

## Session 4; l'évaluation et le réglementaire dans le processus d'innovation des DM

Développement de dispositif pour l'inhalation de médicament: les enjeux du passage de la préclinique à la clinique  
Et les contraintes réglementaires



**Sandrine Le Guellec**



**07-08 Novembre 2022**

ITMO – TS journée annuelle





*-Ingénieur d'étude et Coordinatrice DTF Aerodrug (Tours), département études et recherche Aérosol et Aérosolthérapie de DTF medical (Saint Etienne)*



*-Détachée à 50% vers U1100 CEPR Equipe 3*

***Sandrine Le Guellec***

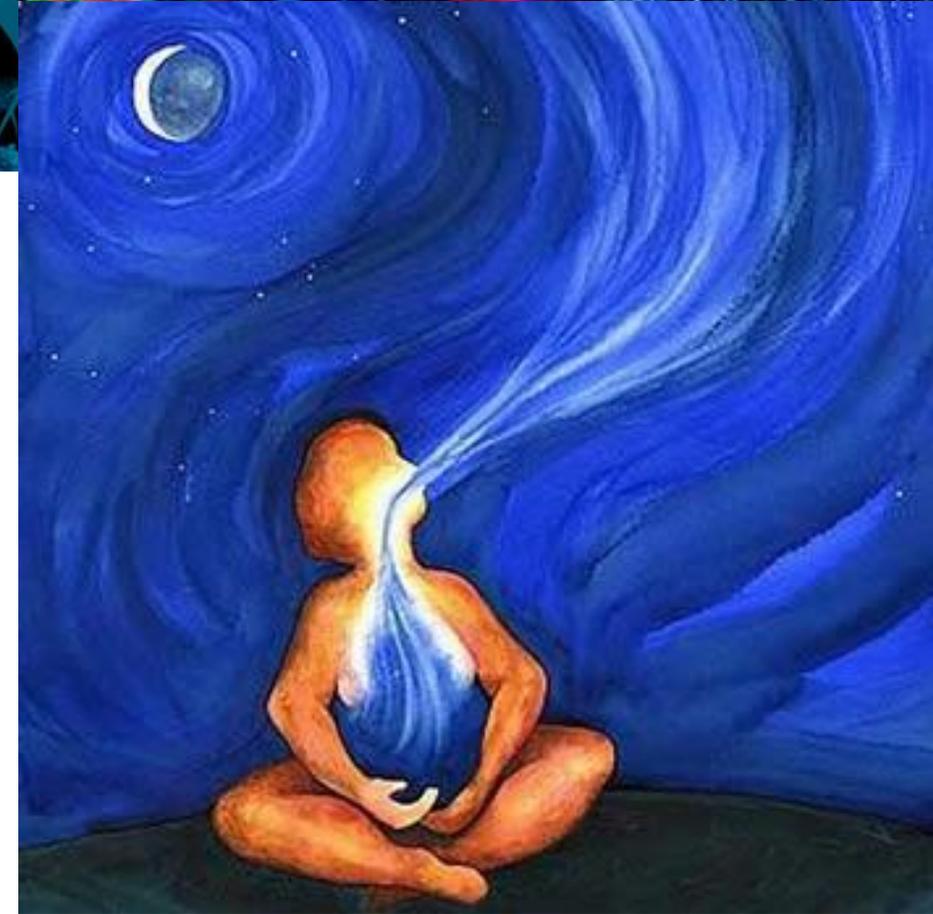
**07-08 Novembre 2022**

**ITMO – TS journée annuelle**

# Inhalation de médicament ou Aérosolthérapie

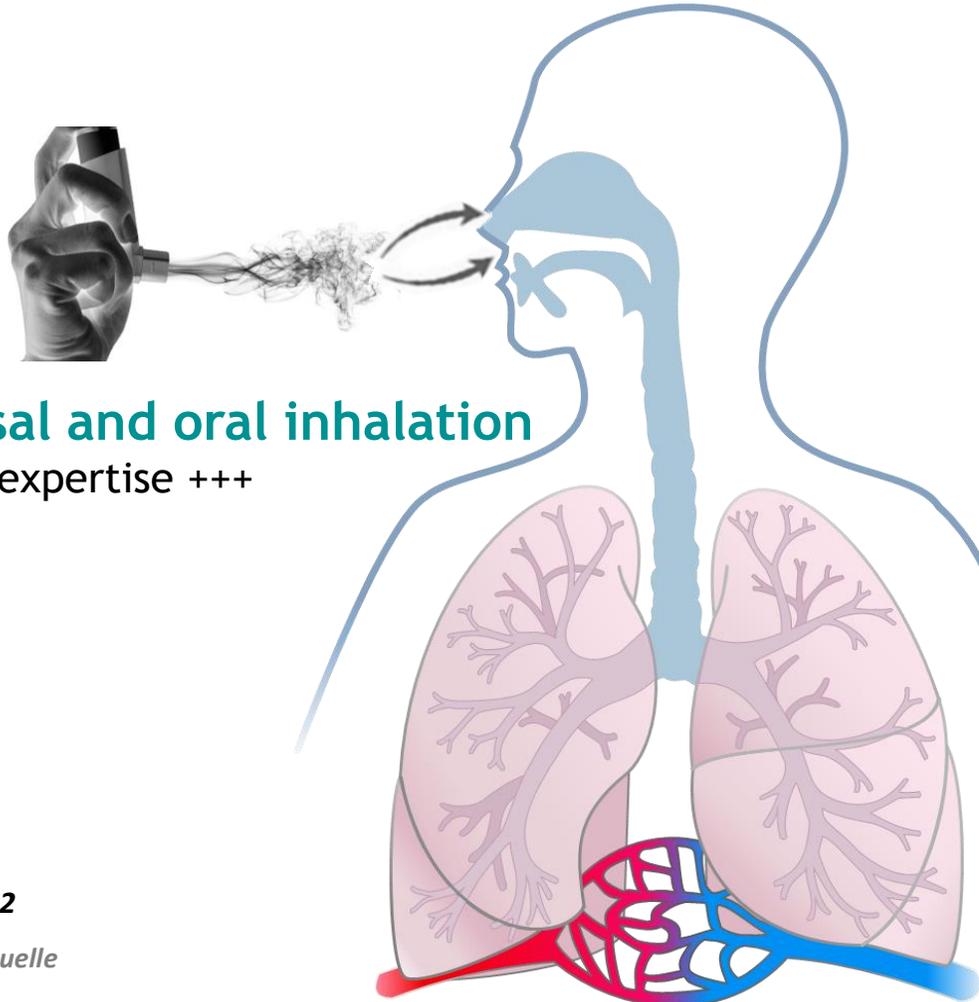
- Traitement inhalé = administration d'un médicament par voie respiratoire sous forme aérosol
- Les traitements inhalés qui ciblent les poumons ont pour objectif le traitement local des pathologies respiratoires ;
  - Soulager la bronchoconstriction/ la dyspnée
  - Réduire/ contrôler l'inflammation
  - Combattre les infections
  - Désencombrer les bronches
- On distingue
  - Les traitement de **secours** : action rapide et de courte durée d'action pour soulager rapidement les symptômes / et garantir le pronostic vitale
  - Les traitement **de fond** : action prolongée et d'utilisation quotidienne pour combattre l'installation de la chronicité et réduire les exacerbations
- Les traitements inhalés à visée pulmonaire sont le quotidien des patients atteints de pathologies respiratoires
  - \_ asthme \_ BPCO \_ dilatation des bronches \_ mucoviscidose \_ infection respiratoires (hors muco) ...

- Action rapide et sur organe cible
- Dose délivrée +++
- Effet systémique réduit



# Développement de traitement inhalés

➤ **Notamment pour des nouveaux anti-infectieux:  
bactériophage, peptides antiviraux, anticorps thérapeutiques**



- **Intranasal and oral inhalation**

Liquid form, expertise +++

- **From the device up to patients**

→ non animal model studies

Anatomical models (nasal casts,...)

Cellular models : nasal/bronchial epithelium  
at the air-liquid interface, primary cells,  
Cell lines,...

Human samples (sputum,...) - University Hospital

→ animal studies

Rodents (mouse, rats)

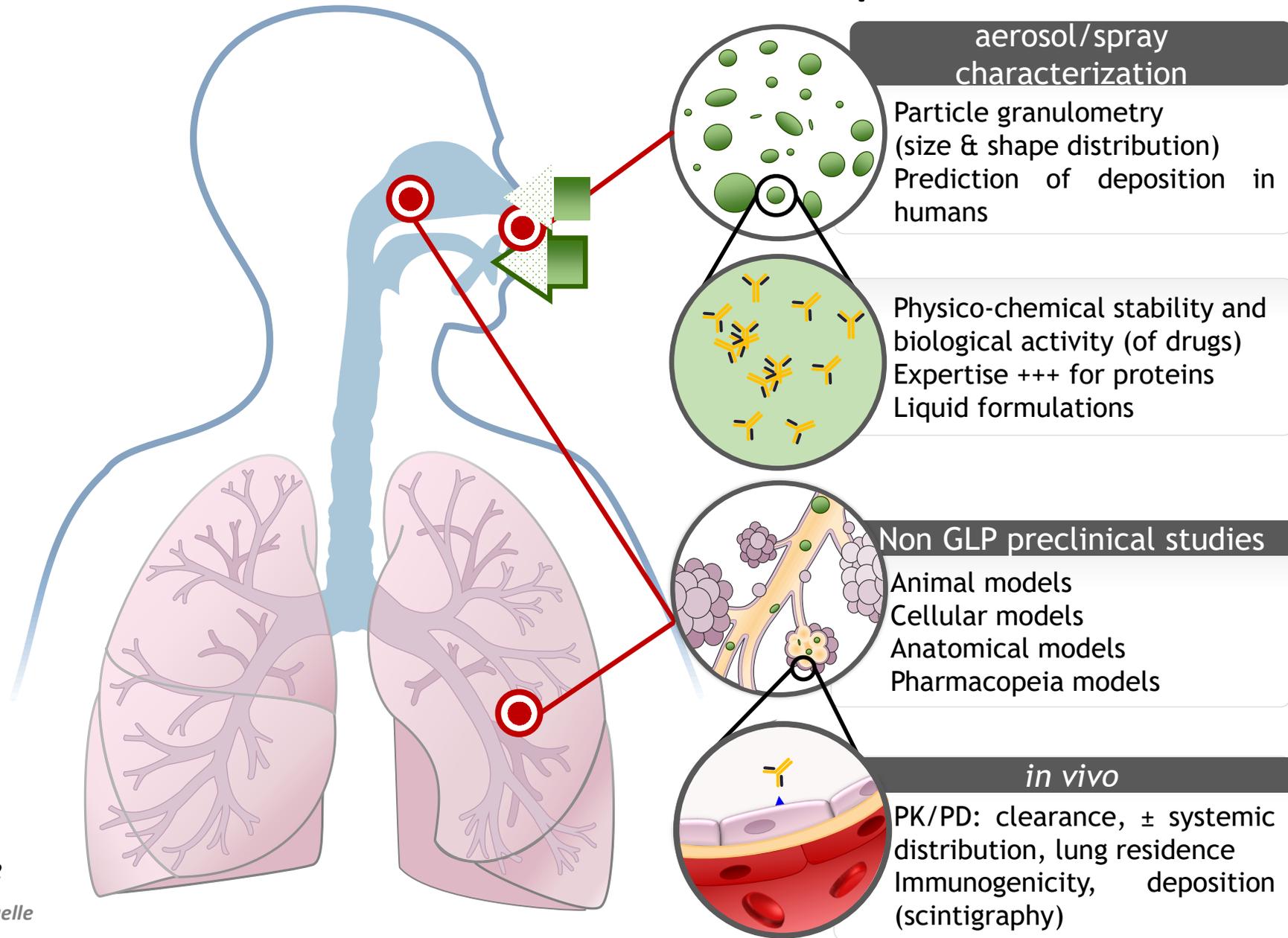
Large animals: NHP, pigs

Healthy and disabled (inflammation, infection (BSL2),  
lung cancer, ...)

→ clinical trials

University Hospital

# Evaluation des biothérapies inhalées

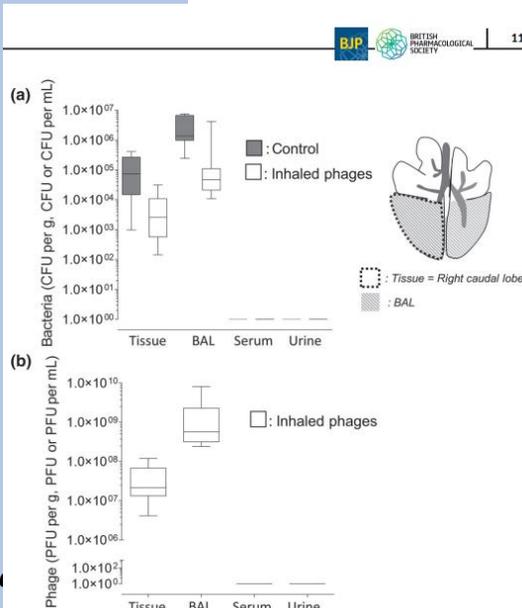


# Nébulisation de bactériophages

Objectif: développer un traitement innovant contre les infections à *Pseudomonas aeruginosa* acquises sous ventilation mécanique

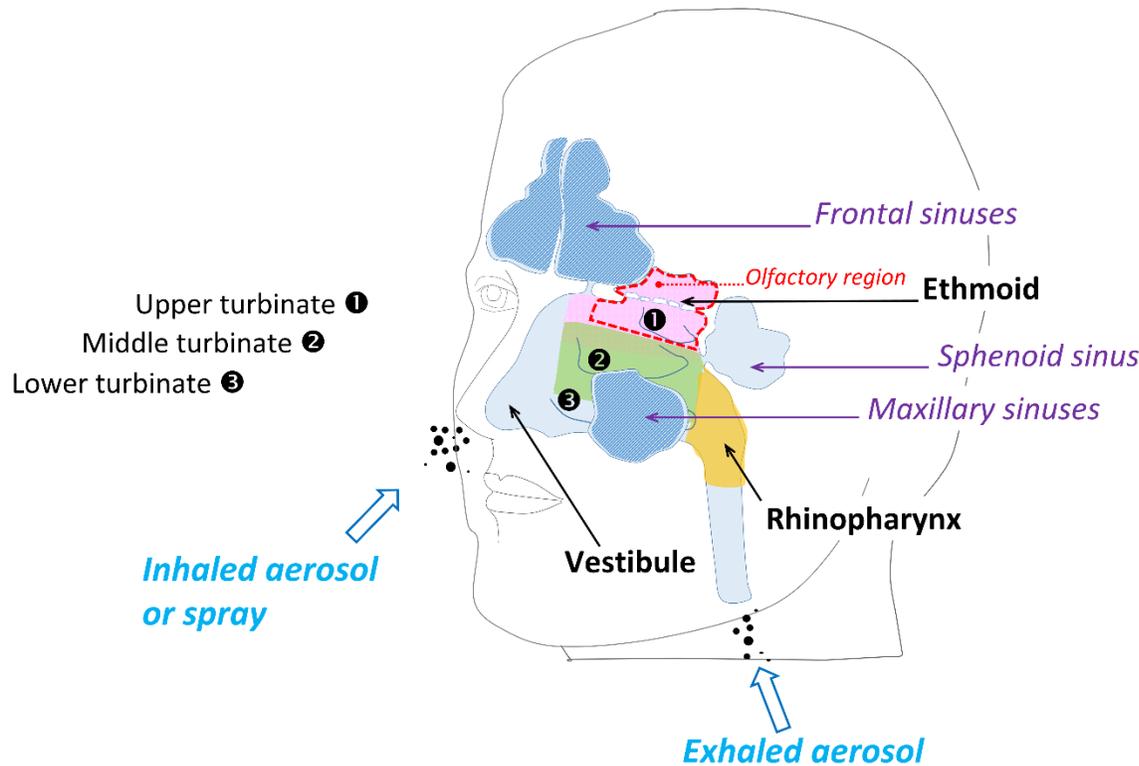


- ✓ Développement d'un assemblage de Phages anti-*Pseudomonas* (Pherecydes pharma)
- ✓ Ensemble de test *in vitro* de nébulisation, étude de la viabilité selon morphotype de phage, stress nébulisation, humidité, en condition de ventilation... viabilité  $\downarrow$  1,5log pfu non cliniquement pertinente
- ✓ Etude du ciblage et de la dose pulmonaire (validé *in vivo* chez le PNH et en métrologie *in vitro* en simulation ventilation assistée cochon et **homme => détermine la posologie pour clinique**)
- ✓ Validation efficacité dans 2 modèles précliniques (modèle porcin de PAVM infecté à *P. aeruginosa*, souris infectée à *P. aeruginosa*)
- ✓ Constitution d'un dossier préclinique et rencontres ANSM (2 ans)  
**=>étude clinique en préparation PYOPHANE (PAVM)**

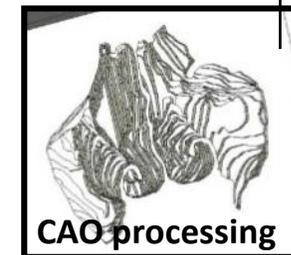
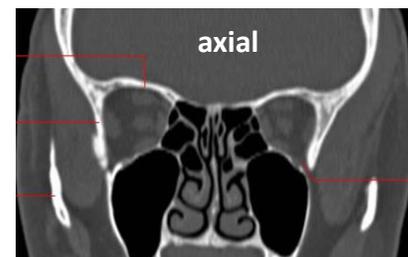
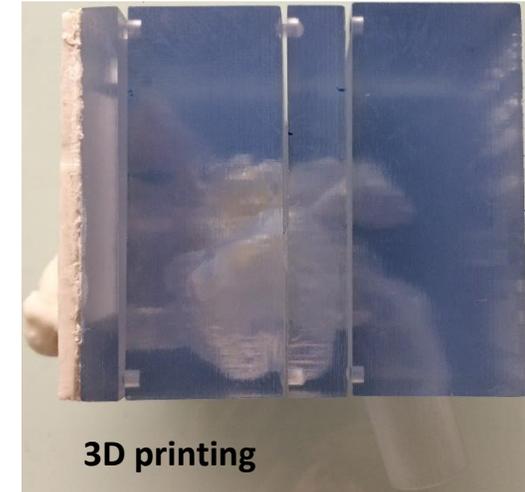


Guillon et al., 2021, BPJ  
Le Guellec et al., en préparation

# Nasal delivery

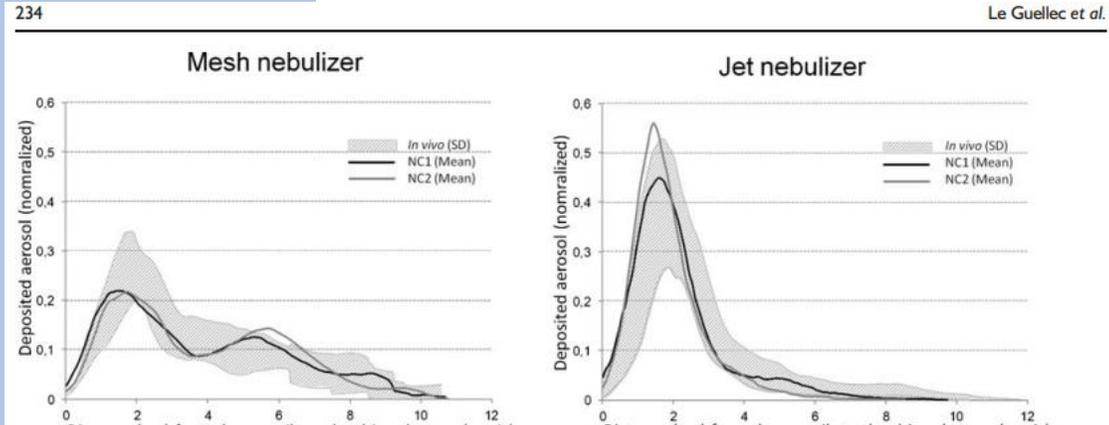


Modèle de cavité nasale humaine

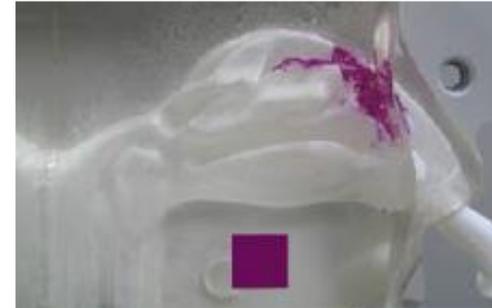


# Nasal delivery

## Modèle prédictif du dépôt chez l'homme



Étudier de la dispersion/ impaction des sprays nasals (particules de 100 à 200 $\mu$ m)

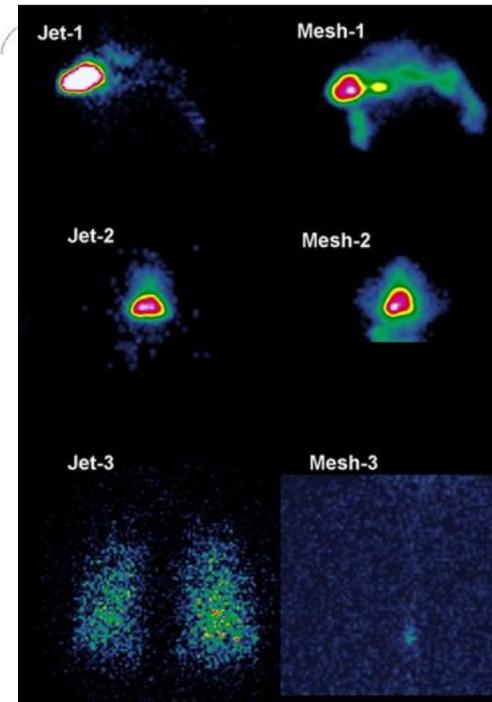
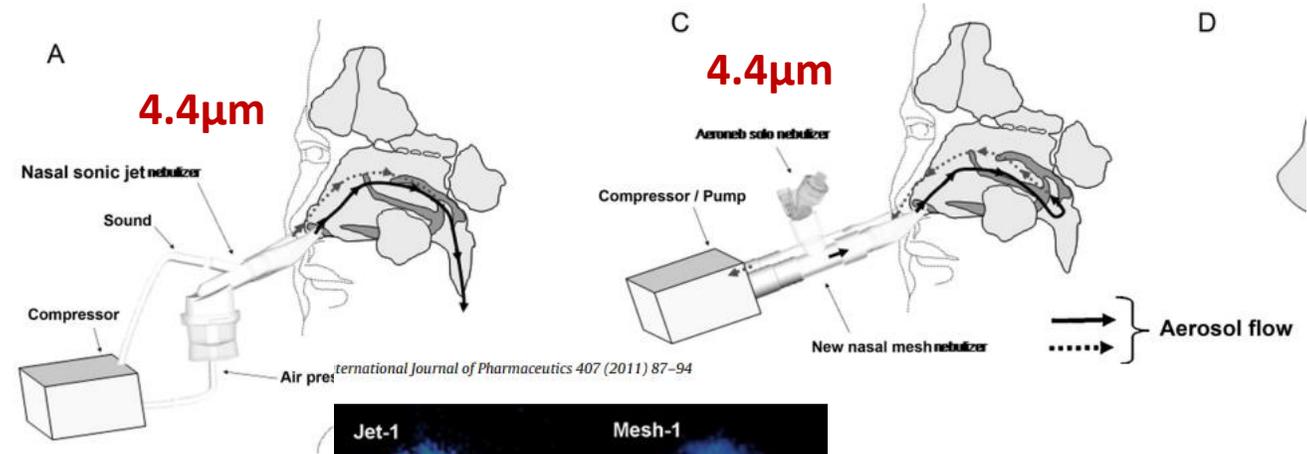


Réglementaire exige taille  $>10\mu$ m pour autoriser les sprays à visée nasale – pour assurer d'une non pénétration pulmonaire

# Nasal delivery

Etude du dépôt chez l'homme

Taille des particules seule non suffisant pour prédire le ciblage intranasal



Profil nasal

Face nasal

Poumons

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Finalités

Santé  
publique

➤ Avoir un niveau élevé de protection de la santé des patients et des utilisateurs

Fabricant

➤ Obtenir le marquage CE et l'apposer sur les dispositifs médicaux

## Points clés

**Directive 93/42/CE**  
(Dispositifs Médicaux)

23 articles,  
12 annexes  
63 pages

**Directive 90/385/CE**  
(DM implantables actifs)

**Directive 78/79/CE**  
(DM de diagnostic in vitro)

**Règlement UE/2017/745**  
(Dispositifs Médicaux)

123 articles,  
16 annexes  
175 pages

**Règlement UE/2017/746**  
(DM DIV)

Transposition en droit national (arrêté,  
ordonnance, etc.)

Application immédiate  
Même date dans toute l'Europe  
Même contenu

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Dates d'application

Entre 2017 et 2021 : 3 modifications  
+ report d'application de certaines  
dispositions en raison de la pandémie

Tout nouvel enregistrement est  
soumis au nouveau règlement  
depuis Mai 2021

2021 => 2024 = période de transition  
pour les DM notifiés sous l'ancienne  
directive

Extension jusqu'en MAI 2024 des  
produits déjà marqués CE SOUS  
CONDITION de mise en application  
de certaines exigences

⇒ C'est le cas de la plupart  
des dispositifs pour  
l'aérosolthérapie



## Les dates clés du RDM



# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Champs d'application

- Les dispositifs médicaux
- Les dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA)
- Les accessoires
- Les groupes de produits n'ayant pas de destination médicale (annexe XVI) : lentilles de contact colorées, laser d'épilation, comblement des rides, etc.
- Les dispositifs pour investigation clinique
- Les dispositifs incorporant un DMDIV
- Les produits combinés avec un médicament mais dont la fonction principale est celle du DM
- Les dispositifs fabriqués à l'aide de tissus ou cellules d'origine animale ou leur dérivés, à base de microorganismes, bactérie et champignons ou virus non viables

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Evolution de la définition du « Dispositif Médical »

### « 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:

- diagnostic, prévention, contrôle, **prédiction, pronostic**, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- **investigation**, remplacement ou modification **d'une structure ou fonction anatomique** ou d'un processus ou **état** physiologique ou pathologique,
- **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,**

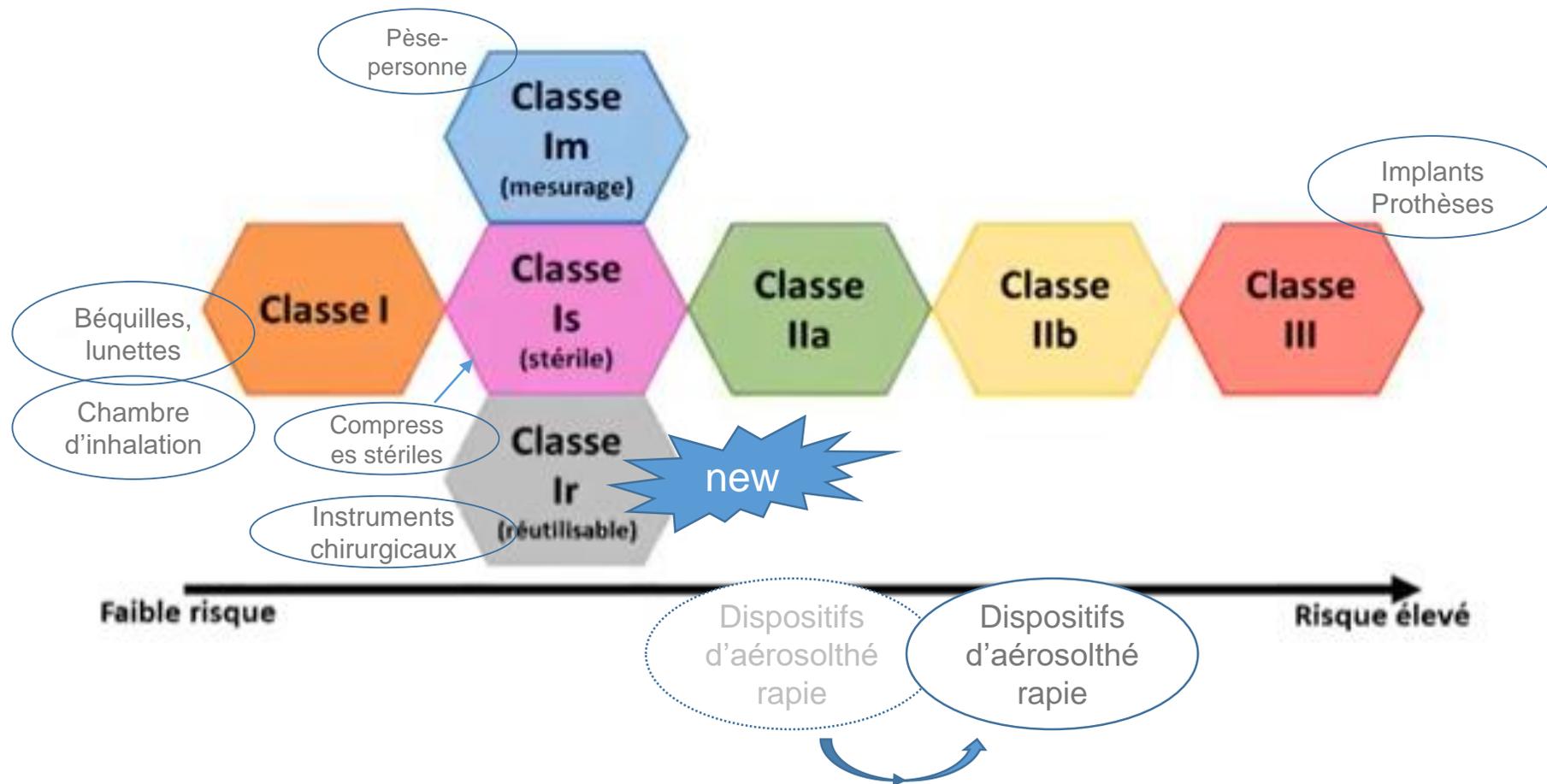
et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux:

- les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception **ou à l'assistance** à celle-ci,
- **les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des DM**

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Nouvelle classification (annexe VIII)



# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Nouvelles Règles de classification: 5

- Logiciels (11),
- DM avec nanomatériaux (19),
- Dispositif invasif destiné à administrer des médicaments par inhalation (20),
- Dispositif composé de substances destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau (21),
- Dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic qui détermine largement la prise en charge du patient

- « **Règle 20 : spécifique aux DM pour l'inhalation**
- *Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, **destinés à administrer des médicaments par inhalation** relèvent de la classe IIa, **sauf si leur mode d'action a une incidence essentielle sur l'efficacité et la sûreté du médicament administré ou s'ils sont destinés à traiter une affection susceptible de mettre la vie en danger, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.** »*

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

\* Ou d'un Service Assurance Qualité Production/ Vérification Produit – certifié

## Procédures d'évaluation de la conformité = évaluation de la documentation technique (annexe IV, X et XII)

-Classe I :

-Classe Ir Is Im

-Classe IIa + IIb non implantable

-Classe III + IIb implantable

pas d'évaluation par un organisme notifié – auto-certification  
Inspection par autorité compétente (ANSM)

Procédures spécifiques dédiées les évaluations avec mise en place d'un système de gestion de la qualité **certifié UE** \*  
Plusieurs niveaux d'évaluation (IIa=1 DM/catégorie ; III =tous les DM)



# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Cas particuliers/ procédures particulières

- Consultation de groupe d'experts (art 54) pour des DM de classe III et DM de classe IIB destinés à administrer dans l'organisme et/ou retirer de l'organisme un médicament
- Avis scientifique de l'ANSM en matière de médicament quand le DM incorpore un médicament
- DM fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale
- DM avec combinaison de substances destinées à être introduite dans le corps humain par un orifice ou appliqué sur la peau et qui sont absorbée par le corp humain ou dispersées localement.

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## Documentation technique et Annexes



Parties	Titres
1	Informations générales
2	Description et Spécifications du DM
3	Informations fournies par le fabricant
4	Informations liées à la conception et à la fabrication
5	Exigences générales de sécurité et de performance
6	Gestion des risques et analyse bénéfiques/risques
7	Vérification et validation du produit
8	Surveillance après-commercialisation
9	Listes des annexes

- 01 Raw material Composition
- 02 Manufacturing
- 03 Process Validation or Verification tests
- 04 Applied standards
- 05 Clinical evaluation
- 06 Biological evaluation
- 07 Validation logiciel
- 08 Classification
- 09 GSPR
- 10 Risk management
- 11 Accompanying documents
- 12 Surveillance
- 13 Design

**EN + : Ce qui est renforcé / directive**  
-Globalement un **niveau de détails plus poussé** (procédés, fabrication, contrôles, normes appliquées ..)  
-**Exigences +++** performances nouvelles (nanomatériaux) et **évaluation clinique renforcée** (équivalence)  
-Renforcement des données de **suivi après commercialisation** (retour utilisateurs sur le DM, infos cliniques, plan surveillance)

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## NOUVEAUTE: IDENTIFICATION UNIQUE DU DISPOSITIF ou UDI

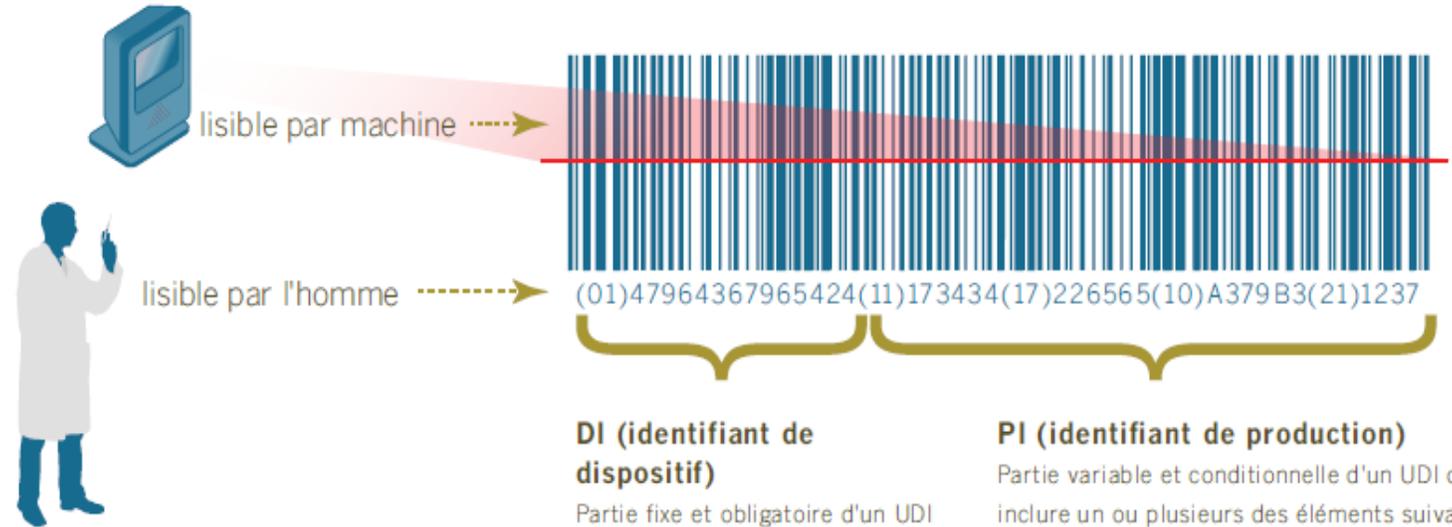
### **Un code qui :**

- Améliore la traçabilité des dispositifs
- Permet une identification tout au long de sa distribution et son utilisation.
- Permet de notifier les incidents et de suivre les mesures correctives de sécurité
- Améliore la sécurité du patient
- Devrait améliorer les politiques d'achats et de gestion des stocks dans les établissements de santé
- Permet au DM d'être reconnu au niveau international

# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## NOUVEAUTE: IDENTIFICATION

- Mise en application échelonnée selon la classe, jusqu'à 2027
- A insérer sur les DM (Unité < emballage individuel type Blister < emballage unité de vente)



### DI (identifiant de dispositif)

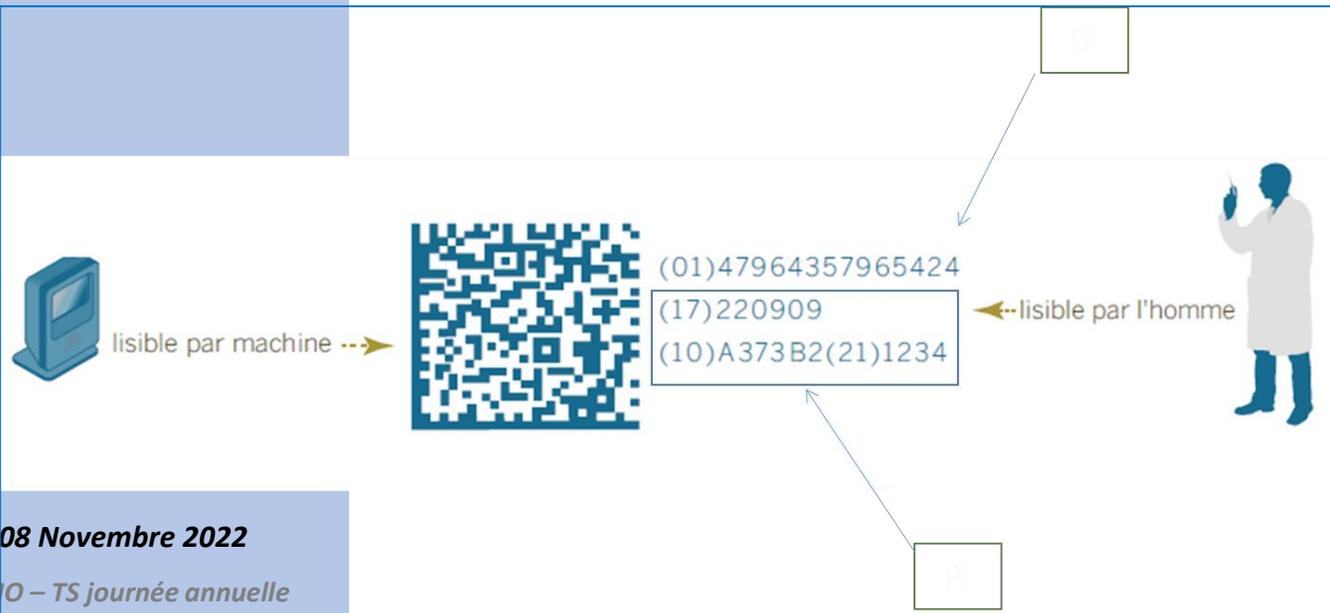
Partie fixe et obligatoire d'un UDI qui identifie l'étiqueteuse et la version ou le modèle spécifique d'un dispositif.

### PI (identifiant de production)

Partie variable et conditionnelle d'un UDI qui peut inclure un ou plusieurs des éléments suivants :

- numéro de lot (10)
- numéro de série (21)
- date de péremption (17)
- date de fabrication (11)
- code d'identification distinct pour une cellule ou un tissu humain ou un produit cellulaire ou tissulaire

**Propre au fabricant et au dispositif  
Acheté par le fabricant  
auprès d'un organisme  
accrédité**



# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

## EUDAMED = Base de données européenne

### Son intérêt :

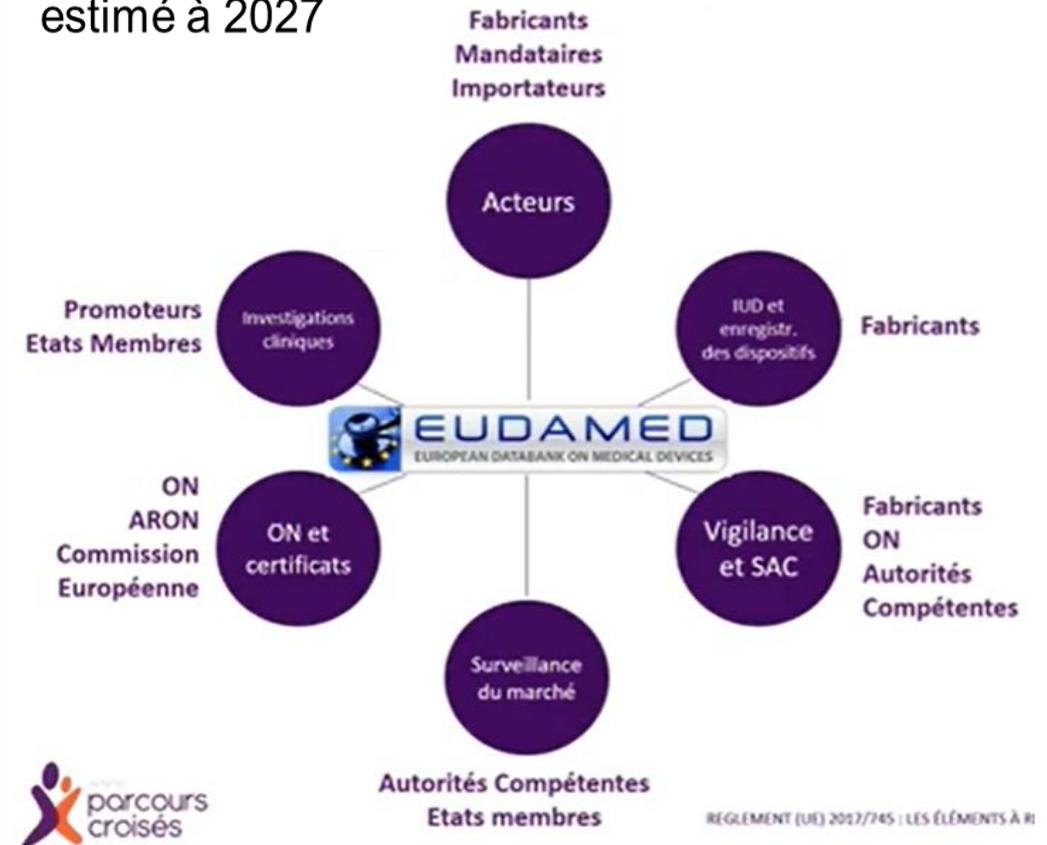
- Accroître la transparence grâce à un meilleur accès à l'information pour le public et les professionnels de santé
- Éviter les obligations de notifications multiples
- Renforcer la coordination entre les états membres
- Rationaliser et faciliter les échanges d'informations entre les opérateurs économiques, les organismes notifiés ou les promoteurs et les états membres entre eux et la commission.

## GCDM= Groupe de coordination en matière de DM

### Son intérêt :

- Comité de personne avec expertises DM
- Role de conseil et donne un avis
- Role dans harmonisation et interprétation des procédures

Mise en place complète  
estimé à 2027



# Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

Publié le 16/06/2022

Article publié dans le *Journal International de Médecine*

## Dispositifs médicaux : une réglementation dangereusement tatillonne ?



Paris, le jeudi 16 juin 2022 – Les académies de médecine, pharmacie et chirurgie alertent sur un risque de pénurie de dispositifs médicaux due à une nouvelle réglementation européenne.

. Selon eux, le système actuel n'a pas la capacité de **certifier les plus de 25 000 DMI et 400 000 DM existants en seulement 3 ans**. Ils rappellent que l'adoption du NRDM a conduit à une baisse importante du nombre **d'organismes notifiés** pouvant accorder une certification : ils ne sont plus que **28 dans l'UE (contre 50 avant la réforme) dont un seul en France, le GMED (l'Afnor devrait être autorisé à délivrer des certifications CE en fin d'année)**. Le nombre de dossiers est actuellement « *en forte augmentation* » selon le communiqué, avec un coût « *décuplé* », alors que le nombre d'experts est insuffisant, tant dans les organismes notifiés que chez les industriels.

- **Renforcement des exigences pour les ON (critères de jugement, expertise recentrée)**
- **Renforcement du contrôle des ON (annuelle + renforcé tous les 4 ans + publication des résultats sur eudamed)**

# Pour conclure

## Le nouveau règlement UE/2017/745 (MDR)

### CONSERVE

le principe du marquage  
CE médical, mais

### RENFORCE

et détaille les exigences  
pour l'obtenir

#### Les impacts pour l'entreprise ?

- Revue du système de management de la qualité
- Revue de toutes les documentations techniques pour recertification de tous les DM de l'entreprise
- Formation des collaborateurs aux nouvelles exigences
- Nomination d'une personne chargée de veiller au respect de la réglementation



Renforcement  
de l'évaluation  
avant la mise  
sur le marché

Désignation  
et contrôle renforcé  
des organismes notifiés

Transparence  
et traçabilité  
grâce à une base  
de données  
européenne (EUDAMED\*)  
des DM

Renforcement  
de la surveillance  
après la mise  
sur le marché

Renforcement  
des exigences  
de l'évaluation clinique

# Merci !

## Équipe Inserm 3 : « Aérosolthérapie et biothérapies à visée respiratoire »

### **Nathalie Heuze Vourc'h**

Deborah Le Pennec

Maria Cabrera

Jeoffrey Pardessus

Thomas Secher

Stephane Erhmann

Laurent Plantier

Guillaume Desoubeaux

Virginie Hervé

Christelle Parent

Aubin Pitiot

Adelaide Chesnay

Mike Pasteur

Sylvain Moriniere

Charles Aussedat

Patrice Diot



### **Tonia Joncourt**

Anne Laure Boehm

Colin Gutton

Anne Charlotte Bazoud