

# 5 ÈME WEBINAIRE ANSM RELATIF À L'ENTRÉE EN APPLICATION DU RÈGLEMENT DM (UE) 2017/745,

## Retours d'expérience de comités de protection des personnes

**9 mars 2022**

Marie-Amélie EUDELINÉ  
Vice-Présidente CPP Sud Est IV (Lyon – CLB)

Thierry CHEVALLIER  
Vice-Président CPP Sud Med. IV (Montpellier)

Laure CRESTEY  
Responsable Administrative CPP Ouest V (Rennes)



## Sommaire - Bilan pratique (26 mai 2021 – 28 février 2022)

### 1. Recevabilité des dossiers en application du MDR : aspects administratifs et organisationnels

*Mme Laure CRESTEY*

- Réception des dossiers
- Délais de la recevabilité et organisation des CPP
- Coordination entre CPP – Promoteurs - ANSM

### 2. Evaluation des dossiers en application du MDR : aspects juridiques, éthiques et scientifiques

*Mme Marie-Amélie EUDELIN – M.Thierry CHEVALLIER*

- Rappel du cadre : champ de compétences des CPP (demandes initiales / modifications substantielles)
- Points de vigilance juridiques et réglementaires : nécessité d'adaptation du droit national au MDR  
(Ex: information et consentement, assurance du promoteur, investigateurs, obligation de vigilance)
- Points de vigilance scientifiques et méthodologiques
  - Qualification des produits et des investigations
  - Cas spécifiques des DM combinés et statut mixte des études portant sur DM et médicament

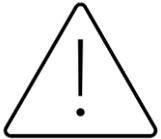


# **I. Recevabilité des dossiers en application du MDR : aspects administratifs et organisationnels**

# I- Recevabilité des dossiers par le CPP en application du MDR

## ❖ Réception des dossiers

- Article 70 MDR (relatif aux IC) : prévoit la soumission des dossiers via le portail EUDAMED (« système électronique visé à l'article 73 »)
  - A ce jour, portail EUDAMED non fonctionnel pour le dépôt des IC
    - En France : double dépôt auprès de l'ANSM (par mail) et auprès des CPP (plateforme SIRIPH2G)



### **IMPORTANT :**

**tous les dossiers DM doivent être déposés sur le SIRIPH2G**

**penser à cocher la bonne réglementation sur le SIRIPH2G (« règlement 2017/745 »)**  
un dossier avec une réglementation « Jardé » et un produit/acte « dispositif médical »  
sera automatiquement rejeté par le CPP

**penser au nommage des documents**  
**dépôt simultané CPP / ANSM (le même jour)**

} Avis aux promoteurs et annexes (MAJ 02/2022) <sup>4</sup>

## Nouveau dossier

← Retour

Brouillon

Création de dossier

Etude de recevabilité

Instruction du dossier

Avis final

### Eléments administratifs

#### Informations déposant

Nom

Prénom

Courriel

Organisme

Siret

Adresse  
3 rue du CPP

Code postal  
35000

Pays  
France

Ville  
RENNES

Mandataire : Non

Promoteur de la recherche \*

Autre

Etudiant

Promoteur industriel

Promoteur institutionnel

Réglementation concernée \*

Loi Jardé

Règlement 2017/745

### Réglementation concernée \*

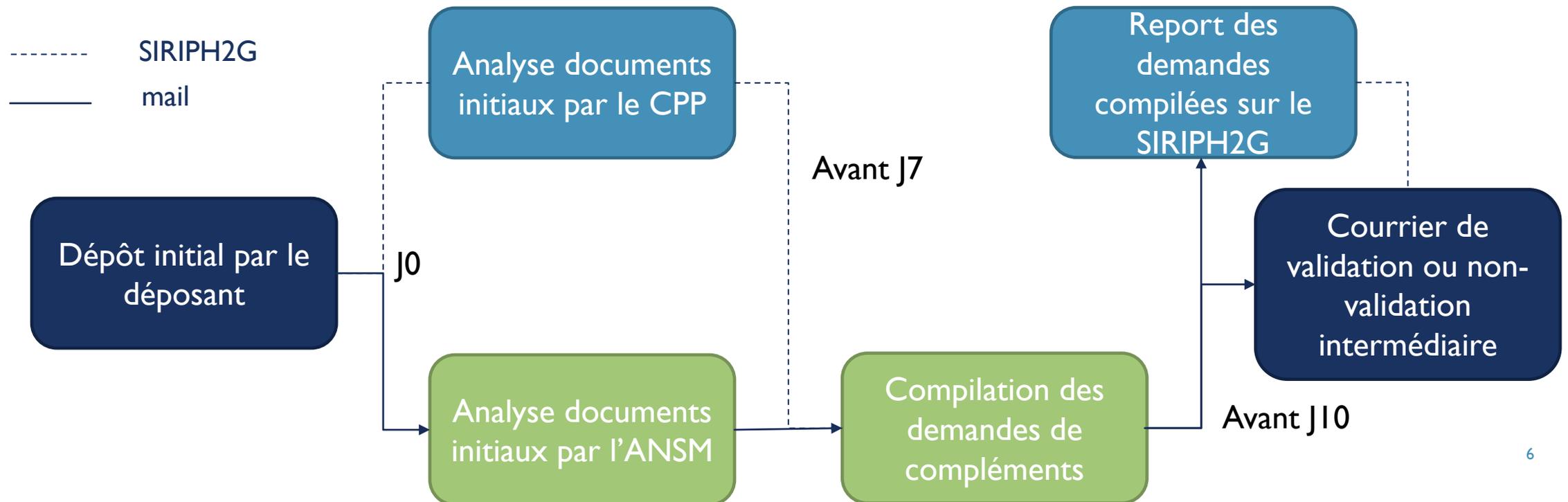
Loi Jardé

Règlement 2017/745

# I- Recevabilité des dossiers par le CPP en application du MDR

## ❖ Délai de recevabilité

- Article 70 MDR = **10 jours** (+/- 20 jours +/- 5 jours selon les besoins ANSM)  
= « validation » coordonnée par l'ANSM qui prend en compte les remarques du CPP



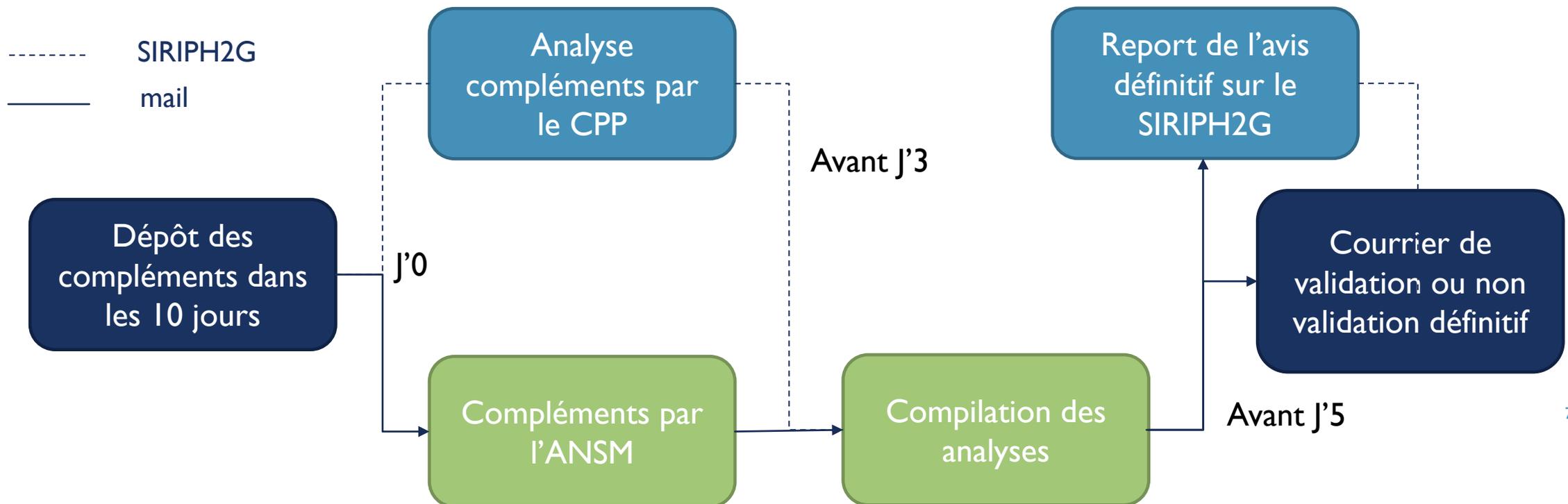
# I- Recevabilité des dossiers par le CPP en application du MDR

## ❖ Délai de recevabilité

- En cas de demande de compléments : délai de **10 jours** pour le déposant pour répondre aux demandes sinon le dossier est considéré « **caduc** »



Délai indiqué sur le SI = **35 jours** (préconisation DGS pour tenir compte de l'ANSM si besoin)



# I- Recevabilité des dossiers par le CPP en application du MDR

## ❖ Coordination entre CPP – Promoteurs – ANSM

- Problématiques dans la coordination :
  - **Manque de souplesse du SIRIPH2G** (délais, nombre d'itérations)
    - construit sur la base d'une seule itération au moment de la validation (lecture juridique DGS)
    - Difficultés en cas d'octroi d'itérations supplémentaires par l'ANSM (difficulté d'intégrer les documents dans le dossier mis à disposition des rapporteurs)
  - Système d'examen par des membres bénévoles et passage en **séance (avis collégial)**
    - Plus contraignant pour absorber la variabilité de délais
    - Fenêtre de tir des dossiers par rapport aux dates de séances = un peu courte ?
      - Courrier final de l'ANSM arrive trop proche de la séance (qq jours avant, le jour J voire après)
      - Rapporteurs n'ont pas accès aux pièces définitives recevables et n'ont pas l'assurance que le dossier passera en séance jusqu'au dernier moment
- **Atouts :**
  - Possibilité d'échanges téléphoniques avec l'ANSM pour les CPP
  - Mise à jour coordonnée de l'avis aux promoteurs (février 2022)



## **II. Evaluations des dossiers en application du MDR : aspects juridiques, éthiques et scientifiques**

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

### ❖ Rappel du cadre : compétences des CPP

- Article 62.3 MDR renvoie vers les dispositions nationales : « *Les investigations cliniques font l'objet d'un examen scientifique et éthique. L'examen éthique est réalisé par un comité d'éthique conformément au droit national* ».
- Article L.1123-7 du Code de la santé publique définit la mission des CPP en France

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

Art. L1123-7 CSP : « Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

*-la protection des personnes, notamment la protection des participants ;*

*-l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ou, le cas échéant, pour vérifier l'absence d'opposition ;*

*-la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;*

*-la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;*

*-la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions pour les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 et ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 et pour les recherches mentionnées aux 2° et 3° de l'article L. 1121-1 ;*

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

*-l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;*

*-la qualification du ou des investigateurs ;*

*-les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;*

*-les modalités de recrutement des participants ;*

*-la pertinence scientifique et éthique des projets de constitution de collections d'échantillons biologiques au cours de recherches impliquant la personne humaine ;*

*-la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la nécessité du recours à la collecte et au traitement de données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche, préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés ».*

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

### ❖ Rappel du cadre : évaluation des dossiers initiaux / modifications substantielles

- Evaluation des demandes initiales → conformément au droit national (Art. 62 MDR)
  - **Délai d'évaluation** :
    - En principe 45 jours + clock-stop de 12 jours pour questions/réponses promoteur – art. 62 MDR
    - SCAC avec Procédure additionnelle lourde et invasive : 30 jours + clock-stop 12 jours – art. 74 MDR
  - **Coordination avec Promoteurs** (demandes de documents, précisions, modifications)
  - **Coordination avec l'ANSM** (si besoin)
  - **Avis du CPP** : silence du CPP vaut refus
- Modifications substantielles – article 75 MDR
  - **Délai d'évaluation** : 38 jours + clock-stop de 12 jours pour questions/réponses promoteur
  - **Avis du CPP** : silence du CPP vaut refus



Mise en conformité avec le MDR d'une IC soumise sous la loi Jardé (avant 26 mai 2021) :

- Requalification de l'étude : non
- Mise en conformité vigilance (protocole): information du CPP et non MS

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

❖ Points de vigilance juridiques et réglementaires : nécessité d'adaptation / clarification du droit national

### Cas n°1 : Notes d'information et consentement

- **Article 63 MDR:** Le consentement éclairé est écrit, daté et signé par la personne qui effectue l'entretien visé au paragraphe 2, point c), et par le participant ou, si ce dernier n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, par son représentant légal après avoir été dûment informé conformément au paragraphe 2.  
Si le participant n'est pas en mesure d'écrire, son consentement peut être donné et documenté par d'autres moyens appropriés en présence d'au moins un témoin impartial.
- **Article L1122-1-1 CSP :** Forme du consentement selon RIPH 1, 2 et 3 (consentement écrit / expresse / non-opposition)



Application du MDR en cas de contradiction avec le droit national  
Adaptation nécessaire du CSP au MDR

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

❖ Points de vigilance juridiques et réglementaires : nécessité d'adaptation / clarification du droit national

### Cas n°2 : Assurance obligatoire du promoteur

- **Article 69 MDR** : assurance obligatoire pour toute IC

*« Les États membres veillent à ce que des systèmes de compensation de tout dommage que subirait un participant en raison de sa participation à une investigation clinique conduite sur leur territoire soient en place sous la forme d'une assurance, d'une garantie ou de dispositions similaires, qui sont équivalentes pour ce qui est de leur finalité et adaptées à la nature et à l'ampleur du risque. »*

- **Article L1121-10 CSP** : assurance obligatoire pour les RIPH 1 et 2



Adaptation et clarification du droit national nécessaire

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

❖ Points de vigilance juridiques et réglementaires : nécessité d'adaptation / clarification du droit national

### Cas n°3 : Demande d'informations sur l'investigateur coordonnateur

- **Le MDR n'aborde pas la notion d'investigateur coordonnateur.**
- **L'article L.1121-1 du CSP** : Lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.

**L'article L.1123-7 du CSP** : les CPP doivent évaluer la qualification du ou des investigateurs



Les CPP doivent-ils continuer à demander les coordonnées et les qualifications de l'investigateur coordonnateur dans les études multicentriques ?

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

❖ Points de vigilance juridiques et réglementaires : nécessité d'adaptation / clarification du droit national

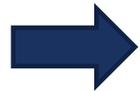
### Cas n°4 : Obligations de vigilance et notification aux CPP

- **L'article 80 MDR** : les promoteurs doivent notifier tout **événement indésirable grave ou risque d'événement indésirable grave**, sans tarder, à l'Etat membre. Cette notification se ferait auprès de l'ANSM uniquement, qui se coordonnera si besoin avec la CPP concerné.
- **Dispositions du CSP actuelles** (articles L.1123-10 et s. CSP) : l'ensemble des notification de vigilance sont transmises par le promoteurs uniquement à l'ANSM, à l'exception :
  - du **rapport annuel de sécurité**, tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles, qui doit être remis par le promoteur à l'ANSM et au CPP (Art. R.1123-61 CSP),
  - des « **faits nouveaux** » qui doivent être notifiés « sans délai » par le promoteur à l'ANSM et au CPP (Art. R.1123-46 et -59 CSP)

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

### ❖ Points de vigilance juridiques et réglementaires : nécessité d'adaptation / clarification du droit national

- **Définition des « faits nouveaux »** (Art. R.1123-46 CSP) : « 12° Pour les recherches impliquant la personne humaine, fait nouveau : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave. »



La définition des faits nouveaux pourrait couvrir, dans certains cas, les notions d'événements indésirables graves et risques d'EIG de l'article 80 MDR. Il conviendra donc d'articuler l'application de l'article 80 MDR avec les dispositions nationales.

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

### ❖ Points de vigilance scientifiques et méthodologiques : qualification des dispositifs médicaux

Une définition précise ( MDR et articles L 5211-I et R 5211-I du CSP)

- Tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci
- Dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme

Utilisés à des fins :

- De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie
- De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap
- D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique
- De maîtrise de la conception

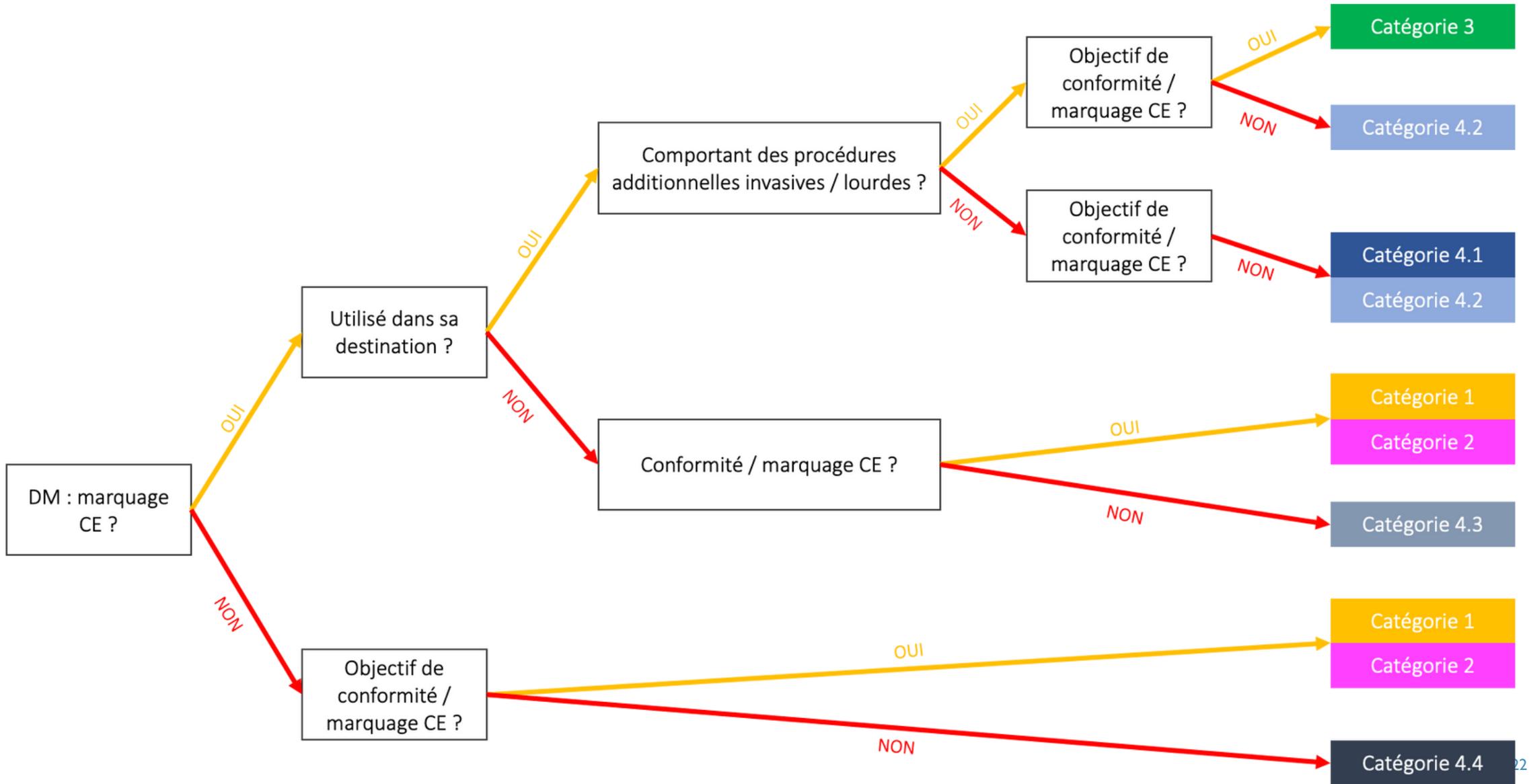


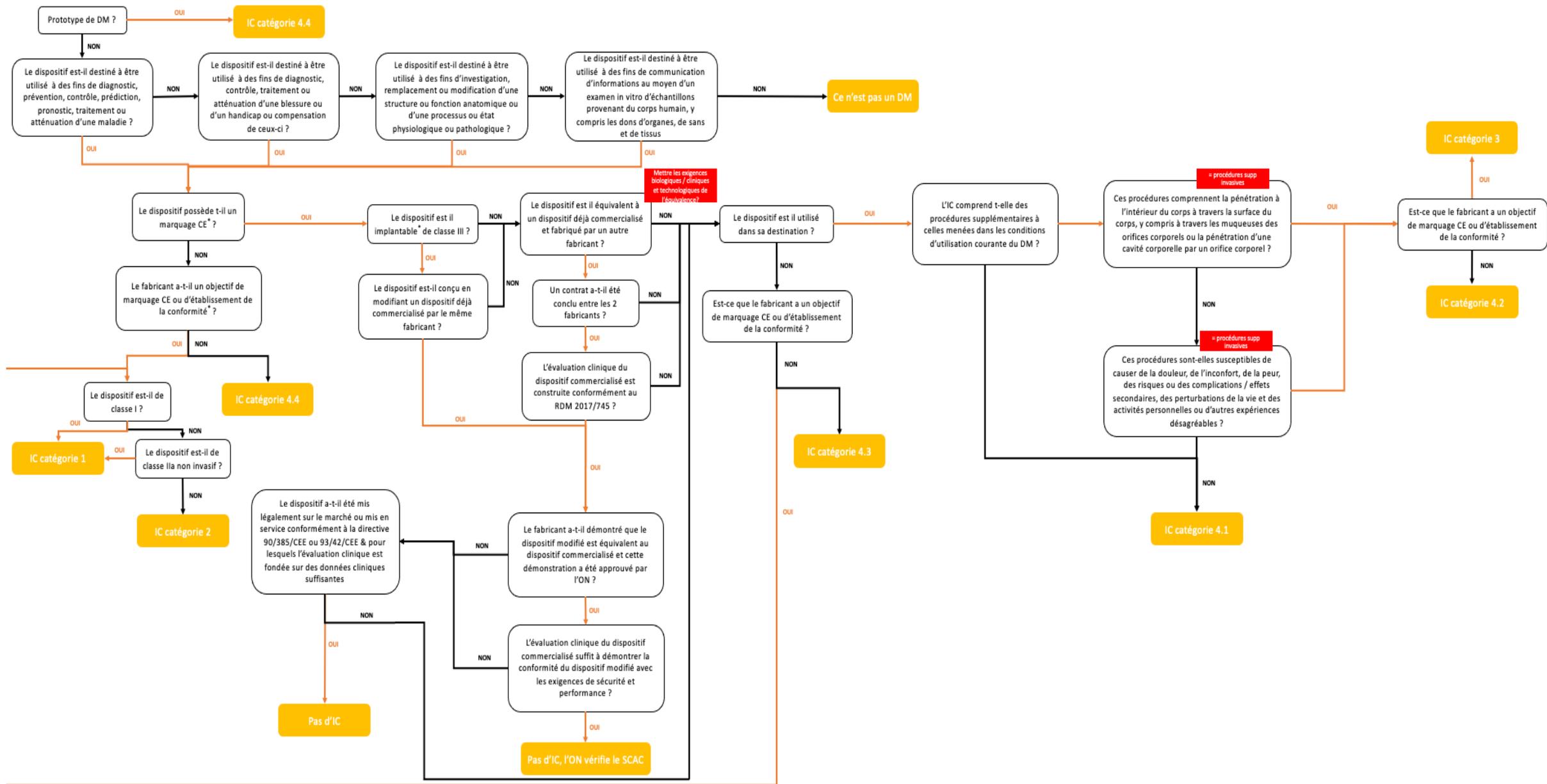
## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

### ❖ Points de vigilance scientifiques et méthodologiques : qualification de l'investigation clinique

- Etape importante
- Document de l'ANSM - Classification et process d'évaluation des investigations cliniques (DM) selon le règlement 2017/745 et adoption nationale

IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)		Autres IC (art. 82 RDM)	
<p>IC portant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>DM non marqué CE</b> (y compris les DM sur mesure ou DM en interne dits « in house »<sup>2</sup> même s'ils ne font pas l'objet d'un marquage CE) quand l'IC vise à établir la conformité</li> <li>- <b>DM marqué CE, utilisé hors destination</b></li> </ul>		<p><b>IC SCAC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DM marqué CE, utilisé dans sa destination</li> <li>- et comportant des <b>procédures additionnelles invasives/lourdes</b></li> </ul> <p>(toute classe de DM)</p>	
<p>Classe I Classe IIa non invasif</p>	<p>Classe IIb non invasif Classe IIa et IIb invasifs Classe III</p>	<p>Cas 1. <b>IC SCAC</b> (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et <u>non</u> invasives</p> <p>Cas 2. IC sur <b>DM marqué CE</b> (toute classe), <b>utilisé dans sa destination</b> sans objectif d'établissement de la conformité, et avec procédure additionnelle invasive ou lourde ou avec procédure additionnelle non invasive et non lourde (<b>par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel</b>)</p> <p>Cas 3. IC sur <b>DM marqué CE</b> (toute classe), <b>utilisé hors destination</b> sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (<b>par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel</b>)</p> <p>Cas 4. IC sur <b>DM non marqué CE</b> (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits « in house »), sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (<b>par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel</b>)</p>	
art. 62, 70, 70.7..a et 74.2	art. 62, 70, 70.7.b et 74.2	Art. 74.1 et art 62 (certaines dispositions mentionnées dans art.74.1)	Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)





## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

- ❖ Points de vigilance scientifiques et méthodologiques : cas spécifiques des DM combinés et statut mixte des études portant sur DM et médicament

### Dispositions applicables aux DMs combinées / Statut Mixte (TC)

- Les DM combinés sont définis d'après la règle 14 de l'annexe VIII du règlement européen 2017/745 comme : « *Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er, point 10, de ladite directive, et dont l'action est accessoire à celle des dispositifs, relèvent de la classe III* ».
- Au sens strict du terme donc, un DM combiné est un dispositif associant 2 éléments, l'un d'eux étant considéré comme un DM et une autre substance étant considérée comme un médicament ou bien comme ayant une action pharmacologique ou métabolique.
- La difficulté est donc de prouver que l'action principale du dispositif est celle du DM et que la substance complémentaire a une action support et non pas une action principale.
- Si le niveau de preuve apporté n'est pas suffisant, le risque est que le dispositif dans sa totalité soit classé en tant que médicament.

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

- ❖ Points de vigilance scientifiques et méthodologiques : cas spécifiques des DM combinés et statut mixte des études portant sur DM et médicament

### Dispositions applicables aux DMs combinées / Statut Mixte (TC)

- Exemples :
  - Stent coronarien comportant un revêtement contenant de l'héparine : l'action principale est celle du stent (considéré comme un DM de classe III) et qui permet par son action mécanique de dilater les artères coronaires et ainsi de rétablir la circulation sanguine. L'héparine est la substance annexe (ou médicamenteuse) qui permet de limiter le risque de thrombose lors de la pose du stent.
  - Seringue injectable à l'acide hyaluronique : La seringue est le dispositif servant de moyen pour injecter une solution d'acide hyaluronique qui est considéré comme la substance support. L'acide hyaluronique est utilisé pour une injection intra-articulaire dans le traitement de l'arthrose ou de maladies articulaires dégénératives.

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

### ❖ Points de vigilance scientifiques et méthodologiques : bilan clinique et méthodologique

- **I/ Principale difficulté au sein des CPP : comprendre que l'évaluation clinique du DM est différentes de celle du médicament : Device is not a drug :**
  - Nouvelles approches
  - Nouvelles méthodologies
  - ....
- Un plan de formation a été initié par la DGS/CNRIPH pour l'ensemble des membres des CPP en France au deuxième semestre 2021

## II - Evaluation des dossiers par le CPP en application du MDR

### ❖ Points de vigilance scientifiques et méthodologiques : bilan clinique et méthodologique

- **2/ Principale difficulté au sein des CPP : le dossier évaluant un DM entre t-il dans le champs d'une investigation clinique**

Extraits du règlement (UE) 2017/745, de la Loi Jardé et du site ANSM :

→ Dispositions transitoires du RDM jusqu'en 2025 : en France, les projets de recherche portant sur DM et soumis pour évaluation jusqu'au 25 mai 2021 inclus relèvent du cadre de la loi dite « Jardé » encadrant les recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Les études sont nommées "investigations cliniques".

→ Définition d'une IC (site ANSM) -> « toutes investigations systématiques impliquant un ou plusieurs participants destinées à évaluer la sécurité ou les performances d'un DM ».

En règle générale, les IC font partie du plan d'évaluation clinique mis en place par le fabricant d'un DM : les données cliniques doivent apporter une preuve clinique suffisante. Les objectifs sont de 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.

# 5 ÈME WEBINAIRE ANSM RELATIF À L'ENTRÉE EN APPLICATION DU RÈGLEMENT DM (UE) 2017/745

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

**9 mars 2022**

Marie-Amélie EUDELINÉ  
Vice-Présidente CPP Sud Est IV (Lyon – CLB)

Thierry CHEVALLIER  
Vice-Président CPP Sud Med. IV (Montpellier)

Laure CRESTEY  
Responsable Administrative CPP Ouest V (Rennes)