DISPOSITIF MÉDICAL ET MÉDICAMENT

Sécuriser le développement clinique des DM combinés le plus tôt possible

Les dispositifs médicaux combinés occupent aujourd'hui une place croissante dans l'innovation en santé. Leur développement clinique est toutefois complexe et nécessite une anticipation méthodologique. Explications avec les experts de l'AFCROs.

Alizé Fargier, Carla Lippens et Khalil Ben Yahia

Un dispositif médical combiné (DMC) associe dans un produit unique un dispositif médical à une autre catégorie de produit de santé, le plus fréquemment un médicament, plus rarement un produit biologique ou une substance active. L'ensemble est conçu pour être utilisé comme un tout indissociable, et non comme deux produits distincts.

Cette combinaison ouvre des perspectives thérapeutiques majeures : stents coronaires à élution médicamenteuse, pansements antimicrobiens, cathéters imprégnés d'antibiotiques mais elle transforme profondément les exigences du développement clinique.

Sous le Règlement (UE) 2017/745 (MDR), ces produits relèvent systématiquement de la classe III, impliquant un niveau d'exigence élevé en matière de sécurité, de performance et de preuve clinique. La moindre erreur d'orientation méthodologique peut entraîner des retards majeurs, voire la nécessité de refaire des études.

Dès lors, sécuriser le développement clinique du produit dès les phases précoces n'est plus une option : c'est une condition de réussite.

Comprendre la nature du dispositif combiné : un prérequis stratégique

La première étape pour sécuriser un développement clinique consiste à caractériser précisément le produit. La qualification réglementaire du produit doit impérativement être établie avant la mise en place de la stratégie de développement car celle-ci orientera les exigences applicables, le plan préclinique, l'analyse des risques, le plan de développement clinique et les investigations à conduire, les interactions avec les autorités et le plan de Post Market Surveillance. Une qualification erronée du produit conduit dans la plupart des cas à un design d'étude inadapté, une mauvaise identification des exigences applicables et souvent à des délais réglementaire et/ou éthique non anticipés.

- **Action principale médicamenteuse : le produit est réglementé comme un médicament**

Si l'action principale est médicamenteuse, le produit est réglementé comme un médicament. S'applique alors la Directive 2001/83/CE ou le Règlement (CE) 726/2004. La partie dispositif doit néanmoins respecter les exigences générales de sécurité et de performance en référence au GSPR – Annexe I du MDR. C'est le cas, entre autres, d'un capteur ingérable intégré à un médicament ou d'un spray nasal contenant une substance active.

INFO

L'Amérique du Nord arrive en tête du marché des produits combinés (41 %) suivie de l'Europe (28 %) *.

- **Action principale relevant du dispositif : le produit est réglementé comme un DM**

Si l'action principale est obtenue par le dispositif médical lui-même et non par le médicament ou la subs-



Source : AFCROS

tance biologique associée, le produit est réglementé comme un dispositif médical et relève alors du MDR. Une substance médicamenteuse/biologique peut être présente, mais à action accessoire uniquement, et une évaluation spécifique est requise, incluant un avis scientifique EMA ou autorité nationale compétente. En parallèle, un organisme notifié est responsable de l'évaluation globale du dispositif.

- **Combinaisons intégrales médicament-dispositif (iDDC)**

Dans certaines situations, le médicament et le dispositif sont destinés à être utilisés exclusivement ensemble et le dispositif n'est pas réutilisable, le produit est alors qualifié de combinaison intégrale médicament–dispositif (iDDC). Lorsque l'action principale est pharmacologique, immunologique ou métabolique, l'iDDC est réglementé comme un médicament, avec application des GSPR (exigences générales de sécurité et de performance) du MDR à la partie dispositif.

- **Co-conditionnement médicament / dispositif : des produits distincts mais liés**

Lorsqu'un dispositif est fourni avec un médicament mais sans former un produit intégral, ou obtenu séparément et simplement référencé dans l'information produit, il relève du cadre réglementaire du MDR, avec obligation de marquage CE.

Stratégies de développement clinique

Deux approches sont possibles : une évaluation clinique du dispositif indépendamment du médicament, ou une évaluation conjointe, via des études combinées.

- **L'évaluation séparée des deux composants**

Ce cas est possible à condition que le DM et la substance médicamenteuse/biologique constituant le produit puissent être testés indépendamment l'un de l'autre. Les essais cliniques sont menés séparément selon les réglementations applicables et les données cliniques de chaque composante sont prises en compte afin d'évaluer les exigences cliniques applicables. Une justification de leur combinaison est construite sur la base des éléments existants (issus de la littérature et/ou d'études cliniques préalables) et s'appuie sur l'intégration de données démontrant l'interaction des composants (compatibilité, stabilité, efficacité conjointe) et des risques spécifiques liés à l'association (toxicité, biodisponibilité modifiée). Cette approche se limite aux situations à faible impact clinique et aux cas particuliers où l'interaction entre le dispositif et la substance est très faible voire négligeable. Ces cas sont très spécifiques, car dès qu'une interaction entre le dispositif et la substance est susceptible d'influencer la performance, la sécurité ou encore la cinétique de libération, les autorités vont attendre une étude combinée, qui est la voie de référence.

- **Les études cliniques combinées**

Les études combinées intègrent les composantes relatives à la substance médicamenteuse/biologique et le DM dans une seule et même recherche qui est alors considérée comme une seule étude, laquelle doit respecter en parallèle :

- le Règlement (UE) 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments (CTR),
- le cadre réglementaire applicable aux dispositifs médicaux (UE) 2017/745 (MDR),
- et, le cas échéant, celui applicable aux dispositifs de diagnostic *in vitro* (UE) 2017/746 (IVDR).

L'évaluation coordonnée et accélérée des études combinées multi-Etats par l'EMA et les autorités compétentes (AC) nationales, sur la base de procédures harmonisées et de modèles opérationnels normalisés (MON), est actuellement soumise à la phase pilote du projet COMBINE (Coordinated Assessment of Combined Investigations)[1] lancé en juin 2025. Au niveau français, l'ANSM est impliquée dans l'évaluation de 8 dossiers pour cette phase pilote dont les projets ont été sélectionnés selon l'innovation et le potentiel clinique des produits combinés, ainsi que leur alignement avec les priorités de santé publique. Les premiers retours d'expérience sont attendus pour la fin de l'année 2026.

- **Le rôle clé des études d'utilisabilité (Human Factors Engineering)**

Pour les dispositifs médicaux combinés, notamment les iDDC destinés à un usage par le patient ou un professionnel non expert, les études d'utilisabilité (*human factors / usability studies*) sont indispensables et critiques à l'évaluation du produit. Ces études visent à démontrer que le dispositif peut être utilisé de manière sûre et efficace, que les instructions sont compréhensibles, et que les risques d'erreurs critiques sont identifiés, évalués et maîtrisés.

Il existe deux types d'études d'utilisabilité :

- formatives : elles sont menées en phase de développement afin d'identifier et corriger les erreurs et d'améliorer la conception du DM,

et

- sommatives : elles sont conduites avant l'AMM / le marquage CE pour valider la sécurité d'utilisation, et peuvent être intégrées dans un essai clinique pivot (si possible).

La sécurité d'utilisation n'est pas intuitive et doit être démontrée. Un exemple concret est celui d'un auto-injecteur à destination des personnes âgées. Une étude formative a mis en évidence que le capuchon était enlevé trop tôt entraînant l'inefficacité du dispositif. La seringue a été modifiée afin que le capuchon ne puisse être retiré qu'au moment utile, permettant la disparition de l'erreur lors de l'étude sommative.

Concernant les iDDC, la conduite des études formatives et sommatives en amont de la conception de l'essai clinique permet notamment de mieux comprendre les contraintes d'utilisation du produit et d'anticiper les erreurs courantes d'utilisation qui peuvent avoir un impact sur les résultats cliniques du produit.

Construire un plan d'investigation clinique robuste dès le début

La Haute Autorité de Santé (HAS) rappelle l'importance d'un plan d'investigation clinique structuré, adapté aux spécificités des dispositifs médicaux et aux contraintes des petits effectifs.

Pour un DMC, cette exigence est encore renforcée, la complexité de l'interaction dispositif/substance active imposant une stratégie clinique étayée.

Un plan clinique robuste repose sur plusieurs piliers :

- **La définition claire du mode d'action combiné.** Il est essentiel de caractériser précisément l'action mécanique (dispositif), pharmacologique (substance) et surtout les interactions entre les deux ;
- **Une analyse de risques intégrée** couvrant les risques propres au dispositif, à la substance, et émergents de la combinaison ;



Source : AFCROS

Alizé Fargier



Source : AFCROS

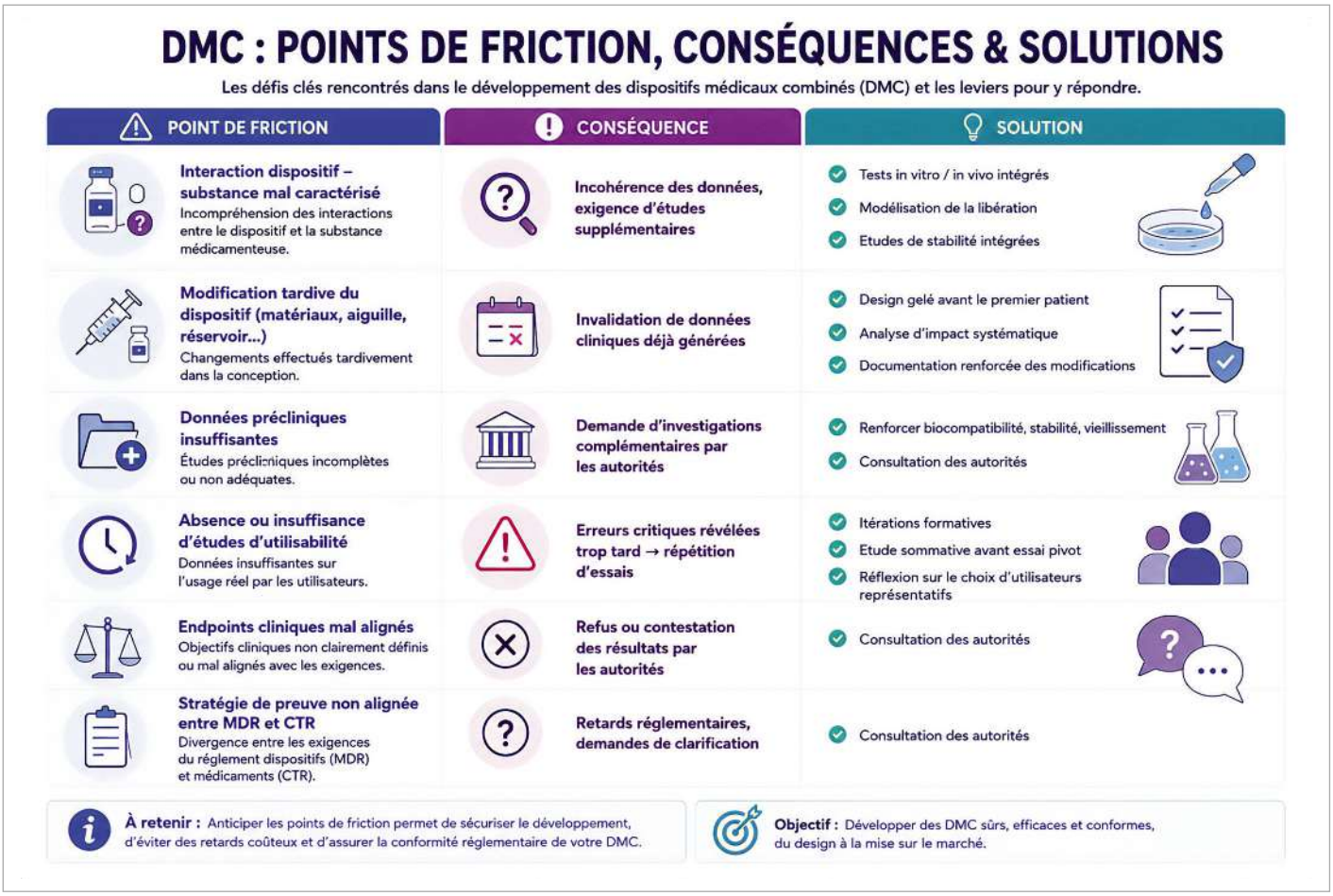
Carla Lippens



Source : AFCROS

Khalil Ben Yahia

* Selon une étude de MarketsandMarkets publiée en mai 2025



Source : AFCROS

- **Des données précliniques renforcées** notamment sur la biocompatibilité des matériaux, la stabilité du médicament dans le dispositif, les interactions physico-chimiques, la cinétique de libération via des essais *in vitro/in vivo* intégrés.

Le dialogue précoce avec les autorités est l'un des leviers les plus efficaces pour sécuriser le développement clinique du produit et une conception optimale des essais.

Consulter tôt va permettre de valider les choix méthodologiques, confirmer les objectifs cliniques, aligner la stratégie avec les attentes réglementaires, éviter les divergences d'interprétation et s'assurer que les données précliniques et d'utilisabilité seront jugées suffisantes.

Les autorités (ANSM, EMA, HAS) encouragent ces échanges, notamment pour les produits complexes comme les Dispositifs Médicaux Combinés.

Pour conclure : sécuriser tôt pour réussir vite

Les dispositifs médicaux combinés représentent une catégorie de produits particulièrement innovants mais ils figurent aussi parmi les plus exigeants sur le plan réglementaire. Leur développement clinique nécessite une anticipation méthodologique, une coordination réglementaire et une analyse de risques intégrée dès les phases les plus précoces. La stratégie clinique doit être parfaitement alignée avec la qualification réglementaire du produit.

Les essais cliniques des dispositifs médicaux combinés ne se limitent pas à démontrer l'efficacité thérapeutique : ils doivent documenter la performance du dispositif, la sécurité de son utilisation et sa contribution directe au bénéfice clinique du produit. Toute modification du dispositif en cours de développement, même mineure en apparence, peut impacter la cinétique de libération, la sécurité d'usage, changer les conditions d'exposition… et donc invalider les données déjà générées, conduisant à des demandes réglementaires additionnelles, voire imposer la réalisation de nouvelles études.

En sécurisant le développement clinique dès les phases précoces, les industriels maximisent leurs chances d'obtenir un marquage CE rapide, robuste et durable, tout en garantissant la sécurité des patients et la qualité des données cliniques. Cela passe notamment par un dialogue précoce avec les autorités, intégrant d'emblée les données précliniques, l'utilisabilité, où la maîtrise de la complexité devient un avantage compétitif décisif.

A noter que la réglementation est en constante évolution, avec notamment la venue de l'European Biotech Act qui vise à simplifier le cadre réglementaire pour les produits innovants. *(eg)*

www.afcros.com

[1] https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/combine-programme/combine-project-1-pilot-all-one-coordinated-assessment_en