

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

INVESTIGATIONS CLINIQUES

selon le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux

Direction des affaires juridiques et réglementaires
DAJR / ANSM

Réunion de lancement phase pilote le 4 juillet 2019



Les investigations cliniques

- ◆ Généralités sur les IC de DM
- ◆ Exigences générales
- ◆ Encadrement administratif
- ◆ Transparence
- ◆ Calendrier de mise en application
- ◆ Impact sur la réglementation en France

Abréviations

- **DM** : dispositif médical
- **DMDIV** : dispositif médical de diagnostic in vitro
- **IC** : investigation clinique
- **EG** : exigences générales
- **EvIG** : évènement indésirable grave
- **EM** : Etat membre de l'Union Européenne (UE)
- **Règlement DM** : règlement (UE) 2017/745 relatif aux DM
- **SCAC** : suivi clinique après commercialisation

Généralités

UNE RÉVISION COMPLÈTE DE LA LÉGISLATION EUROPÉENNE



Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs

Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux

Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux: 123 articles, 10 chapitres et 17 annexes

- Entrée en vigueur 26 mai 2017 – Entrée en application: 26 mai 2020.



Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Règlement (UE) 2017/746 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro: 113 articles, 10 chapitres et 15 annexes

- Entrée en vigueur 26 mai 2017 – Entrée en application: 26 mai 2022

Définitions du règlement DM (article 2)

DM (1)

Données cliniques (48)

Performances cliniques (52)

Comité d'éthique (56)

Investigation clinique (45)

Promoteur (49)

Bénéfice clinique (53)

Evènement indésirable (57)

Dispositif faisant l'objet d'une investigation (46)

Participant (50)

Investigateur (54)

Evènement indésirable grave (58)

Protocole d'investigation clinique (47)

Preuve clinique (51)

Consentement éclairé (55)

Défectuosité d'un dispositif (59)

IC - Champ d'application du règlement

RÈGLEMENT (UE) 2017/745 relatif aux DM

Chapitre VI – Evaluation clinique et Investigations cliniques
Articles 61 à 82

Annexe XV – Investigations cliniques

- ◆ Les IC sont conduites dans l'UE conformément au règlement pour établir la conformité d'un DM aux exigences de performance et sécurité, afin d'établir et vérifier:
 - ❖ les performances d'un DM destiné à des fins médicales précises : diagnostic, prévention, contrôle, pronostic traitement, atténuation d'une maladie/blessure, handicap
 - ❖ les bénéfices cliniques d'un DM
 - ❖ la sécurité clinique du DM et détecter les éventuels effets indésirables, et évaluer s'ils constituent un risque acceptable au regard des bénéfices du DM.

IC - Généralités

◆ Les IC font partie du plan d'évaluation clinique constitué par le fabricant

- ✓ Processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques
- ✓ Les données cliniques doivent apporter une preuve clinique suffisante
- ✓ Objectifs : confirmer la conformité du DM aux exigences générales en matière de sécurité et de performances, évaluer les effets secondaires indésirables et le caractère acceptable du rapport Bénéfice /Risque

◆ Sources des données cliniques

- **investigations cliniques** portant sur le DM concerné
- **investigations** citées dans des publications scientifiques **d'un DM dont l'équivalence** avec le DM concerné peut être démontrée
- **publications scientifiques** à comité de relecture relatifs à toute autre expérimentation clinique du DM concerné ou d'un DM équivalent
- informations pertinentes sur le plan clinique provenant de la surveillance **après commercialisation du DM**, en particulier le suivi clinique après commercialisation (**SCAC**)

IC - Généralités

- ◆ **Obligation pour les DM implantables et DM de classe III de procéder à des IC afin d'obtenir le marquage CE**

- ◆ **Sauf exception justifiée :**
 - ❖ Modification de la conception d'un DM déjà commercialisé par le même fabricant
 - ❖ DM équivalent à DM commercialisé par autre fabricant :
 - ❖ DM légalement mis sur le marché conformément aux directives DM
 - ❖ Sutures, agrafes, appareils orthodontiques, couronnes, vis, cales, plaques, broches etc..;

Exigences générales relatives aux IC

IC - Exigences générales (article 62)

Pour toute IC menée dans au moins 1 site investigateur dans UE :

- ◆ Promoteur établi dans l'UE **ou représentant légal** (promoteur hors UE)
- ◆ IC conçues de façon à garantir :
 - **protection** des droits, sécurité, dignité, bien être des personnes
 - **validité** scientifique, fiabilité, robustesse des données cliniques
- ◆ Faire l'objet d'une **évaluation scientifique + évaluation éthique**
- ◆ Les **bénéfices attendus justifient les risques** et les inconvénients
- ◆ Le participant ou représentant légal a donné son **consentement éclairé**
- ◆ Système de compensation des dommages
- ◆ Le DM faisant l'objet de l'IC respecte :
 - les **exigences générales** du règlement en matière de sécurité et de performances sauf pour les aspects relevant de l'IC
 - les **exigences de l'annexe XV**

IC - Exigences générales (Annexe XV)

◆ Obligations du promoteur

- Accord avec investigateur pour notification en temps utile des données de vigilance
- Archivage : 10 ans après fin de l'IC / 10 ans après mise sur le marché
- Contrôle indépendant des sites d'investigation
- Suivi des participants
- Respect de BPC
- Rapport final sur l'IC comprenant les résultats de l'IC et le résumé des données de vigilance

IC – Exigences générales (Annexe XV)

◆ Contenu de la documentation relative à la demande d'IC

- Formulaire de demande : européen
- Brochure pour l'investigateur
- Protocole
- Autres informations :
 - ❖ la déclaration de conformité du fabricant
 - ❖ l'attestation d'assurance
 - ❖ note d'information / consentement participant à l'IC
 - ❖ dispositions sur respect des règles en matière de protection des données à caractère personnel
 - ❖ description complète de la documentation technique disponible (ex: gestion / analyse risque) et rapports d'essais

Encadrement administratif des IC

1. **Encadrement du début de l'IC**
2. Encadrement du déroulement des IC
3. Encadrement de la fin des IC.

IC - Procédures de commencement

- ◆ Dépôt de la demande d'IC sur le portail Eudamed
- ◆ Commencement après **évaluation scientifique et examen éthique** de la demande d'IC
- ◆ **Procédures pour l'examen éthique compatibles avec les procédures d'évaluation scientifique** (responsabilité des EM)
- ◆ Chaque EM conserve ses propres règles pour l'examen éthique
- ◆ **Pour toutes les IC : Commencement seulement si avis non défavorable d'un comité d'éthique de l'EM**
- ◆ **2 procédures pour l'évaluation scientifique**
 - **Procédure d'évaluation non coordonnée (article 70)**
 - ❖ Evaluation scientifique reste au niveau national
 - ❖ Applicable dès l'entrée en application du règlement DM
 - ❖ Pour les IC menées dans un seul EM ou plusieurs
 - **Procédure d'évaluation coordonnée (article 78)**
 - ❖ Evaluation scientifique coordonnée par les EM concernés
 - ❖ Obligatoire à partir du 27 mai 2027 au plus tôt
 - ❖ Pour les IC conduites dans plus d'un EM
 - ❖ Avant le 27 mai 2027: au choix du promoteur et dans les EM qui l'auront mise en place

Evaluation scientifique	Examen éthique
<p>Validation de la demande d'IC par l'EM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>complétude demande</u> d'IC - IC relève du <u>champ d'application du règlement</u> : DM, classe, marquage CE 	<p>Avis d'un comité d'éthique instauré selon le droit national (CPP en France)</p>
<p>Autorisation de chaque Etat Membre (EM) par l'autorité compétente (ANSM en France) Porte sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les risques résiduels après minimisation des risques pour les personnes sont justifiés au regard des bénéfices cliniques <p><u>En tenant compte des spécifications communes ou normes harmonisées applicables:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Respect des exigences générales sauf aspects relevant de l'IC - Tests sur la sécurité et au niveau préclinique - Fiabilité et robustesse des données de l'IC - Respect exigences annexe XVI - Preuve validation procédures stérilisation pour dispositifs stériles - Preuve sécurité et qualité composant d'origine animale ou humaine ou médicament 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Protection</u> des populations vulnérables, mineurs, femmes enceintes et allaitantes, privées de liberté, situation d'urgence • <u>Bénéfice attendu justifie le risque</u> • <u>Consentement éclairé</u> • Respect du droit à l'intégrité physique et mentale, respect vie privée et protection des données, aucune contrainte exercée • Compensation dommages

IC - Procédures de commencement

Concernant l'évaluation scientifique :

◆ Sont soumises à autorisation de l'EM :

Les IC sur des DM de Classe IIa ou IIb invasifs, Classe III et Implantables en vue du marquage CE ou utilisés dans une destination non prévue par leur marquage CE

◆ Sont soumises uniquement à une validation de la demande par l'EM :

Les IC sur des DM de Classe I, Classe IIa ou IIb non invasifs en vue de marquage CE ou utilisés dans une destination non prévue par leur marquage CE

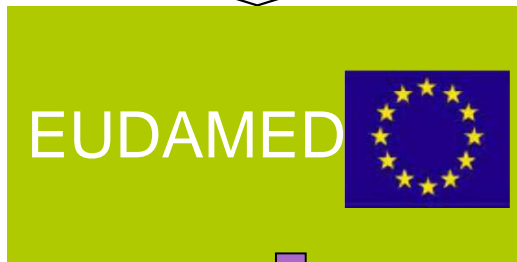
❖ Sont soumises uniquement à déclaration de la demande dans Eudamed

Les études **SCAC** (suivi clinique après commercialisation) réalisées dans la limite de la destination prévue par leur marquage CE

IC – Procédure d'évaluation non coordonnée

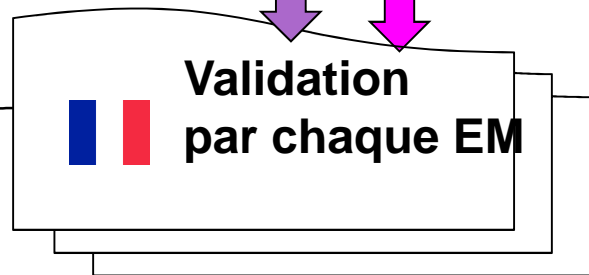
Promoteur dépose une seule demande d'IC

Que l'IC ait lieu dans un seul Etat Membre (EM) ou plusieurs EM de l'UE



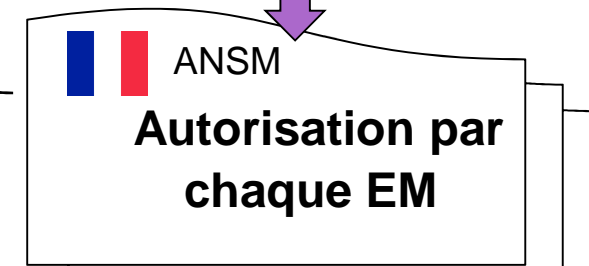
Étude SCAC
DM marqués CE
utilisés dans le
cadre du
marquage

Evaluation scientifique

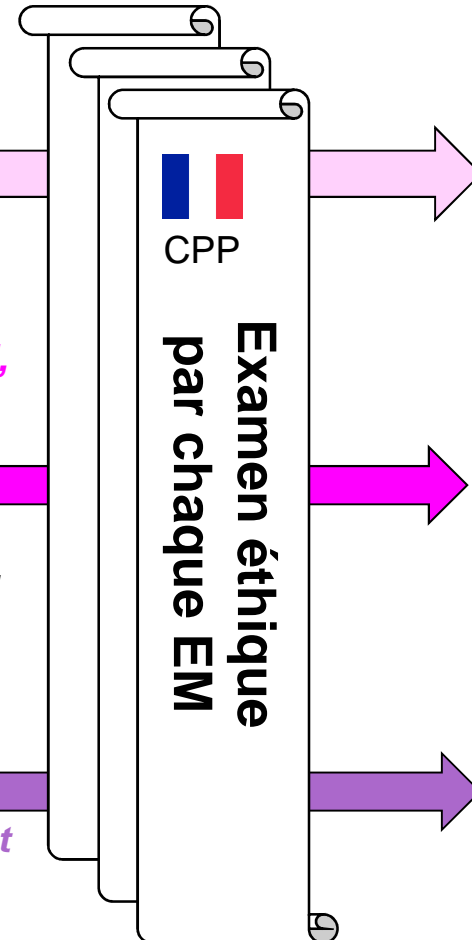


*IC DM classe I,
IIa IIb non
invasifs*

En vue
marquage CE
ou hors
marquage



*IC DM IIa et
IIb invasifs, III et
implantables*



ansm

Demande initiale	Délais	
Réception demande par EM		J0
Validation	10J	J10
Evaluation Scientifique + Ethique et Notification décision (autorisation/refus)	45J **	J55
**Si consultation experts pour évaluation scientifique	+20J	J75

IC - Comparaison loi française et règlement DM

Loi Jardé – recherches impliquant la personne	Règlement DM - IC
<p>Risques et contraintes de la recherche (DM et interventions)</p>	<p>Risques liés au DM (classe et marquage CE)</p>
<p>RIPH 1° : comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge ⇒ DM sans marquage CE ou hors marquage CE ⇒ DM dans le cadre de son marquage CE + interventions à risque</p> <p>Début de l'IC si : Autorisation ANSM + Avis CPP favorable</p>	<p>IC portant sur DM implantables, DM classe III, classe IIa ou IIb invasifs en vue du marquage CE + hors marquage</p> <p>Début de l'IC si: + Validation de la demande d'IC + Autorisation ANSM + Avis CPP non défavorable</p>
<p>RIPH 2° : intervention ne comportant que des risques et des contraintes minimales ⇒ DM marqué CE et dans la destination de son marquage CE</p> <p>Début de l'IC si : Avis CPP favorable + Transmission à l'ANSM copie de l'avis du CPP et du résumé de la recherche, pour information</p>	<p>IC portant sur DM classe I, classe IIa ou IIb non invasifs en vue du marquage CE + hors marquage</p> <p>Début de l'IC si (sauf dispositions nationales contraires) : + Validation de la demande d'IC + Avis CPP non défavorable</p>
<p>RIPH 3° : non interventionnelle ne comportant aucun risque ni contrainte = Etude observationnelle ⇒ DM marqué CE et dans la destination de son marquage CE</p> <p>Début de l'IC si : Avis CPP favorable + Transmission à l'ANSM de la copie de l'avis du CPP et résumé de la recherche, pour information</p>	<p>IC portant sur DM marqué CE utilisé dans sa destination (investigation SCAC)</p> <p>Début de l'IC : Avis CPP non défavorable -> si participants soumis à procédures additionnelles/conditions normales d'utilisation, lourdes ou invasives : 30 j après déclaration Eudamed</p>

IC - Refus d'une autorisation d'IC

Un Etat membre refuse l'autorisation d'une IC si :

- ◆ Le dossier de demande reste **incomplet**
- ◆ Le DM ou les documents fournis ne correspondent pas à l'état des connaissances scientifiques, notamment :
 - Protocole d'investigation
 - Brochure pour l'investigateur

et l'IC ne permet pas d'apporter **la preuve de la sécurité ou des performances du DM ou des bénéfices pour les patients**

- ◆ Les **exigences générales** ne sont pas respectées
- ◆ L'évaluation scientifique est **négative**
- ◆ Le comité d'éthique a émis un **avis défavorable**

IC - Procédure d'évaluation coordonnée

Pour les IC multi-Etats

Promoteur
Dépose
une seule
demande d'IC

EUDAMED



Une évaluation scientifique
par les EM concernés et coordonnée
par EM coordonnateur



Une évaluation éthique / EM



Autori-
sation
ANSM

une décision
nationale unique
par Etat membre

Flag of France
Avis
CPP

ansm

IC - Procédure d'évaluation coordonnée

- ◆ IC conduite dans plus d'un EM de l'UE
 - ◆ Un dossier unique déposé dans Eudamed
 - ◆ Un **Etat membre coordonnateur** (EMC) désigné parmi les EM concernés
 - ◆ Les EM coordonnent leur évaluation de la demande sous la direction de l'EMC
 - ◆ A l'exception de la validation de la documentation nationale et de l'examen éthique évalués séparément au niveau de chaque EM
 - ◆ Notification d'une **décision unique** par EM comprenant résultats de l'évaluation scientifique et de l'évaluation éthique
- ❖ Précisions sur procédure et calendrier à définir par la Commission

Demande initiale	Délais	
Réception demande sur portail UE	J0	
Notification Etat membre coordonnateur (EMc)	6J	J6
Validation demande	10J J16	
Evaluation scientifique coordonnée		
Projet rapport d'évaluation de l'EMc	26J	J42
Observations des autres EM	12J	J54
Rapport d'évaluation final	7J 45J**	J61
** Si DM classe IIb ou III et consultation experts	+50J	
Si envoi de questions au promoteur	Clock stop	
Notification décision unique par chaque EM des conclusions de l'évaluation scientifique et éthique	5J	J66 / 116**

IC – Procédure d'évaluation coordonnée Motifs de retrait pour un EM

Un État membre concerné peut contester la conclusion de EM coordonnateur pour ce qui concerne le volet faisant l'objet d'une évaluation scientifique coordonnée uniquement pour les motifs suivants => RETRAIT d'UN EM => REFUS DE L'IC DANS CET EM

- ❖ lorsqu'il considère que la participation à l'IC entraînerait pour le participant un **traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale** dans l'EM concerné ou
- ❖ en cas de **violation du droit national** ou
- ❖ en cas d'observations relatives à la **sécurité des participants** ainsi qu'à la **fiabilité et à la robustesse des données** transmises

Encadrement administratif des IC

1. Encadrement du début de l'IC
- 2. Encadrement du déroulement de l'IC**
3. Encadrement de la fin des IC.



Encadrement administratif du déroulement des IC

1. Modifications substantielles

2. Vigilance

3. Pouvoirs de police sanitaire

IC - Modifications substantielles

◆ **Définition** : modifications (à l'initiative du promoteur) ayant incidence sur sécurité/ santé/ droit/ robustesse et fiabilité des données de l'IC

◆ **Procédure de mise en place** :

- Information dans **Eudamed** avec motifs (7 jours)*
- Application des modifications au plus tôt **38 jours** après notification dans Eudamed sauf si Refus par l'EM concerné Ou avis défavorable du CE de l'EM concerné
- Délai de 38 j prolongé de **7 jours** aux fins de consultation d'experts.

IC – Vigilance / données de sécurité

- Le promoteur notifie :
- **Événement indésirable grave (EvIG)** relatif au DM étudié, DM comparateur ou procédure d'investigation
- **Défectuosité du DM** qui aurait pu conduire à un EvIG
- Survenant au cours de l'IC **dans l'UE ou hors UE**

Eudamed

-

Systeme e-
relatif aux IC

IC - Pouvoirs de police sanitaires des EM

- ◆ En cas de non respect du règlement par un promoteur, chaque Etat membre peut :
 - **Interdire l'IC**
 - **Suspendre l'IC ou mettre fin à l'IC**
 - **Demander au promoteur de modifier tout aspect de l'IC**

- ◆ Procédure contradictoire (délai de réponse : 1 semaine) sauf décision urgente

- ◆ Information des autres Etats membres concernés

Encadrement administratif des IC

1. Encadrement du début de l'IC
2. Encadrement du déroulement de l'IC
- 3. Encadrement de la fin de l'IC**

Fin - Interruption temporaire - Arrêt anticipé de l'IC

◆ Interruption temporaire (IT) ou arrêt anticipé (AA)

Le promoteur informe, dans un **délai de 15 jours**, via Eudamed le(s) EM concerné(s) en motivant sa décision.

Si raisons de sécurité : **délai de 24 heures**

◆ Fin de l'IC

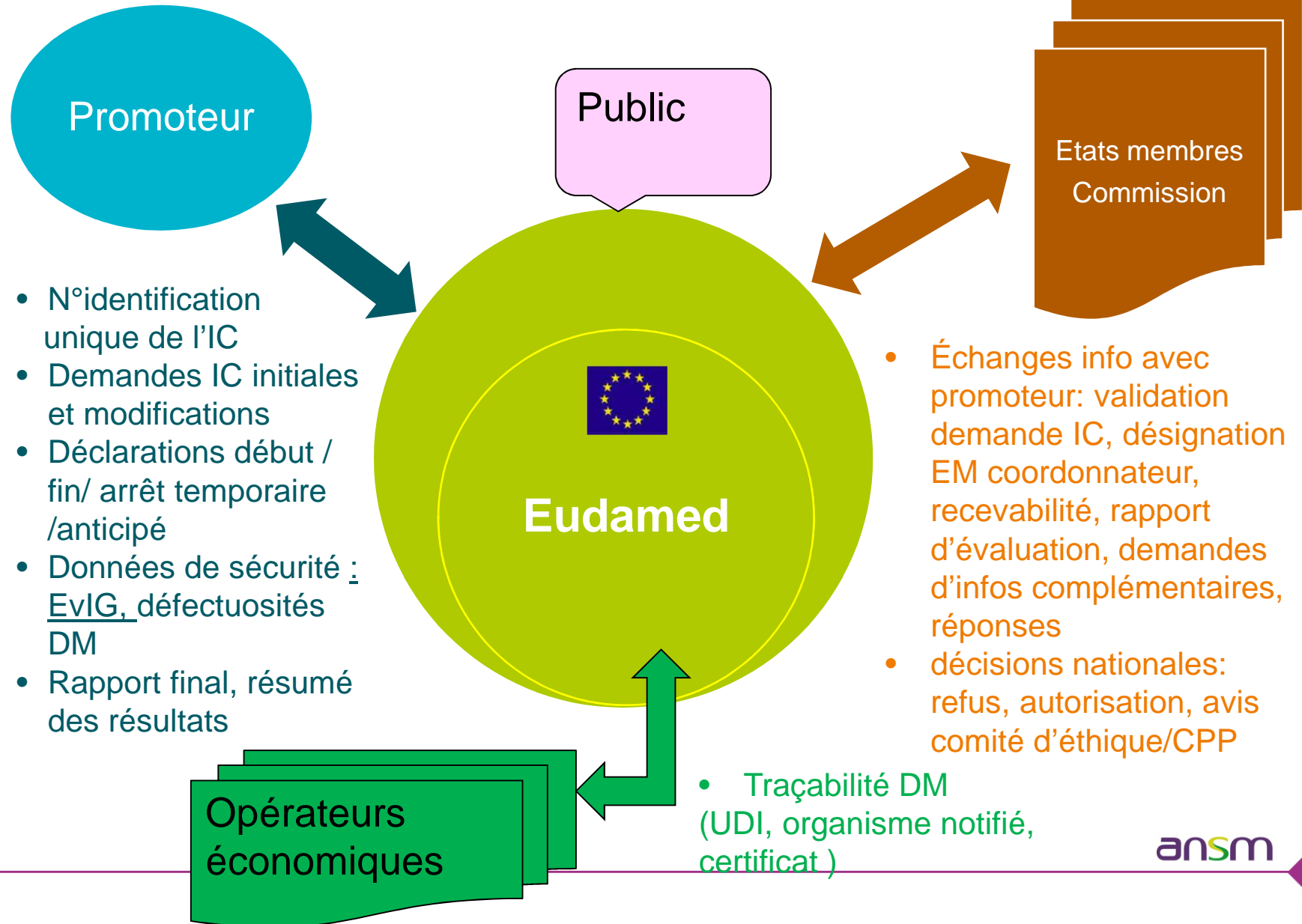
Le promoteur notifie la fin de l'IC dans un **délai de 15 jours** via Eudamed

◆ Rapport et résumé sur l'IC

- Transmis dans Eudamed **dans l'année** suivant la fin de l'IC ou dans un **délai de 3 mois** suivant l'AA ou l'IT
- Deviennent **accessibles pour le public** via Eudamed au plus tard lorsque le dispositif est enregistré et avant qu'il ne soit mis sur le marché (si AA ou IT : immédiatement après leur transmission)

Transparence

IC – Transparency / Traçabilité





Quelques mots sur les études
des performances des DMDIV
et le règlement (UE) 2017/746

Etudes des performances des DMDIV

- ◆ Entrée en application du règlement DMDIV le 27 mai 2022
- ◆ **Des études des performances (EP) cliniques sont réalisées** sauf si d'autres sources de données sur les performances cliniques
- ◆ **Evaluation scientifique (validation, autorisation) + évaluation éthique**
- ◆ Demande d'EP soumise par le promoteur dans Eudamed
- ◆ Procédure non coordonnée et procédure coordonnée (obligatoire à partir 20 mai 2029)
- ◆ **Soumises à autorisation des EM : les EP sur des DMDIV en vue du marquage CE ou en dehors des limites de leurs destinations prévues**
 - ❖ EP réalisées à partir de prélèvements chirurgicaux invasifs à seules fins de l'EP et présentant un risque majeur pour le patient
 - ❖ EP cliniques interventionnelles : dont résultats pouvant influencer prise en charge des patients
 - ❖ EP avec des procédures invasives ou à risques supplémentaires
 - ❖ EP des diagnostics compagnons
- ◆ **Soumises à validation uniquement : les EP réalisées à partir de prélèvements chirurgicaux invasifs à seules fins de l'EP et ne présentant pas un risque majeur pour le patient**
- ◆ **Etudes SPAC** (EP des DMDIV marqués CE et dans limites de destination) : soumission dans Eudamed et mises en œuvre si avis éthique non défavorable et après délai de 30j si procédures suppl invasives lourdes

Dates d'application du règlement pour les IC

Application du règlement pour les IC

Entrée en
vigueur du
règlement

26 mai 2017

Procédure coordonnée
obligatoire pour les IC
conduites dans plus d'un EM

27 mai 2027
(2029 DMDIV)

Entrée en
application du
règlement dont
les dispositions
sur les IC

26 mai 2020 DM
(26 mai 2022 DMDIV)

Abrogation des
directives DM
sauf quelques
dispositions

Application
dispositions
transitoires

Les IC entamées selon Directives DM
peuvent être poursuivies sauf
notification EvIG et défaut de conformité DM
qui suit règlement

Quelles
conséquences au
niveau de la loi
française?

Conséquences sur la réglementation nationale

- ◆ **Application directe en France** : Pas de transposition nécessaire
- ◆ Le règlement ne concerne que les IC portant sur les DM dans le champ du règlement
- ◆ Le règlement s'impose à tous : ANSM, CPP, promoteurs, investigateurs, ...
- ◆ Toilettage nécessaire du code de la santé publique
=> modification de la loi Jardé

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Des questions ?

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.