

Produits Combinés Injectables. Enjeux et challenges pour les industriels.

Par Guillaume BONNEFOND & Loïc MENNRATH - AKTEHOM
guillaume.bonnefond@aktehom.com / loic.mennrath@aktehom.com

Un besoin croissant tiré par l'innovation au service des patients. Avec l'accroissement de la prévalence des maladies chroniques et le développement des nouvelles générations de médicaments issues des biotechnologies, le marché des produits combinés injectables est en forte évolution. Portés par une demande croissante pour des solutions thérapeutiques innovantes, les produits combinés permettent d'améliorer l'adhésion des patients aux traitements, et donc leur efficacité, tout en assurant une simplicité et une sécurité d'administration optimale.



©RFBSIP - AdobeStock

Historiquement, le développement de produits combinés injectables a été porté par des aires thérapeutiques comme le diabète, les hormones de croissance, les anticoagulants ou les vaccins dans lesquelles des solutions en stylo injecteur ou seringues préremplies ont fait preuve de leur efficacité et de leur adhésion par les patients et professionnels de santé.

Ces dernières années, l'industrie pharmaceutique a focalisé ses efforts de R&D sur de nouvelles entités biologiques (e.g. protéines thérapeutiques, anticorps monoclonaux) pour le traitement du cancer ou de pathologies chroniques inflammatoires, auto-immunes, cardiovasculaires ou neurologiques. Les produits ont été mis sur le marché non plus pour une administration par voie intraveineuse à l'hôpital par un professionnel de santé mais par voie sous cutanée afin de permettre une auto administration par les patients à domicile.

L'enjeu pour les industriels est d'apporter des solutions centrées sur les besoins du patient, améliorant l'efficacité, la sécurité et la tolérance des traitements avec un coût global de prise en charge maîtrisé.

1. Un cadre réglementaire complexe et évolutif

Les produits tels que les seringues préremplies ou les stylos injecteurs comportent à la fois une solution médicamenteuse et un dispositif médical dont les périmètres respectifs sont bien définis dans les textes réglementaires. Cependant, lorsque l'on s'intéresse à l'association de ces deux éléments, les définitions de « produits combinés » ne semblent pas harmonisées dans les textes de référence.

→

USA			UE	
Définition réglementaire 21 CFR part 3.2			Pas de définition réglementaire du produit combiné.	
Combinaison de 2 produits réglementés			Statut réglementaire défini par le règlement 2017/745 : le produit est soit un dispositif médical soit un médicament.	
Une seule entité <i>Ex : Seringue préremplie, patch transdermique, stent imprégné...</i>	Produits Co-packagés <i>Ex : Kit produit + système d'injection</i>	Produits packagés séparément mais cross-étiquetés <i>Ex : Stylo injecteurs et recharges cartouches</i>	Statut DM Si mode d'action principal DM (Drug substance accessoire) <i>Ex : stent imprégné d'antiprolifératif, cathéter imprégné d'héparine</i>	Statut médicament Si mode d'action principal médicament (DM supportant l'administration du produit) <i>Ex : seringue préremplie, patch transdermique</i>

© AKTEHOM 2019

Cadre réglementaire des produits combinés : Etats-Unis et Europe

Aux Etats-Unis, le terme "Combination Products" est défini dans le 21 CFR 3.2 et comprend trois cas classiques : un produit composé d'au moins deux composants mélangés et commercialisé en une seule entité, les produits co-packagés dans un kit et les produits emballés séparément mais dont les étiquetages spécifient une utilisation commune pour atteindre l'effet recherché (Produits cross-étiquetés). Le service de la FDA dédié aux produits combinés, l'OCP, oriente les produits vers le service d'évaluation concerné (CDER/CBER pour les médicaments, CDRH pour les dispositifs médicaux) en fonction du mode d'action principal du produit (PMOA).

En matière d'exigences de système qualité pour un produit combiné injectable, les textes principaux suivants s'appliquent : le 21 CFR Part 210 & 211 (pour la partie médicament) et le 21 CFR Part 820 (pour la partie dispositif médical).

Deux approches sont alors possibles, soit l'élaboration d'un système en compliance totale avec les référentiels applicables pour chaque constituant du produit combiné, soit une approche rationalisée basée sur une compliance complète au cGMP "Drug" et intégrant les éléments spécifiques du système qualité du dispositif médical (maîtrise de la conception et développement, maîtrise des achats, responsabilités de la direction, CAPA, prestations associées, activités installation).

Au niveau européen, le statut de produit combiné n'est pas défini. Il est soit Dispositif Médical soit Médicament. Les éléments permettant de statuer sur le produit sont présents à l'article 1 du nouveau règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Dans le cas où le dispositif intègre une substance médicamenteuse dont l'action est accessoire par rapport au dispositif médical, le produit est réglementé comme un DM. Au contraire, si le dispositif est destiné spécifiquement à supporter la substance médicamenteuse le produit est réglementé par la directive 2001/83/CE relative aux médicaments.

En juin 2019, l'EMA a publié une ligne directrice sur les produits combinés en draft pour consultation dans l'optique de préciser et d'harmoniser les requis réglementaires pour ces produits dans les modules 1 et 3 des dossiers d'AMM. La définition de produit combiné rejoint l'approche de la FDA en distinguant les combinaisons médicament/dispositifs en "produit intégral" (comprendre "une seule entité") et "produit non-intégral" (co-packagés ou cross-étiquetés).

Pour un "produit non-intégral" tel qu'un stylo injecteur rechargeable ou une pompe d'infusion sous-cutanée, la partie DM doit donc être marquée CE selon le règlement 2017/745 en appliquant les requis des classes IIa ou IIb (Article VIII - règle 12) avec l'implication d'un organisme notifié dans le processus de certification. Le fabricant devra donc prendre en compte l'impact de ce nouveau règlement et le renforcement des exigences, notamment en ce qui concerne l'évaluation clinique, la traçabilité renforcée par la mise en place de

l'identifiant unique des dispositifs médicaux (UDI) et la surveillance après mise sur le marché.

Dans le cas d'un système d'administration prérempli, le produit combiné sera réglementé comme un médicament soumis à la directive 2001/83/CE, le dispositif d'injection devant respecter tout de même les exigences essentielles en matière de sécurité et performance présentées dans l'annexe 1 du règlement 2017/745 et les inclure au dossier d'AMM conformément à l'article 117 de ce règlement.

2. Des enjeux organisationnels, culturels et humains

Dans ce contexte d'évolution majeure de l'environnement marché et réglementaire, les industriels sont confrontés à de nouveaux enjeux organisationnels, culturels et humains autour de la gestion du cycle de vie de leurs produits.

Les différences de référentiels, systèmes de management, compétences, langages techniques et terminologies sont autant de challenges et de défis à relever pour maîtriser les délais de mise sur le marché et la qualité des produits commercialisés.

Une approche organisationnelle intégrée combinant les exigences applicables au cycle de vie d'un médicament et de son dispositif d'administration doit être mise en place, supportée par un système qualité et des méthodologies robustes permettant d'adresser une gestion proactive des risques inhérents à la mise sur le marché de produits d'une complexité élevée, répondant à des besoins et à des risques patients élevés.

Ainsi, les produits combinés intégrant un dispositif d'administration doivent être développés en accord avec les requis de la réglementation du médicament mais doivent également intégrer la maîtrise de la conception (« design control »), la gestion des risques et l'aptitude à l'utilisation du dispositif.

Cette approche intégrée suppose que les spécificités liées au dispositif d'administration et ses constituants soient prises en considération suffisamment tôt et de manière itérative dans le processus de développement du produit combiné, système complexe dans lequel les interactions entre les différents constituants et sous-systèmes sont critiques pour l'obtention des performances cliniques et la sécurité du patient.

3. Des challenges techniques et méthodologiques pour une expérience patient optimale

Les besoins des patients en termes de sécurité et d'efficacité de traitement mais également d'expérience utilisateur amènent les industriels à développer des solutions de plus en plus ...

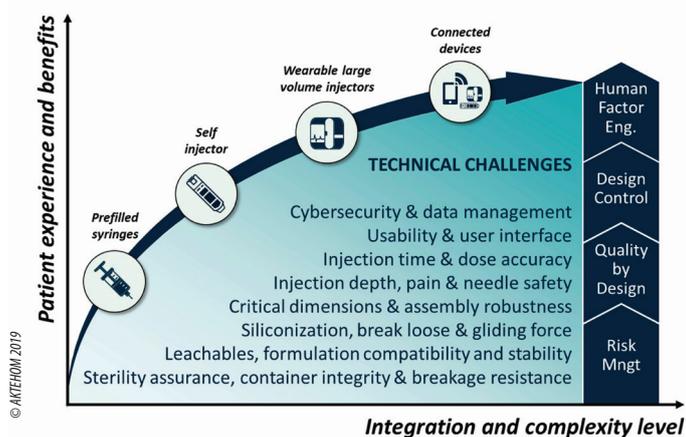
intégrées et complexes, chaque génération de produit combiné apportant son lot de bénéfices mais également de challenges techniques et de risques associés.

Dès les premiers stades du développement, les industriels font face à des problématiques d'interaction entre la formulation, le conditionnement primaire et le dispositif d'administration et, au-delà de l'expertise technique, la mise en œuvre efficace des processus de management des risques, de Quality by Design et de Design Control est essentielle pour assurer la mise sous contrôle de la qualité et de la sécurité d'utilisation des produits combinés.

Une vigilance particulière doit être apportée aux risques de compatibilité entre la formulation et les articles de conditionnement primaire notamment vis-à-vis de la toxicité potentielle de relargables des matériaux constitutifs ou des problématiques de stabilité physico-chimique de la formulation (agrégation, adsorption, dégradation...)

La fonctionnalité doit être assurée par une mise sous contrôle des dimensions critiques de l'ensemble des composants, particulièrement aux interfaces entre le packaging primaire du médicament et le dispositif d'administration. Dans le cas d'une administration parentérale, la maîtrise de la robustesse des procédés de silicisation, de remplissage et d'assemblage mécanique, voire électromécanique s'impose pour assurer l'ensemble des fonctionnalités du produit combiné.

Le choix des composants, les spécifications et la stratégie de contrôle produits / procédés doivent être établis en évaluant notamment les risques associés à une mauvaise maîtrise des forces, des temps d'injection et de la précision de la dose délivrée, particulièrement pour les formulations à viscosité importante.



Autre aspect majeur de la mise sur le marché des produits combinés, la maîtrise de l'aptitude à l'utilisation et des facteurs humains est essentielle non seulement pour assurer la sécurité d'utilisation du produit mais également pour créer une préférence d'utilisation chez le patient, favoriser son adhésion au traitement et son efficacité.

Les études de facteurs humains permettent d'anticiper, de comprendre, d'optimiser et de mettre sous contrôle la façon dont les utilisateurs vont interagir avec le produit, afin d'éviter les erreurs d'utilisation et de limiter les risques liés à une mauvaise manipulation.

L'analyse des risques d'erreur d'utilisation dès les premiers stades de conception, puis la conduite d'études, permettent d'engranger des données supportives sur la sécurité d'utilisation du produit et les bénéfices apportés, et in fine de valider les choix de conception réalisés.

Conclusions et perspectives

Les innovations thérapeutiques et technologiques sont des vecteurs majeurs du développement des produits combinés injectables.

La complexité de ces produits et le renforcement du cadre réglementaire nécessitent des évolutions organisationnelles et culturelles significatives chez les industriels ainsi qu'une approche intégrée du cycle de vie de ces produits et l'apport d'expertises pluridisciplinaires pointues, supportées par des méthodologies robustes de développement et de gestion des risques.

Les textes et guidelines sur les produits combinés sont relativement récents et dynamiques, ce qui offre des perspectives d'harmonisation globale dans les prochaines années. Les industriels attendent également plus de clarté et de précision sur les données attendues dans les dossiers réglementaires et leur présentation.

Le développement des nouvelles technologies et de la connectivité des dispositifs amène également de nouveaux enjeux autour de la gestion des données et soulève des questions de protection des informations patients, de maîtrise de l'intégrité des données et de la cybersécurité des systèmes.

Les industriels devront intégrer ces aspects et les évolutions règlementaires associées dans leurs processus de gestion de risques avant de permettre aux patients et à l'ensemble des acteurs de santé de bénéficier de ces innovations majeures.

Glossaire

CAPA : Actions correctives et préventives	Practice
CBER : Center for Biologics Evaluation and Research	DM : Dispositif Medical
CDER : Center of Drug Evaluation and Research	EMA : European Medicines Agency
CDRH : Center for Devices and Radiological Health	OCP : Office of Combination Products
cGMP : current Good Manufacturing	PMOA : Primary Mode of Action
	UDI : Unique Device Identifier

Références

1. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
2. Règlement 2017/745 du parlement européen et conseil du 5 avril 2017, relatif aux dispositifs médicaux. 2017.
3. Quality requirements for drug-device combinations, (draft for consultation). European Medicines Agency; 2019.
4. Code of Federal Regulations Title 21, Parts 3, 4, 210, 211 & 820. Food and drug administration (FDA); 2019.
5. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development. ICH; 2014.
6. ICH Q9 Quality risk management. ICH; 2005.
7. ICH Q10 pharmaceutical quality system. ICH; 2008.
8. ICH Q11 Development and manufacture of drug substances. ICH; 2011.
9. ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. ICH; 2017.
10. NF EN ISO 13485 :2016 - Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires. AFNOR; 2016.
11. NF EN ISO 14971 : Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux. AFNOR; 2019.
12. ISO 10993-1:2018 - Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque. AFNOR; 2018.
13. Technical Considerations for Pen, Jet, and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products. Food and drug administration (FDA); 2013.
14. ISO 11608 (Parts 1-7) Systèmes d'injection à aiguille pour usage médical — Exigences et méthodes d'essai. ISO;
15. ISO 11040-8:2016 - Préremplis syringes — Part 8: Requirements and test methods for finished prefilled syringes. ISO;
16. ISO 7886 (Parts 1-4) : Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables. ISO;
17. NF EN ISO 62366-1 : 2015 : application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux. AFNOR; 2015.
18. Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices. Food and drug administration (FDA); 2016.