 2nd paragraphe de l'article 1 alinéa 9 du règlement (UE) 2017/745.

Enfin, que ce soit dans l'UE ou aux États-Unis, les produits combinés intégraux correspondent à l'association d'un médicament avec un ou plusieurs dispositifs médicaux. Ces derniers sont associés avec le médicament afin de former une seule entité unique. Une utilisation simultanée des deux composants est requise. Selon la configuration définie, plusieurs cas sont envisageables.

1. En Europe

a) Produits intégraux considérés comme des médicaments

Ces types de produits seront soumis à la directive 2001/83/CE ou le règlement (CE) n° 726/2004 et le fabricant devra procéder à une demande d'AMM pour mettre son produit sur le marché. Le dossier d'AMM devra être étoffé et inclure les exigences générales de sécurité et de performance (GSPR) énoncées dans l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 qui s'appliqueront à la partie dispositif médical.

i . Dispositifs médicaux associés à une substance médicamenteuse

L'action de substance médicamenteuse est principale et non secondaire par rapport à la partie dispositif médical, tel que prévu au deuxième paragraphe du premier article, alinéa 8, du règlement (UE) 2017/745.(16) (17)

ii . Dispositifs médicaux conçus pour administrer un médicament

La partie dispositif médical servant à administrer le médicament est indissociable et non réutilisable au sens du second paragraphe du premier article, alinéa 9 du règlement (UE) 2017/745. Dans ce cas, la partie médicament détient toujours une action principale. (16) (17)

iii . Article 117 du règlement (UE) 2017/745

En Europe, l'article 117 vient modifier l'annexe I de la directive 2001/83/CE, section 3.2 point 12.

« Lorsque, en application de l'article 1er, paragraphe 8, deuxième alinéa, ou de l'article 1er, paragraphe 9, deuxième alinéa, du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil, un produit est régi par la présente directive, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contient, si ces données sont disponibles, les résultats de l'évaluation de la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, contenus dans la déclaration de conformité UE du fabricant ou dans le certificat délivré par un organisme notifié autorisant le fabricant à apposer le marquage CE sur le dispositif médical.

Lorsque le dossier ne contient pas les résultats de l'évaluation de la conformité visés au premier alinéa et que l'évaluation de la conformité du dispositif, s'il est utilisé séparément, requiert l'intervention d'un organisme notifié en vertu du règlement (UE) 2017/745, l'autorité exige du demandeur qu'il fournisse un avis sur la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, émis par un organisme notifié désigné conformément audit règlement pour le type de dispositif en question ». (11)

L'article 117 s'applique donc uniquement aux produits intégraux considérés comme des médicaments.

- Si la partie du dispositif porte un marquage CE, le dossier d'autorisation de mise sur le marché doit inclure une déclaration de conformité (DM de classe I) ou, le cas échéant, un certificat UE (Classe IIa et plus) délivré par un organisme notifié désigné pour le type de partie de dispositif en question.
- Si cette documentation susmentionnée n'est pas disponible, que la partie dispositif du produit n'a jamais été commercialisée par exemple, l'ON doit fournir un avis (NBOP) sur la conformité du dispositif médical concernant les GSPR (Annexe I du règlement UE 2017/745).

D'après la « Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device »(17) l'article 117 ne s'applique pas aux médicaments combinés de thérapie innovante tels que définis à l'article 2, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) n° 1394/2007.

b) Produits intégraux considérés comme des dispositifs médicaux

Dans le cadre de la procédure d'évaluation de la conformité par un organisme notifié, ces produits nécessitent une consultation d'une autorité compétente en matière de médicaments

(autorité nationale compétente ou EMA), afin d'obtenir un avis scientifique obligatoire. Ce processus de consultation doit être pris en compte lors de la planification du marquage CE de ces produits.(18)

L'action de substance médicamenteuse est accessoire par rapport à la partie dispositif médical, tel que prévu au deuxième paragraphe du premier article, alinéa 8, du règlement (UE) 2017/745.(17,19) Ce type de produit sera soumis au règlement (UE) 2017/745 et relèvera automatiquement de la classe III.

D'après les règles de classification définie dans l'annexe VIII du règlement, la règle 14 indique que :

« Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1^{er}, point 2, de la directive 2001/83/CE, y compris un médicament dérivé du sang ou du plasma humain tel que défini à l'article 1^{er}, point 10, de ladite directive, et dont l'action est accessoire à celle des dispositifs, relèvent de la classe III. »(11)

Par conséquent, même si leur caractère invasif ou leur durée d'utilisation ne les qualifient pas comme tel, l'incorporation d'une substance médicamenteuse dans un dispositif le place dans la classe de risque la plus élevée possible et, par conséquent, une procédure d'évaluation de la conformité plus complète sera nécessaire pour le rendre disponible sur le marché et/ou sa mise en service. (19)

Un avis scientifique d'une autorité compétente concernant la qualité, la sécurité et l'utilité de la substance, y compris le bénéfice ou le risque de son incorporation dans le dispositif est nécessaire. Cette exigence s'applique à tous les dispositifs qui incorporent une substance médicamenteuse, que cette substance exerce ou non son action sur le corps humain.(20)

Bien que ce type de produit soit considéré comme un dispositif médical, si l'autorité compétente émet un avis scientifique défavorable concernant la substance, l'organisme notifié ne pourra pas délivrer le certificat UE même si le DM satisfait à toutes les exigences fixées par le Règlement (UE) 2017/745

2. Aux États-Unis

a) La règle du « mode d'action principal »

Comme les produits combinés aux États-Unis sont « constitués de plus d'un type d'article réglementé (produit biologique, dispositif ou médicament) et que chaque partie constitutive contribue à un mode d'action »(15), la FDA a dû modifier la réglementation sur les produits combinés afin de définir le « mode d'action » (MOA) et le « mode d'action principal » (PMOA).

En 2005, elle émet donc une « règle finale »(21) ayant pour but de simplifier le processus de désignation pour les fabricants et améliorer la transparence, la prévisibilité et la cohérence de l'attribution des produits combinés par l'agence. Par cette règle, elle vient préciser notamment le principe de mode d'action principale :

« C'est le mode d'action unique d'une association de produits qui fournit l'action thérapeutique la plus importante de l'association de produits. L'action thérapeutique la plus importante est le mode d'action qui devrait contribuer le plus aux effets thérapeutiques globaux prévus du produit combiné. »(15)

En plus de cette définition, la règle finale établit un « algorithme d'assignation » que les fabricants doivent utiliser afin d'assigner les produits combinés à un des trois centres de la FDA. Lorsqu'il n'est pas possible de déterminer, avec une certitude raisonnable, quel mode d'action est le principal le fabricant doit suivre le raisonnement suivant :

1. Est-ce qu'un centre de la FDA réglemente déjà des produits combinés posant des questions similaires de sécurité et d'efficacité par rapport au produit impossible à déterminer ?
2. S'il n'y a pas d'autres produits combinés qui posent des questions similaires de sécurité et d'efficacité, alors le produit combiné sera attribué à un centre qui possède le plus d'expertise en ce qui concerne les questions de sécurité et d'efficacité les plus importantes posées par le produit combiné.

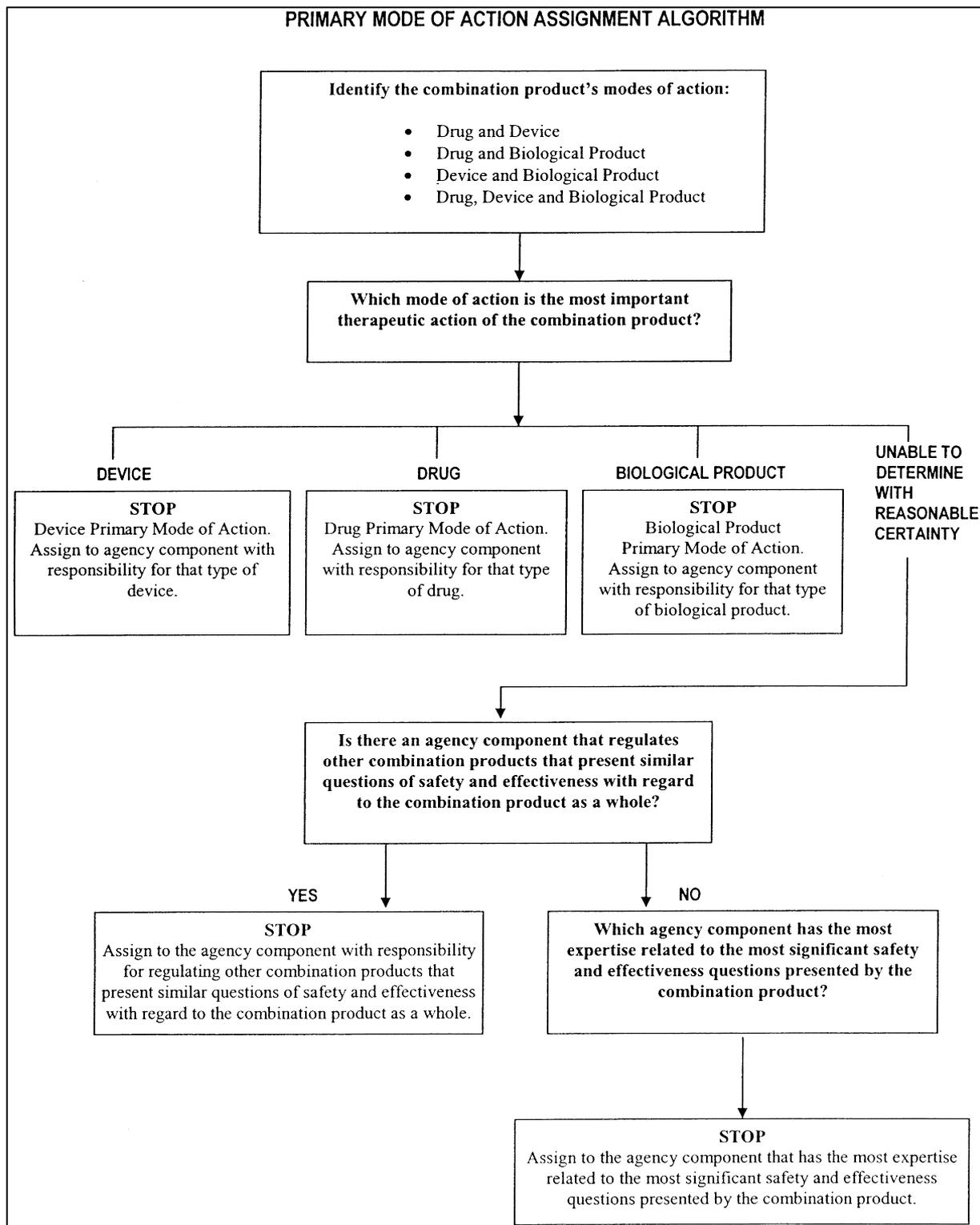


Figure 2 : Algorithme d'assignation (22)

b) Demande de désignation (RFD)

Lorsque la catégorisation d'un produit ou le centre de l'agence auquel il doit être attribué n'est pas clair ou est contesté, le fabricant peut faire une pré-demande de désignation ou une

demande de désignation plus formelle. Un fois le centre de référence identifié, il est alors possible de déterminer le type de demande de mise sur le marché.

Le type de demande de mise sur le marché se doit de coïncider avec le PMOA du produit combiné :

- Le CDRH gère les PMA, De Novo ou 510(k) pour un produit combiné dont l'action principale est dû au dispositif médical,
- Le CDER gère les NDA ou ANDA pour un produit combiné dont l'action principale est dû au médicament.

Si une demande de désignation auprès de l'OCP est faite, celle-ci doit être examinée dans les cinq jours ouvrables suivant sa réception afin de vérifier si elle est complète. Toute demande de désignation jugée incomplète sera renvoyée au fabricant en lui demandant de fournir les informations manquantes.

Parmi ces informations, il y a notamment l'avis du fabricant quant au centre qui devrait avoir la compétence principale dans l'évaluation du produit. L'OCP enverra ensuite au fabricant une lettre d'accusé de réception confirmant la date de dépôt de la demande. La lettre d'accusé de réception indiquera également la date à laquelle la FDA prévoit de répondre à la demande de propositions. (23)

L'OCP se doit de répondre au fabricant dans les 60 jours suivant la date de dépôt de la demande de désignation (RFD). Elle décide de la classification, mais les centres principaux, le CDER, le CBER et CDRH effectuent également des évaluations après la première revue de l'OCP.

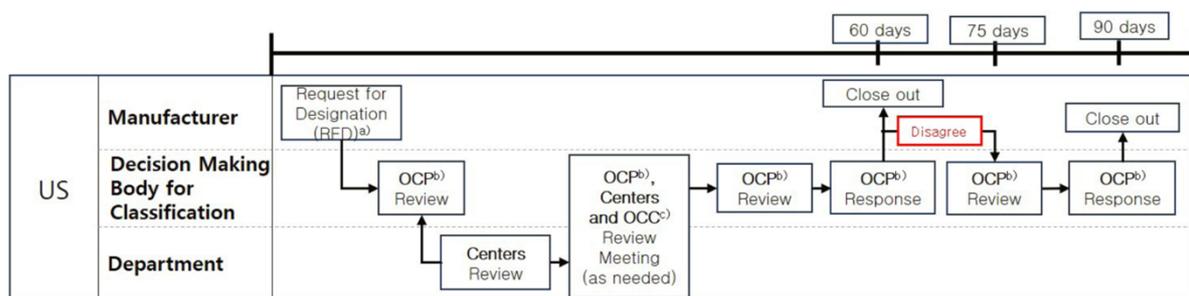


Figure 3 : Timeline d'une RFD(24)

Si nécessaire, les centres et l'OCP organisent une réunion d'examen pour établir l'action principale du produit. L'OCP aligne les réponses des centres et informe le fabricant de la désignation choisie. Si le fabricant n'est pas d'accord avec la décision, il peut demander un

réexamen de la décision dans les 15 jours suivant la première réponse. L'OCP doit examiner et répondre dans les 15 jours suivant la réception de la demande de réexamen.

Enfin, il est important de noter que si l'OCP n'émet pas de lettre de désignation dans les 60 jours calendaires suivant le dépôt de la demande, l'avis du fabricant pour la catégorisation du produit deviendra automatiquement la classification ou l'attribution désignée.

c) Produits intégraux considérés comme des médicaments

Dans ce cas de figure l'action principale du produit répond à la définition de médicament, une action chimique dans ou sur le corps de l'homme ou une métabolisation s'exerce pour obtenir l'effet attendu.

Pour un produit combiné considéré comme un médicament, une seule demande doit être soumise au CDER qui fait office de « centre principal » pour l'évaluation du dossier.

Pour un nouveau produit combiné considéré comme un médicament le fabricant devra faire une demande d'autorisation de nouveau médicament (NDA).

Pour les produits combinés à base de médicament qui sont la version générique de produits combinés déjà approuvés, la demande abrégée de nouveau médicament (ANDA) est, en général, la voie la plus appropriée.

d) Produits intégraux considérés comme des dispositifs médicaux

L'action principale du produit répond à la définition du dispositif, s'il n'a pas un mode d'action de produit biologique, s'il n'atteint pas ses objectifs principaux par une action chimique dans ou sur le corps de l'homme ou d'autres animaux et s'il ne dépend pas d'une métabolisation pour atteindre ses objectifs principaux.

Pour un produit combiné considéré comme un dispositif médical une seule demande doit être soumise au « Center for Devices and Radiological Health » (CDRH), qui fait office de « centre principal » pour l'évaluation du dossier.

Une demande de classification de novo s'applique aux nouveaux produits combinés pour lesquels les contrôles généraux seuls, ou les contrôles généraux et spéciaux, fournissent une assurance raisonnable de sécurité et d'efficacité pour l'utilisation prévue (classe I et classe II).

Une notification préalable à la mise sur le marché (510(k)) s'applique lorsque l'équivalence substantielle peut être démontrée par rapport à un autre produit.

3. Exemples

Voici quelques produits de santé considérés comme des produits combinés intégraux au sein de l'UE et aux États-Unis :

Considéré comme un dispositif médical : Les stents à élution médicamenteuse sont ainsi désignés pour les distinguer des stents traditionnels appelés « stents nus » ou encore « stents non-actifs ». Ce produit combiné associe trois composantes : la substance médicamenteuse, le système de transport de la substance, et le stent métallique. Ici, l'action principale est liée au stent en lui-même. En effet il possède une action mécanique et va agir comme un échafaudage pour maintenir une artère rétrécie ou bloquée. Après l'insertion du stent, le corps commence à former une nouvelle couche endothéliale sur le stent, cela permet une bonne cicatrisation de l'artère et évite l'apparition rapide d'un nouveau rétrécissement. La substance quant à elle à une action accessoire, elle permet d'inhiber le phénomène de resténose, une cicatrisation excessive de la paroi d'une artère.

Considéré comme un médicament : Un autre exemple de produit combiné intégral est la seringue préremplie à usage unique. Dans cette configuration, la partie dispositif médical est spécialement destinée à administrer le médicament. L'action principale du produit est donc celle de la partie médicament.

B. Produit combiné non intégral

Que ce soit dans l'UE ou aux États-Unis les produits non intégraux sont ceux pour lesquelles deux ou plusieurs composants distincts (médicament et dispositif médical) ne sont pas physiquement unis lors de la fabrication mais doivent être combinés pour l'administration.

Dans ce cas, le médicament et le dispositif médical sont mis sur le marché séparément, et à ce titre, même s'ils sont utilisés conjointement, ils devront chacun répondre à leurs exigences réglementaires respectives. Néanmoins, l'EMA, comme la FDA, fournissent des indications sur les parties du CTD qui devront être complétées par des informations relatives au dispositif médical censé être utilisé avec le médicament.

Enfin, aux États-Unis, bien que ces produits doivent suivre leurs exigences réglementaires respectives, un centre doit tout de même être désigné comme autorité d'approbation principal suivant la règle du PMOA.

1. « Co-emballé »

Un médicament et un dispositif médical sont emballés ensemble dans un seul emballage (par exemple un carton), qui est mis sur le marché par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

2. Référencé ou à « à étiquetage croisé »

Les informations sur le produit (SmPC et/ou notice) du médicament font référence à un dispositif médical spécifique à utiliser (par exemple, identifié par son nom de marque et/ou une description spécifique), et le dispositif médical spécifié est obtenu séparément par l'utilisateur du médicament.

3. Exemples

Dans les combinaisons médicament-dispositif non intégral on peut citer les dispositifs d'administration orale, tels que les gobelets doseurs, les cuillères graduées et les seringues orales, fournis avec les médicaments sous forme liquide. Ces produits sont considérés comme des produits combinés non intégraux co-emballés. En d'autres termes, bien qu'ils soient utilisés en conjonction avec les médicaments, ils ne sont pas physiquement intégrés au produit pharmaceutique lui-même. Dans cet exemple, le dispositif médical est classifié en classe I en raison de sa fonction de mesurage, qui est essentielle pour garantir une administration précise et sécurisée du médicament.

Pour les produits à « étiquetage croisé » on peut citer les médicaments de thérapie photo dynamique. Ce sont des traitements qui utilisent des molécules photo sensibilisantes, ainsi que la lumière pour tuer les cellules cancéreuses. Les médicaments ne fonctionnent qu'après avoir été activés par un certain types de lumière. En effet, le médicament est absorbé par les cellules cancéreuses. Ensuite, la lumière est appliquée sur la zone à traiter. La lumière provoque la réaction du médicament et la formation d'un type particulier de molécule d'oxygène qui tue les cellules. Dans cette exemple, le médicament est fourni séparément du dispositif médical mais spécifiquement étiqueté pour être utilisé avec la source de lumière adéquate.

Stratégie d'accès au marché

Cette seconde partie examine l'évaluation des produits combinés en se focalisant d'abord sur les acteurs impliqués (chapitre 1), avant d'aborder les différentes voies d'accès réglementaires (chapitre 2).

Chapitre I : Les acteurs

La mise sur le marché d'un produit combiné implique une collaboration entre plusieurs acteurs, économiques et institutionnels notamment.

A. Europe

1. La commission Européenne

La Commission européenne joue un rôle crucial dans la réglementation et la surveillance des produits de santé au sein de l'Union européenne. La Commission européenne a pour fonction principale de proposer de nouvelles législations à travers des initiatives législatives et de mettre en œuvre les décisions du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne. La Commission travaille en étroite collaboration avec l'EMA et les ON pour élaborer la réglementation au sein de l'UE. Enfin, elle peut apporter un soutien technique, scientifique et logistique au Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM) et à ses sous-groupes.

Il convient également de souligner le renforcement du rôle de contrôle des autorités compétentes et de la Commission européenne, notamment à travers les nouvelles procédures de désignation et de contrôle des ON. Car même si la désignation et la surveillance des organismes notifiés relèvent de la responsabilité nationale de chaque État, l'existence des échanges entre les États membres et la Commission garantissent un contrôle réel par l'Union européenne qui contribue également à optimiser la surveillance des dispositifs médicaux.(25)

2. L'EMA

L'EMA contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'UE et de l'Espace économique européen (EEE).(26)

L'EMA est chargée d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des demandes d'autorisation de mise sur le marché évaluées dans le cadre de la procédure centralisée, y compris la sécurité

et les performances d'un dispositif médical dans le cadre de son utilisation avec un médicament (association intégral, co-emballé et référencé). (27)

A ce titre, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) est le principal comité d'évaluation scientifique de l'EMA. Il évalue les demandes d'AMM sur une base scientifique avec le support, si besoin, d'autres comités scientifiques selon leur domaine de compétence et émettra un avis sur l'autorisation ou non du médicament. L'avis du CHMP est transmis à la Commission européenne qui décide de l'octroi ou non de l'autorisation de mise sur le marché.

L'EMA comprend sept comités scientifiques :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP) ;
- Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) ;
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) ;
- Comité pour les médicaments orphelins (COMP) ;
- Comité pour les médicaments à base de plantes (HMPC) ;
- Comité pédiatrique (PDCO) ;
- Comité pour les thérapies avancées (CAT).

Lorsque la procédure centralisée est mise en œuvre, les laboratoires pharmaceutiques soumettent à l'EMA une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'ensemble des pays de l'Union européenne. L'autorisation donnée par l'EMA est reprise automatiquement par les agences nationales sans autre examen. En situation d'urgence, un pays peut toujours suspendre une autorisation centralisée.

Enfin, elle contribue aux activités internationales de l'Union européenne par son travail d'harmonisation avec l'Organisation mondiale de la santé et les conférences trilatérales International Conference of Harmonisation (ICH) et VICH (Union Européenne, Japon et États-Unis).

3. Les Organismes Notifiés

Désignés par les autorités compétentes de chaque État, les ON jouent le rôle d'évaluateur des fabricants et de leurs dispositifs pour le compte des autorités nationales compétentes. Leurs principales responsabilités d'analyse, de contrôle et de vérification sont assorties d'exigences d'indépendance, d'intégrité, d'impartialité, de formation et de compétence. L'organisme notifié est chargé d'évaluer la conformité des Dispositifs Médicaux (DM) avant leur mise sur le marché. Pour cela, ils ont le pouvoir de mener des audits chez les fabricants.

L'introduction du Règlement (UE) 2017/745 a entraîné des exigences plus strictes auxquelles les ON doivent se conformer pour obtenir leur accréditation. Ces exigences sont détaillées dans l'Annexe VII « Exigences auxquelles doivent satisfaire les organismes notifiés ». Elles garantissent une procédure uniformisée pour obtenir ou maintenir le statut d'organisme notifié accrédité. En conséquence, le nombre d'ON désignés pour la certification des dispositifs médicaux a été réduit de moitié (actuellement 49 ON accrédités) (28).

Chaque État membre est tenu de désigner une autorité chargée d'évaluer ces organismes notifiés. Celles-ci sont chargées de la mise en place et du suivi des procédures nécessaires à l'évaluation, à la désignation et à la notification des Organismes Notifiés (ON). Cette autorité doit évaluer les organismes notifiés, y compris les filiales et les sous-traitants, au moins une fois par an. Une évaluation complète de l'organisme doit être réalisée trois ans après la notification, puis tous les quatre ans. En France, l'autorité responsable des organismes Notifiés sur le sol français est l'ANSM.(25) Par l'intermédiaire du Groupe de Coordination en matière de DM, la Commission participe désormais à la désignation des organismes notifiés : l'équipe d'évaluation de l'organisme est désignée par la Commission et cette dernière émet des recommandations concernant la désignation, dont l'autorité compétente doit tenir compte.

Enfin, une nouvelle procédure stipule que les organismes notifiés doivent informer la Commission Européenne des demandes concernant les Dispositifs Médicaux de classe III comme les dispositifs médicaux associés à une substance médicamenteuse dont l'action est accessoire. Ces demandes sont susceptibles d'être examinées par le MDCG.

Quelques questions que le fabricants doit se poser avant de choisir un organisme notifié (29) :

- L'ON est-il compétent pour évaluer mon type de dispositifs ?

Les ON ont un champ d'application désigné pour les appareils pour lesquels ils peuvent fournir des services. En effet, les ON n'ont pas forcément les compétences pour évaluer tous les types de dispositifs. Le Règlement d'exécution (UE) 2017/2185, a mis en place un système de code (MDA/MDN, MDS et MDT) afin qu'il soit possible de préciser les produits couverts par un ON. Chaque dispositif se voit attribuer un seul code MDA (DM actifs) ou MDN (DM non actif). Ensuite plusieurs codes supplémentaires peuvent être appliqués afin de caractériser les spécificités, la conception, la destination, les processus de fabrication et les technologies utilisées pour un dispositif médical. Il y les code MDS, relatifs aux spécificités du dispositif (exemple : le code MDS1001 caractérisant les DM incorporant une substance médicamenteuse) et les codes MDT relatifs aux procédés technologiques utilisés pour

fabriquer le dispositif (exemple : le code MDT2005 caractérisant les DM fabriqués à l'aide de la biotechnologie). Au total, il existe 14 codes MDS et 13 codes MDT. En résumé, un DM possède donc un code MDA ou MDN et un ou plusieurs code MDS et MDT. Tous les codes qui sont applicables doivent être attribués à un dispositif afin de garantir que l'équipe chargée de l'examen possède l'ensemble des qualifications nécessaires à l'évaluation de la conformité. Le Fabricant doit donc définir le statut et le code de son produit et vérifier si l'ON est compétent pour évaluer le type de produit lié au code en question.

- L'ON a-t-il déjà rédigé un avis NBOPS conformément à l'article 117 du Règlement (UE) 2017/745 ?

Cette question s'applique uniquement pour les produits combinés considérés comme des médicaments.

- L'ON a-t-il déjà rédigé un dossier pour avoir un avis scientifique d'une autorité compétente ?

Cette question s'applique uniquement pour les produits combinés considérés comme des dispositifs médicaux.

4. Le groupe de coordination des dispositifs médicaux

Le MDCG traite de questions essentielles du secteur des dispositifs médicaux : de la supervision ou la normalisation des organismes notifiés à la surveillance du marché, en passant par des questions internationales, les nouvelles technologies et les investigations cliniques.(30)

Son expertise provient de sa division en 9 sous-groupes, qui fournissent des conseils et des orientations sur leurs domaines d'expertises respectifs. Il existe notamment un sous-groupe compétent dans la qualification et la classification, il peut donner son avis sur la qualification d'un produit, comme une association d'un médicament avec un dispositif. Les membres des sous-groupes sont nommés par les États membres pour une durée de 3 ans.

B. Les États-Unis

1. Le congrès

Le Congrès des États-Unis joue un rôle central dans la création des lois. Il adopte des législations après délibération et vote par les deux chambres : la Chambre des représentants et le Sénat. Une fois qu'un projet de loi est approuvé par les deux chambres, il est envoyé au Président pour être signé et devenir loi.

2. La FDA

La FDA est responsable de la protection et de la promotion de la santé publique par le contrôle et la supervision de la sécurité alimentaire, des produits du tabac, des compléments alimentaires, des médicaments pharmaceutiques sur ordonnance et en vente libre (médicaments), des vaccins, des produits biopharmaceutiques, des transfusions sanguines, des dispositifs médicaux, des dispositifs émetteurs de rayonnement électromagnétique (DER), des cosmétiques, des aliments pour animaux et des produits vétérinaires.

Sa principale mission consiste à mettre en œuvre les lois adoptées par le Congrès en établissant des règlements et des directives pour assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits qu'elle encadre et notamment les produits de santé. La FDA a le pouvoir de proposer et d'implémenter de nouvelles dispositions dans le CFR à travers l'élaboration de « final rules ». De plus, la FDA élabore des Manuels de Politiques et Procédures (MaPPs) pour standardiser les processus de révision interne au sein de ses centres d'évaluation.

La FDA est divisée en plusieurs centres spécialisés, chacun ayant une responsabilité spécifique pour les différents types de produits de santé :

- Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
- Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
- Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
- Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)
- Center for Tobacco Products (CTP)
- Center for Veterinary Medicine (CVM)

3. L'Office des produits combinés

La FDA a créé le Bureau des produits combinés le 24 décembre 2002, conformément au texte du Congrès. En effet, la loi sur les frais d'utilisation et la modernisation des dispositifs médicaux, promulguée par le Congrès le 26 octobre 2002 (MDUFMA)(31), exigeait que la FDA établisse un bureau « pour garantir l'attribution rapide des produits combinés aux centres de l'agence et l'examen rapide et efficace avant la commercialisation de ces produits ainsi qu'une réglementation post-commercialisation cohérente et appropriée des « produits combinés ». Le Bureau des produits combinés s'engage à aider l'industrie et le personnel de la FDA à comprendre ce domaine réglementaire complexe(32).

Pour un fabricant, l'OCP va jouer un rôle essentiel puisqu'elle peut classer les produits combinés et les attribuer à un centre de la FDA pour examen et réglementation préalables à la commercialisation, lorsque leur classification ou leur affectation n'est pas claire ou est contestée. Pour cela le fabricant peut demander une attribution formelle via le processus de requête de désignation (RFD) ou bien obtenir des commentaires informels et non contraignants concernant leur produit en soumettant une pré-demande de désignation (pré-RFD).

Si le fabricant estime que la classification et l'attribution à un centre sont claires, il peut contacter directement le centre qui, selon lui, serait responsable de l'examen pour la commercialisation. Si le centre détermine que la classification et/ou l'attribution n'est pas juste, il peut demander au fabricant de contacter l'OCP.(31)

Tout produit combiné est géré par un centre de la FDA ayant la compétence principale pour l'examen préalable à la mise sur le marché. Cette attribution est basée sur le PMOA.

Chapitre II : Voies réglementaires

Le choix d'une voie réglementaire est indispensable pour connaître les prérequis et les données qui vont être évalués lors de la soumission d'un dispositif médical associé à un médicament. Que ce soit, au sein de l'UE ou aux États-Unis, le fabricant doit choisir une seule voie unique pour faire approuver son produit. Soit le produit suit la voie du médicament soit il suit la voie du dispositif médical.

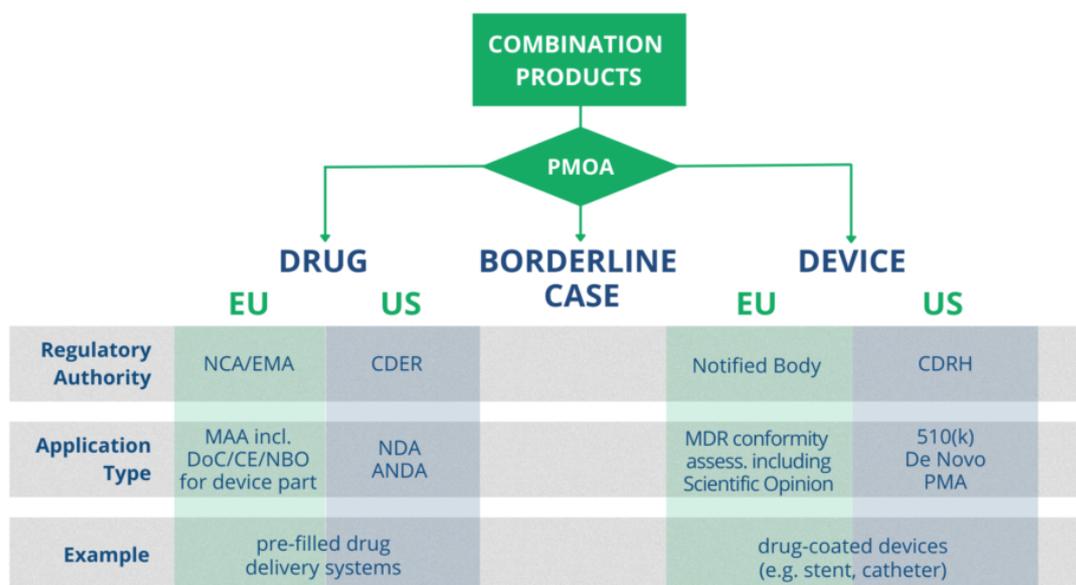


Figure 4 : Organigramme des voies réglementaires(18)

Il est important de noter que dans les deux régions, les instances qui évaluent les dispositifs médicaux associés à un médicament travaillent de manière conjointe. En effet, comme nous allons le voir le CDER travaille avec le CDRH et l'EMA travaille avec les ON.

A. Combinaisons médicament/dispositif considérés comme des médicaments

1. Les procédures Européennes

Pour les nouveaux médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays, l'accès au marché est communautaire dans l'Union européenne, depuis le 1er janvier 1998, soit par la

voie de la procédure centralisée (définie dans le Règlement n°2309/93/CEE modifiée par le Règlement n°726/2004/CEE), soit par la voie de la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 par la voie de la procédure décentralisée (prévue dans la Directive 2004/27/CE).(33)

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, le laboratoire soumet son dossier à l'autorité nationale compétente d'un État membre. Après l'obtention de l'autorisation initiale dans cet État, celle-ci peut être étendue aux autres États membres. À la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle, une autorisation nationale de mise sur le marché est délivrée dans les États membres concernés.

Lors de la procédure décentralisée, le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les États membres. Conformément à l'article 28, paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE : « en vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans plus d'un État membre, un demandeur doit introduire une demande sur la base d'un dossier identique dans ces États membres ». L'évaluation est donc menée par un état choisi comme État membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres États membres en même temps. A l'issue de la procédure décentralisée avec accord positif, une AMM nationale sera délivrée dans l'État membre de référence et les États membres concernés.

La procédure nationale est de moins en moins utilisée : elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicaments limitée au territoire national, ce qui représente un nombre limité de produit. La procédure nationale ne peut être utilisée que si la procédure centralisée ne s'applique pas.

2. Focus sur la procédure centralisée Européenne

La procédure centralisée permet aux entreprises d'obtenir, à partir d'une évaluation unique réalisée par l'Agence européenne des médicaments (EMA), une autorisation de mise sur le marché dans tous les États membres de l'Union européenne et dans l'Espace économique européen (EEE).

D'après l'annexe I du règlement (CE) n° 726/2004, elle est obligatoire pour les :

- Médicaments issus de procédés biotechnologiques
- Médicaments de thérapie innovante

- Médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active indiqués pour traiter les syndromes d'immunodéficience acquise, les cancers, les maladies neurodégénératives, le diabète, les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et les maladies virales.
- Médicaments désignés comme des médicaments orphelins

Pour tous les autres type de médicament, la soumission d'une demande d'éligibilité est nécessaire pour obtenir l'accès à la procédure centralisée. En effet, concernant les produits qui constituent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique importante ou les produits pour lesquels l'octroi d'une autorisation de l'Union serait dans l'intérêt des patients ou de la santé animale au niveau de l'Union. Le demandeur doit demander la confirmation à l'EMA que le produit peut faire l'objet d'une évaluation dans le cadre de la procédure centralisée.

La procédure centralisée est la plus utilisée et la plus efficace pour l'autorisation de nouveaux médicaments en Europe, en grande partie en raison de son champ d'application plus large qui permet une reconnaissance directe dans tous les États membres de l'UE. Les produits combinés considérés comme des médicaments empruntent cette voie réglementaire dans la quasi-totalité des cas. Pour l'année 2022 la procédure centralisée c'est 104 demandes pour 93 approbations. L'EFPIA estime que les produits combinés considérés comme des médicaments représentent à peu près 20% de ce total.

C'est pourquoi bien qu'il existe d'autres voies réglementaires comme les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées nous ferons un focus uniquement sur la procédure centralisé.

a) Consultation de l'organisme notifié

En vertu de l'article 117 du règlement (UE) 2017/745, les fabricants doivent apporter la preuve de la conformité de la partie dispositif du produit combiné et inclure les informations pertinentes dans leur dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Si l'élément constitutif du dispositif ne porte pas de marquage CE, le fabricant doit fournir un avis sur la conformité (NBOp) de l'élément constitutif du dispositif aux GSPR pertinentes émises par un organisme notifié désigné.

i . Contenu du dossier pour un NBOp

Selon la classe de la partie dispositif médical, l'avis de l'organisme notifié nécessite une documentation plus ou moins dense. En effet, le dossier à soumettre à l'organisme notifié doit satisfaire les prérequis suivant(11) :

- Le fabricant doit préciser quelle partie des GSPR s'appliquent au dispositif et les raisons pour lesquelles certaines ne s'y appliquent pas
- Les méthodes utilisées pour démontrer la conformité de GSPR
- La liste des normes harmonisées, spécifications communes ou autres solutions appliquées

En ce qui concerne la sécurité et l'efficacité de la substance médicinale, elle ne sera pas examinée par l'ON mais l'autorité compétente, dans notre cas l'EMA. L'organisme notifié aura besoin de données suffisantes pour démontrer que le dispositif fonctionne comme prévu dans le cadre clinique. Sur la base de cette exigence, l'organisme notifié ne se concentre pas uniquement sur la partie du dispositif, mais également sur l'interopérabilité et la compatibilité de la partie du dispositif avec d'autres dispositifs, produits ou substances.

D'après l'article 10.3 de l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 :

« Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux et substances, dont les gaz, avec lesquels ils entrent en contact au cours de leur utilisation prévue; si les dispositifs sont destinés à administrer des médicaments, ils sont conçus et fabriqués de manière à être compatibles avec les médicaments concernés conformément aux dispositions et restrictions applicables à ceux-ci et de sorte que les performances à la fois des médicaments et des dispositifs restent conformes aux indications et à l'utilisation prévue. »(11)

D'après l'article 14.5 de l'annexe I du règlement (UE) 2017/745 :

« Les dispositifs qui sont destinés à être mis en œuvre avec d'autres dispositifs ou produits sont conçus et fabriqués de manière que leur interopérabilité et leur compatibilité soient fiables et sûres. »(11)

D'après ces deux articles, l'organisme notifié concerné doit donc évaluer si le médicament a un impact sur la sécurité et la performance de la partie du dispositif.(34)

L'EMA utilise finalement l'avis émis par l'organisme notifié pour décider de la conformité du produit intégral aux exigences de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain.

i . Délai d'obtention d'un NBOp

Dans le cadre de la procédure centralisée, il peut être assez ardu d'estimer le temps que peut prendre la demande d'un NBOp à un Organisme Notifié. Cependant le « BSI Group The Netherlands B.V. » un des quarante-neuf ON présent dans l'union Européenne a émis un document d'information à destination des fabricants qui commercialisent en tant que "médicament" leur produit combiné. D'après ce document, la durée de l'analyse de l'ensemble de l'évaluation de la documentation soumise par le fabricant peut prendre entre deux et six mois. Ce délai s'explique par le « ping-pong » réglementaire entre le fabricant et l'organisme notifié. Plus il y aura de cycles de questions plus le processus prendra du temps.

b) Évaluation de l'EMA

Une fois que le fabricant a obtenu un avis NBOp (ou s'il possède déjà une déclaration de conformité UE) le fabricant doit soumettre une demande d'AMM au format électronique eCTD en intégrant les informations pertinentes sur la partie DM et fournir l'avis de l'organisme notifié en plus.

i . Contenu du dossier eCTD

Le format eCTD permet de répondre aux exigences des Autorités compétentes en matière de documentation pour l'évaluation du médicament. Le contenu d'un dossier CTD classique étant déjà largement abordé dans la littérature. Ne seront présentées ici que les sections spécifiques relatives aux informations sur le dispositif médical associé au médicament.

Une grande partie des sections du CTD seront impactées par l'inclusion de données relatives à la partie dispositif médical. C'est le cas des modules 1, 3 et 5.

À titre d'exemple pour la section 3.2.P.2.2 « drug product », l'usage prévu du médicament et sa fonctionnalité en relation avec le dispositif médical doivent être décrites. Les aspects fonctionnels du dispositif doivent être qualifiés et justifiés, en accord avec la conception et les performances nécessaires.(17)

eCTD section	Description	Integral	Copackaged ^b or referenced ^c
Module 1 – Administrative and prescribing information	Product information	✓	✓
Module 3 – Quality			
3.2.P.1	Description and composition of drug producta	✓	✓
3.2.P.2	Pharmaceutical development	✓	✓
3.2.P.2.2	Drug producta	✓	✓
3.2.P.2.3	Manufacturing process development	✓	✓
3.2.P.2.4	Container closure	✓	
3.2.P.2.5	Microbial attributes	✓	✓
3.2.P.2.6	Compatibility	✓	✓
3.2.P.3	Manufacturer	✓	✓
3.2.P.3.1	Manufacturer	✓	✓
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls	✓	✓
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	✓	✓
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation	✓	✓
3.2.P.5	Control of drug producta	✓	✓
3.2.P.5.1	Specifications	✓	✓
3.2.P.7	Container closure system	✓	✓
3.2.P.8	Stability	✓	✓
3.2.A.2	Adventitious agents safety evaluation	✓	✓
3.2.R	Regional information [medical device]	✓	✓
Module 5 – Clinical study reports			
5.3.5.4	Other study reports, human factors (usability)	✓	✓

Figure 5 : Partie du CTD impacté par la combinaison avec un dispositif médical (35)

Ce qu'il est possible de retenir c'est que l'UE semble avoir bien saisi la problématique de la constitution du dossier CTD dans le cadre où un dispositif médical est associé à un médicament puisqu'elle met à disposition des industriels « un guide sur la documentation de qualité pour les médicaments lorsqu'il est utilisé avec un dispositif médical ».

ii . Délai de la procédure

La procédure standard dure environ 210 jours, sans compter les temps de pause pour permettre aux fabricants de répondre aux questions et aux demandes d'informations supplémentaires. Le calendrier est structuré en plusieurs étapes clés : une première évaluation initiale de 120 jours, après quoi des questions peuvent être posées au fabricant, suivi d'une

deuxième phase de 90 jours pour évaluer les réponses et finaliser l'avis. Globalement la procédure se décompose comme ceci (36) :

- Pré-soumission (60 à 90 jours avant la soumission) : Le demandeur doit informer l'EMA de son intention de soumettre une demande. Des réunions de pré-soumission sont souvent organisées pour discuter des aspects scientifiques et réglementaires de la demande.
- Soumission de la demande : Une fois la demande soumise, l'EMA vérifie sa validité administrative et scientifique. Cette étape dure environ 10 jours.
- Première phase d'évaluation (120 jours) : Le CHMP désigne un rapporteur et un co-rapporteur qui mènent l'évaluation initiale. À la fin de cette période, l'EMA envoie une liste de questions au demandeur qui nécessite des clarifications ou des données supplémentaires.
- Temps de réponse (Clock-stop) : Le processus est suspendu (clock-stop) pour permettre au demandeur de répondre aux questions posées.
- Deuxième phase d'évaluation (90 jours) : Une fois les réponses soumises, l'évaluation reprend (clock-start). Durant cette phase, les rapporteurs et le CHMP examinent les réponses et finalisent leur avis.
- Opinion du CHMP : À la fin des 210 jours d'évaluation, le CHMP émet une opinion sur l'autorisation de mise sur le marché. Cette opinion est ensuite envoyée à la Commission européenne.
- Décision de la Commission Européenne : Après réception de l'avis du CHMP, la Commission européenne a jusqu'à 67 jours pour émettre la décision finale d'AMM.

3. La procédure « new drug application » américaine

Une fois que le Fabricant connaît le mode d'action principal ainsi que le centre de référence de son produit, à savoir ici le CDER. Celui-ci doit comme en Europe, soumettre une demande d'AMM au format électronique eCTD en intégrant les informations pertinentes concernant le dispositif médical associé.

Une NDA est généralement la voie la plus appropriée pour les produits combinés considérés comme des médicaments. Une NDA doit contenir, entre autre, une démonstration de la sécurité et de l'efficacité du produit pour les conditions prescrites, recommandées ou suggérées dans l'étiquetage proposé. Il existe deux types de NDA :

- La soumission 505(b)(1) qui est utilisée pour les produits qui ont été découverts et développés grâce à des études menées en propre par le fabricant. Il s'agit souvent de nouveaux produits qui n'ont jamais été enregistrés aux États-Unis.
- La voie de soumission 505(b)(2) est utilisée pour les produits qui ont déjà fait l'objet d'un rapport complet et bien établi sur la sécurité et l'efficacité, y compris les informations non cliniques requises pour son approbation. Dans ce cas, certaines des informations fournies pour l'approbation de la NDA proviennent d'études qui n'ont pas été réalisées en propre par le fabricant. Cette voie de soumission a été créée pour réduire la duplication inutile des études.

a) Contenu du Dossier

Il n'existe pas d'orientation globale décrivant les sections du dossier eCTD qui doivent être complétés avec des informations relatives à la partie dispositif médical du produit combiné. Cependant d'après la partie 5 du document « eCTD – technical conformance guide » le sections impactés par les données relative à la partie dispositif sont à minima (37) :

- Module 1, Section 1.2
- Module 3
 - Section 3.2.P.3 Manufacture
 - Section 3.2.P.5 Drug Product
 - Section 3.2.P.7 Container Closure System
 - Section 3.2.R Regional Information
- Module 5

Les informations relatives au médicament ainsi les informations liées à l'ingénierie et à la fabrication du dispositif doivent figurer dans les mêmes sections et le contenu concernant le développement du dispositif est décrit dans les sections 3.2.P.2 et/ou 3.2.R3 du module 3 du eCTD.

Table 1. Device development information commonly presented in Sections 3.2.P.2 and/or 3.2.R3

Section	Description
Device description	Provide a description of the device constituent design and novel features and/or functionalities, and include drawings/diagrams, device components, principles of operation and intended use, and materials.
Relevant standards	Describe the applicable standards used.
Design and development (design controls)	Describe the design input specifications, necessary preconditioning as recommended by respective device standards and/or FDA guidance documents, sample sizes and justifications, test methods, acceptance criteria, design verification test results, and conclusions. Test protocols and reports may be provided, as applicable (e.g., when the methods do not conform to FDA-recognized consensus standards). Describe the device aging parameters (accelerated and/or real-time), and provide results to support the claimed shelf life of the combination product. Describe biocompatibility evaluation and human factors validation results.
21 CFR Part 46 (current GMP requirements for combination products)	Describe the quality system compliance approach. Include a discussion of each prespecified quality system provision.
Manufacturing and controls	Provide a high-level summary of the manufacturing, assembly, and packaging flow. Justify the overall device control strategy.
Risk management	Describe the risk management processes, activities, and the conclusion.

FDA, Food and Drug Administration [US]; GMP, good manufacturing practice

Figure 6 : Sections du eCTD impacté (35)

Afin de mieux cerner les attentes de la FDA concernant la partie dispositif du produit combiné, le fabricant peut consulter la base de données des approbations de la FDA pour les produits combinés. Les notes de service des examinateurs consultants du CDRH, les demandes d'informations et les réponses associées, lorsqu'elles sont mises à disposition, offrent aussi un aperçu substantiel des attentes réglementaires actuelles. (35)

b) Délai de la procédure

Le processus commence par la soumission d'une NDA, comprenant des données précliniques et cliniques, des informations sur la fabrication, la composition et les essais effectués. Une fois la demande soumise, la FDA dispose de 60 jours pour examiner si le dossier est complet et peut être accepté pour une révision détaillée. Si la demande est acceptée, la période

d'examen standard est de 10 mois, bien que cette période puisse être réduite à 6 mois pour les médicaments désignés comme prioritaires (priority review).

- Pré-soumission : Réunions préalables avec la FDA, telles que les réunions de fin de phase II et de pré-NDA, qui permettent de discuter des plans de développement et des attentes réglementaires.
- Soumission de la NDA : La demande de NDA comprend des données complètes sur les études précliniques et cliniques, la fabrication, la composition, les essais analytiques, et les informations sur l'étiquetage.
- Examen initial (60 jours) : Durant cette période, la FDA effectue une vérification de la complétude de la demande.
- Examen complet (6 à 10 mois) : Une fois la NDA acceptée, l'examen détaillé commence. La durée standard de cet examen est de 10 mois, mais cette période peut être réduite à 6 mois. L'examen complet implique une évaluation approfondie des données soumises, y compris des essais cliniques, des études de toxicologie, et des informations sur la fabrication et l'étiquetage.
- Décision finale : À la fin de la période d'examen, la FDA prend une décision d'approbation, de rejet, ou de demande d'informations supplémentaires. Si la demande est approuvée, la FDA délivre une lettre d'approbation (approval letter).

B. Combinaisons médicament/dispositif considérés comme des dispositifs médicaux

1. Le marquage CE européen

Avec l'introduction de la règle 14 du règlement (UE) 2017/745, ces dispositifs sont désormais considérés comme des dispositifs médicaux de classe III, que la substance médicamenteuse agisse directement sur le corps ou non.(21) Par conséquent, même si leur caractère invasif ou leur durée d'utilisation ne les qualifient pas comme tels, l'incorporation d'une substance médicamenteuse dans un dispositif les places dans la classe de risque la plus élevée possible et, par conséquent, une procédure d'évaluation de la conformité plus complète sera nécessaire pour le rendre disponible sur le marché et/ou de le mettre en service. C'est le cas des stents à élution médicamenteuse, des cathéters à revêtement antimicrobien, etc.

L'organisme notifié joue un double rôle ici, il doit évaluer la conformité du produit conformément à l'annexe IX ou conformément à l'annexe X, conjuguée à une évaluation de la conformité conformément à l'annexe XI. Parallèlement cet organisme doit également évaluer l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif, afin de solliciter un avis scientifique sur la qualité et la sécurité de la substance ainsi que sur le rapport bénéfice-risque de son ajout au dispositif médical. Cette obligation concernant la demande d'avis est décrite dans le Règlement (UE) 2017/745 Annexe IX Chapitre 1 5.2 b

« Avant de délivrer un certificat d'évaluation UE de la documentation technique, l'organisme notifié, après avoir vérifié l'utilité de la substance en tant que partie du dispositif et en tenant compte de la destination du dispositif, demande à l'une des autorités compétentes désignées par les États membres conformément à la directive 2001/83/CE ou à l'EMA, l'une ou l'autre ci-après dénommée l'«autorité des médicaments consultée» dans la présente section, en fonction de celle qui a été consultée conformément au présent point, un avis scientifique sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris sur le bénéfice ou le risque lié à l'incorporation de la substance dans le dispositif. »(11)

Cet avis scientifique doit être fourni par une autorité des médicaments avant qu'un ON ne puisse délivrer un certificat UE pour le dispositif. Il est important de noter que cet avis est contraignant, l'organisme notifié ne pourra pas délivrer de certificat UE si l'avis est défavorable.

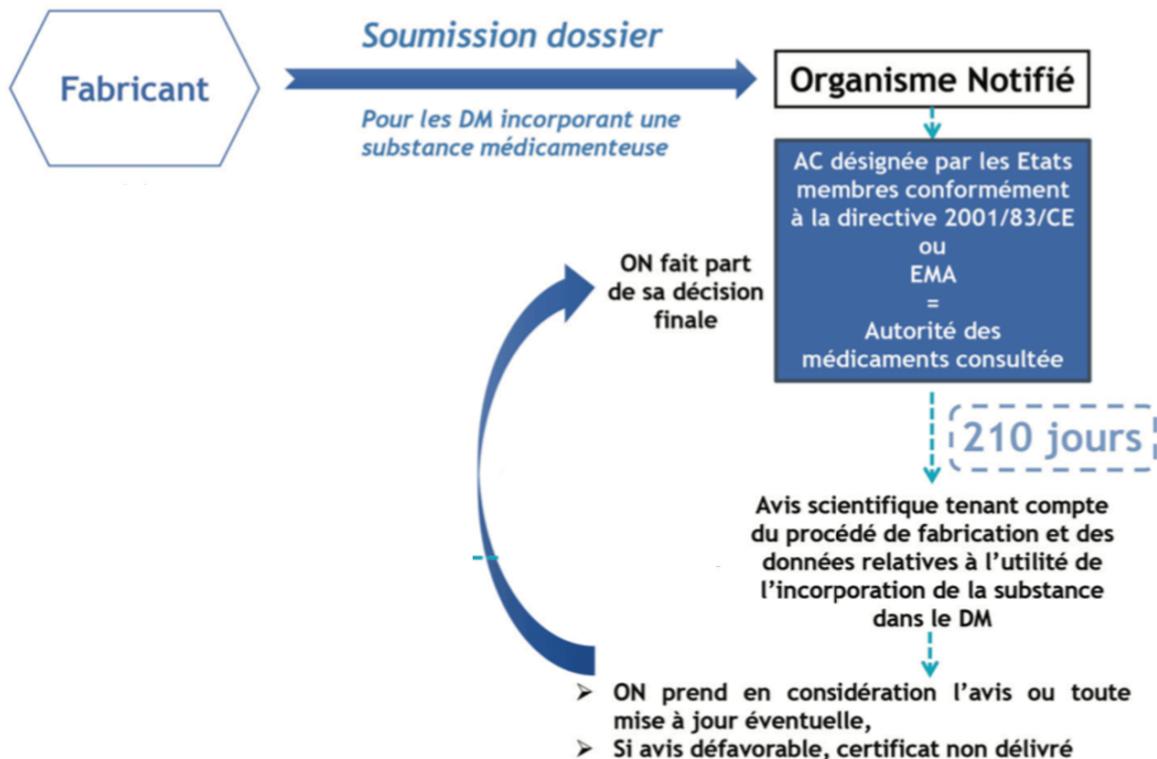


Figure 7 : résumé des étapes d'une procédure d'évaluation de la conformité d'un DM combiné(38)

a) *Obtention d'un avis scientifique*

L'organisme notifié doit demander à une autorité compétente de fournir un avis sur la substance médicamenteuse accessoire et son application. L'autorité compétente vérifie alors l'utilité de la substance médicinale accessoire en tenant compte de la destination du dispositif, afin de garantir que l'EMA puisse donner un avis sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris le profil bénéfice/risque clinique de l'incorporation de la substance dans le dispositif.

i. Contenu du dossier

Dans le cas d'un médicament autorisé à la commercialisation via une procédure centralisée, l'EMA a mis à disposition des recommandations sur « les aspects procéduraux et les exigences en matière de dossier pour la consultation de l'EMA par un organisme notifié sur une substance médicamenteuse accessoire »(39).

Ces recommandations se sont appuyées sur le guide MEDDEV 2.1/3 rev 3 de décembre 2009 ainsi que sur le guide du Volume 2B « notice to applicants » (40) qui présente le contenu du dossier eCTD).

D'après le guide MEDDEV 2.1/3 rev 3 il est envisagé que, « *lorsque des substances médicinales bien connues à des fins établies font l'objet de la consultation, tous les aspects de sécurité et d'utilité ne soient pas requis et que de nombreuses rubriques soient abordées par référence à l'état de l'art.* » (41)

Le fabricant peut donc gagner un peu de temps si la substance utilisée est bien connue et bien documentée. Pour les nouvelles substances actives et pour les substances connues mais qui seraient utilisées pour un nouvel usage, des données complètes sont requises pour répondre aux exigences de l'annexe I de la directive 2001/83/CE. L'objectif principal de l'annexe I est d'assurer que les autorités compétentes disposent de toutes les informations nécessaires pour évaluer la qualité, la sécurité, et l'efficacité d'un médicament avant qu'il ne soit autorisé à être mis sur le marché en association avec le dispositif.

Pour répondre à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, le dossier doit à minima contenir les parties pertinentes du module 3 du CTD concernant la substance. Ces informations peuvent être fournies sous la forme d'un dossier dits ASMF (Active Substance Master File)(42), structuré comme ceci :

OVERVIEW ASMF CONTENTS

Table 1	CTD format	Applicant's Part	Restricted Part
3.2.S.1	General information	x	
3.2.S.1.1	Nomenclature	x	
3.2.S.1.2	Structure	x	
3.2.S.1.3	General properties	x	
3.2.S.2	Manufacture	x	X
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) ³	x	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process controls	a)	b)
3.2.S.2.3	Control of Materials		X
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediates	c)	d)
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation		X
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development		X
3.2.S.3	Characterisation	x	
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	x	
3.2.S.3.2	Impurities	x	e)
3.2.S.4	Control of Drug Substance	x	
3.2.S.4.1	Specification	x	
3.2.S.4.2	Analytical procedures	x	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	x	
3.2.S.4.4	Batch analysis	x	
3.2.S.4.5	Justification of specification	x	f)
3.2.S.5	Reference standards or materials	x	
3.2.S.6	Container Closure System	x	
3.2.S.7	Stability	x	
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusion	x	
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	x	
3.2.S.7.3	Stability data	x	

Figure 8 : Dossier ASMF(42)

L'EMA insiste bien sur la qualité des composants, en effet la substance médicamenteuse peut être impacté lors de son incorporation dans le dispositif médical. A ce titre une description dans la partie « Description de la méthode de fabrication » la section relative à l'incorporation de la substance médicamenteuse accessoire ou de la substance dérivée du sang humain accessoire dans le dispositif médical doit être fournie.

De plus, a minima ce dossier doit inclure les informations suivantes :

- Contrôles des matières premières pour élaborer la substance
- Des essais de contrôle effectués à des stades intermédiaires du processus de fabrication du dispositif médical.
- Des essais de contrôle (qualitatifs et quantitatifs) de la substance médicamenteuse dans le dispositif médical.

Un contrôle de la stabilité : Pour montrer que la substance médicamenteuse accessoire conserve sa fonction souhaitée tout au long de la durée de conservation définie du dispositif médical.

ii . Délai de la procédure

L'EMA recommande vivement d'organiser une réunion préalable à la soumission avec l'organisme notifié concerné et le fabricant de dispositifs, de préférence au moins six mois avant la date de soumission prévue, afin de les aider à préparer leur demande.(39) De plus l'organisme notifié devra fournir une « lettre d'intention de soumission » de préférence au moins 6 mois avant la date prévue de soumission. Cette lettre doit inclure la date de soumission prévue et l'explication scientifique selon laquelle l'action de la substance médicinale incorporée dans le dispositif médical n'est qu'accessoire par rapport à celle du dispositif.(39) Le CHMP suivra le même calendrier d'évaluation que celui utilisé pour la procédure centralisée, c'est-à-dire un calendrier de 210 jours maximum avec la possibilité d'arrêter l'horloge pour permettre au demandeur de répondre aux questions ou de communiquer les lacunes. Le CHMP peut être invité à raccourcir la procédure dans les cas suivants :

- Le dispositif est destiné à être utilisé dans des maladies graves (maladies mettant en jeu le pronostic vital ou très invalidantes) ;
- Une substance médicinale connue ou un dérivé du sang humain provenant d'une source connue est utilisé et lorsque le CHMP considère que l'évaluation nécessaire est moins étendue.

Les demandeurs qui sollicitent une procédure d'évaluation accélérée doivent fournir une justification à l'appui de leur demande au moins deux mois avant de soumettre la procédure de consultation initiale.

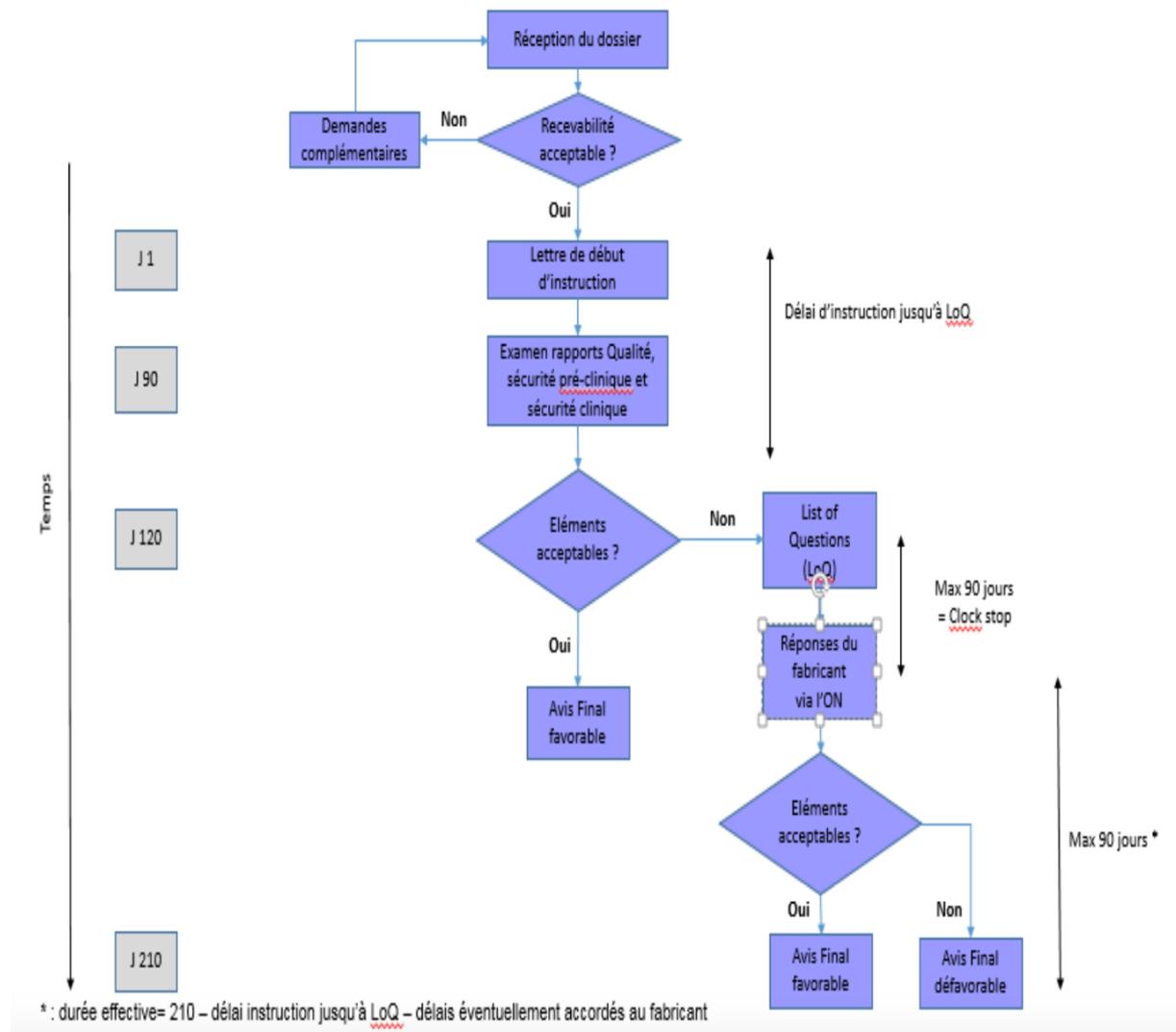


Figure 9 : Organigramme des délais d'un avis scientifique(43)

b) Évaluation de la documentation technique par l'organisme notifié

Dans le cadre de la procédure d'évaluation de la conformité, lors d'une demande initiale de marquage CE pour un dispositif médical combiné de classe III, le fabricant doit soumettre le dossier technique (DT) du dispositif à un organisme notifié.

i . Contenu du dossier

Ce dossier technique présente la particularité, par rapport au dossier Technique d'un DM "non combiné", de comporter une partie spécifique à la substance médicamenteuse qui est divisée en cinq parties :

- Les informations administratives
- Les résumés du dossier comportant l'analyse de risque, la justification de la présence de la substance médicamenteuse, la description des modes d'action des composants du dispositif médical en distinguant ceux liés au dispositif, à la substance médicamenteuse et à la combinaison des deux ; les rapports d'experts (qualité, non-clinique et clinique)
- La partie qualité concernant la substance médicamenteuse seule et la substance médicamenteuse incorporée dans le dispositif ;
- La partie préclinique ;
- La partie clinique. Le fabricant doit justifier l'utilité de l'ajout de la substance médicamenteuse dans le dispositif médical. L'organisme notifié vérifie ensuite cette utilité.

L'évaluation des données cliniques est une composante essentielle de l'évaluation de la conformité. En effet, l'article 61 du règlement (UE) 2017/745 stipule que « *dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, des investigations cliniques sont conduites* »

De plus d'après l'annexe II du règlement si un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament alors « *la documentation indique la source de cette substance et fournit les données des essais effectués pour évaluer la sécurité, la qualité et l'utilité de cette substance, compte tenu de la destination du dispositif.* »(11)

ii . Délai de la procédure

Enfin il est important de noter qu'il n'existe pas de délai précis concernant le temps que peut prendre l'évaluation d'un dispositif. À l'inverse des procédures américaines, où il existe des timelines bien établies, en Europe il n'existe aucun cadre contraignant pour les ON. L'évaluation se fait en fonction de la qualité de la documentation fournie. Fin 2023, le temps nécessaire pour obtenir la certification CE est de 13-18 mois pour 40% des ON.(44)

2. Les examens préalables à la commercialisation du CDRH

a) *Notification préalable à la commercialisation (« 510(k) »*

Pour commercialiser un dispositif de classe I et II aux États-Unis, pour lequel une demande de PMA n'est pas requise, le fabricant doit soumettre un formulaire 510(k) à la FDA.

En effet l'article 510(k) de la FD&C Act exige qu'un fabricant qui a l'intention de commercialiser un dispositif médical soumette une notification préalable à la mise sur le marché « 510(k) » à l'Agence au moins 90 jours avant de mettre le dispositif sur le marché. Sur la base des informations fournies dans la notification, l'Agence doit déterminer si le nouveau dispositif est substantiellement équivalent à un dispositif déjà commercialisé ou s'il ne s'agit pas d'un dispositif équivalent.

i. Contenu du dossier

La norme d'examen 510(k) diffère des normes d'examen PMA et De Novo. La norme d'examen 510(k) est comparative, alors que les normes d'examen PMA et De Novo reposent sur une démonstration indépendante de la sécurité et de l'efficacité. (45)

Un produit est substantiellement équivalent à un produit prédictif si :

- Il a la même utilisation prévue que le produit dit « prédictif » et présente les mêmes caractéristiques technologiques que le produit prédictif ; ou
- Il a la même utilisation prévue que le produit « prédictif » mais présente des caractéristiques technologiques différentes qui obligent le fabricant à apporter des données cliniques ou scientifiques appropriées démontrant que le produit :
 - Ne soulève pas de questions différentes concernant la sécurité et l'efficacité par rapport au produit prédictif
 - Est aussi sûr et efficace que le produit prédictif.

L'OCP précise à travers sa guidance « Principes des voies de pré-commercialisation pour les produits combinés »(45) qu'en règle générale, un dispositif qui n'est pas associé à un médicament ne peut pas être utilisé comme prédictif pour un 510(k) pour un produit combiné. En effet, l'ajout du médicament entraîne de facto une nouvelle utilisation prévue et/ou constituerait une caractéristique technologique différente par rapport au produit prédictif. En outre, un produit contenant un principe actif différent de celui du produit de référence présenterait des différences significatives en termes de conception et de matériaux, ce qui soulèverait également des questions différentes en matière de sécurité et d'efficacité.

i . Délai de la procédure

Le fabricant qui doit soumettre son formulaire 510(k) et la FDA enverra une lettre d'accusé de réception, lettre à différencier d'une lettre d'autorisation de mise sur le marché.

Une fois la lettre d'accusé de réception envoyée, la FDA procède à un examen d'acceptation dans les 15 jours suivant, et détermine si la soumission 510(k) répond au seuil minimum d'acceptabilité et peut ainsi être acceptée pour un examen approfondi.(46)

Lors de l'examen approfondi la FDA communique avec le fabricant dans les 60 jours calendaires suivant la réception de la soumission 510(k) sa décision et si notamment elle fait l'objet d'une demande d'informations supplémentaires (AI) qui met la soumission en attente.

L'objectif de la FDA pour prendre pour un 510(k) est de 90 jours FDA. Les jours FDA sont calculés comme le nombre de jours calendaires entre la date de réception du 510(k) et la date de la décision à l'exclusion des jours pendant lesquels la soumission était en attente d'une demande AI. Lorsque la décision est prise, la FDA envoie la lettre de décision au fabricant par courrier électronique à l'adresse indiquée dans la lettre d'accompagnement du 510(k).

b) Demande d'approbation préalable à la commercialisation (PMA)

La procédure de "Premarket Approval Applications (PMA)" aux États-Unis est un processus hautement réglementé et essentiel pour l'autorisation de mise sur le marché de dispositifs médicaux de classe III, qui sont généralement les dispositifs les plus complexes et à haut risque, tels que les implants cardiovasculaires et les stimulateurs cardiaques. Gérée par le CDRH, cette procédure se déroule en 4 temps bien distinct (47) :

- Un examen d'acceptation du dépôt, administratif avant tout,
- Un examen de fond, qui évalue la partie scientifique, réglementaire ainsi que le système qualité,
- Un examen par un comité consultatif approprié qui émet sa recommandation,
- Délibérations finales et notification de la décision de la FDA.

Le fabricant doit s'assurer que sa demande de PMA pour les produits combinés à un dispositif contienne suffisamment de données pour démontrer la sécurité et l'efficacité du produit combiné dans son ensemble, y compris les données relatives à tous les éléments constitutifs.

i . Contenu du dossier

Le processus de soumission commence par la compilation d'un dossier PMA détaillé, qui inclut :

- Des informations sur la conception du dispositif,
- Les résultats des tests précliniques,
- Les données des essais cliniques,
- Ainsi que des descriptions des méthodes de fabrication, d'emballage et d'étiquetage.

Dans le cadre de l'évaluation d'un produit combiné, le CDRH pourra demander l'appui du CDER pour analyser aussi tous les résultats sur l'interaction entre le dispositif et le médicament. Notamment la stabilité du médicament lorsqu'il est administré avec le dispositif, l'absorption involontaire du médicament par les composants du dispositif ou les résidus de fabrication susceptibles d'affecter la sécurité ou l'efficacité du médicament.

Une fois la demande soumise, la FDA effectue une évaluation scientifique et réglementaire approfondie. Si la demande est complète et convaincante, la FDA peut organiser une inspection des installations de fabrication pour s'assurer de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (GMP).

ii . Délai de la procédure

Dans un premier temps, la FDA dispose de 45 jours suivant la réception d'une PMA pour informer le fabricant si la demande a été acceptée. Si le produit bénéficie d'un examen accéléré, cela peut être communiqué à cet instant. La date de dépôt est la date à laquelle une PMA acceptée pour dépôt a été reçue par l'agence. La période de 180 jours pour l'examen de la demande commence à courir à partir de cette date.

Toutefois, ce délai peut être prolongé si la FDA demande des informations supplémentaires ou des clarifications. Pendant cette période, la communication entre la FDA et le fabricant est essentielle pour résoudre toute question en suspens.

c) *Certification de Novo*

Ce système d'accès au marché ne concerne que les dispositifs d'un nouveau type que la FDA n'a pas encore classés et pour lesquels il n'existe pas de dispositif prédict commercialisé. Ils sont, de fait, automatiquement attribués à la classe III. Néanmoins, ils peuvent être classés dans la classe I ou la classe II dans le cadre de la procédure de classification De Novo que les

contrôles généraux et/ou spéciaux puissent garantir la sécurité et l'efficacité du dispositif. Pour cela le fabricant doit démontrer que son produit répond au critère d'une classe I ou II (section 513(a)(1)(A) ou (B) du FD&C Act).

Il existe deux cas où le fabricant peut soumettre une demande de novo à la FDA :

- Soit, le fabricant reçoit une réponse négative à une soumission 510(k), une lettre stipulant que son produit est non substantiellement équivalent (NSE) par rapport à un produit prédictat. Et donc que le produit ne peut pas suivre la voie 510(k).
- Soit le fabricant a déterminé de lui-même qu'il n'existe aucun dispositif commercialisé sur lequel fonder une équivalence substantielle (donc sans soumettre au préalable une PMA)

Si la demande est approuvée, le dispositif est classé en classe I ou II et peut être commercialisé. Si elle est rejetée, le dispositif reste en classe III et ne peut être commercialisé sans approbation PMA.

Note : Les produits combinés nécessitent souvent une évaluation par plusieurs centres de la FDA (CDER et CDRH dans le cadre d'une association médicament-dispositif) qui prend en compte les interactions complexes entre les différentes composantes du produit, ce qui va bien souvent au-delà de la portée du processus de Novo. D'après le rapport « Performance Report to Congress » émis par l'OCP en 2022, c'est pour cette raison qu'aucune certification de Novo n'a été accordé à des produits combinés.(48)

i . Contenu du dossier

Le dossier doit contenir les éléments essentiels suivant (49) :

- Une analyse complète des raisons pour lesquelles les contrôles généraux ou les contrôles généraux + spéciaux fournissent une assurance raisonnable de la sécurité et de l'efficacité du dispositif. De plus si le fabricant revendique un produit de classe II il convient de préciser quels contrôles spéciaux s'appliquent.
- Données cliniques (le cas échéant) pertinentes pour étayer une assurance raisonnable de la sécurité et de l'efficacité du dispositif.
- Données non cliniques
- Informations sur le retraitement et la stérilisation, la durée de conservation, la biocompatibilité, le logiciel, la sécurité électrique et la compatibilité électromagnétique, l'étude animale, la littérature (le cas échéant) ; et

- Description des avantages probables du dispositif par rapport aux risques probables ou anticipés lorsque le dispositif est utilisé comme prévu.

ii . Délai de la procédure

À la réception d'une demande de novo, la FDA procède à un examen d'acceptation. L'examen d'acceptation est un examen administratif visant à évaluer l'exhaustivité de la demande et à déterminer si elle répond au seuil minimum d'acceptabilité. Le FDA devra fournir une réponse dans les 15 jours calendaires suivant la réception de la demande pour indiquer au fabricant si la demande de novo passe au stade suivant.

Si le process se poursuit alors la FDA doit prendre une décision sur une demande De Novo dans un délai de 120 jours d'examen. Les jours d'examen sont calculés comme le nombre de jours calendaires entre la date de réception de la demande De Novo par la FDA et la date de la décision de la FDA, à l'exclusion des jours pendant lesquels une demande a été mise en attente pour une demande d'informations supplémentaires.(49)

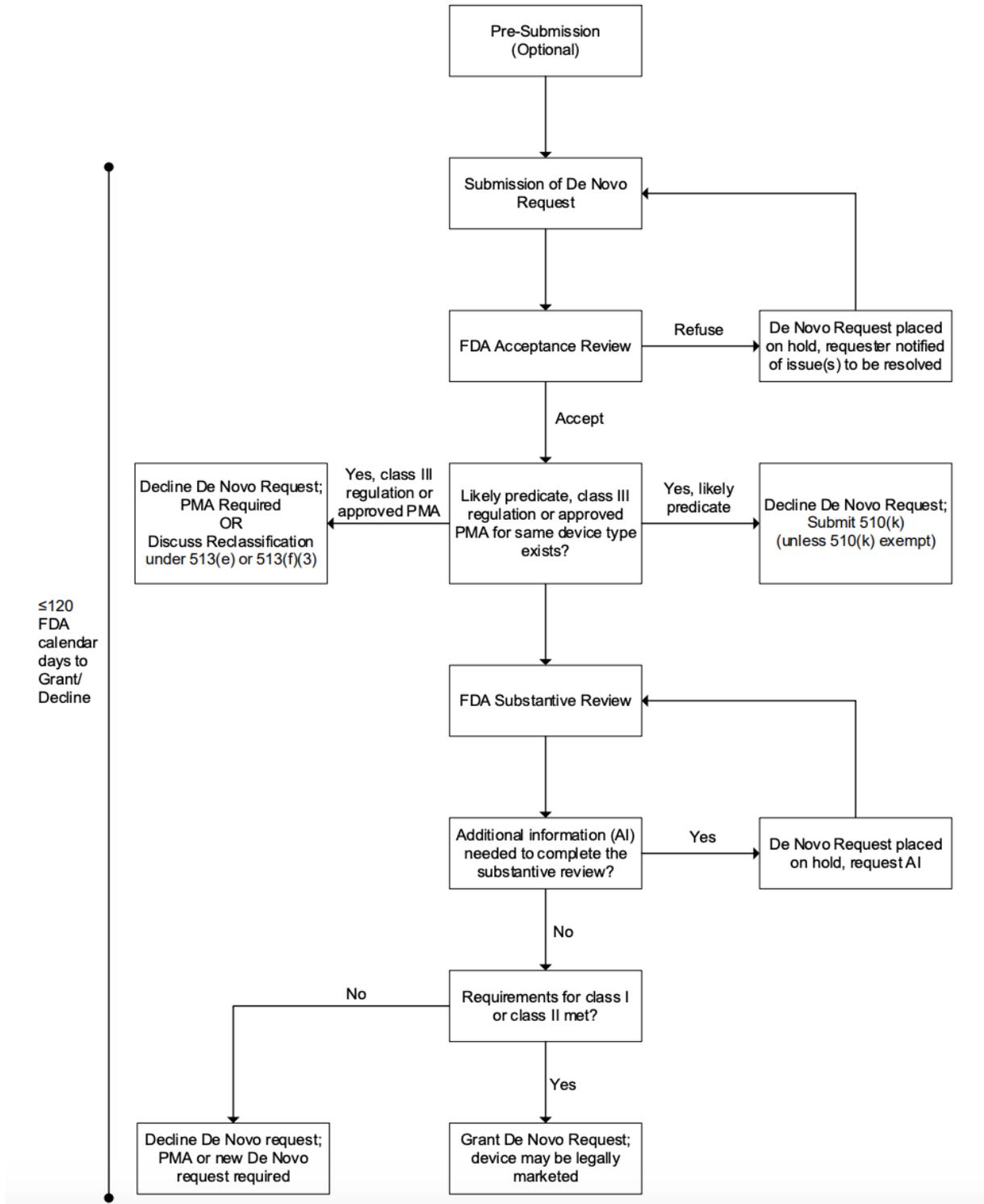


Figure 10 : Organigramme certification De Novo (50)

Activité post-autorisation d'un produit combiné considéré comme un dispositif médical

Au sein de cette partie le sujet se recentre sur les produits combinés considérés comme des dispositifs médicaux afin d'aborder les enjeux liés à la surveillance après commercialisation (chapitre 1) et l'accessibilité à ses DM combinés (Chapitre 2).

Chapitre I : Surveillance après commercialisation

Que l'on soit au États-Unis ou au sein de l'UE, il y a une certaine similitude dans l'organisation de la surveillance après commercialisation d'un produit combiné considéré comme un dispositif médical. Tous deux s'accordent sur la mise en place d'un suivi global concernant des domaines clés.

La partie 822 du titre 21 du CFR décrit cette activité comme étant la *« collecte, l'analyse et l'interprétation actives, systématiques et scientifiquement valables de données ou d'autres informations concernant un dispositif commercialisé »*. Ces données peuvent révéler des événements indésirables imprévus, le taux réel d'événements indésirables anticipés ou d'autres informations nécessaires à la protection de la santé publique.(51)

La définition des États-Unis se rapproche de celle évoquée par l'article 83 du Règlement (UE) 2017/745 qui énonce que *« Le système de surveillance après commercialisation permet de collecter, d'enregistrer et d'analyser, d'une manière active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif pendant toute sa durée de vie, de tirer les conclusions qui s'imposent et de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi. »*(11)

Dans les deux régions, toutes les classes de dispositif sont concernées par la surveillance après commercialisation. Néanmoins les exigences vont être proportionnées à la classe de risques du dispositif. Les différences vont notamment résider dans les différents rapports à soumettre aux autorités et la fréquence de l'actualisation des données du dispositif.

D'après l'article 83 du Règlement (UE) 2017/745 *« Pour chaque dispositif, les fabricants conçoivent, établissent, documentent, appliquent, maintiennent et mettent à jour un système de surveillance après commercialisation proportionné à la classe de risque et au type de dispositif »*(11).

Aux Etats-Unis, il n'existe pas d'équivalent à cet article 83, cependant il existe des exigences de base pour tous les DM concernant la surveillance post-commercialisation, définies dans les Contrôles Généraux via la section 519 du FD&C Act « Records and reports on devices ». Pour ce qui concerne les dispositifs de classe II ou III, la FDA peut exiger des fabricants qu'ils réalisent des études de surveillance post-commercialisation supplémentaires. Ces études concernent les dispositifs qui répondent aux critères suivant :

- *La défaillance du dispositif est raisonnablement susceptible d'avoir des conséquences graves pour la santé*
- *Le dispositif est destiné à être implanté dans le corps humain pendant plus d'un an ;*
- *Le dispositif est destiné à être utilisé en dehors d'un établissement utilisateur pour soutenir ou maintenir la vie.*

Le dispositif est susceptible d'être utilisé de manière significative dans les populations pédiatriques.(52)

Ces requis supplémentaires concernant la surveillance post-commercialisation sont encadrés par la section 522 du FD&C Act « Postmarket surveillance ». Ce texte fournit des réglementations précises sur ce que les fabricants doivent prendre en compte dans leur plan de surveillance, les documents nécessaires à produire et les délais de mise en place des actions si nécessaire. Une guideline de la FDA a également été rédigé et mis en jour en 2022 pour encadrer cette surveillance « Postmarket surveillance Under Section 522 of the Federal Food, Drugs and Cosmetic Act ». (53)

D'une manière générale les deux cadres réglementaires visent à garantir la sécurité et l'efficacité continues des dispositifs médicaux par le biais de rapports obligatoires sur les événements indésirables, de mesures correctives. Pour les dispositifs à plus haut risque comme les produits combinés considérés comme des dispositifs médicaux. Chaque région impose des mesures supplémentaires :

- Des d'études post-approbation et des études spécifiques de surveillance post-commercialisation prévues par la section 522 du FD&C Act pour les États-Unis.
- Des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) et un suivi clinique continu après commercialisation (PMCF) prévus par le chapitre VII du règlement (UE) 2017/745

En outre, l'UE utilise la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (EUDAMED) pour centraliser les informations, alors que la FDA utilise la base MedWatch et

plus spécifiquement la base MedSun pour répondre aux différents besoins en matière de rapports.

A. Mesure de surveillance

1. Système d'identification unique des dispositifs

Les systèmes d'identification unique des dispositifs (UDI) aux États-Unis et dans l'UE sont conçus pour améliorer la traçabilité et la sécurité des DM. Aux États-Unis, la mise en œuvre de ce système a débuté en 2013 et s'est achevée en 2020 pour toutes les classes de dispositifs. En revanche, le système UDI de l'UE est entré en vigueur plus tard avec le règlement (UE) 2017/745. Les délais de mise en œuvre complète s'étendent jusqu'en 2027 pour certaines classes de dispositifs.

L'UDI est organisé de manière similaire et comporte deux éléments principaux : l'identifiant du dispositif (DI) et l'identifiant de production (PI). Le DI est une partie obligatoire et fixe qui identifie la version ou le modèle spécifique du dispositif, tandis que le PI est une partie conditionnelle et variable qui identifie un ou plusieurs aspects liés à la production, tels que le numéro de lot, le numéro de série et la date de péremption. Dans les deux régions, l'UDI doit figurer sur l'étiquette et l'emballage du dispositif. En outre, pour les dispositifs destinés à être réutilisés, l'UDI doit être marqué directement sur le dispositif lui-même.

Les systèmes UDI de l'UE et des États-Unis sont le fruit d'une collaboration au niveau du Forum international des régulateurs de dispositifs médicaux (IMDRF). Ainsi, bien que les deux systèmes UDI soient largement alignés, il existe également des différences basées sur les exigences réglementaires des juridictions. Par exemple, l'Europe a introduit l'amélioration via le principe du « basic l'UDI-DI » qui n'existe pas dans le système UDI américain.(54)

Ce « basic l'UDI-DI » n'identifie pas un seul produit, mais sert de catégorie mère pour plusieurs produits d'une même catégorie qui partagent certaines caractéristiques. Voici un exemple : Un fabricant souhaite produire un thermomètre médical en trois versions différentes. Un jaune, un rouge et un bleu. Chacun des trois thermomètres se voit attribuer un numéro UDI-DI. Toutefois, ces trois versions du thermomètre partagent une seule « basic l'UDI-DI » car elles appartiennent à la même catégorie. En revanche, aux États-Unis, chaque thermomètre ne recevrait que son UDI-DI et le regroupement sous « basic l'UDI-DI » ne s'appliquerait pas.(55)

Aux États-Unis, ces informations sont soumises à la Global Unique Device Identification Database (GUDID), qui est accessible au public, ce qui favorise la transparence et permet aux prestataires de soins de santé et aux patients d'accéder aux informations relatives aux dispositifs. Dans l'UE, les données UDI sont introduites dans la base de données européenne sur les dispositifs médicaux (EUDAMED) qui, à l'heure actuelle, n'est pas complètement accessible au grand public

En résumé, le système UDI est un outil essentiel pour améliorer la surveillance des dispositifs médicaux. Il améliore la traçabilité, la notification des événements indésirables, l'efficacité des rappels, la collecte des données, la surveillance réglementaire, la transparence, l'intégration des soins de santé et l'harmonisation mondiale. En garantissant que chaque dispositif peut être identifié et suivi de manière unique, le système UDI contribue de manière significative à la sécurité et à l'efficacité des dispositifs médicaux utilisés pour les soins aux patients.

2. Inspections

En Europe, les autorités compétentes de chaque pays surveillent les dispositifs en circulation. Le rôle des autorités compétentes est précisé dans le chapitre VII section 3 « Surveillance du marché ». Dès la mise sur le marché des dispositifs médicaux, les autorités compétentes ont un pouvoir de police sanitaire à travers leurs activités de vigilance, de contrôle et d'inspection.

D'après l'article 93 du règlement (UE) 2017/745, les autorités compétentes « *effectuent des inspections annoncées et, si nécessaire, des inspections inopinées dans les locaux des opérateurs économiques, ainsi que des fournisseurs et/ou sous-traitants, et, au besoin, dans les installations des utilisateurs professionnels.* »

Les autorités compétentes dans le cadre d'un produit combinés ont donc aussi la capacité de contrôler les fournisseurs et/ou sous-traitants de la substance accessoire ainsi que le fabricant via des audits d'inspections.

En parallèle, pour les dispositifs de classe III ou les dispositifs implantables, ON vérifie au moins tous les ans que les exigences réglementaires continuent à être remplies, avec un contrôle approfondi du PSUR pour renouveler les certificats au terme de la période.

Aux États-Unis, la FDA possède aussi un pouvoir de police sanitaire. Elle peut réaliser trois types d'inspections :

- Inspections préalables à l'approbation : Elles sont effectuées avant l'approbation d'un nouveau dispositif afin de s'assurer que l'installation de fabrication est conforme à la réglementation.
- Inspections de routine : Inspections programmées régulièrement pour vérifier la conformité de l'installation.
- Inspections motivées : Déclenchées par des préoccupations spécifiques telles que des plaintes, des événements indésirables ou des changements significatifs dans le processus de fabrication. Dans ce dernier cas les fabricants doivent tenir des registres détaillés des événements indésirables, des dysfonctionnements et des plaintes pendant au moins deux ans à compter de la date de l'événement en veillant à ce que ces registres soient accessibles en cas d'inspection par la FDA. La FDA a le droit d'inspecter ces dossiers à tout moment et peut demander des informations supplémentaires ou des rapports spéciaux afin d'évaluer la sécurité du dispositif et sa conformité à la réglementation.

Volonté d'harmonisation

L'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) reconnaît qu'une approche globale de l'audit et du contrôle de la fabrication des dispositifs médicaux pourrait améliorer leur sécurité et leur surveillance à l'échelle internationale. Lors de sa réunion inaugurale à Singapour en 2012, l'IMDRF a constitué un groupe de travail chargé d'élaborer des documents spécifiques pour promouvoir un programme d'audit unique des dispositifs médicaux (MDSAP) qui petit à petit prend de l'ampleur pour les audits pré-commercialisations.

3. La définition d'un plan de surveillance

C'est une dispositif qui existe à la fois dans l'Union Européenne et aux États-Unis. Dans le principe, ils permettent de répondre aux impératifs énoncés dans les définitions cités plus haut.

a) En Europe

En Europe, les fabricants sont tenus d'établir un plan complet pour chaque dispositif permettant de préciser comment collecter les données lié au produit et de les analyser. Ils doivent signaler les incidents graves et les actions correctives de sécurité sur le terrain

(FSCA) aux autorités compétentes et surveiller les tendances des autres types d'incidents non graves.

En Europe, le plan de surveillance définit dans l'annexe III section 1 du règlement (UE) 2017/745 permet de décrire de manière globale comment le fabricant va organiser le système de veille qui permet de recueillir les données. Il doit décrire des méthodes et des processus permettant :

- D'évaluer les caractéristiques de performance des dispositifs et d'effectuer une comparaison entre les dispositifs et les produits similaires disponibles sur le marché
- De définir la pertinence des données collectées
- De donner suite aux réclamations et d'analyser les données de commercialisation collectées sur le terrain
- De définir des indicateurs et des seuils adaptés à utiliser pour procéder à la réévaluation continue de l'analyse bénéfice/risque et de la gestion des risques
- De gérer les incidents faisant l'objet d'un rapport de tendances
- De définir et engager certaines mesures appropriées en cas d'incidents, notamment des mesures correctives
- De mettre jour les données de l'évaluation clinique si besoin (plan de suivi de l'évaluation clinique)

b) Aux États-Unis

On parle véritablement de « plan de surveillance » uniquement quand le produit fait l'objet de mesures supplémentaires prévues par la section 522 du FD&C Act. Ce plan répond aux mêmes objectifs qu'en Europe, il détaille les méthodes et procédures de collecte, d'analyse et d'interprétation des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du produit combiné considéré comme dispositif médical mais il ne décrit pas un système de veille à proprement parlé. En effet, à travers ce plan, l'industrielle doit notamment répondre aux questions que la FDA lui a soumis. Car dans le cadre de la section 522 du FD&C Act, c'est à la FDA de demander, de manière proactive, la mise en place d'un système de surveillance après commercialisation. Cette demande est faite par le biais d'une lettre comme précisé dans la partie 822 du titre 21 du CFR :

« Nous vous enverrons une lettre (l'ordonnance de surveillance post-commercialisation) vous informant de l'obligation d'effectuer une surveillance post-commercialisation. Avant l'envoi de la décision, ou dans le cadre de celle-ci, nous pouvons vous demander de fournir des

informations sur votre appareil qui nous permettront de mieux définir le champ d'application de la décision de surveillance. »

Enfin, cette demande de surveillance après commercialisation peut survenir à n'importe quel moment : avant, pendant ou après la mise sur le marché.

Pour mettre en place son plan et élaborer son dossier de réponse, le fabricant a le choix de mettre en place plusieurs types de réponse(56) :

- Un essai clinique randomisé
- Une étude de cohorte prospective
- Une étude de cohorte rétrospective
- Une étude cas-témoin
- Une surveillance active et renforcée

La dernière option, à savoir la mise en plus d'une surveillance active et renforcée se rapproche grandement de ce qui se fait en Europe.

Dans le cas où le fabricant décide de mettre en place une étude pour assurer la surveillance, la FDA considère généralement que la surveillance commence lorsque le premier sujet est recruté conformément au plan de surveillance approuvé. Pour les plans qui n'impliquent pas le recrutement de sujets (par exemple, les études non cliniques), la FDA considère que la surveillance post-commercialisation a commencé lorsque l'accumulation des données a débuté comme indiqué dans le plan de surveillance.(56)

Enfin, la FDA dispose de 60 jours pour évaluer le dossier précisant les modalités de la surveillance du produit combiné considéré comme un dispositif médical.

4. Les rapports périodiques de sécurité

Ce chapitre permet de mettre en lumière une autre différence notable concernant les législations européennes et américaines. En effet, le rapport périodique de sécurité (PSUR) est une disposition bien connue dans le cadre de la surveillance du médicament. L'UE a décidé de mettre en place cette exigence pour les dispositifs médicaux de classe IIa et plus, à travers l'article 86 du Règlement (UE) 2017/745 :

« Les fabricants de dispositifs des classes IIa, IIb et III établissent, pour chaque dispositif et, le cas échéant, pour chaque catégorie ou groupe de dispositifs, un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse

des données de surveillance après commercialisation qui ont été collectées dans le cadre du plan de surveillance après commercialisation »(11)

A l'inverse, aux États-Unis ce type de rapport est requis pour les produits combinés commercialisés dans le cadre d'une NDA ou d'une ANDA (comme des médicaments). Mais concernant les produits combinés commercialisés comme des dispositifs médicaux, il n'est pas nécessaire de fournir des rapports périodiques de sécurité. Un rapport supplémentaire n'est requis que si la FDA notifie par écrit au demandeur d'un produit combiné que l'Agence a besoin d'informations supplémentaires. Lorsqu'un tel rapport est requis pour un produit combiné, la FDA spécifiera les informations de sécurité supplémentaires nécessaires.(57)

En Europe, le PSUR doit notamment inclure :

- Les conclusions relatives à la détermination du rapport bénéfice/risque
- Les principales constatations du plan de suivi de l'évaluation clinique
- Le volume des ventes du dispositif et une estimation de la taille et d'autres caractéristiques de la population utilisant le dispositif et, si possible, la fréquence d'utilisation du dispositif.
- La description et la justification de toute mesure préventive ou corrective prise

Les fabricant de dispositifs de classe IIb et III doit mettre le PSUR à jour au moins une fois par an et pour les dispositifs de classe III ou les dispositifs implantables, le fabricant communique les PSUR à l'ON qui a évalué la conformité via « The European Union Database on Medical Device » (EUDAMED). L'organisme notifié examine le rapport et enregistre son évaluation, dans ce système électronique pour ainsi le mettre à la disposition des autorités compétentes.(11)

B. Les activités de vigilance

1. Les rapports de sécurité spécifique des États-Unis

C'est au titulaire de l'autorisation d'accès au marché que revient la charge de monitorer et contrôler les évènements qui peuvent survenir pendant la vie d'un produit combiné considéré comme un dispositif médical.

La FDA sépare les rapports de sécurité post-commercialisation (PMSR) en deux grandes catégories.

La première décrit les événements indésirables subis par un utilisateur individuel d'un produit combiné. Il comprend des informations sur les événements indésirables et les dysfonctionnements liés au produit. Par exemple, un patient présente une réaction allergique grave à un composant médicamenteux ou un composant tombe en panne entraînant un risque de blessure. Dans ce cas précis, on parle alors de rapport sur la sécurité d'un cas individuel (ICSR).

La seconde catégorie décrit les événements indésirables qui ne sont pas directement liés à des cas individuels. Ces rapports portent généralement sur des questions de sécurité plus générales comme des problèmes liés à la fabrication du produit.

a) Rapport sur la sécurité d'un cas individuel

i. Les rapports initiaux

Le rapport 15 jours : requis en cas d'effets indésirables graves et inattendus liés à l'utilisation de produits combinés qui contiennent un médicament.

Un effet indésirable grave comprend des résultats tels que le décès, des événements mettant en jeu le pronostic vital, une hospitalisation, un handicap persistant ou des anomalies congénitales. Un effet indésirable inattendu est un effet qui ne figure pas dans l'étiquetage actuel du produit.

Pour les produits commercialisés dans le cadre d'une NDA, d'une ANDA donc considérés comme des médicaments, leurs rapports doivent être soumis dans un délai de quinze jours calendaires. Pour les produits commercialisés dans le cadre d'une demande de dispositif (PMA, 510(k), De novo), le délai est porté à trente jours calendaires au lieu de 15.

Le rapport 5 jours : requis lorsqu'un événement nécessite une action corrective pour prévenir un risque déraisonnable pour la santé publique, ou si la FDA en fait spécifiquement la demande. Cette obligation de déclaration dans les cinq jours s'applique uniquement aux produits combinés qui contiennent un composant considéré comme un dispositif médical.

Par action corrective, on entend toute mesure, autre que l'entretien de routine, nécessaire pour empêcher la répétition de l'événement signalé. Cela peut donc aller jusqu'au retrait du marché.

Ces rapports doivent être soumis dans les cinq jours ouvrables suivant la date à laquelle le fabricant a pris connaissance de l'événement ou de la demande.

Le rapport de dysfonctionnement : requis pour documenter les dysfonctionnements des dispositifs qui sont susceptibles de causer ou de contribuer à causer la mort ou des blessures graves s'ils se reproduisent. Il est essentiel de noter qu'un rapport de dysfonctionnement doit être établi même si aucune blessure n'est survenue.

Un dysfonctionnement est défini comme l'incapacité d'un élément constitutif d'un dispositif à répondre à ses spécifications de performance ou à fonctionner comme prévu.

Ces rapports doivent être soumis dans les trente jours civils suivant la date à laquelle le fabricant a pris connaissance du dysfonctionnement.

Note : Dans le cas particulier des produits combinés commercialisés dans le cadre d'une NDA, d'une ANDA donc considéré comme des médicaments, une notification 15 jours est requise en plus d'un rapport de dysfonctionnement si les informations suggèrent raisonnablement qu'une expérience indésirable à la fois grave et inattendue a été causée par le dysfonctionnement de la partie dispositif médical.

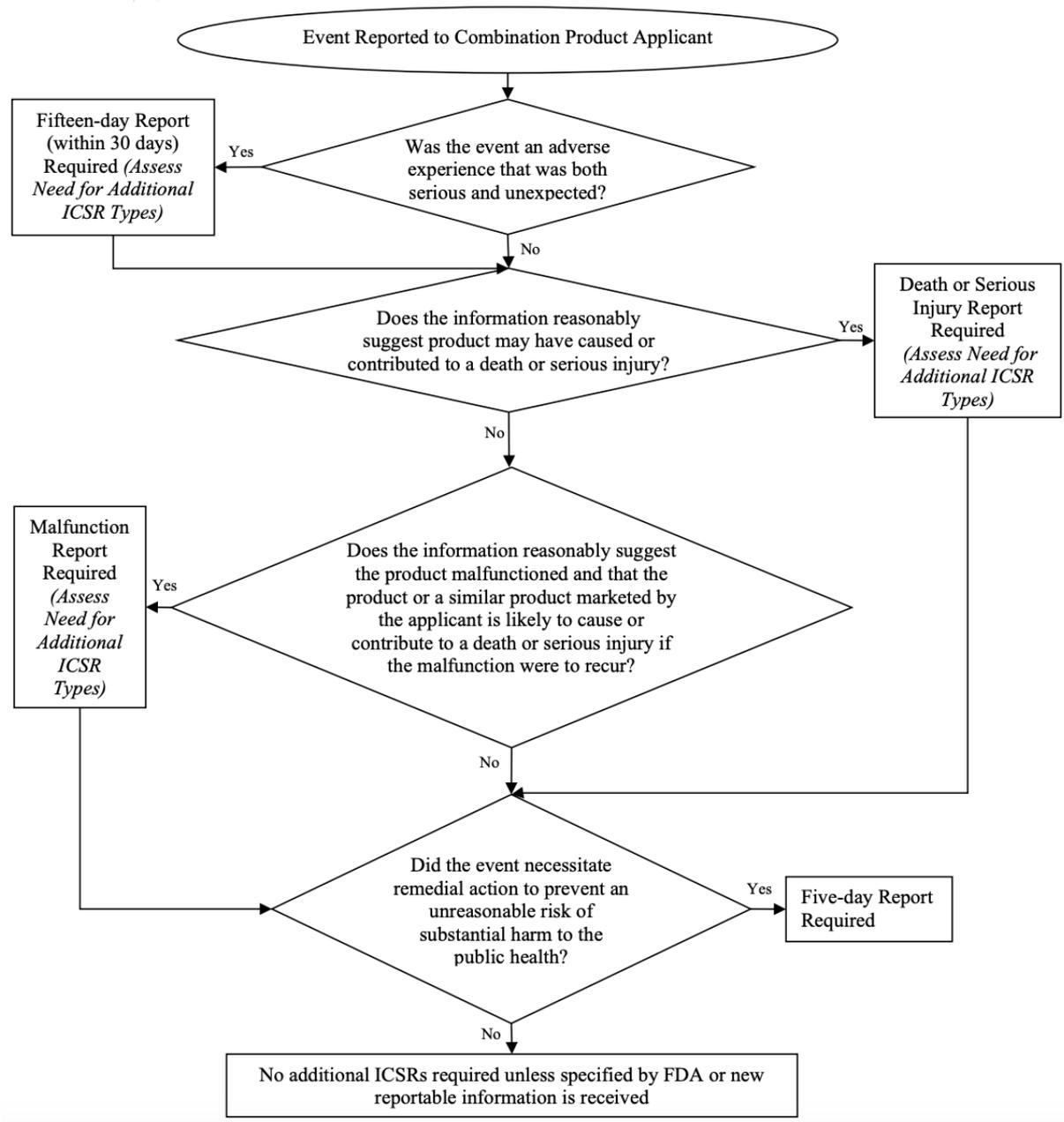


Figure 11 : Arbre décisionnel pour les produits commercialisés comme des dispositifs médicaux(22)

ii . Les rapports de suivi

Ils sont requis lorsque de nouvelles informations sur un événement précédemment signalé sont disponibles. Par exemple, si des détails supplémentaires sur la gravité d'un événement indésirable sont obtenus après le rapport initial. Ces rapports permettent à la FDA de disposer des informations les plus récentes et les plus complètes.

Les rapports de suivi doivent être soumis dans les quinze jours calendaires pour les produits combinés considérés comme des médicaments et dans les trente jours calendaires pour les produits combinés considérés comme des dispositifs.

b) Autres types de rapport

i . Le rapport d'alerte sur le terrain

Ils sont obligatoires pour les produits combinés qui contiennent un médicament. L'objectif est d'informer rapidement la FDA des problèmes importants susceptibles d'affecter la sécurité ou l'efficacité du produit. Ces problèmes peuvent être de plusieurs type :

- Problèmes d'étiquetage susceptibles d'entraîner une confusion entre le produit et un autre article,
- Contamination bactériologique susceptible de compromettre la stérilité et la sécurité du produit,
- Détériorations chimiques, physiques ou autres qui pourraient avoir une incidence sur sa sécurité ou son efficacité,
- Non-conformité des lots aux spécifications approuvées dans la demande d'accès au marché.

Globalement ce rapport est requis pour tout problème décrit ci-dessus qui résulte du processus de fabrication de l'un des éléments constitutifs du produit combiné ou du produit combiné.

Les fabricants doivent soumettre ce rapport dans les trois jours ouvrables suivant la réception des informations liées au problème.

ii . Le rapport de correction et de retrait

Les rapports de correction et de retrait sont essentiels pour assurer le suivi des mesures importantes prises pour résoudre les problèmes de sécurité des produits. Ces rapports sont requis lorsqu'un produit est corrigé ou retiré du marché afin de prévenir les risques pour la santé.

Le fabricant du produit combiné doit soumettre ce rapport à la FDA dans les dix jours ouvrables suivant l'introduction d'une correction ou d'un retrait. Néanmoins si les informations relatives à la correction ou au retrait ont déjà été fournies dans le cadre d'un ICSR requis pour le produit combiné alors ce rapport n'est pas nécessaire.

2. Les rapports prévus par le règlement (UE) 745/2017

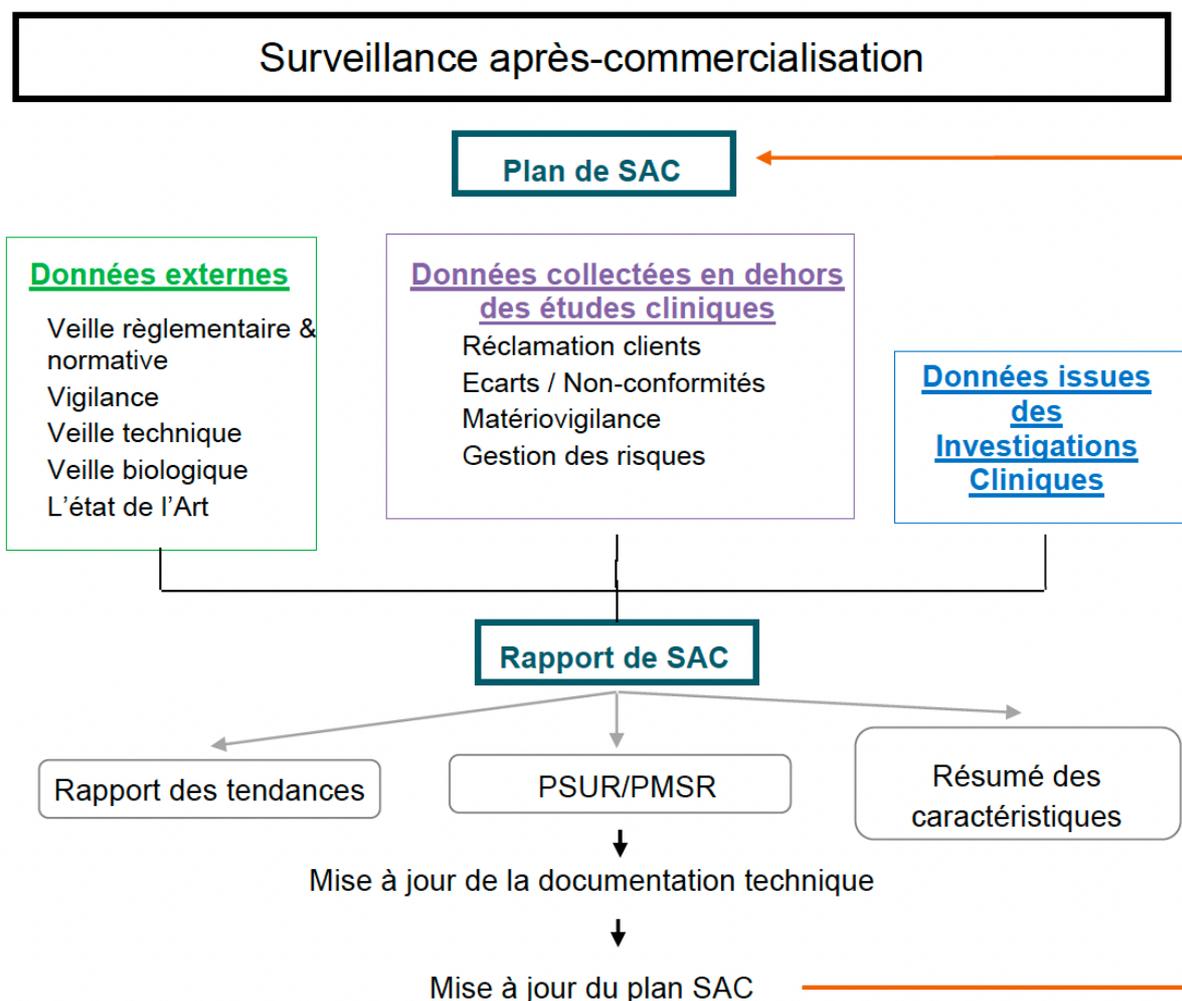


Figure 12 : Processus de surveillance après-commercialisation (53)

a) Rapport sur les incidents graves et sur les mesures correctives de sécurité

D'après l'article 87 du règlement (UE) 2017/745 le fabricant doit notifier : « tout incident grave concernant des dispositifs mis à disposition sur le marché de l'Union, à l'exception des effets secondaires attendus qui sont clairement documentés dans les informations relatives au produit et quantifiés dans la documentation technique et qui font l'objet d'un rapport de tendances » (11)

« Toute mesure corrective de sécurité prise à l'égard de dispositifs mis à disposition sur le marché de l'Union, ainsi que toute mesure corrective de sécurité prise dans un pays tiers concernant un dispositif qui est aussi légalement mis à disposition sur le marché de l'Union, lorsque la raison justifiant la mesure ne concerne pas exclusivement le dispositif mis à disposition dans le pays tiers. » (11)

Ici d'après l'alinéa 65 de l'article 2 du règlement 2017/745, l'UE entend par incident grave, « tout incident ayant entraîné directement ou indirectement, susceptible d'avoir entraîné ou susceptible d'entraîner :

a) la mort d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ;

b) une grave dégradation, temporaire ou permanente, de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ;

c) une menace grave pour la santé publique ; »

Dans le cas où il s'agit d'une menace grave pour la santé publique la notification devra être faite au plus tard 2 jours après que le fabricant aura eu connaissance de l'information. S'il s'agit d'un décès ou d'une grave détérioration de l'état de santé le signalement devra être fait au plus tard dans les 10 jours après que le fabricant ait établi le lien de causalité entre le dispositif et l'incident. Dans tous les autres cas le fabricant dispose de 15 jours pour faire remonter l'incident. Enfin toujours d'après l'article 87 règlement (UE) 2017/745 « Pour permettre une notification en temps opportun, le fabricant peut, s'il y a lieu, présenter un premier rapport incomplet, avant d'en remettre un complet. »

Pour les incidents non graves ou attendus comme certains effets secondaires ils devront être recensés dans le cadre du rapport périodique de sécurité.

Une spécificité existe pour les dispositifs associés à une substance médicamenteuse accessoire : lorsqu'un incident grave ou une mesure corrective de sécurité peut avoir un lien avec une substance qui, utilisée seule serait considérée comme un médicament, l'ON qui a réalisé l'évaluation de conformité informe l'AC qui a délivré l'avis scientifique sur ladite substance, dudit incident grave ou de ladite mesure corrective de sécurité.

b) Rapport de tendance

Le rapport de tendance permet de suivre la fréquence et la sévérité des incidents qui ne sont pas considérés comme graves comme les effets indésirables attendus. Le fabricant est tenu de mettre en place un système d'analyse statistique permettant de traiter les données et ainsi d'observer lorsqu'il y a une augmentation statistiquement significative.

Cette augmentation est établie par comparaison avec la fréquence ou la sévérité prévisible d'un type d'incident pour une classe de dispositif donnée. La méthodologie ainsi que la méthode d'analyse doivent être décrites dans le plan de surveillance après commercialisation.

En fonction des données disponibles et du niveau de risque l'analyse des tendances sera très simple ou très compliquée, mais c'est un outil puissant qui permet d'obtenir une vraie plus-value pour réduire le taux de morbidité associé à l'utilisation d'un DM.(58)

Chapitre II : Remboursement & publicité

Il est intéressant de comparer le remboursement et la publicité avec les États-Unis car au sein de l'UE, ce sont des compétences qui sont restés propres à chaque état. Dans cette partie nous choisirons donc un pays de l'UE pour illustrer nos propos, à savoir la France.

A. Stratégies de tarification et de remboursement

Il existe une différence notable entre un pays de l'UE comme la France et les États-Unis. Dans le premier cas, il existe une couverture de santé universelle. De ce fait, le fabricant négocie directement le prix avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) et obtiennent un avis sur le remboursement du dispositif auprès d'une agence de l'état, la Haute autorité de santé (HAS). A l'inverse, Aux États-Unis il n'existe pas de couverture de santé universelle, le gouvernement fédéral par le biais de diverses programmes peut choisir de rembourser un dispositif médical pour les populations les plus pauvres et les plus âgés. Concernant le reste de la population, celle-ci doit faire appel à des assureurs privés. Le fabricant devra alors convaincre ces assureurs d'inclure le dispositif dans leur plan de remboursement.

Cependant nous pouvons noter une similitude entre ces deux pays à propos des produits combinés considérés comme des dispositifs médicaux. En effet, ils seront considérés comme des dispositifs médicaux à part entière par les payeurs publics où les payeurs privés.

1. Focus sur la France

Faire une demande de remboursement pour un produit combiné permet à la fois de savoir si le produit sera remboursé par l'Assurance maladie mais aussi de négocier le prix auquel le produit sera remboursé.

En tout premier lieu si le fabricant souhaite que son produit soit remboursé, il doit faire une demande d'inscription de son DM sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR). L'inscription peut être effectuée de deux manière :

- Soit par la description générique
- Soit sous forme de nom de marque

La première voie est bien moins contraignante que la seconde. Le produit est identifié selon ses indications, ses spécifications techniques, sans mention de nom de marque ou de société.

Si ces spécificités sont semblables aux spécifications techniques minimales de l'une des descriptions génériques de la LPPR déjà existante, il suffit au fabricant :

- De demander un code individuel permettant l'identification de leurs produits pris en charge au titre d'une description générique de la LPP
- Et d'effectuer la déclaration d'inscription sous le code correspondant à l'ANSM.

Cette inscription est sous la responsabilité du fabricant. L'industriel apposera sur l'étiquetage de son produit le code qui lui aura été délivré.(59)

L'inscription par nom de marque quant à elle nécessite de déposer un dossier de demande de remboursement auprès de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé (CNEDiMTS). Cet organisme évalue la demande formulée dans le dossier déposé. En cas d'avis favorable au remboursement, le prix du DM fait alors l'objet d'une négociation entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le fabricant. L'inscription d'un produit sous nom de marque est octroyée pour une durée maximale de 5 ans.

En France les critères d'évaluation en vue du remboursement et de la tarification sont assez bien définis. La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) évalue plusieurs critères clés(59) :

- Service attendu (SA), il s'agit d'examiner l'intérêt clinique du dispositif pour les patients, (en termes d'efficacité thérapeutique, de réduction des risques, de commodité d'emploi et d'impact sur la qualité de vie.) et l'intérêt à plus large échelle pour la santé publique,
- Amélioration du service attendu (ASA), qui va comparer le dispositif avec les alternatives existantes permet de mesurer le bénéfice supplémentaire apporté par le dispositif.

La population cible est également prise en compte, évaluant le nombre de patients potentiels et les besoins non couverts par les traitements existants.

2. Focus sur les USA

Lorsqu'une thérapie est approuvée par la FDA, de nombreux régimes publics ou privés peuvent prendre en charge ce dispositif. Tous les régimes de prise en charge publics sont administrés par une seule agence fédérale, les centres pour Medicare et Medicaid (CMS). Si l'on rentre plus dans les détails de ces programmes de prise en charge, il existe :

- Medicaid, qui permet de fournir une couverture médicale aux personnes à faible revenu. C'est un programme administré par chaque État au niveau local bien que le financement provienne à la fois du gouvernement fédéral et des états,
- Medicare, qui permet d'offrir une assurance maladie aux personnes les plus vulnérables comme les seniors de 65 ans et plus, les handicapés ou les patients atteints de maladies graves. Ce programme est administré et financé au niveau fédéral.

Les CMS sont des parties prenantes essentielles pour le remboursement des dispositifs médicaux car ils influencent les décisions de couverture et de remboursement du secteur privé car les payeurs privés suivent souvent l'exemple des CMS.(60) Cependant les payeurs privés exigent souvent des preuves supplémentaires d'utilité cliniques au-delà de ce qui est requis pour l'approbation de la FDA avant de soutenir la couverture d'un nouveau dispositif.

La couverture dans le paysage américain du remboursement des dispositifs médicaux implique des processus distincts pour Medicare, Medicaid et les payeurs commerciaux. Cependant dans tous les cas, la négociations et l'apport de preuves prouvant l'utilité du dispositif est essentiel.

Pour que votre dispositif médical soit remboursé par les payeurs publics et privés, il faut mener des études cliniques approfondies afin de recueillir des preuves démontrant les avantages et le rapport coût-efficacité du dispositif.

Dans un second temps il faut définir sous quels codes de facturation (CPT, HCPCS, ICD-10) le dispositif sera identifié pour permettre aux prestataires de soins de santé de facturer l'utilisation de votre dispositif. Ces codes décrivent les services et les produits utilisés dans le cadre des soins et du traitement du patient. Ils sont exigés par le Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA).

Ensuite il faut s'engager avec Medicare, Medicaid et les payeurs privés, en présentant les données cliniques et en discutant des options de couverture possibles. Pour Medicare, les décisions de couverture sont prises par le biais des National Coverage Determinations (NCD) et des Local Coverage Determinations (LCD). Les NCD sont des politiques fédérales créées par les CMS qui déterminent si un service, une procédure ou un article particulier est couvert par Medicare dans l'ensemble des États-Unis. Les LCD quant à elles, sont des politiques régionales dont la politique de remboursement peut varier d'un état à un autre.

Pour les payeurs privés, c'est un peu plus opaque, tous ont des critères propres de couvertures. Ils évaluent le coût et les avantages des dispositifs selon leur propre référentiel. Bien souvent

les politiques des payeurs commerciaux ne sont pas toujours accessibles au public, ce qui rend ce système encore plus complexe.(60)

B. Publicité

La réglementation de la publicité vise à garantir que les activités promotionnelles fournissent des informations véridiques, équilibrées et non trompeuses aux professionnels de la santé et/ou au public. Dans le cadre d'un produit combiné réglementé comme un dispositif médical, ce sont les dispositions réglementaires concernant le DM qui s'appliquent.

L'article 7 du règlement (UE) 2017/745 précise uniquement les allégations non autorisées dans le cadre de la publicité d'un DM en laissant le soin aux États membres d'organiser et de préciser le contrôle de la publicité.

« Au niveau de l'étiquetage, de la notice d'utilisation, de la mise à disposition et de la mise en service des dispositifs ainsi que de la publicité les concernant, il est interdit d'utiliser du texte, des noms, des marques, des images et des signes figuratifs ou autres susceptibles d'induire l'utilisateur ou le patient en erreur en ce qui concerne la destination, la sécurité et les performances du dispositif :

- a) en attribuant au dispositif des fonctions et des propriétés qu'il n'a pas ;*
- b) en donnant une impression trompeuse sur le traitement ou le diagnostic, ou sur des fonctions ou des propriétés qui ne sont pas celles du dispositif en question ;*
- c) en omettant d'informer l'utilisateur ou le patient d'un risque probable lié à l'utilisation du dispositif conformément à sa destination ;*
- d) en suggérant d'autres utilisations du dispositif que celles déclarées relever de la destination pour laquelle l'évaluation de la conformité a été réalisée. »(11)*

Aux États-Unis la publicité et les documents promotionnels sont considérés comme faisant partie de « l'étiquetage » par la FDA. En effet, d'après le United States Codes (USC) chapitre 9, sous chapitre II, article 321(m) le terme "étiquetage" est défini étant comme « *toutes les étiquettes et autres éléments écrits, imprimés ou graphiques apposés sur un article ou sur l'un de ses conteneurs ou emballages, ou accompagnant cet article* ». (61)

Les termes « autres éléments écrits, imprimés ou graphiques » ainsi que « accompagnant cet article » sont importants car ils permettent d'encadrer tous les supports commerciaux traitant du produit.

Cette définition se réfère aux informations sur ou accompagnant le dispositif en rapport avec son identification, sa description technique ou son utilisation, ce qui inclut explicitement la publicité et le matériel promotionnel.

La surveillance de l'étiquetage s'étend donc à toutes les informations fournies en rapport avec le dispositif, y compris celles qui sont fournies sous forme numérique, telles que :

- Sites web de l'entreprise
- Les vidéos
- Matériel publicitaire, promotionnel et de vente
- Les communiqués de presse
- La publicité et les messages sur les réseaux sociaux.

1. Focus sur la France

a) Informations générales

Depuis le 1er janvier 2013, les fabricants de dispositifs médicaux sont désormais tenus de respecter un certain nombre d'exigences applicables à leurs supports promotionnels, aussi bien à l'attention du grand public qu'aux professionnels de santé.

D'après le code de la santé publique Article L5213-1(62) :

On entend par publicité pour les dispositifs toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou l'utilisation de ces dispositifs, à l'exception de l'information dispensée dans le cadre de leurs fonctions par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur.

Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

- *L'étiquette et la notice d'utilisation de ces dispositifs*
- *La correspondance, accompagnée, le cas échéant, de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un dispositif particulier ;*
- *Les informations relatives aux mises en garde, aux précautions d'emploi et aux effets indésirables relevés dans le cadre de la matériovigilance ainsi que les catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le dispositif ;*
- *Les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un dispositif.*

En France, c'est l'ANSM qui s'assure que les messages promotionnels délivrés aux prescripteurs et au grand public ne sont pas trompeurs, et ne présentent pas de danger pour la santé publique. Elle va baser son évaluation sur plusieurs critères :

- Est-ce que le produit est remboursé par l'assurance maladie ?
- Est-ce que la publicité est destinée au grand public ou aux professionnels de santé ?

Tous les dispositifs (remboursables et non remboursables) peuvent faire l'objet de publicité auprès des professionnels de santé. *A contrario, ne peuvent faire l'objet d'une publicité auprès du public les dispositifs médicaux et leurs accessoires pris en charge ou financés, même partiellement, par les régimes obligatoires d'assurance maladie, à l'exception des dispositifs médicaux et accessoires présentant un faible risque pour la santé humaine dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.*(63)

Les produits combinés considérés comme des dispositifs médicaux relèvent de la classe III, il ne peuvent donc pas faire l'objet d'une publicité grand public si ils sont remboursés.

Types de DM	Grand Public		Professionnels de Santé	
	DM remboursés	DM non remboursés	DM remboursés	DM non remboursés
DM de classe I & IIA	Possible <i>contrôle a posteriori</i>	Possible <i>contrôle a posteriori</i>	Possible <i>contrôle a posteriori</i>	Possible <i>contrôle a posteriori</i>
DM de classe II B et III	Interdite	Possible <i>contrôle a posteriori</i>	Possible <i>contrôle a posteriori</i>	Possible <i>contrôle a posteriori</i>
Produits de comblement et DIV d'autodiagnostic	Autorisée sous Visa	Autorisée sous Visa	Autorisée sous Visa	Autorisée sous Visa
Autres DM et DIV soumis à autorisation	Interdite	Autorisée sous Visa	Autorisée sous Visa	Autorisée sous Visa
Autres DIV	/		Possible <i>contrôle a posteriori</i>	Possible <i>contrôle a posteriori</i>

Figure 13 : Contrôle de la publicité par l'ANSM(64)

Enfin il est important de noter que :

« La publicité de certains dispositifs médicaux et de leurs accessoires présentant un risque important pour la santé humaine et dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé est soumise à une autorisation préalable délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Cette autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans renouvelable.

Cette autorisation peut être suspendue ou retirée par décision motivée de l'agence. »(65)

Dans cette liste, il est par exemple compris les stents coronaires, et donc par extension les stents coronaires à élution médicamenteuse, dispositif associé à une substance

médicamenteuse accessoire. De ce fait ce type de produit combiné doit faire l'objet d'une demande de visa et d'un contrôle a priori du support promotionnel. Le fabricant a donc tout intérêt à vérifier cette liste.

b) Rôle et recommandations de l'ANSM

Comme évoqué plus haut, l'ANSM a la prérogative du contrôle de la publicité. Ce contrôle peut se faire a priori via l'octroi d'un visa ou à posteriori. Afin d'aiguiller au mieux les fabricants, elle a mis en ligne des recommandations concernant la publicité des dispositifs médicaux.(66)

Si jamais le fabricant manque à ces règles essentielles de manière répétée ou caractérisée il peut être sanctionné par l'ANSM. Les sanctions peuvent aller de l'interdiction de diffusion de la publicité jusqu'à des amendes.

2. Focus sur les USA

a) Informations générales

Les termes "promotion" ou encore "publicité", bien qu'utilisés dans le langage courant, ne sont pas définis dans le « food, drug and cosmetic act ». La FDA n'a pas non plus publié de définition concernant ces termes. Cependant, comme vu plus haut, « l'étiquetage » des produits de santé ne se limite pas à la notice ou à l'étiquette d'un dispositif. Il peut également s'agir de brochures, de panneaux d'affichage, de courriers promotionnels, d'affiches etc. On parle alors d'étiquetage promotionnel.

Aujourd'hui, la FDA considère la quasi-totalité du matériel promotionnel concernant un dispositif comme de l'étiquetage promotionnel. Toutefois, les documents promotionnels qui ne sont ni écrits, ni imprimés, ni graphiques et qui utilisent des représentations orales, audio et/ou vidéo pour promouvoir le dispositif médical en question sortent du cadre de l'étiquetage. Ce sous-ensemble de documents est considéré comme de la publicité classique au sens large du terme régi par la Federal Trade Commission (FTC). C'est une agence fédérale dont la mission principale est l'application du droit de la consommation et le contrôle des pratiques commerciales anticoncurrentielles. Elle peut engager des actions en matière de publicité mensongère ou de pratiques déloyales affectant le commerce.

Le terme "misbranded" est utilisé par la FDA pour désigner un problème d'étiquetage d'un produit. Un dispositif peut être mal étiqueté si l'un des aspects de son étiquetage est "faux ou

trompeur". Les représentations fausses ou trompeuses peuvent être explicites ou simplement suggérées comme le prévoit l'article 321(n) de l'USC chapitre 9, sous chapitre II :

« S'il est prétendu qu'un article est mal étiqueté parce que l'étiquetage ou la publicité est trompeur, il convient, pour déterminer si l'étiquetage ou la publicité est trompeur, de tenir compte (entre autres) non seulement des indications faites ou suggérées par une affirmation, un mot, un dessin, un dispositif ou toute combinaison de ces éléments, mais aussi de la mesure dans laquelle l'étiquetage ou la publicité ne fait pas apparaître des faits importants à la lumière de ces indications ou des faits relatifs aux conséquences qui peuvent résulter de l'utilisation de l'article auquel l'étiquetage ou la publicité se rapporte dans les conditions d'utilisation prescrites dans l'étiquetage ou la publicité ou dans les conditions d'utilisation habituelles ou coutumières. »

À ce titre, les fabricants ne peuvent pas promouvoir leurs produits pour des utilisations qui ne sont pas approuvées, ni diffuser des documents qui discutent de ces utilisations (directement ou implicitement). En effet la FDA approuve un dispositif médical uniquement pour des indications particulières dans certaines conditions d'utilisation. Toute déclaration écrite, orale ou radiodiffusée (expresse ou implicite) du fabricant ou de ses représentants suggérant une utilisation différente de celle approuvée ou autorisée par la FDA est illégale et donne une fausse image du produit.

b) Implication de la FDA

À l'inverse de certains dispositifs médicaux en France, ni la FDA (ni la FTC dans une moindre mesure) n'exigent que les publicités ou étiquetages promotionnels ne soient soumis à une approbation préalable. Ce manque de contrôle est d'autant plus dommageable car un système de contrôle à priori existe pour les publicités du médicament sur ordonnance aux États-Unis. En effet, les fabricants soumettent fréquemment leur matériel au bureau de promotion des médicaments sur ordonnance (OPDP) pour examen. Toutes les publicités et l'étiquetage promotionnel pour les médicaments délivrés sur ordonnance doivent être soumis au moment de la diffusion ou de la publication.

Conclusion

Les catégories de produits combinés varient quelque peu entre les deux régions étudiées, mais les principes sous-jacents restent similaires, soulignant l'importance de la sécurité et de l'efficacité des produits pour les patients.

Dans l'UE cependant, afin d'éviter les erreurs de catégorisation notamment quand l'action principale d'un produit n'est pas claire, il serait bénéfique qu'une définition précise émerge concernant les produits combinés à l'image de ce qu'il se fait au États-Unis.

De plus il serait souhaitable que la réglementation de ces produits soit appliquée par un organisme spécifique pour gérer la réglementation de ces produits uniques, qui inclurait des experts de tous les domaines scientifiques nécessaires. En d'autres termes, il devrait y avoir au sein d'un même organisme de réglementation des experts compétents en matière de réglementation des médicaments et des experts compétents en matière de réglementation des dispositifs médicaux. L'UE devra à terme s'inspirer de l'OCP américain.

Les États-Unis sont plus avancés dans leur réglementation des produits combinés, ayant réussi à les classer comme une technologie de santé différente. Ils ont désigné un organisme de réglementation (l'OCP) chargé de l'approbation de ce type de produits, de rédiger des lignes directrices spécifiques et de coordonner la surveillance des produits.

En outre, l'EFPIA, a de son côté, pointé du doigt quelques problèmes majeurs qui peuvent être des pistes d'amélioration pour l'Union européenne. En effet elle souligne l'absence de procédures et de guidelines cadrant les interactions entre l'EMA et les organismes notifiés. Dans ce domaine, l'UE pourrait s'inspirer des accords inter-centres qui existent entre les différents centres évaluateurs de la FDA et qui cadrent les actions de chacun. L'EFPIA pointe aussi les délais trop long dû à la surcharge de travail des organismes notifiés. (67) Aujourd'hui ces organismes sont bien souvent le facteur limitant pour obtenir un accès au marché.

À cela s'ajoute un manque des lignes directrices claires et précises de la part du MDCG quand le produit combiné est considéré comme un dispositif médical. Notamment sur les attentes au niveau du dossier Technique.

Pour faciliter l'organisation des industriels et leur visibilité sur leur rentabilité aussi il serait également judicieux de mettre en place un impératif de délai aux organismes notifiés pour évaluer la documentation technique. Les process d'évaluation pour les produits combinés

considérés comme un DM sont bien mieux encadrés aux États-Unis (PMA, 510k, De novo) ce qui donne une visibilité plus précise au fabricant.

L'analyse des activités post-autorisation a mis en évidence que l'UE est bien plus exigeante concernant la maîtrise des risques. Le fait que les activités de surveillance post-commercialisation soient incluses dans le dossier technique est un véritable bénéfice concernant la sécurité par rapport aux États-Unis. La FDA bien que disposant d'exigences de surveillance du marché pour tous les DM, elle devrait quant à elle s'inspirer du modèle Européen qui va plus loin, et qui, par exemple, systématise les PSUR pour les DM à haut risque. Les politiques de remboursement sont beaucoup plus opaques aux États-Unis, le rôle de l'État y est très marginal avec une forte influence des payeurs privés.

En France, le remboursement des dispositifs médicaux est centralisé et universel, sous l'égide de l'Assurance Maladie et la HAS. Cela assure une uniformité des critères de remboursement pour tous les patients en France. Aux États-Unis, le système est plus fragmenté, avec une distinction claire entre le remboursement par Medicare/Medicaid et les assurances privées. Les critères de remboursement peuvent donc varier considérablement selon l'assureur et la région.

Enfin la FDA joue un rôle centralisé et direct dans la régulation de la publicité des produits combinés considérés comme des dispositifs médicaux. En Europe, la régulation est plus décentralisée, avec un cadre général établi par la Commission Européenne via le règlement (UE) 2017/745 mais la mise en œuvre et l'application sont sous la responsabilité des autorités nationales. Cette variabilité entre les États membres de l'UE, peut cependant ajouter une couche de complexité, obligeant les entreprises à adapter leur stratégie de publicité en fonction des réglementations locales. L'exemple de la France montre plutôt une approche prudente et protectrice. En effet, en Europe, la régulation de la publicité des dispositifs médicaux est plus restrictive, particulièrement pour les dispositifs de classe IIb et III, et pour la publicité directe au consommateur.

En conclusion, pour améliorer sa compétitivité tout en maintenant un haut niveau de protection des patients, l'Union européenne pourrait tirer parti de l'efficacité de la réglementation américaine. Les États-Unis peuvent, quant à eux, tirer parti de l'exigence Européenne en matière de contrôle et de suivi des produits combinés.

Bibliographie

1. Tian J, Song X, Wang Y, Cheng M, Lu S, Xu W, et al. Regulatory perspectives of combination products. *Bioact Mater.* 7 sept 2021;10:492-503.
2. Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, Taylor KMG. Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):127-38.
3. Drug-device Combination Products Market [Internet]. 2022. Disponible sur : <https://www.transparencymarketresearch.com/drug-device-combination.html>
4. U.S. Drug Device Combination Products Market | Industry Report, 2030 [Internet]. 2023. Disponible sur : <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/us-drug-device-combination-products-market-report>
5. Europe Drug-Device Combination Market Outlook & Industry Drivers [Internet]. sept 2021. Disponible sur : <https://www.databridgemarketresearch.com/fr/reports/europe-drug-device-combination-market>
6. Commissioner O of the. Sulfanilamide Disaster. FDA [Internet]. 20 déc 2019. Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/sulfanilamide-disaster>
7. FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT [Internet]. 30 septembre 2023. Disponible sur : <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf>
8. DIRECTIVE 2001/83/CE — FR — 01.01.2022 [Internet]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A02001L0083-20220101>
9. CDRH. Overview of Medical Device Classification and Reclassification. FDA [Internet]. 11 mars 2018. Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-transparency/overview-medical-device-classification-and-reclassification>
10. CDRH. Device Classification Panels. FDA [Internet]. 15 août 2023. Disponible sur : <https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/device-classification-panels>
11. RÈGLEMENT (UE) 2017/745 — FR — 20.03.2023 [Internet]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A02017R0745-20230320>
12. CDRH. Global Approach to Software as a Medical Device. FDA [Internet]. 27 sept 2022 [cité 9 août 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/global-approach-software-medical-device>
13. RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 — FR — 26.07.2019 [Internet]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A02007R1394-20190726>
14. MDCG 2022-5 : Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices [Internet]. Avril 2022. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/document/download/b5a27717-229f-4d7a-97b1-e1c7d819e579_en?filename=mdcg_2022-5_en.pdf
15. 21 CFR 3.2 -- Definitions combination product [Internet]. 2024. Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-3/section-3.2>
16. Guideline EMA/37991/2019 : Questions & Answers for applicants, marketing

authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Regulations on medical devices and in vitro diagnostic medical devices (Regulations (EU) 2017/745 and (EU) 2017/746)[Internet]. 3 Mai 2024. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-implementation-medical-devices-vitro-diagnostic-medical-devices-regulations-eu-2017-745-eu-2017-746_en.pdf

17. Guideline EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019 : Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device [Internet]. 22 Juillet 2021. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-documentation-medicinal-products-when-used-medical-device-first-version_en.pdf

18. Gomes J. [ARTICLE] Combination Products: Similarities and Differences of EU and US Regulations [Internet]. Medidee Services. 2023. Disponible sur : <https://medidee.com/2023/01/26/article-combination-products-similarities-and-differences-of-eu-and-us-regulations/>

19. Antich-Isern P, Caro-Barri J, Aparicio-Blanco J. The combination of medical devices and medicinal products revisited from the new European legal framework. *Int J Pharm.* 25 sept 2021;607:120992.

20. MDCG 2020-12 : Guidance on transitional provisions for consultations of authorities on devices incorporating a substance which may be considered a medicinal product and which has action ancillary to that of the device [Internet]. Juin 2020. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2020-12_guidance_transitional_provisions_en_0.pdf

21. The PMOA Final Rule [Internet]. FDA. 25 août 2005. Disponible sur : <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2005-08-25/pdf/05-16527.pdf>

22. Federal Register [Internet]. 2004. Definition of Primary Mode of Action of a Combination Product. Disponible sur : <https://www.federalregister.gov/documents/2004/05/07/04-10447/definition-of-primary-mode-of-action-of-a-combination-product>

23. Commissioner O of the. How to Write a Request for Designation (RFD) [Internet]. FDA. 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/how-write-request-designation-rfd>

24. Kim JH, Kwon S, Seol JE, Kim MH, Kim SD. Regulatory Framework for Drug-Device Combination Products in the United States, Europe, and Korea. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 8 mai 2024. Disponible sur : <https://doi.org/10.1007/s43441-024-00661-2>

25. C. Le Gal, M. Chanut. Le rôle et les conditions de surveillance des organismes notifiés : une réforme tant attendue. *RDSS Rev Droit Sanit Soc.* 22 févr 2018. (01):34.

26. Agence européenne des médicaments – EMA | Union européenne [Internet]. Disponible sur : https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_fr

27. Medical devices | European Medicines Agency [Internet]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/medical-devices>

28. EUROPA – European Commission – Growth – Regulatory policy - SMCS [Internet]. Disponible sur : <https://webgate.ec.europa.eu/single-market-compliance-space/#/notified-bodies/notified-body-list?filter=legislationId:34,notificationStatusId:1>

29. How to navigate EU regulations for drug-device combination products [Internet]. EY Global. 2022. Disponible sur : https://www.ey.com/en_hr/life-sciences/how-to-navigate-eu-regulations-for-drug-device-combination-products
30. Groupes de travail du groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux - Commission européenne [Internet]. 2023. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/medical-devices-dialogue-between-interested-parties/medical-device-coordination-group-working-groups_fr
31. Commissioner O of the. Frequently Asked Questions About Combination Products. FDA [Internet]. 8 avril 2022. Disponible sur : <https://www.fda.gov/combination-products/about-combination-products/frequently-asked-questions-about-combination-products>
32. Couto DS, Perez-Breva L, Saraiva P, Cooney CL. Lessons from innovation in drug-device combination products. *Adv Drug Deliv Rev.* 1 janv 2012. 64(1):69-77.
33. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? [Internet]. LEEM. 24 novembre 2017. Disponible sur : <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
34. Position-Paper on Documentation Requirements Article117 [Internet]. Team Notified Body. 01 avril 2020. Disponible sur : https://www.team-nb.org/wp-content/uploads/2020/04/Team-NB_Position-Paper_on-Documentation-Requirements-Article117-V1.pdf
35. Chin-Wei Soo, Niedre Heckman. Drug-device combination products: Device regulatory submission content and considerations [Internet]. Décembre 2023. Disponible sur : <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/12/drug-device-combination-products-device-regulatory>
36. Presentation - Centralised procedure at the European Medicines Agency [Internet]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/presentation/wc500201043_en.pdf
37. Guidance for Industry Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications [Internet]. FDA. Novembre 2022. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/93818/download>
38. Dispositifs Médicaux Combinés : L’investigation clinique. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2020. Disponible sur : <https://www.a3p.org/dispositifs-medicaux-reglement/>
39. Guideline EMA/CHMP/578661/2010 : European Medicines Agency recommendation on the procedural aspects and dossier requirements for the consultation of the European Medicines Agency by a notified body on an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative incorporated in a medical device or active implantable medical device. EMA. 4 novembre 2019. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-recommendation-procedural-aspects-and-dossier-requirements-consultation-ema-notified-body-ancillary-medicinal-substance-or-ancillary-human-blood-derivative-incorporated-medical-device-revision-1_en.pdf
40. Volume 2B « notice to applicants » [Internet]. 2006. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

41. Guide MEDDEV 2. 1/3 rev 3 [Internet]. MEDDEV. 18 mai 2015. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10328/attachments/1/translations>
42. Guideline on Active Substance Master File Procedure [Internet]. EMA. 8 novembre 2018. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-guideline-active-substance-master-file-procedure-revision-4_en.pdf
43. ANSM. Demander un avis scientifique pour un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse [Internet]. ANSM. 02 août 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/organismes-notifies/demander-un-avis-scientifique-pour-un-dispositif-medical-incorporant-une-substance-medicamenteuse>
44. Saillet C. DMEXPERTS. Commission européenne : enquête auprès des organismes notifiés (mise à jour de juin 2023). Disponible sur : <https://www.dm-experts.fr/2023/12/commission-europeenne-enquete-aupres-des-organismes-notifies-mise-a-jour-de-juin-2023/>
45. Principles of Premarket Pathways for Combination Products Guidance for Industry and FDA Staff. OCP. Janvier 2022. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/119958/download>
46. CDRH. 510(k) Submission Process. FDA [Internet]. 15 août 2023. Disponible sur : <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-notification-510k/510k-submission-process>
47. CDRH. PMA Review Process. FDA [Internet]. 15 août 2023. Disponible sur : <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/pma-review-process>
48. Performance Report to Congress Office of Combination Products [Internet]. OCP. 2024. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/174973/download?attachment>
49. CDRH. De Novo Classification Request. FDA [Internet]. 15 août 2023. Disponible sur : <https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/de-novo-classification-request>
50. CDRH De Novo Classification Process (Evaluation of Automatic Class III Designation). FDA [Internet]. 5 octobre 2021. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/72674/download>
51. eCFR :: 21 CFR Part 822 Subpart A -- General Provisions [Internet]. Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-H/part-822/subpart-A>
52. 21 CFR Part 4 -- Regulation of Combination Products [Internet]. Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-4>
53. Lyx A. La réglementation internationale des dispositifs médicaux. Faculté de Pharmacie de Montpellier. 07 décembre 2022. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04131370/document>
54. MDCG 2022-7 – Questions and Answers on the Unique Device Identification system under Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746 [Internet]. Mai 2022 Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/document/download/b5429d14-25a9-4cfc-b059-355388f03e05_en?filename=mdcg_2022-7_en.pdf
55. Bockhoff R. UDI Differences – Comparison between US and EU. Tracekey solutions GmbH. 2022. Disponible sur: <https://www.tracekey.com/en/udi-differences-eu-us/>
56. Postmarket Surveillance Under Section 522 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. FDA [Internet]. 7 octobre 2022. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/81015/download>

57. Final Guidance : Postmarketing Safety Reporting for Combination Products Guidance for Industry and FDA Staff. FDA [Internet]. Juillet 2019. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/111788/download>
58. SAC : la Surveillance Après Commercialisation des dispositifs médicaux [Internet]. Qualitiso. 2018. Disponible sur : <https://www.qualitiso.com/sac-la-surveillance-apres-commercialisation-des-dispositifs-medicaux/>
59. Parcours du dispositif médical en France [Internet]. HAS. Novembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
60. Reimbursement Knowledge Guide for Medical Devices [Internet]. NIH SEED Innovator Support Team. 2024. Disponible sur : <https://seed.nih.gov/sites/default/files/2024-01/Reimbursement-Knowledge-Guide-for-Medical-Devices.pdf>
61. U.S.C. Title 21 - FOOD AND DRUGS [Internet]. Disponible sur : <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2011-title21/html/USCODE-2011-title21.htm>
62. Article L5213-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630328
63. Article L5213-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630318
64. La publicité des dispositifs médicaux (DM / DMDIV). Efor Group [Internet]. 9 août 2022. Disponible sur : <https://efor-group.com/la-publicite-des-dispositifs-medicaux-dm-dmdiv/>
65. Article L5213-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630315
66. Recommandations pour la publicité des DM/DMDIV. ANSM [Internet]. 26 juin 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/recommandations-pour-la-publicite-des-dm-dmdiv>
67. EFPIA : Evaluating the EU Regulatory System [Internet]. 9 décembre 2021. Disponible sur: https://www.efpia.eu/media/636564/evidence-mix_final-9-dec-2021.pdf

RESUME DE LA THESE EN FRANCAIS

Cette thèse porte sur l'analyse comparative de l'environnement réglementaire des dispositifs médicaux combinés entre l'Union Européenne et les États-Unis. Les produits combinés, intégrant des dispositifs médicaux et des médicaments, présentent des enjeux réglementaires complexes en raison de leur nature hybride. L'Union Européenne repose sur une double évaluation par l'EMA et les Organismes Notifiés, tandis que les États-Unis centralisent cette procédure via la FDA et son Office des produits combinés (OCP). L'étude compare les approches de classification, les procédures d'approbation, et les mesures post-commercialisation des deux régions, tout en soulignant les divergences et les similitudes qui impactent la mise sur le marché de ces produits innovants.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

International Regulatory Environment for Combination Medical Devices: A Comparative Analysis between the EU and US

PROPOSITION DE MOTS-CLÈS :

Dispositifs médicaux combinés ; Union Européenne ; États-Unis ; FDA ; EMA ;
Office des produits combinés (OCP) ; Directive 2001/83/CE ;
Règlement (UE) 2017/745 ; Code de régulation fédéral