

Règlement européen relatif aux Dispositifs médicaux n°2017/745

WEBINAIRE sur les Investigations cliniques

Mercredi 9 mars 2022

- DGS – Bureau PP1 : Mise en œuvre du règlement & Bilan à 9 mois
- ANSM : Réglementation, Modalités pratiques, 1er Bilan
- Retour d'expérience de Comités de Protection des Personnes
- Echanges : Participants/ANSM/DGS/CPP/CESRESS

ANSM

Règlementation, Modalités pratiques & 1^{er} Bilan

Depuis le 26 mai 2021, Entrée en application du règlement européen 2017/745 relatif aux DM

Les grands axes d'amélioration :

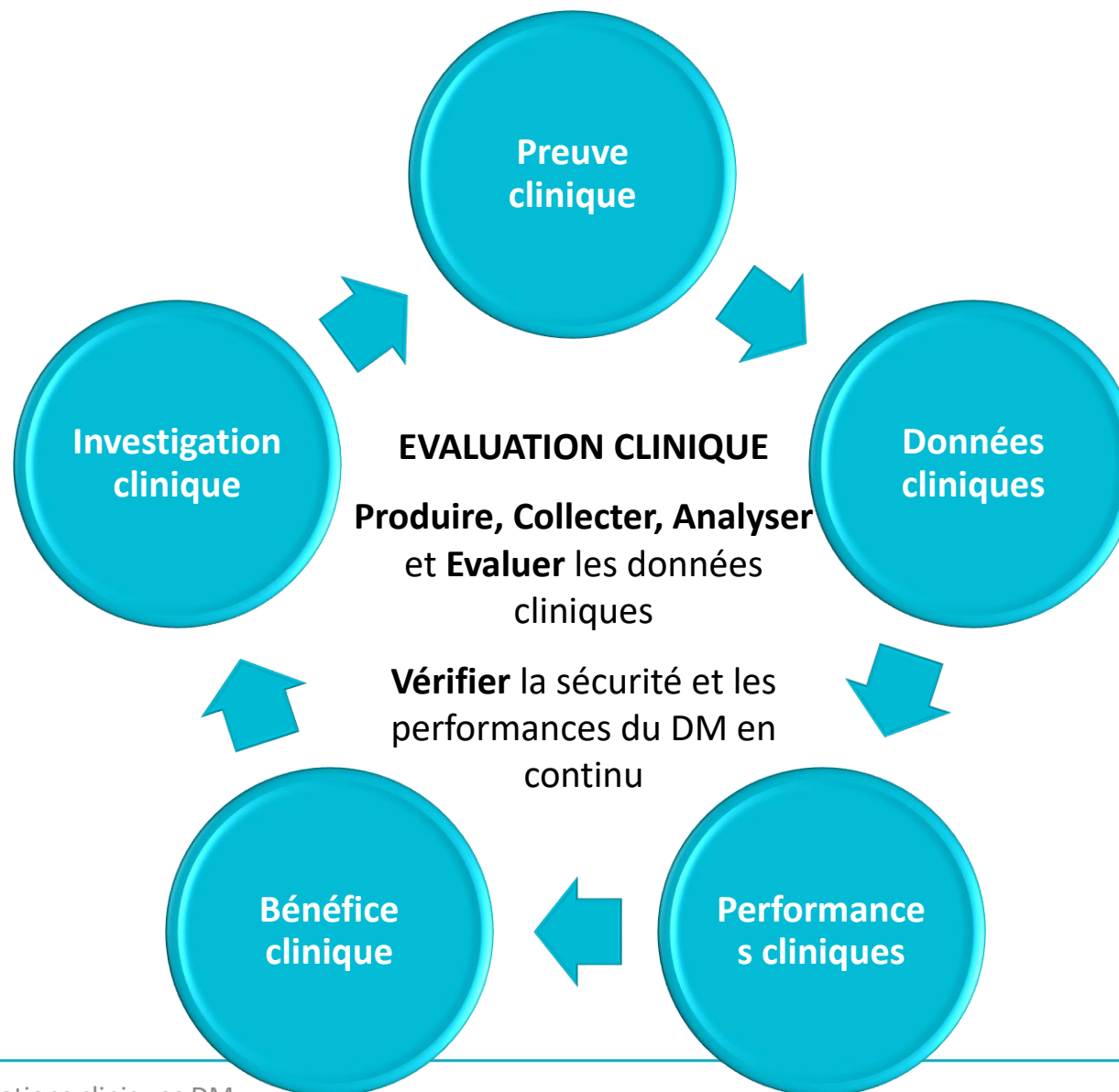
- Supervision des Organismes Notifiés par les autorités compétentes renforcée
- Procédures d'évaluation de la conformité plus exigeantes avec des changements de classe pour certains DM
- Evaluation et investigations cliniques qui évoluent avec un recours restreint à l'équivalence
- Surveillance du marché et vigilance avec nouvelles exigences
- Transparence accrue pour le grand public et les utilisateurs et une meilleure traçabilité des DM

Evaluation clinique des Dispositifs médicaux

- Définition à l'article 2 du règlement (44)
- Un chapitre dédié à l'évaluation clinique = **Chapitre VI**
- C'est une **OBLIGATION** pour tout dispositif quelle que soit sa classe
- Processus systématique et planifié par le fabricant
- Avoir des Preuves cliniques suffisantes

La confirmation de la conformité (sécurité et performances), l'évaluation des effets indésirables et de l'acceptabilité du rapport B/R doivent être fondées sur des données cliniques apportant une preuve clinique suffisante.

Evaluation clinique des Dispositifs médicaux



Investigations Cliniques

Une des sources de données cliniques



INVESTIGATIONS CLINIQUES – Définitions du règlement DM (Art. 2)

Evaluation
clinique (44)

Données
cliniques (48)

Performances
cliniques (52)

Comité d'éthique
(56)

Investigation
clinique (45)

Promoteur (48)

Bénéfice clinique
(53)

Evènement
indésirable (57)

Dispositif faisant
objet de l'IC (46)

Participant (50)

Investigateur (54)

Evènement
indésirable grave
(58)

Protocole d'IC
(47)

Preuve clinique
(51)

Consentement
éclairé (55)

Défectuosité du
DM (59)

INVESTIGATIONS CLINIQUES

- Un chapitre dédié du règlement à l'évaluation clinique et aux investigations cliniques → **Chapitre VI, articles 61 à 82 + Annexe XV**
- Les investigations cliniques font partie de l'évaluation clinique et constituent un des moyens d'obtenir des données cliniques
- La Loi Jardé était basée sur **les Risques et contraintes de la recherche** (DM et interventions)
VS
Le règlement prend en compte **les Risques liés au DM** (classe et marquage CE)
- Les IC sont conduites dans l'UE conformément au règlement pour établir la conformité d'un dispositif aux exigences de performance et sécurité, afin d'établir et vérifier (Article 62.1) :
 - ▶ **les performances**
 - ▶ **les bénéfices cliniques**
 - ▶ **la sécurité clinique** et détecter les éventuels effets indésirables, et évaluer s'ils constituent un risque acceptable au regard des bénéfices du dispositif.

INVESTIGATIONS CLINIQUES - Exigences générales (Art.62)

- **Pour toute IC menée dans au moins 1 site investigateur en Europe :**
 - ▶ Promoteur établi dans l'UE ou son représentant légal pour un 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'un examen éthique +/- examen scientifique**
 - ▶ 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**

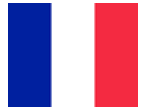
Investigations cliniques : Exigences générales

Annexe XV

- **Exigences générales** (chapitre I)
 - Principes éthiques
 - Méthodes (protocole, validité scientifique des conclusions...)
- **Documentation relative à la demande d'IC** (chapitre II)
 - Formulaire de demande
 - Brochure pour l'investigateur
 - Protocole d'IC
 - Autres informations telles que la déclaration de conformité, l'attestation d'assurance, note d'information sur le consentement, dispositions sur respect des règles en matière de protection des données, description documentation technique (ex: gestion / analyse risque) et rapports d'essais
- **Autres obligations du promoteur** (chapitre III)

IC: 2 Procédures d'évaluation

- Procédure d'évaluation non coordonnée (Art.70) dite « nationale »



- Pour les IC menées dans un seul Etat membre (ou plusieurs menées indépendamment jusqu'en 2027)
- Evaluation scientifique et Examen éthique restent au niveau national
- Obligatoire depuis le 26 mai 2021

- Procédure d'évaluation coordonnée (Art.78)



- Pour les IC conduites dans plus d'un EM
- Evaluation scientifique coordonnée par un EM parmi les EM concernés
- Examen éthique reste national
- Avant le 26 mai 2027: au choix du promoteur et dans les EM qui l'auront mise en place.
Nécessité d'avoir la base de données EUDAMED
- **Obligatoire à partir du 26 mai 2027**

EUDAMED (Art.73)

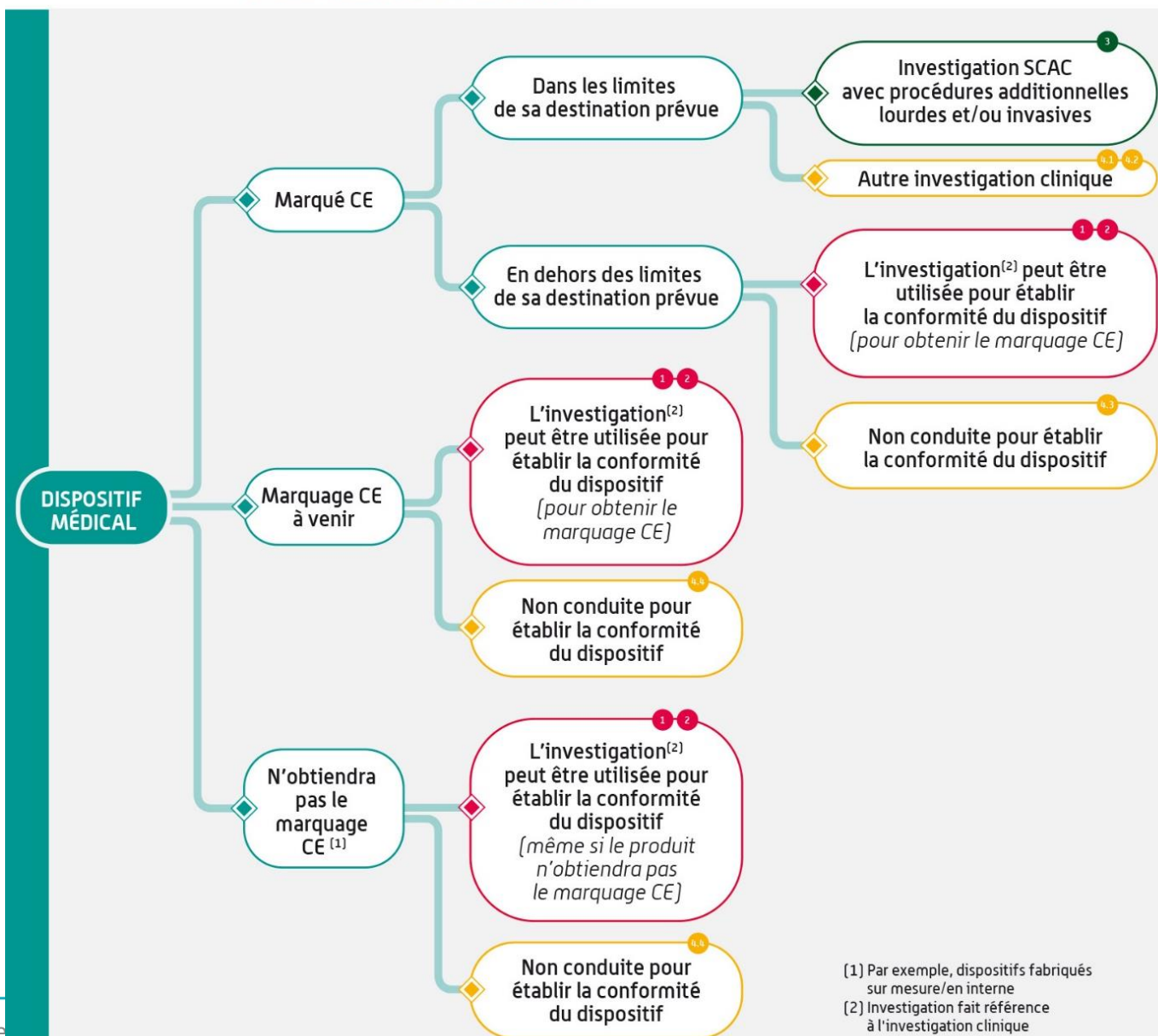
MODULE IC

- **Point d'entrée à toute demande** ou notification d'IC, quelle que soit la procédure, accompagnée de la documentation visée à l'annexe XV
- Création du numéro d'identification unique de l'IC utilisé pour toute communication sur l'IC
- Echange d'informations entre les Etats membres et la Commission européenne
- Communication des informations par le promoteur en fin d'IC ou en cas d'interruption, y compris le rapport sur l'IC et son résumé
- **Une partie des informations sera accessible au public** sauf si nécessité de protéger des données à caractère personnel ou protéger des données à caractère commercial
- Le module Investigation clinique devrait être **disponible en 2023**

Mise à jour de l'Avis aux promoteurs début février 2022

DOCUMENTATION REGARDING THE APPLICATION FOR CLINICAL INVESTIGATION	1	1	2	2	3 4.1 4.2	4.3	4.4
CE marked status	not CE marked	Outside destination CE	not CE marked	Outside destination CE	CE marked	Outside destination CE	not CE marked
Class	Classes I and IIa non invasive		Classes IIa invasive, IIb and III		All classes	All classes	All classes
Application form (FAEC) - Please refer to annex 2 of AAP-part 2	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Clinical evaluation plan (CEP) Summary of the clinical evaluation plan ☞ precise Version number and Date	▲	▲	▲	▲	▲ (except for 4.2 academic sponsor)		
Investigator's Brochure (BI) (including annex if applicable) Containing all items of annex XV chap II.2 and a list detailing the fulfilment of the relevant general safety and performance requirements set out in Annex I of MDR, including the standards and common specifications (CS) applied, in full or in part, as well as a description of the solutions for fulfilling the relevant general safety and performance requirements, in so far as those standards and CS have not or have only been partly fulfilled or are lacking. ☞ precise Version number and Date *The absence of IB should be justified (for example if the destination is similar but not covered by the CE certificate) If the investigator's brochure belongs to a third party, the third party's authorization issued to the sponsor to use it should be submitted (AUTORISATION BI) Instruction for use (IFU) for CE medical device used within or without the scope of its intended purpose ☞ precise Version number and Date	IB	IB* + IFU	IB	IB* + IFU	IFU	IB* + IFU	IB
Clinical investigation Plan (PROTOCOLE) Containing all items of annex XV chap II.3 ☞ precise Version number and Date	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Protocol synopsis (RESUME) ☞ Summary of the clinical investigation plan including the objective(s) of the clinical investigation, the number and gender of subjects, criteria for subject	▲ FR	▲ FR	▲ FR	▲ FR	▲ FR	▲ FR	▲ FR

Legend: ▲ = mandatory; O = if applicable; FR = French language, FILE NAME



(1) Par exemple, dispositifs fabriqués sur mesure/en interne
(2) Investigation fait référence à l'investigation clinique

Modalités d'instruction des demandes d'IC

① Dépôt par le promoteur le même jour au comité d'éthique via le SIRIPH et à l'ANSM par mail (en attente de la base de données EUDAMED)

② Coordination de la Validation de la demande d'IC par l'ANSM :

→ IC relève du **champ d'application du règlement** : DM, classe, en vue d'un marquage CE ou du SCAC

→ **Complétude du dossier** de demande d'IC (annexe XV + demandes nationales)

③ Evaluation éthique (CPP)

Evaluation éthique de l'ensemble des éléments de la recherche, notamment :

- Utilité de la recherche pour les patients
- Primauté de la personne
- Bénéfice attendu hors de proportion avec le risque
- Justification de la participation de personnes vulnérables
- Conception et procédures de la recherche adaptées
- Interdiction de participer simultanément à une autre recherche et période d'exclusion
- Procédure de recrutement et d'obtention du consentement éclairé
- Délai de réflexion [...]

Information des participants: claire, loyale et appropriée

Adéquation des moyens matériels et humains mis en œuvre permettant d'assurer la faisabilité de la recherche et la sécurité des participants

Indemnisation des participants

④ Pour certaines demandes Evaluation scientifique (ANSM)

- Risques résiduels potentiels sont justifiés au regard des bénéfices cliniques escomptés (Art. 71)
- Respect des exigences générales applicables sauf pour les aspects relevant de l'IC et précautions prises sur ces aspects
- Application de normes harmonisées ou de solutions de niveau de protection équivalent
- Installation, mise en service et maintenance du dispositif appropriées
- Fiabilité et robustesse des données issues de l'IC (stat, méthodologie)
- Exigences de l'annexe XV
- Preuves/validation des procédures de stérilisation
- Preuves/Sécurité, qualité et utilité des composants d'origine animale ou humaine et des substances

Absence d'avis défavorable d'un comité d'éthique instauré selon le droit national

Autorisation de chaque Etat Membre (EM) par l'autorité compétente conformément au MDR sauf dispositions contraires

7 types d'investigations cliniques décrites en France pour l'application du règlement

IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)

- DM non marqué CE (y compris DM sur mesure ou DM en interne dits « in house ») ou DM marqué CE, utilisé hors destination

- Classe I ou Classe IIa non invasif = cas 1

→ Validation coordonnée par l'ANSM + Examen éthique

- Classe IIb non invasif, Classe IIa et IIb invasifs ou Classe III = cas 2

→ Validation coordonnée par l'ANSM + Examen éthique + Examen scientifique

- IC SCAC : DM marqué CE, utilisé dans sa destination et comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes (toute classe de DM) = cas 3

→ Validation coordonnée par l'ANSM + Examen éthique + Avis de l'ANSM sur la procédure additionnelle invasive/lourde

7 types d'investigations cliniques décrites en France pour l'application du règlement

Autres IC (art. 82 RDM)

- IC SCAC du fabricant (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles non lourdes et non invasives = cas 4.1

➡ Validation coordonnée par l'ANSM + Examen éthique

- 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 = cas 4.2

➡ Validation coordonnée par l'ANSM + Examen éthique + Avis de l'ANSM sur la procédure additionnelle invasive/lourde

- IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé hors destination sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité = cas 4.3

➡ Validation coordonnée par l'ANSM + Examen éthique + Examen scientifique

- 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 = cas 4.4

➡ Validation coordonnée par l'ANSM + Examen éthique + Examen scientifique

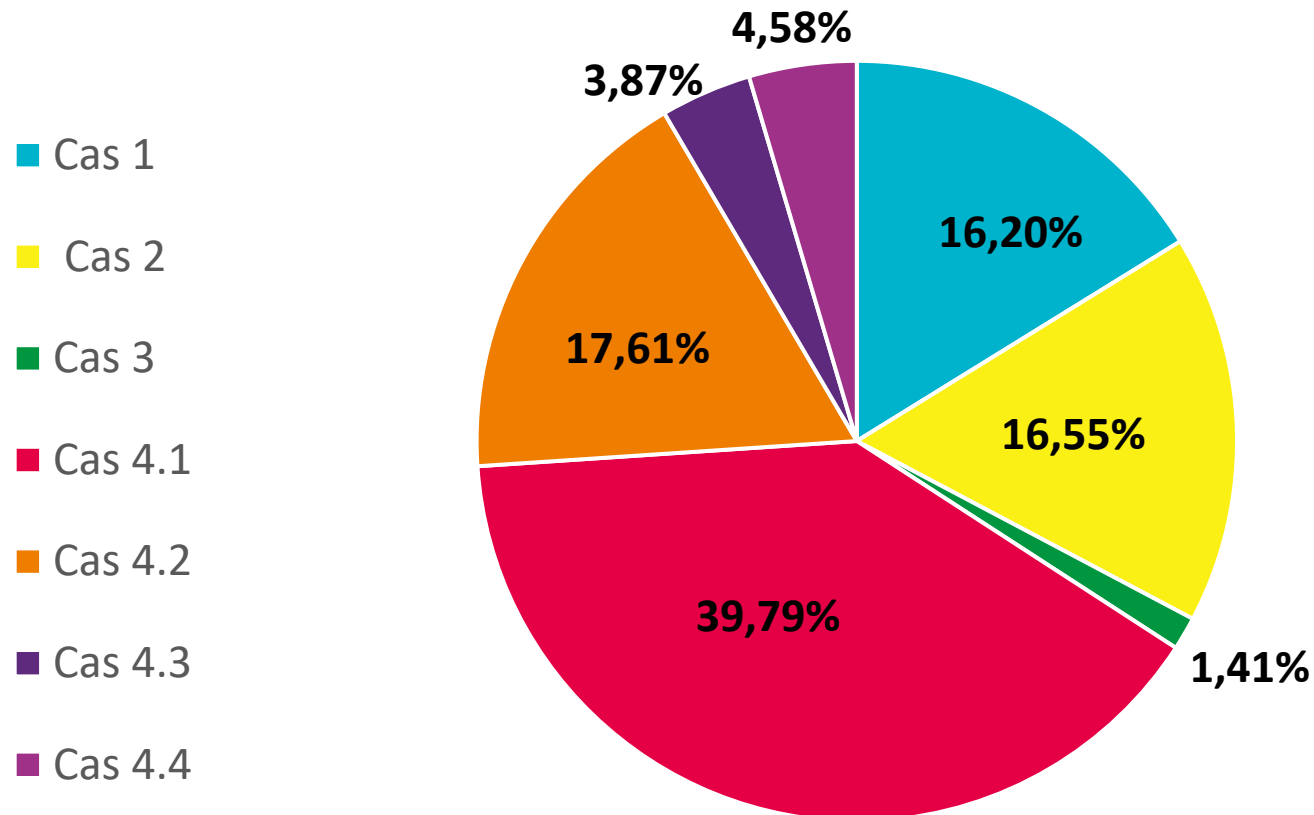
Délai de traitement pour un dépôt initial au CPP et à l'ANSM

- **Validation coordonnée par l'ANSM** (tous les cas)
 - 10 j (avec un retour du CPP à l'ANSM sur sa recevabilité)
 - 10 j pour le promoteur pour répondre à la demande de compléments
 - 5 j pour validation finale de la demande
- **Examen éthique** (tous les cas)
 - en 45 j (avec un clock-stop de 12 j pour les réponses promoteur en cas de questions)
 - Sauf pour le cas 3, en 30 j prenant en compte l'avis de l'ANSM sur la sécurité de la procédure additionnelle lourde ou invasive
- **Examen scientifique** (Cas 2, 4.3 et 4.4) en 45 j + clock-stop de 12 jours en cas de questions + 20 jours en cas de consultation d'experts

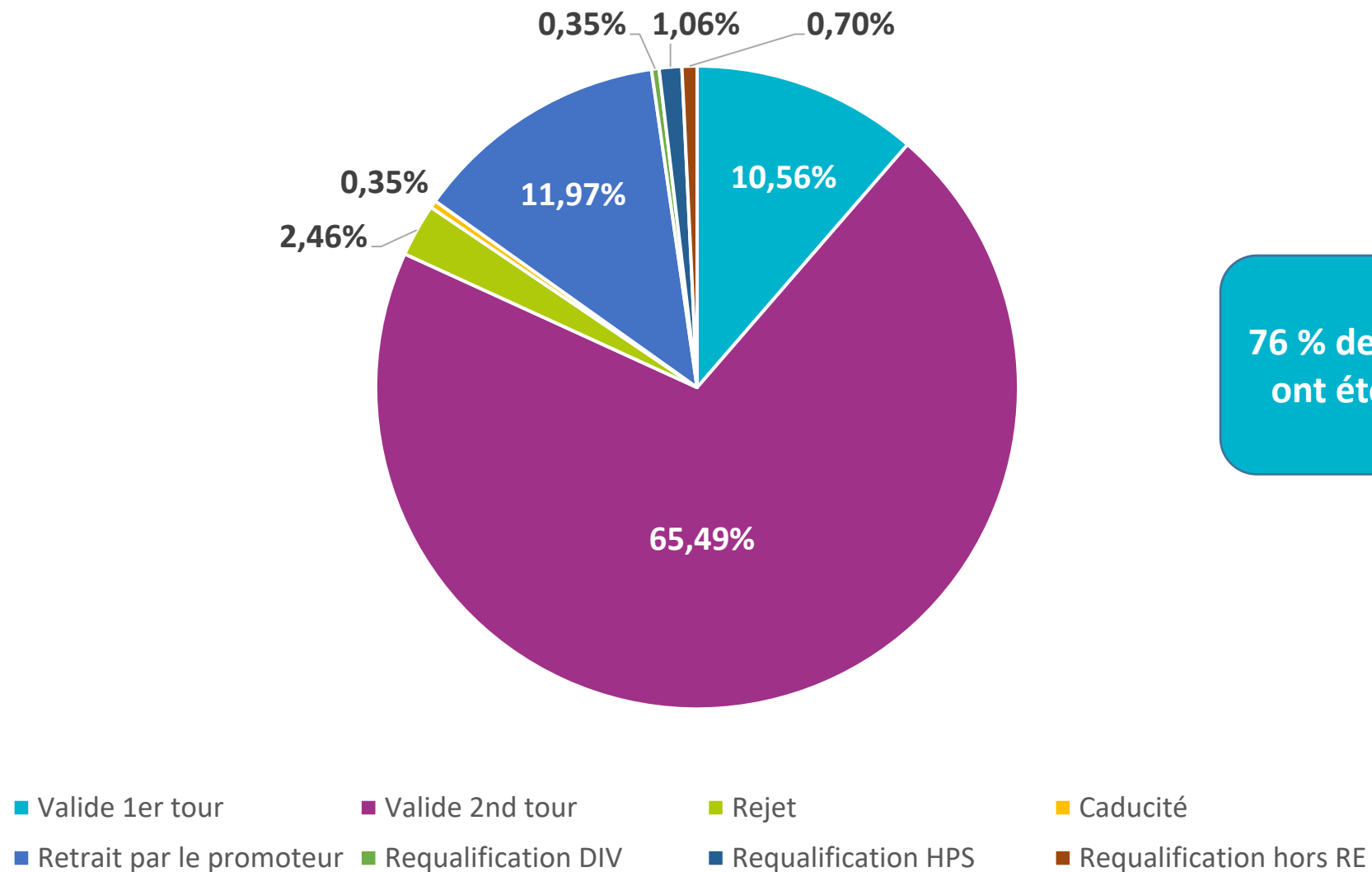
Bilan des dépôts 26 mai 2021 – 28 février 2022

284 dossiers soumis à l'ANSM

Répartition des dépôts par types de procédure



Bilan des décisions de validation - 26 mai 2021 – 28 février 2022



Bilan 26 mai 2021 – 28 février 2022

- Délai de validation
 - 1^{er} tour = **8,6 jours** (délai théorique max 10j)
 - Global (1^{er} tour + réponses promoteur + 2nd tour) = **19,3 jours** (délai théorique max 25j)
- Bilan d'évaluation scientifique
 - **52 dossiers validés** sont passés en évaluation scientifique
 - Dont 21 dossiers pour lequel le délai supplémentaire d'évaluation de 20j (recours expertise externe) a été activé
 - **30 IC autorisées**
 - **4 retraits par les promoteurs**
 - **1 abandon**
 - **17 en cours d'évaluation**
 - Délai moyen d'évaluation = 48,9 jours (max théorique 57j)
 - Délai moyen d'évaluation = 74,7 jours (max théorique 77j)

Modifications substantielles

- Les MSA des essais « Jardé » sont traités selon les calendriers de la Loi Jardé
- Les MSA « Règlement » :
 - **Validation** selon les mêmes délais que pour les demandes initiales
 - ✓ Pour les cas 1, 3, 4.1 et 4.2, par le CPP
 - ✓ Pour les cas 2, 4.3 et 4.4 par l'ANSM / le CPP / ou coordonnée par ANSM selon que la MS relève respectivement de l'ANSM / du CPP / des deux
 - **Evaluation en 38 jours** avec un clockstop de 12 jours pour les réponses du promoteur aux questions
 - ✓ Pour les cas 1, 3, 4.1 et 4.2, par le CPP
 - ✓ Pour les cas 2, 4.3 et 4.4 par l'ANSM et ou le CPP
 - Si ANSM non concernée, mail pour information du dépôt de la MS

Investigation clinique : Vigilance

Définitions

- **Événement 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, dans le cadre d'une investigation clinique, lié ou non au dispositif médical faisant l'objet d'une investigation clinique.
- **Événement 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

Vigilance des Investigation cliniques se poursuivant après le 26/05/2021

- **RIPH1 sur un DM non marqué CE ou marqué CE mais utilisé hors destination**
➡ L'enregistrement et la déclaration des EI suivent désormais **les dispositions de l'Art. 80 du RDM**
- **RIPH 1 portant sur un DM marqué CE utilisé selon son marquage et comportant des procédures additionnelles lourdes ou invasives**
- **RIPH 2 et 3 portant sur un DM marqué CE utilisé dans sa destination sans procédures additionnelles lourdes ou invasives**
➡ **Matéριοvigilance** (surveillance des DM post commercialisation) **Art. 87 à 90 du RDM + vigilance de l'Art. 80 si lien de causalité établi entre l'EvIG et la procédure d'investigation**

Vigilance des Investigation cliniques se poursuivant après le 26/05/2021

- Certaines dispositions de la loi Jardé continuent de s'appliquer :
 - **Déclaration des faits nouveaux**
 - **Transmission des rapports annuels de sécurité.**
- Actualisation des protocoles avec les informations relatives à la vigilance (telles que les définitions et modalités de déclaration des événements indésirables graves et défauts) afin d'être mises en conformité avec les dispositions du RDM et notamment l'Article 80.

Vigilance des IC soumises à partir du 26/05/2021

- Investigation clinique portant sur un DM non marqué ou marqué CE mais utilisé hors de sa destination de marquage :

➡ **Vigilance selon l'Art.80 du RDM**

- Investigation clinique portant sur un DM marqué CE, utilisé dans sa destination de marquage

➡ **Matéριοvigilance (surveillance des DM post commercialisation) Art. 87 à 90 du RDM + vigilance de l'Art. 80 si lien de causalité établi entre l'EvIG et la procédure d'investigation**

Vigilance : Délais de déclaration

- De l'investigateur au promoteur :

➡ **Sans délai (immédiatement), et pas plus tard que dans les 3 jours calendaires**

- Du promoteur vers l'ANSM :

- Tous les événements ayant entraîné la mort ou un risque de mort imminente, une blessure ou maladie grave et qui requièrent une action corrective rapide ou toute nouvelle information de sécurité :

➡ **Sans délai (immédiatement), et pas plus tard que 2 jours calendaires** à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance

- Les autres événements :

➡ **Sans délai (immédiatement), et pas plus tard que 7 jours calendaires** à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance

Conclusions

- De nouvelles Obligations pour les fabricants pour l'évaluation clinique des DM
 - Evaluation clinique intégrée dans le système management de la qualité du fabricant
 - Evaluation clinique « procédurée » (plan...)
 - Obligation de mener des investigations cliniques pour implants et dispositifs de classe III, sauf exceptions clairement définies
 - Un recours à l'équivalence restreint et encadré
- Pour les promoteurs :
 - Dépôt le même jour avec le même dossier au CPP et à l'ANSM
 - Bien consulté l'avis aux promoteurs notamment pour la composition des dossiers pour pouvoir valider son dossier dès le 1^{er} tour
 - **Redépôt** de la demande selon les mêmes conditions auprès du CPP et de l'ANSM :
 - Après une non validation
 - **Lors d'un recours après un avis défavorable de CPP**

- **Etats membres :**

- Procédure d'évaluation des IC définie
- Collaboration accrue entre l'ANSM et les CPP notamment avec la validation commune et coordonnée
- Procédure coordonnée : modalités à construire dans les prochaines années

- **EUDAMED** avec le module relatif aux IC disponible en 2023

- Numéro d'identification unique utilisée pour toute communication
- Point d'entrée unique des demandes pour les promoteurs
- Echange entre le promoteur, les états membres et la Commission européenne
- Certaines informations seront publiques pour plus de transparence

Guichet Innovation et Orientation



Classification/qualification des dispositifs médicaux
Classification de la recherche clinique



Avis scientifique



Echanger avec l'ANSM sur les aspects réglementaires et scientifiques en amont
Identifier les points problématiques

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/guichet-innovation-et-orientation-gio>

Liens et contacts

- **Avis aux promoteurs IC DM** (Mise à jour en Février 2022)

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

- **Avis aux promoteurs partie vigilance**

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/dispositifs-medicaux-vigilance-des-investigations-cliniques>

- **Contact DMCDIV par mail à l'adresse**

EC.DM-COS@ansm.sante.fr

• Guides européens du MDCG

https://ec.europa.eu/health/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Clinical investigation and evaluation

Reference	Title	Publication
MDCG 2021-28 EN ***	Substantial modification of clinical investigation under Medical Device Regulation	December 2021
MDCG 2021-20 EN ***	Instructions for generating CIV-ID for MDR Clinical Investigations	July 2021
MDCG 2021-8 EN ***	Clinical investigation application/notification documents	May 2021
MDCG 2021-6 EN ***	Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation	April 2021
MDCG 2020-13 EN *** - Word version EN ***	Clinical evaluation assessment report template	July 2020
MDCG 2020-10/2 EN ***	Guidance on safety reporting in clinical investigations	May 2020
MDCG 2020-10/1 EN ***	Appendix: Clinical investigation summary safety report form	May 2020
MDCG 2020-8 EN ***	Guidance on PMCF evaluation report template	April 2020
MDCG 2020-7 EN ***	Guidance on PMCF plan template	April 2020
MDCG 2020-6 EN ***	Guidance on sufficient clinical evidence for legacy devices	April 2020
MDCG 2020-5 EN ***	Guidance on clinical evaluation – Equivalence	April 2020
MDCG 2019-9 EN ***	Summary of safety and clinical performance	August 2019



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.

Evaluation clinique : Critères d'Equivalence (Annexe XIV)

Sur le plan technique

- le dispositif est de conception similaire
- utilisé dans des conditions similaires
- possède des spécifications et des propriétés similaires, notamment des propriétés physicochimiques telles que l'intensité énergétique, la résistance à la traction, la viscosité, les propriétés de surface, la longueur d'onde et les algorithmes
- utilise des méthodes d'installation similaires
- sujet aux mêmes principes opératoires et exigences en matière de performances

Sur le plan biologique

- le dispositif emploie les mêmes matériaux ou substances en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels
- pour un même type ou une même durée de contact et des caractéristiques de libération des substances similaires, y compris les produits de dégradation et substances relargables

Sur le plan clinique

- le dispositif est utilisé pour un même état clinique, ou une même destination, notamment sévérité et stade similaires de la maladie
- en un même endroit du corps,
- auprès d'une population similaire, notamment pour ce qui est de l'âge, l'anatomie et la physiologie
- le même type d'utilisateur
- des performances critiques pertinentes similaires au regard de l'effet clinique escompté pour une destination donnée