



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Liberté
Égalité
Fraternité

Mise en œuvre du règlement relatif aux dispositifs
médicaux dans l'évaluation des investigations cliniques
Bilan à 9 mois de l'entrée en vigueur

Direction générale
de la santé

9 mars 2022 – Webinaire organisé par l'ANSM

Projet CPP Ambition 2020 – 2022

- Réduction des délais d'évaluation et préparation à la mise en œuvre des règlements européens (DM-DMDIV- essais cliniques de médicament)
- Renforcement des moyens des CPP (SIRIPH2G, renfort administratif, revalorisation des indemnisations, animation-coordination)
- Externalisation de l'évaluation des recherches non interventionnelles

Plan Santé innovation 2030 : Faire de la France le pays leader en Europe sur les essais cliniques

- Simplification et accélération du système d'autorisation des essais cliniques dont celui des comités de protection des personnes (CPP).
- Reconnaissance et valorisation des experts se mobilisant pour l'évaluation éthique des essais cliniques.

1. Alléger la charge des CPP en externalisant une partie des dossiers avec moins d'enjeux (RIPH3)
2. Augmenter les moyens consacrés aux RIPH, poursuivre la modernisation du SI-RIPH et finaliser le recrutement des renforts administratifs des CPP
3. Valoriser l'activité des membres des CPP en alignant leur indemnisation au niveau des autres agences sanitaires
4. Pilotage national par la DGS avec la transmission régulière des délais et une harmonisation des pratiques des CPP

- **Phase pilote « DM invasif » conduite par l'ANSM de septembre 2019 à l'entrée en application**
- **Phase pilote « DM non invasif » conduite par la DGS d'octobre 2020 à l'entrée en application**
- **Publication des dispositions nationales applicables**
 - dans l'attente de la parution de l'ordonnance adaptant le code de la santé publique au règlement
 - Et des textes d'application de cette ordonnance
- **Entrée en application du règlement (UE) 2017/745 le 26 mai 2021**
- **Mise en service du SIRIPH2G V1 le 26 mai 2021**
 - puis V2 le 6 octobre 2021 avec intégration de la coordination ANSM – CPP et V3 le 31 janvier 2022
- **Mise en concertation de l'ordonnance DM le 10 décembre 2021 – 24 contributions reçues**
 - Envoi au Conseil d'Etat le 17 février 2022

Soumission des dossiers pour leur évaluation par un CPP

- **Soumission dans le SIRIPH2G, et simultanément à l'ANSM**
- **Attribution aléatoire des demandes initiales**
 - Sauf études d'extension et resoumissions de demandes non validées, abandonnées ou caduques
- **20 CPP dédiés à l'évaluation des IC DM**
 - 2 places réservées par mois en séances européennes
- **TAS J21- J30**
- **Recours** : Soumission dans le SIRIPH2G, et simultanément à l'ANSM
- **MS** : Soumission dans le SIRIPH2G, et simultanément à l'ANSM sauf MS ne relevant que du champ des CPP

La validation coordonnée des IC de DM

- Le règlement européen n°2017/ 745 différencie plusieurs catégories d'IC. La procédure d'évaluation est donc différente selon la catégorie de l'IC.
- Le promoteur dépose son dossier le même jour au CPP puis à l'ANSM
- Une validation coordonnée par l'ANSM est mise en place.
 - Les délais de validation sont les mêmes quelque soit la catégorie de l'IC.
 - Pour les IC SCAC de DM marqué CE, utilisé dans sa destination et comportant des procédures additionnelles invasives/ lourdes, ce règlement ne prévoit pas explicitement de procédure de validation MAIS la validation est nécessaire pour l'instruction du dossier.
- Le CPP transmet à l'ANSM depuis le SI RIPH2G son évaluation de la recevabilité et son éventuelle demande de compléments sous **7 jours**. L'ANSM dispose alors de **3 jours** pour intégrer l'avis du CPP dans sa notification au promoteur afin de respecter le délai de **10 jours**.
- Le CPP saisit ensuite dans le SIRIPH2G la date de notification de la recevabilité envoyée par l'ANSM au promoteur, qui vaut J0 pour le délai d'évaluation au fond du dossier.

Evaluation des dossiers et échanges

- **Si le CPP et/ ou l'ANSM estime que le dossier n'est pas complet**, le CPP saisit dans le SI RIPH2G la date de demande de complément envoyée par l'ANSM au promoteur, qui vaut J0 pour le délai de réponse du promoteur de 10 jours (conformément au règlement 2017/745, ce délai peut être augmenté par l'ANSM dans un délai maximal de 35 jours).
- Le promoteur transmet ses compléments simultanément à l'ANSM et au CPP (via le SIRIPH2G), afin que le CPP puisse poursuivre l'évaluation de la recevabilité du dossier. A réception du complément envoyé par le promoteur, le CPP a **3 jours** pour évaluer les compléments apportés par le promoteur et transmettre son évaluation à l'ANSM, qui devra notifier la validation finale au promoteur au plus tard à **J5**.
- La notification de la recevabilité (ou de non recevabilité) est envoyée par l'ANSM au promoteur et au CPP par mail. Le CPP saisit ensuite dans le SIRIPH2G la date de notification de la recevabilité envoyée par l'ANSM au promoteur, qui vaut J0 pour le délai d'évaluation au fond du dossier.

Tableau de qualification des investigations cliniques

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tableau_classification_ic_20220209.pdf

	IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)		Autres IC (art. 82 RDM)
	IC portant sur : - DM non marqué CE (y compris les DM sur mesure ou DM en interne dits « in house » même s'ils ne font pas l'objet d'un marquage CE) quand l'IC vise à établir la conformité - DM marqué CE, utilisé hors destination		Cas ④.1. IC SCAC (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et <u>non</u> invasives Cas ④.2. 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) Cas ④.3. 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) Cas ④.4. 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)
	Classe I Classe IIa non invasif	Classe IIb non invasif Classe IIa et IIb invasifs Classe III	
Articles du RDM	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 l'art.74.1)
Cas n°	①	②	③
			④

Dispositions nationales encadrant les investigations cliniques

Cas n°	1		2	3	4			
	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	2.2	2.3	2.4
CONSENTEMENT	Art. 63 RDM							
OBLIGATION D'ASSURANCE (à la charge du promoteur)	OUI			NON	OUI, sauf si procédure additionnelle non invasive et non lourde	OUI	OUI	OUI
CONVENTION UNIQUE (pour les IC à finalité commerciale)	OUI			NON	OUI, sauf si procédure additionnelle non invasive et non lourde	OUI	OUI	OUI
FOURNITURE GRATUITE DU DM objet de l'IC par le promoteur	OUI	OUI	NON, sauf si le DM faisant l'objet de l'IC n'est pas inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) alors que d'autre(s) DM de la même catégorie y sont inscrits. Dans la continuité de l'investigation, dès lors que le DM est inscrit sur la LPPR, la fourniture gratuite du DM devient inapplicable.		NON	NON	OUI	OUI
AUTORISATION DE LIEUX DE RECHERCHE	OUI, sauf pour les cas 1.1, ainsi que les cas 2.2 avec procédure additionnelle non lourde et non invasive (dans les conditions fixées à l'article L. 1121-13 du CSP)							
CNIL	Application de la méthodologie de référence MR 001 ou autorisation CNIL.							

Dispositions nationales encadrant les investigations cliniques

Cas n°		1	2	3	4			
					1	2	3	4
AVIS DU CPP	Avis initial et sur une MS : émission possible par le président du CPP à réception des réponses du promoteur.	OUI, conformément au 3 ^{ème} alinéa du I de l'article R. 1123-23 du CSP).						
	Avis initial : itération d'une demande d'information complémentaire, en lien avec les réponses du promoteur au 1 ^{er} courrier de questions.	OUI, sous réserve de respecter le délai total d'évaluation prévu de 45 j pour le CPP, avec un second clock-stop de 12 j max.						
	Avis initial : possibilité d'appliquer la procédure allégée d'évaluation prévue au II de l'article R. 1123-23 du CSP	NON			OUI		NON	
	Avis sur une MS : possibilité d'appliquer la procédure allégée d'évaluation prévue au II de l'article R. 1123-23 du CSP.	OUI						

Les projets d'IC soumis depuis le 26/05/21

Mois et année de soumission	Nombre de dossiers soumis	Nombre de dossiers encore en cours d'évaluation	Nombre de clôtures sans avis (non recevable, abandonné, caduc)	Délai de recevabilité ou demande de complément (Médiane [Q1 ; Q3])	Délai d'évaluation du complément (Médiane [Q1 ; Q3])	Délai d'émission de l'avis sur les dossiers recevables (Médiane [Q1 ; Q3])	Délai d'émission de l'avis sur les dossiers recevables après soustraction des délais de réponse des promoteurs (Médiane [Q1 ; Q3])
6 2021	25	0	5	8 [6 - 10] (n= 25)	4 [2 - 5] (n= 18)	31 [23 - 51.25] (n= 20)	23 [18.5 - 43.25] (n= 20)
7 2021	30	0	6	8.5 [5.25 - 10.75] (n= 30)	5 [3 - 6] (n= 13)	47 [31 - 52] (n= 24)	39 [27.75 - 42.25] (n= 24)
8 2021	31	0	7	9 [7 - 10] (n= 31)	4 [1 - 5] (n= 21)	54 [34.25 - 62.75] (n= 24)	43.5 [25.5 - 48.25] (n= 24)
9 2021	29	0	15	10 [8 - 11] (n= 29)	3 [0.5 - 4.5] (n= 15)	31.5 [18.25 - 48] (n= 14)	20.5 [10.25 - 37] (n= 14)
10 2021	41	0	12	11 [9 - 19] (n= 41)	4.5 [4 - 5.25] (n= 16)	39 [20 - 47] (n= 29)	29 [11 - 37] (n= 29)
11 2021	32	4	7	10 [9 - 11.25] (n= 32)	4 [3 - 5] (n= 21)	34 [22 - 48] (n= 21)	23 [15 - 38] (n= 21)
12 2021	36	18	8	10 [8 - 15] (n= 34)	5 [1 - 6] (n= 17)	22 [21 - 25.5] (n= 10)	18 [13.25 - 21.75] (n= 10)
1 2022	41	32	7	9.5 [6.25 - 13] (n= 26)	5.5 [3 - 6.5] (n= 8)	12.5 [6.25 - 18.75] (n= 2)	11.5 [5.75 - 17.25] (n= 2)
2 2022	8	8	0	NA [NA - NA] (n= 0)	NA [NA - NA] (n= 0)	NA [NA - NA] (n= 0)	NA [NA - NA] (n= 0)

Note : les statistiques sur les délais d'évaluation d'un mois sont susceptibles d'être plus élevées lors du prochain bilan tant qu'au mois un des dossiers soumis ce mois est encore en cours d'évaluation.

Ajout de l'Avis aux promoteurs de l'ANSM version du 4 février 2022 :

https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1#paragraphe_159931

Recommandations dans un objectif d'homogénéisation avec la composition des dossiers attendue pour les essais cliniques de médicament :

- CV : modèle européen du CTEG en français ou anglais, daté < 1 an avec formation BPC < 3 ans
- Attestation d'assurance : de la 1^{ère} inclusion FR à la dernière visite d'un participant FR, dates prévisionnelles de début et de fin de la recherche, coordonnées du représentant légal UE
- Note d'information et de formulaire de consentement éclairé (NIFC) : regroupements
- Conformité au RGPD
 - Revendication d'une MR : récépissé de la CNIL à la déclaration de conformité à la MR + engagement pour cette IC
 - Engagement à déposer une demande d'autorisation auprès de la CNIL

Décret n°2022-323 relatif aux recherches impliquant la personne humaine et aux essais cliniques de médicament publié au Journal Officiel le 4 mars 2022

- **36 membres de CPP versus 28**
 - Pris en compte dans la campagne de renouvellement
- **Quorum plénier à 5 membres**
- **A prévoir après publication de l'ordonnance**
 - Procédure d'évaluation allégée pour certaines MS
 - Pas de passage en séance, avis du seul rapporteur
 - Passage possible en comité restreint
 - Si besoin de 2^e examen collégial de l'essai à réception des réponses du promoteur
 - Attribution des études d'extension
 - Aléatoire avec réattribution possible au CPP qui a évalué la 1^{ère} étude parente
 - Attribution des études en fast track
 - Réattribution possible à un CPP compétent et disponible

- **Exclusion des investigations cliniques du régime général relatif aux recherches impliquant la personne humaine : portant sur les DM et sur les groupes de produits n'ayant pas de destination médicale listés à l'annexe XVI**
- **Création d'un nouveau chapitre relatif aux investigations cliniques**
 - Périmètre des examens scientifique (ANSM) et éthique (CPP)
 - Maintien de dispositions nationales relatives à l'examen éthique, adaptées au cadre des investigations cliniques (ex. participation des personnes privées de liberté par une décision judiciaire, participation des personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale, régime d'indemnisation, autorisations de lieux, interdiction d'investigation clinique sur une personne décédée sans consentement préalable, fichier national, prise en charge des dispositifs médicaux faisant l'objet d'une investigation clinique à finalité non commerciale...)
 - Critères sur lesquels les CPP appuient leurs avis
 - Sanctions pénales et financières applicables aux investigations cliniques
 - Tirage au sort des CPP et recours
 - Modifications substantielles
- **Tous les articles ont été réécrits de façon consolidée**
- **Pas de disposition nationale complémentaire au règlement en ce qui concerne la définition du responsable légal**

- Actualisation des dispositions nationales si nécessaire d'ici la publication des textes ci-dessous
- Publication de l'ordonnance avant le 1^{er} août 2022
- Publication des textes d'application de cette ordonnance
- Poursuite des échanges avec les CPP, l'ANSM et les promoteurs pour suivi de la mise en œuvre du MDR