

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



**AVIS AUX
PROMOTEURS**

**INVESTIGATIONS CLINIQUES DE
DISPOSITIFS MEDICAUX RELEVANT DU
REGLEMENT EUROPEEN N° 2017/745**

PARTIE I

DISPOSITIONS GENERALES

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES.....	3
INTRODUCTION.....	4
CHAMP D'APPLICATION DU RDM EN MATIERE D'INVESTIGATIONS CLINIQUES.	4
CHAMP D'APPLICATION DU PRESENT AVIS AUX PROMOTEURS.....	4
CAS OU IL N'EST PAS OBLIGATOIRE DE MENER UNE INVESTIGATION CLINIQUE.	5
DATES D'APPLICATION DU RDM ET DISPOSITIONS TRANSITOIRES.....	6
DATES D'APPLICATION.	6
DISPOSITIONS TRANSITOIRES.....	7
PROCEDURES DE MISE EN PLACE D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE.....	8

LISTE DES ACRONYMES

AIC	Autorisation d'investigation clinique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AR	Accusé de réception
BI	Brochure pour l'investigateur
CE	Commission européenne
CI	Courrier intermédiaire (courrier de questions)
CNCP	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
DM	Dispositif médical
DMCDIV	Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de
EC	Essai clinique
FAEC	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
GCDM (MDCG)	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux
IC	Investigation clinique
MDCG (GCDM)	Medical Device Coordination Group
Numéro IDRCB	Identifiant unique national des essais cliniques (hors médicaments)
RDM	Règlement européen (UE) n° 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE, tel que modifié.
RGPD	Règlement n° 2016/679 dit règlement général sur la protection des données
UE	Union européenne

INTRODUCTION

Le règlement européen (UE) n° 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (désigné par le sigle « RDM » dans la suite du document) a été publié au Journal Officiel de l'Union européenne (JOUE) le 5 mai 2017 et a fait l'objet de modifications depuis cette date. La version consolidée du règlement est disponible à l'adresse suivante :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20200424>

Ce règlement vise à renforcer et harmoniser dans l'Union européenne (UE) l'ensemble de la réglementation relative aux dispositifs médicaux (DM).

Le présent Avis au promoteur est rédigé sur la base du RDM, ainsi que du document élaboré par le Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG) intitulé « *MDCG 2021-6 – Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation* » disponible à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en

Il comporte 5 parties :

- la 1^{ère} partie relative aux dispositions générales ;
- la 2^{ème} partie relative aux modalités pratiques de demandes initiales de mise en œuvre d'une investigation clinique (IC) et au traitement de ces demandes ;
- la 3^{ème} partie relative aux modifications substantielles ;
- la 4^{ème} partie relative à la vigilance ;
- la 5^{ème} partie relative à la fin de l'investigation clinique.

Champ d'application du RDM en matière d'investigations cliniques.

Le RDM définit l'investigation clinique (IC) comme « *toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif* » (art. 2 §45 du RDM). Son chapitre VI (art. 61 à 82) est tout particulièrement dédié à l'évaluation clinique et aux IC.

Le RDM est applicable aux IC portant sur les produits suivants (art. 1^{er} du RDM) :

- les DM et leurs accessoires ;
- les groupes de produits listés à l'annexe XVI du RDM (produits n'ayant pas de destination médicale) ;
- les DM fabriqués à l'aide de tissus ou cellules d'origine animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables ;
- les DM fabriqués à l'aide de dérivés de tissus ou de cellules d'origine humaine non viables ou rendus non viables ;
- les DM incorporant comme partie intégrante un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) ;
- les DM incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, serait considérée comme un médicament, notamment un médicament dérivé du sang ou du plasma humains, dont l'action est accessoire à celle du DM ;
- les DM destinés à l'administration d'un médicament ;
- les DM incorporant comme partie intégrante des tissus ou cellules d'origine humaine non viables ou leurs dérivés.

Champ d'application du présent Avis aux promoteurs.

Cet avis aux promoteurs concerne :

- les investigations cliniques soumises à compter du 26 mai 2021 conformément aux dispositions du RDM et qui figurent en annexe;

- uniquement pour ce qui concerne leur vigilance (partie IV de l'avis aux promoteurs), les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur un DM soumises pour évaluation avant le 26 mai 2021 dans le cadre des dispositions du code de la santé publique (actuels articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants du code de la santé publique), et ce quelle que soit la catégorie de ces RIPH [RIPH relevant du 1°, 2° et 3° de l'article L. 1121-1 du CSP (dites RIPH1, 2 et 3)].

En outre, ne sont pas considérées comme des investigations cliniques, les procédures visant à recueillir des données cliniques dans le cadre du système de surveillance après commercialisation mis en place par le fabricant, sans procédure additionnelle : il s'agit alors de soins courants n'entrant pas dans le champ des investigations cliniques (cf. partie B de l'annexe XIV).

Cas où il n'est pas obligatoire de mener une investigation clinique.

L'article 61 du RDM détermine les conditions dans lesquelles l'évaluation clinique des DM doit être menée et précise les situations dans lesquelles des IC ne sont pas requises (art. 61 § 4 à 9 du RDM). Ainsi :

- A) Dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, des investigations cliniques sont conduites, sauf si :
- le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant,
 - le fabricant a démontré que le dispositif modifié est équivalent au dispositif commercialisé, conformément à l'annexe XIV, section 3, du RDM et cette démonstration a été approuvée par l'organisme notifié, et
 - l'évaluation clinique du dispositif commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performances.

Dans ce cas, l'organisme notifié vérifie que le plan de surveillance après commercialisation (SCAC) est approprié et inclut des études après commercialisation pour démontrer la sécurité et les performances du dispositif.

Par ailleurs, il n'y a pas lieu de conduire des IC dans les cas visés au C) ci-dessous.

- B) Le fabricant d'un dispositif pour lequel il a été démontré qu'il est équivalent à un dispositif déjà commercialisé et non fabriqué par lui, peut également se fonder sur le paragraphe A) ci-dessus pour ne pas conduire d'IC, pour autant que les conditions suivantes soient remplies en plus de ce qui est exigé audit paragraphe A) :
- les deux fabricants ont conclu un contrat qui accorde explicitement au fabricant du second dispositif un accès total et permanent à la documentation technique, et
 - l'évaluation clinique d'origine a été effectuée conformément aux exigences du présent règlement,

et le fabricant du second dispositif en apporte la preuve manifeste à l'organisme notifié.

- C) L'obligation de conduire des IC en vertu du paragraphe A) ci-dessus ne s'applique pas aux dispositifs implantables et aux dispositifs de classe III:
- a) qui ont été légalement mis sur le marché ou mis en service conformément à la directive 90/385/CEE ou à la directive 93/42/CEE et pour lesquels l'évaluation clinique :
 - est fondée sur des données cliniques suffisantes, et
 - est conforme à la spécification commune par produit qui est applicable pour l'évaluation clinique de ce type de dispositif, lorsqu'il en existe une; ou
 - b) qui sont des sutures, agrafes, produits d'obturation dentaire, appareils orthodontiques, couronnes dentaires, vis, cales, plaques, guides, broches, clips ou dispositifs de connexion et pour lesquels l'évaluation clinique est fondée sur des données cliniques suffisantes et est conforme à la spécification commune par produit qui est applicable, lorsqu'il en existe une.

- D) Les cas dans lesquels le paragraphe A) ci-dessus n'est pas appliqué en vertu du paragraphe C) sont justifiés par le fabricant dans le rapport sur l'évaluation clinique et par l'organisme notifié dans le rapport d'évaluation sur l'évaluation clinique.

E) Dans le cas des produits n'ayant pas de destination médicale prévue énumérés à l'annexe XVI du RDM, l'obligation de démontrer l'existence d'un bénéfice clinique conformément au chapitre VI du RDM et à ses annexes XIV et XV s'entend comme une obligation de démontrer la performance du dispositif. Les évaluations cliniques de ces produits sont fondées sur des données pertinentes concernant la sécurité, y compris des données issues de la surveillance après commercialisation, du SCAC, et, le cas échéant, d'investigations cliniques spécifiques. Des investigations cliniques sont conduites pour ces produits, sauf si la prise en compte des données cliniques existantes provenant d'un dispositif médical analogue est dûment justifiée.

DATES D'APPLICATION DU RDM ET DISPOSITIONS TRANSITOIRES

Dates d'application.

❖ **Principe : le 26 mai 2021.**

Les dispositions du RDM sont directement applicables en France dès le 26 mai 2021 (sans qu'il soit nécessaire d'intégrer ces dispositions dans le droit national)¹.

❖ **Dérogation pour les exigences ayant trait à Eudamed : 6 mois après la date de publication de l'avis de la Commission européenne.**

En l'absence de disponibilité du système électronique Eudamed au 26 mai 2021, les exigences qui ont trait à Eudamed dans le cadre des IC ne s'appliqueront que 6 mois après la date de publication de l'avis de la Commission européenne visé à l'article 34 § 3 du RDM² (art. 123 § 3).

L'entrée en application décalée concerne donc notamment :

- la création du numéro d'identification unique des IC,
- le dépôt de toutes les demandes ou notifications relatives aux IC et toute autre communication dans ce cadre,
- les échanges éventuels entre Etats membres, et entre ceux-ci et la Commission européenne,
- les notifications relatives à la fin de l'IC,
- les notifications relatives à la vigilance de l'IC,
- la mise à disposition du public de certaines informations relatives aux IC (notamment les résultats des IC réalisées sur le territoire de l'UE).

Des modalités alternatives d'échanges entre les promoteurs et l'ANSM sont décrites dans cet avis aux promoteurs dans l'attente de la mise à disposition d'Eudamed.

❖ **Procédure d'évaluation coordonnée (art. 78 du RDM) : 26 mai 2027.**

Le RDM prévoit, pour les IC menées dans plusieurs Etats membres de l'UE, la mise en place d'une procédure d'évaluation coordonnée des demandes d'IC et de leurs modifications substantielles (à l'exception de l'évaluation éthique qui restera nationale), avec le principe d'une décision unique de chaque Etat membre concerné par l'IC.

Cette procédure ne sera obligatoire qu'à partir du 26 mai 2027.

Avant cette date, et dès que le portail EUDAMED sera fonctionnel, elle pourra s'appliquer dans les Etats membres qui le souhaitent et sur la base du volontariat du promoteur.

¹ Une adaptation des dispositions du CSP est néanmoins prévue (calendrier non disponible).

² La Commission européenne, après avoir consulté le GCDM, et lorsqu'elle estime qu'Eudamed est opérationnel, publie un avis au Journal officiel de l'Union européenne.

Dispositions transitoires.

Les dispositions transitoires sont établies par l'article 120 § 11 du RDM. Le document MDGC 2021-6 renvoie en outre à chaque Etat membre le soin de préciser l'interprétation à donner des dispositions du RDM.

En France, les projets de recherche (**RIPH 1, 2 et 3**) soumis pour évaluation jusqu'au 25 mai 2021 inclus relèvent du cadre de loi dite « Jardé » (actuels articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants du code de la santé publique) pour l'évaluation du dossier initial et des éventuelles modifications substantielles soumises ou susceptibles d'être soumises à l'avenir. La vigilance de ces projets de recherche se conforme en revanche aux dispositions du RDM.

Le tableau ci-dessous synthétise les situations pouvant être rencontrées au 25 mai 2021 et la réglementation applicable, ainsi que la conduite à tenir pour chacune de ces situations à compter du 26 mai 2021.

		Réglementation applicable à partir du 26/05/21			Précisions pratiques
		Loi Jardé, sauf vigilance	RDM		
			Dispositions autres que la vigilance	Dispositions sur la vigilance	
Situation de l'IC au 25/05/21	Aucun dépôt		X	X	
	Instruction en cours auprès de l'ANSM et du CPP	X		X	
	RIPH 1 - Instruction en cours uniquement auprès de l'ANSM ou du CPP (sans dépôt auprès de l'autre instance)		X	X	Redépôt au format RDM.
	RIPH 2 et 3 - Instruction en cours auprès du CPP	X		X	
	RIPH 1 - Autorisation ANSM uniquement (sans dépôt auprès de l'autre instance)		X	X	Redépôt au format RDM, en rappelant la référence du dossier dans le cadre de la Loi Jardé. Une nouvelle AIC sera prise sur la base du RDM, le cas échéant.
	RIPH 1 - Avis CPP uniquement (sans dépôt auprès de l'autre instance)		X	X	Redépôt au format RDM, en rappelant la référence du dossier dans le cadre de la Loi Jardé. Un nouvel avis sera rendu sur la base du RDM.
	RIPH 1 - Autorisation ANSM + avis CPP	X		X	Situation applicable que l'essai ait ou non débuté [je avec ou sans inclusion de personne(s) au 25 mai 2021].
	RIPH 2 et 3 – Avis favorable CPP	X		X	

PROCEDURES DE MISE EN PLACE D'UNE INVESTIGATION CLINIQUE.

Le RDM prévoit plusieurs procédures de mise en œuvre des IC en fonction des critères suivants :

- la finalité de l'IC concernée :
 - IC conduite pour établir la conformité du DM : IC réalisée dans le cadre de l'évaluation clinique du DM, en vue de l'évaluation de la conformité, et aux fins de l'un des trois objectifs suivants : établir et vérifier les fins médicales (telles que prévues à l'article 2, point 1 du RDM) et les performances prévues ; établir et vérifier les bénéfices cliniques ; établir et vérifier la sécurité clinique et détecter d'éventuels effets indésirables ;
 - ou à d'autres fins.
- le statut du DM objet de l'IC vis-à-vis du marquage CE ;
- lorsque le DM est marqué CE, l'utilisation conforme ou non du DM à la destination prévue dans le cadre de ce marquage ;
- la classification du DM objet de l'IC.

Le tableau de classification ci-après les résume : il sera fait référence aux n° de cas 1 à 4.4 tout au long de l'avis aux promoteurs.

Tableau : CLASSIFICATION DES INVESTIGATIONS CLINIQUES			Cadre réglementaire	Cas n°
IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)	IC portant sur : - DM non marqué CE (y compris DM sur mesure ou DM en interne dits « in house » ¹) quand l'IC vise à établir la conformité même sans objectif de marquage CE - DM marqué CE , utilisé hors destination	Classe I Classe IIa non invasif	Art. 62 Art. 70 Art. 70.7.a Art. 74.2	1
		Classe IIb non invasif Classe IIa et IIb invasifs Classe III	Art. 62 Art.70 Art. 70.7.b Art. 74.2	2
	IC SCAC : DM marqué CE, utilisé dans sa destination et comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes (toute classe de DM)		Art. 74.1 Art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 74.1)	3
Autres IC (art. 82 RDM)	IC SCAC (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et non invasives		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.1
	IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé dans sa destination sans objectif d'établissement de la conformité, et avec procédure additionnelle invasive ou lourde ou avec procédure additionnelle non invasive et non lourde (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.2
	IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé hors destination sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.3
	IC sur DM non marqué CE (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits « in house »), sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.4

¹ Catégorie d'IC décrite à l'article 5§5 du règlement DM, réservée aux établissements de santé

Les différentes procédures applicables sont synthétisées dans le tableau en annexe (***Classification et process d'évaluation des investigations cliniques (DM) selon le règlement 2017/745 (RDM) et adaptations nationales***) établi avec la DGS et en lien avec le document MDCG 2021-6.