



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

PARTIE IV

VIGILANCE

Sommaire

LI	STE	DES ACRONYMES	. 3
1.	PR	REAMBULE	. 4
2.	DE	EFINITIONS	. 4
3.	СН	HAMP D'APPLICATION DE L'ARTICLE 80 DU RDM	. 5
	3.1 HORS	VIGILANCE DES IC PORTANT SUR UN DM NON MARQUE CE, OU SUR UN DM MARQUE CE UTILISE S DESTINATION DANS LE CADRE DE L'IC	. 5
	3.2	VIGILANCE DES IC PORTANT SUR UN DM MARQUE CE (TOUTE CLASSE) UTILISE DANS SA	
4.	ΕV	/ENEMENTS A ENREGISTRER ET A DECLARER SELON L'ARTICLE 80 DU RDM	. 7
		VENEMENTS A ENREGISTRER VENEMENTS A DECLARER AUX AUTORITES	
		LUATION DE LIEN DE CAUSALITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES A DECLARER N L'ARTICLE 80 DU RDM	. 8
6.	QU	JI DECLARE ?	. 8
7.	A C	QUI DECLARER ?	. 8
8.	DE	ELAIS DE DECLARATION	. 9
	8.1 8.2	DELAIS DE DECLARATION DE L'INVESTIGATEUR AU PROMOTEUR DELAIS DE DECLARATION DU PROMOTEUR	. 9 . 9
9.	MC	ODALITES DE DECLARATION	. 9
		JTRES DISPOSITIONS RELEVANT DE LA LOI JARDE POUR LES RIPH 1 PORTANT SUR	

LISTE DES ACRONYMES

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BI	Brochure pour l'investigateur
CE	Commission européenne
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 diagnostic in vitro de l'ANSM
EC	Essai clinique
GCDM (MDCG)	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (Medical Device Coordination Group)
IC	Investigation clinique
RDM	Règlement (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.
UE	Union européenne

1. PREAMBULE

Cette partie IV de l'avis aux promoteurs décrit les modalités de déclaration des données de vigilance des investigations cliniques (IC) portant sur des dispositifs médicaux (DM) à compter du 26 mai 2021, date d'entrée en application des dispositions du règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (désigné par le sigle « RDM » dans la suite du document).

Sont visées dans ce document :

- les nouvelles IC portant sur un DM relevant du RDM soumises pour avis au CPP et, le cas échéant, pour autorisation à l'ANSM à compter du 26 mai 2021 ;
- conformément aux dispositions transitoires prévues à l'article 120 du RDM, les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnées à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) portant sur des DM se poursuivant après le 26 mai 2021 (pour connaître les RIPH concernées, se reporter à la Partie I de l'Avis aux promoteurs).

Ce document a été rédigé en prenant en compte l'article 80 du RDM relatif à l'enregistrement et à la notification des évènements indésirables et les recommandations européennes établies par le Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG) suivantes :

- « MDCG-2020-10/1 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745 »
- « MDCG 2021-6 Regulation (EU) 2017/745 Questions & Answers regarding clinical investigation »

disponibles sur le site Internet de la Commission européenne à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/health/md sector/new regulations/guidance en

2. DEFINITIONS

Selon l'article 2 du RDM, les définitions suivantes sont applicables dans le cadre de la vigilance spécifique aux investigations cliniques :

Evénement indésirable: toute manifestation nocive, toute maladie ou blessure non intentionnelle ou tout signe clinique malencontreux, y compris un résultat de laboratoire anormal, chez des participants, des utilisateurs ou d'autres personnes, <u>dans le cadre d'une investigation clinique</u>, lié ou non au dispositif médical faisant l'objet d'une investigation clinique.

Evénement indésirable grave : tout événement indésirable ayant entraîné :

- a) la mort ;
- b) une dégradation grave de l'état de santé du participant, laquelle est à l'origine :
 - i) d'une maladie ou blessure mettant en danger la vie du participant ;
 - ii) d'une déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique ;
 - iii) d'une hospitalisation ou de la prolongation de l'hospitalisation du participant ;
 - iv) d'une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir toute maladie ou blessure mettant en danger la vie du participant ou toute déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique;
 - v) d'une maladie chronique ;
- c) une souffrance fœtale, la mort du fœtus, des déficiences physiques ou mentales congénitales ou une malformation congénitale.

<u>Défectuosité d'un dispositif médical</u>: tout défaut en matière d'identité, de qualité, de durabilité, de fiabilité, de sécurité ou de performances d'un dispositif médical faisant l'objet d'une investigation, y compris tout dysfonctionnement, toute erreur d'utilisation ou tout défaut dans les informations fournies par le fabricant.

Pour rappel, les définitions applicables dans le cadre de la matériovigilance (correspondant à la surveillance après commercialisation des DM) :

- **Incident**: tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif mis à disposition sur le marché, y compris une erreur d'utilisation due à des caractéristiques ergonomiques, ainsi que tout défaut dans les informations fournies par le fabricant et tout effet secondaire indésirable;
- **Incident grave** : tout incident ayant entraîné directement ou indirectement, ou susceptible d'avoir entraîné ou susceptible d'entraîner:
 - a) la mort d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ;
 - b) une grave dégradation, temporaire ou permanente, de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ;
 - c) une menace grave pour la santé publique.

3. CHAMP D'APPLICATION DE L'ARTICLE 80 DU RDM

3.1 Vigilance des IC portant sur un DM non marqué CE, ou sur un DM marqué CE utilisé hors destination dans le cadre de l'IC

Il s'agit:

- des IC conduites pour établir la conformité du DM portant sur un DM :
 - non marqué CE, toute classe (y compris les DM sur mesure / DM en interne dits «in house»),
 - marqué CE (toute classe) utilisé hors destination dans le cadre de l'IC,

(cas 1 et cas 2 de la classification des IC présentée dans la Partie I de l'avis aux promoteurs);

- d'autres IC sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité portant sur un DM :
 - marqué CE (toute classe) utilisé hors destination dans le cadre de l'IC,
 - non marqué CE (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits «in house»), (cas 4.3 et cas 4.4 de la classification des IC sus-citée) ;
- des RIPH1 portant sur un DM non marqué CE (toute classe) ou sur un DM marqué CE (toute classe) et utilisé hors marquage CE dans le cadre de la recherche, se poursuivant après le 26 mai 2021.

Pour ces IC/RIPH portant sur un DM non marqué CE ou sur un DM marqué CE, mais utilisé hors destination dans le cadre de l'IC/RIPH, l'enregistrement et la déclaration des évènements indésirables survenant au cours de ces IC/RIPH suivent les dispositions de l'article 80 du RDM selon les modalités décrites dans ce document (Cf. section 4).

3.2 Vigilance des IC portant sur un DM marqué CE (toute classe) utilisé dans sa destination

A titre liminaire, pour une bonne compréhension des règles de vigilance applicables aux IC relevant de ce paragraphe, il convient de distinguer les notions suivantes :

- la notion de « procédures additionnelles (qui peuvent être, ou non, lourdes ou invasives) » utilisée à l'article 74.1 du RDM à des fins de classification des IC au regard de leurs modalités de mises en œuvre ;
- la notion de « procédure d'investigation » utilisée à l'article 80 du RDM à des fins de notification des évènements indésirables graves survenant au cours de l'IC

• Procédures additionnelles (à celles menées dans les conditions d'utilisation courante du DM) :

A des fins de classification des IC portant sur un DM marqué CE, utilisé dans les limites de sa destination prévue par son marquage CE au cours de l'IC (notamment les études SCAC mentionnées à l'article 74.1 du RDM), on entend par « procédures additionnelles », toutes procédures auxquelles sont soumis les participants à l'IC et qui sont supplémentaires à celles menées dans des conditions d'utilisation courante du DM, c'est-à-dire dans le cadre du marquage CE). Par exemple : un acte supplémentaire tel qu'une biopsie, un prélèvement sanguin, une imagerie).

Pour la définition des termes « invasives » ou « lœurdes », il convient de se reporter aux précisions mentionnées dans la recommandation européenne MDCG 2021-6 Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation.

• Procédure d'investigation (qui précède l'événement indésirable grave) :

Aux fins de notification selon l'article 80 du RDM d'un événement indésirable grave survenant au cours d'une IC/RIPH portant sur un DM, on entend par « procédure d'investigation qui précède cet événement », toutes les activités en rapport avec l'utilisation du DM faisant l'objet de l'IC, imposées par le protocole de l'IC et mises en place avant la survenue de l'événement indésirable ou de façon concomitante et pour lesquelles une relation de causalité avec cet évènement est suspectée.

Cette notion inclut mais ne se limite pas aux procédures additionnelles invasives ou lourdes par rapport au cadre d'utilisation courante du DM. Par exemple : la technique chirurgicale liée à la pose d'un DM implantable faisant l'objet d'une IC, l'utilisation d'une imagerie pour contrôler la pose du DM étudié.

Pour les IC SCAC comportant des procédures additionnelles invasives ou lourdes relevant de l'article 74.1 du RDM (cas 3 du tableau de classification des IC)

L'article 80 paragraphe 5 du RDM précise que ce sont les dispositions des articles 87 à 90 du RDM relatives à la vigilance post commercialisation (matériovigilance) qui s'appliquent à ces IC, en cas de survenue d'incidents graves au cours de l'IC.

A cet égard, la recommandation MDCG 2020-10/1 précise que les promoteurs doivent s'assurer que tout incident est notifié au fabricant du DM ou au correspondant local de matériovigilance de l'établissement de santé où se déroule la recherche, le cas échéant. Le fabricant est responsable des déclarations de matériovigilance qui en découlent.

Les modalités de déclaration de ces incidents selon les règles de matériovigilance ne sont pas décrites dans ce document. De plus amples informations sont disponibles sur le site internet de l'ANSM à la page suivante https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/declarer-un-correspondant-de-vigilance.

En sus de ces dispositions, l'article 80 paragraphe 6 du RDM précise qu'en cas de survenue d'un événement indésirable grave relié à la procédure d'investigation qui le précède, celui-ci doit être notifié selon les dispositions de l'article 80 du RDM.

Les modalités d'enregistrement et de déclaration de tels évènements sont précisées dans la suite de ce document.

Il est prévu en France d'appliquer ces mêmes règles de vigilance pour les recherches mentionnées ciaprès, en application notamment de l'article 82 du RDM qui prévoit que les Etat membres peuvent définir pour les IC relevant de cet article, des exigences supplémentaires en matière de sécurité des personnes :

- <u>IC SCAC</u> comportant des procédures additionnelles <u>non lourdes ou non invasives</u> (cas 4.1 de la classification des IC sus-citée),
- IC portant sur un DM marqué CE utilisé dans sa destination, conduites sans objectif d'établissement de la conformité, comportant des procédures additionnelles <u>non lourdes ou non</u> <u>invasives</u> (cas 4.2 de la classification des IC sus-citée),

- IC portant sur un DM marqué CE utilisé dans sa destination, conduites sans objectif d'établissement de la conformité, comportant des procédures additionnelles <u>invasives ou</u> <u>lourdes</u> (cas 4.2 de la classification des IC sus-citée),
- RIPH se poursuivant après le 26 mai 2021 portant sur un DM <u>marqué CE utilisé dans la destination</u> prévue par son marquage et comportant des procédures additionnelles <u>lourdes ou invasives</u> (RIPH1 mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP),
- RIPH se poursuivant après le 26 mai 2021 portant sur un DM <u>marqué CE et utilisé dans sa destination</u> et comportant des procédures additionnelles <u>non lourdes ou non invasives</u> (RIPH2 et RIPH3 mentionnées respectivement au 2° et 3° de l'article L. 1121-1 du CSP).

4. EVENEMENTS A ENREGISTRER ET A DECLARER SELON L'ARTICLE 80 DU RDM

Le promoteur d'une IC menée en France enregistre et notifie les données de sécurité mentionnées ciaprès, qu'elles surviennent dans l'IC en France ou dans l'UE ou dans un pays tiers à l'UE.

4.1 Evènements à enregistrer

Le promoteur <u>enregistre</u> les données suivantes définies à la section 2 de ce document qui lui ont été transmises par l'investigateur dans les délais précisés à la section 8.1 de ce document :

- a) **tout événement indésirable** défini dans le protocole comme déterminant pour l'évaluation des résultats de l'investigation clinique.
- b) tout évènement indésirable grave ;
- c) toute défectuosité d'un DM qui aurait pu déboucher sur un événement indésirable grave en l'absence de mesures appropriées ou d'une intervention, ou si les circonstances avaient été moins favorables;
- d) tout nouvel élément concernant un événement visé aux points a) à c).

4.2 Evènements à déclarer aux autorités

Le promoteur notifie aux autorités selon les modalités décrites dans les sections suivantes :

- a) tout événement indésirable grave entretenant <u>un lien de causalité</u> avéré ou raisonnablement envisageable avec :
 - le DM faisant l'objet de l'investigation,
 - ou le DM comparateur
 - ou la procédure d'investigation qui le précède ;
- toute défectuosité d'un DM qui aurait pu déboucher sur un événement indésirable grave en l'absence de mesures appropriées ou d'une intervention, ou si les circonstances avaient été moins favorables;
- c) tout nouvel élément concernant un événement visé aux points a) et b).

La notification commence à partir du moment où l'IC est dûment autorisée et ce même si le premier participant n'a pas encore été inclus en France.

5. EVALUATION DE LIEN DE CAUSALITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES A DECLARER SELON L'ARTICLE 80 DU RDM

Le promoteur et les investigateurs doivent distinguer les évènements indésirables graves reliés au DM faisant l'objet de l'IC ou au DM comparateur, de ceux reliés à la procédure d'investigation (cf. section 3 de ce document).

Afin de déterminer le lien de causalité entre le DM étudié ou le DM comparateur ou la procédure d'investigation et la survenue d'un événement indésirable, il convient de se reporter aux indications mentionnées au paragraphe 9 de la recommandation MDCG-2020-10/1 sus-citée.

Exemples d'événements ne devant pas être notifiés en tant qu'évènements relevant de l'article 80 du RDM :

Les complications dues aux traitements concomitants, qui ne sont donc pas imposés par le protocole de l'IC, ne peuvent être considérées comme des événements reliés au DM, au comparateur ou à la procédure d'investigation.

De même, des complications liées aux procédures de routine (diagnostiques ou thérapeutiques) mises en œuvre dans le cadre de la prise en charge habituelle du patient en dehors du protocole d'IC

D'autres règles de vigilance peuvent alors s'appliquer (dans l'exemple sus-cité, il s'agit de la pharmacovigilance si les traitements concomitants sont des médicaments autorisés).

Exemples de notification en rapport avec la procédure d'investigation:

Les événements indésirables graves reliés à un cathéter (DM marqué CE et utilisé dans la destination prévue par son marquage CE) utilisé pour la pose d'un nouveau stent (DM non marqué CE) faisant l'objet de l'IC, sont à notifier :

- selon l'article 80 du RDM, en tant qu'évènement indésirable grave relié à la procédure d'investigation,
- et selon les règles de la matériovigilance en tant qu'incident grave relié à un DM marqué CE.

6. QUI DECLARE?

Le promoteur, son représentant légal dans l'UE lorsque le promoteur est établi en dehors de l'UE, ou la personne/l'organisme à qui le promoteur (ou le cas échéant, son représentant légal) a délégué la déclaration.

7. A QUI DECLARER?

A compter du 26 mai 2021 et dans l'attente de la disponibilité de la base de données Eudamed :

Les évènements indésirables graves et défectuosités du DM faisant l'objet de l'IC/RIPH mentionnés à la section 4. de ce document doivent être déclarés :

- à l'ANSM (selon les modalités décrites ci-dessous à la section 9)
- et, le cas échéant, en même temps à toutes les autorités nationales compétentes des Etats membres de l'UE où l'IC est menée.

Les CPP ne sont pas destinataires de ces informations.

8. DELAIS DE DECLARATION

Les délais de déclaration doivent être conformes à ceux prévus dans la recommandation MDCG-2020-10/1 sus-citée.

8.1 Délais de déclaration de l'investigateur au promoteur

Le promoteur doit mettre en place un système permettant de garantir que les évènements et défectuosités lui sont déclarés par l'investigateur sans délai (immédiatement) et pas plus tard que dans les 3 jours calendaires à compter du moment où l'investigateur en a eu connaissance

8.2 Délais de déclaration du promoteur

- Tous les événements et défectuosités mentionnés à la section 4 de ce document ayant entraîné la mort ou un risque de mort imminente, une blessure ou maladie grave et qui requièrent une action corrective rapide pour les participants/patients, utilisateurs ou d'autres personnes, ou toute nouvelle information relative à ces événements :
 - Sans délai (immédiatement), et pas plus tard que 2 jours calendaires à compter du jour où le promoteur a eu connaissance de l'évènement à déclarer ou d'une nouvelle information concernant un événement déjà déclaré.
- Les autres évènements et défectuosités mentionnés à la section 4 ou toute nouvelle information/actualisation les concernant :
 - Sans délai (immédiatement), et pas plus tard que 7 jours calendaires à compter du jour où le promoteur a eu connaissance de l'évènement à déclarer ou d'une nouvelle information concernant un événement déjà déclaré.

9. MODALITES DE DECLARATION

A compter du 26 mai 2021 et dans l'attente de la disponibilité de la base de données Eudamed, le promoteur déclare à l'ANSM les données de vigilance mentionnées à la section 4 de ce document selon les modalités suivantes :

Sous forme d'un tableau tel que celui présenté à l'annexe de la recommandation intitulée « Investigation summary safety report form » (MDCG-2020-10/2) disponible à l'adresse : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020-10-2_quidance_safety_report_form_en.xlsx

Ce tableau sera actualisé et transmis à chaque fois qu'un évènement nouveau à déclarer ou qu'une information nouvelle relative à un évènement déjà déclaré est à notifier. Le cas échéant, une information plus détaillée est à fournir à la demande de l'ANSM.

Des précisions sur le contenu des informations à mentionner dans ce tableau sont indiquées à la section 10 de la recommandation **MDCG-2020-10/1** sus-citée.

Par courriel adressé à : EC.DM-COS@ansm.sante.fr en indiquant dans l'objet du courriel les mentions suivantes :
AAAAMMJJ EIG N°IDRCB ou N°EUDAMED

A noter:

- Quand Eudamed sera disponible mais pas encore obligatoire (dans l'attente de la fin de la période de 6 mois suivant la date de publication de l'avis de la Commission européenne visé à l'article 34.3 du RDM), la déclaration sera adressée soit à l'ANSM sous forme du tableau sus-cité, soit dans Eudamed;
- A compter du moment où Eudamed sera obligatoire, la déclaration devra se faire dans Eudamed uniquement.

10. AUTRES DISPOSITIONS RELEVANT DE LA LOI JARDE POUR LES RIPH 1 PORTANT SUR UN DM ET SOUMISES AVANT LE 26 MAI 2021

Se référer à la partie II « Vigilance » de l'Avis aux promoteurs portant sur les Recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur des dispositifs médicaux (RIPH1) soumises pour évaluation au CPP et à l'ANSM avant le 26 mai 2021, disponible sur le site internet de l'ANSM.

Il est prévu pour ces recherches de continuer à déclarer à l'ANSM les faits nouveaux et les rapports annuels de sécurité.

Remarque: Les notions de fait nouveau de sécurité et de rapport annuel de sécurité (RAS) pour lesquelles des dispositions existent dans la loi Jardé modifiée, n'ont pas été introduites dans le RDM et ne sont donc pas applicables aux investigations cliniques soumises dans le cadre du RDM. Cependant, si le promoteur le souhaite, il peut établir des RAS ou déclarer à l'ANSM des faits nouveaux.