

**GUILLAUME BONNEFOND**  
Responsable de  
région Lyon  
Expert DM  
chez Aktehom



© Aktehom

**LOÏC MENNRATH**  
Spécialiste  
Dispositifs  
Médicaux  
chez Aktehom



© Aktehom

**PRODUITS COMBINÉS INJECTABLES** Les produits combinés injectables apportent des solutions thérapeutiques innovantes pour des nouvelles générations de médicaments biotechnologiques. L'enjeu pour les industriels est d'apporter des solutions centrées sur les besoins du patient.

## Vers une harmonisation de la réglementation

Les produits combinés injectables apportent des solutions thérapeutiques innovantes pour des nouvelles générations de médicaments issues des biotechnologies. Ils permettant d'améliorer l'adhésion des patients aux traitements tout en assurant une simplicité et une sécurité d'administration optimale. Encadrés par une réglementation complexe, l'enjeu pour les industriels est d'apporter des solutions centrées sur les besoins du patient, améliorant l'efficacité, la sûreté et la tolérance des traitements avec un coût global de prise en charge maîtrisé. Historiquement, le développement de produits combinés injectables s'est concentré sur des solutions en stylo injecteur ou seringues préremplies pour des traitements spécifiques (e.g. : diabète, hormones de croissance, anticoagulants, vaccins). Leur application a été étendue à de nouvelles entités biologiques (e.g. : protéines thérapeutiques, anticorps monoclonaux) avec pour objectif de permettre une auto administration par voie sous cutanée par les patients à domicile et non plus une administration par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Si les périmètres respectifs, solution médicamenteuse et dispositif médical (DM), sont bien définis dans les textes réglementaires pour les seringues préremplies ou les stylos

injecteurs, les définitions de « produits combinés » ne semblent pas harmonisées quand on s'intéresse à l'association de ces deux éléments.

Aux Etats-Unis, le terme « Combination Products » est défini dans le 21 CFR 3.2 et comprend trois cas classiques :

(a) un produit composé d'au moins deux composants mélangés et commercialisé en une seule entité, (b) les produits co-packagés dans un kit, (c) les produits emballés séparément mais dont les étiquetages spécifient une utilisation commune (Produits cross-étiquetés). En matière d'exigences de système qualité pour un produit combiné injectable, le 21 CFR Part 210 & 211 (partie médicament) et le 21 CFR Part 820 (partie DM) s'appliquent[1]. Deux approches sont 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 aux cGMP « Drug » et intégrant les éléments spécifiques du système qualité du DM.

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[2]. Si l'action de la substance médicamenteuse est accessoire par rapport au dispositif médical, le produit

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

est réglementé comme un DM. Au contraire, si le dispositif est destiné spécifiquement à supporter la substance médicamenteuse c'est la directive 2001/83/CE relative aux médicaments[3] qui s'applique.

Afin de préciser et d'harmoniser les requis réglementaires pour ces produits dans les modules 1 et 3 des dossiers d'AMM, l'EMA a publié un draft de ligne directrice en juin 2019[4]. La définition de produit combiné rejoint l'approche de la FDA en distinguant les combinaisons médicament/dispositifs en « produit intégral » (une seule entité) et « produit non-intégral » (co-packagés ou cross-étiquetés). Pour un « produit non-intégral » la partie DM doit être marquée CE avec implication d'un organisme notifié dans le processus de certification et répondre aux requis définis dans le texte (évaluation clinique, traçabilité par un identifiant unique (UDI), surveillance post AMM). Dans le cas d'un système d'administration prérempli, le produit combiné sera réglementé comme un médicament conformément à la directive 2001/83/CE. Le dispositif d'injection doit respecter les

exigences essentielles en matière de sécurité et performances et les inclure au dossier d'AMM. Les innovations thérapeutiques et technologique 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. L'apport d'expertises pluridisciplinaires pointues, supportées par des méthodologies robustes de développement et de gestion des risques doivent être intégrés sur tout le cycle de vie de ces produits. Les textes et guidelines sur les produits combinés, récents et dynamiques, offrent des perspectives d'harmonisation globale dans les prochaines années. ■

### Références :

- [1] Code of Federal Regulations Title 21, Parts 3, 210, 211 & 820. FDA ; 2019.
- [2] Règlement 2017/745 du parlement européen et conseil du 5 avril 2017, relatif aux dispositifs médicaux. 2017.
- [3] Directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain
- [4] Quality requirements for drug-device combinations, (draft for consultation). EMA ; 2019.



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la santé dans la compréhension et la maîtrise de leurs produits et procédés de fabrication dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines.

[www.aktehom.com](http://www.aktehom.com)