

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

**AVIS AUX
PROMOTEURS**

**ÉTUDES DES PERFORMANCES DE
DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC
IN VITRO RELEVANT DU RÈGLEMENT
EUROPÉEN N° 2017/746**

PARTIE I

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Sommaire

- LISTE DES ACRONYMES.....3**
- INTRODUCTION4**
 - CHAMP D'APPLICATION DU RDIV EN MATIERE D'ETUDE DES PERFORMANCES4
 - CHAMP D'APPLICATION DU PRESENT AVIS AUX PROMOTEURS5
 - CAS OU IL N'EST PAS OBLIGATOIRE DE MENER UNE ETUDE DES PERFORMANCES5
- DATES D'APPLICATION DU RDIV ET DISPOSITIONS TRANSITOIRES POUR LES ETUDES DES PERFORMANCES5**
 - DATES D'APPLICATION5
 - DISPOSITIONS TRANSITOIRES6
- CLASSIFICATION DES ETUDES DES PERFORMANCES7**

LISTE DES ACRONYMES

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CE	Commission européenne
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
DGS	Direction générale de la santé
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
EP	Etude des performances
RDIV	Règlement européen (UE) n° 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
SPAC	Suivi des performances après commercialisation
UE	Union européenne

INTRODUCTION

Le règlement européen (UE) n° 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission (désigné par le sigle « RDIV » 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/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>.

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

Le présent Avis au promoteur concerne les études des performances (EP) des DMDIV soumises dans le cadre des dispositions du RDIV. Il est rédigé sur la base du RDIV et a pour objet de faciliter l'application de ses dispositions et d'apporter des informations pratiques en termes de procédures, format, contenu et modalités de soumission des dossiers relatifs aux EP.

Il comporte 5 parties :

- la partie I relative aux dispositions générales ;
- la partie II relative aux modalités pratiques de demandes initiales de mise en œuvre d'une EP et au traitement de ces demandes ;
- la partie III relative aux modifications substantielles ;
- la partie IV relative à la vigilance ;
- la partie V relative à la fin de l'EP.

Champ d'application du RDIV en matière d'étude des performances

Un DMDIV est défini au §2 de l'article 2 du RDIV comme « tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement, un logiciel ou un système, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons du sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir des informations sur un ou plusieurs des éléments suivants :

- a) concernant un processus ou état physiologique ou pathologique ;
- b) concernant des déficiences congénitales physiques ou mentales ;
- c) concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie ;
- d) permettant de déterminer si un traitement donné est sûr pour des receveurs potentiels et compatible avec eux ;
- e) permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement ;
- f) permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques.

Les récipients pour échantillons sont également réputés être des DMDIV. »

Le RDIV est applicable aux dispositifs suivants (art. 1er du RDIV) :

- les DMDIV tels que définis ci-dessus et leurs accessoires ;
- les DMDIV incorporant comme partie intégrante un dispositif médical (DM) ;
- les dispositifs qui sont aussi des machines au sens du 2.a) de la Directive 2006/42/CE du Parlement européen et du Conseil du 17 mai 2006 relative aux machines et modifiant la directive 95/16/CE ;
- les dispositifs compagnons, entendus comme tout dispositif essentiel pour une utilisation sûre et efficace d'un médicament donné visant à :
 - a) identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament en question ; ou
 - b) identifier, avant et/ou pendant le traitement, les patients susceptibles de présenter un risque accru d'effets indésirables graves en réaction au traitement par le médicament en question (article 2§7 du RDIV).

Le RDIV encadre les études des performances (EP) dont la définition est « une étude destinée à établir ou à confirmer les performances analytiques ou cliniques d'un dispositif » (art. 2 §42 du RDIV).

Les dispositions relatives aux EP sont décrites à son chapitre VI (art. 56 à 77) qui traite aussi de la preuve clinique et de l'évaluation des performances.

Les EP relevant du RDIV comprennent aussi les études de suivi des performances après commercialisation (dites études « SPAC »). Ces études sont menées sur des DMDIV marqués CE, dans les limites de la destination de leur marquage, et prévoient de soumettre les participants à des procédures invasives ou lourdes supplémentaires à celles déjà menées dans le cadre de l'utilisation normale du dispositif (art. 70 du RDIV).

Champ d'application du présent avis aux promoteurs

Cet avis aux promoteurs concerne les nouvelles EP soumises à compter du 26 mai 2022 conformément aux dispositions du RDIV et qui figurent au tableau 1 intitulé « Classification des projets de recherche portant sur un DMDIV » (cas 1 à 4).

Attention, les recherches mentionnées dans le cas 5 de ce tableau ne sont pas encadrées par les dispositions du RDIV mais par les dispositions de la loi dite Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Pour connaître les modalités relatives à leur mise en œuvre, il convient de se référer à **l'Avis aux promoteurs relatif aux RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur les DMDIV**, disponible sur le site Internet de l'ANSM.

Cas où il n'est pas obligatoire de mener une étude des performances

L'article 56 du RDIV détermine les conditions dans lesquelles l'évaluation des performances et preuve clinique doit être menée et précise les situations dans lesquelles des EP ne sont pas requises (art. 56§ 4 du RDIV). Cet article rappelle également que les EP sont obligatoires sauf si le promoteur peut dûment justifier de l'existence d'autres sources de données sur les performances cliniques.

DATES D'APPLICATION DU RDIV ET DISPOSITIONS TRANSITOIRES POUR LES ETUDES DES PERFORMANCES

Dates d'application

❖ **Principe : le 26 mai 2022.**

Les dispositions du RDIV sont directement applicables en France dès le 26 mai 2022 (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 2022, les exigences qui ont trait à Eudamed dans le cadre des EP 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 Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Conformément à l'article 113 §3 du RDIV, l'entrée en application décalée concerne donc notamment :

- la création du numéro d'identification unique des EP,
- le dépôt de toutes les demandes ou notifications relatives aux EP 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'EP,
- les notifications relatives à la vigilance de l'EP,
- la mise à disposition du public de certaines informations relatives aux EP (notamment les résultats des EP 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.

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

❖ **Procédure d'évaluation coordonnée (art. 74 du RDIV) : 26 mai 2027.**

Le RDIV prévoit, pour les EP menées dans plusieurs Etats membres de l'UE, la mise en place d'une procédure d'évaluation coordonnée des demandes d'EP 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'EP.

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.

Dispositions transitoires

Les dispositions transitoires du RDIV sont établies à son article 110. Aucune de ces dispositions ne porte sur les EP.

Ainsi, les projets de recherche :

- autorisés selon le régime de la loi Jardé avant le 26 mai 2022,
- et soumis pour évaluation jusqu'au 25 mai 2022 inclus soumis dans le cadre de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) et portant sur des DMDIV

continuent de relever de ce cadre (actuels articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants du code de la santé publique [CSP]) pour leur conduite, y compris l'évaluation du dossier initial, des éventuelles modifications substantielles soumises ou susceptibles d'être soumises à l'avenir et leur vigilance.

Le tableau ci-dessous synthétise les situations pouvant être rencontrées au 25 mai 2022 et la réglementation applicable, ainsi que la conduite à tenir pour chacune de ces situations à compter du 26 mai 2022.

		Règlementation applicable à partir 26/05/2022			
		Loi Jardé sauf vigilance	RDIV		Précisions pratiques
			Dispositions autres que vigilance	Dispositions sur la vigilance	
Situation de l'EP au 25 mai 2022	Aucun		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 (<u>sans dépôt auprès de l'autre instance</u>)		X	X	Re-dépôt au format RDIV
	RIPH 2 et 3 - Instruction en cours auprès du CPP	X		X	
	RIPH 1 - Autorisation ANSM uniquement (<u>sans dépôt auprès du CPP</u>)		X	X	Re-dépôt au format RDIV, en rappelant la référence du dossier dans le cadre de la Loi Jardé. Une nouvelle AIC sera prise sur la base du RDIV, le cas échéant
	RIPH 1 – Avis favorable CPP uniquement (<u>sans dépôt auprès de l'ANSM</u>)		X	X	Re-dépôt au format RDIV, en rappelant la référence du dossier dans le cadre de la Loi Jardé. Un nouvel avis sera rendu sur la base du RDIV.
	RIPH 1 - Autorisation ANSM + avis favorable CPP	X		X	Situation applicable que l'essai ait ou non débuté [ie avec ou sans inclusion de personne(s) au 25 mai 2021]
	RIPH 2 et 3 - Avis favorable CPP	X		X	

CLASSIFICATION DES ETUDES DES PERFORMANCES

Le RDIV prévoit plusieurs procédures de mise en œuvre des EP en fonction des critères suivants :

- le statut du DMDIV, objet de l'EP, vis-à-vis du marquage CE ;
- lorsque le DMDIV est marqué CE, l'utilisation conforme ou non du DMDIV à la destination prévue dans le cadre de ce marquage ;
- le caractère invasif ou non et le caractère à risque pour les participants ou non des procédures additionnelles, y compris le prélèvement biologique effectué aux seuls besoins de l'EP ;
- l'utilisation d'échantillons restants ;
- s'il s'agit d'une EP répondant à la définition d'une étude interventionnelle des performances cliniques, définie au §46 de l'article 2 du RDIV comme une étude des performances cliniques dans laquelle les résultats des essais peuvent influencer les décisions relatives à la prise en charge du patient et/ou être utilisés pour orienter les soins).

Le RDIV prévoit également une procédure spécifique pour les EP portant sur des diagnostics compagnons utilisant des échantillons restants.

Le tableau de classification ci-après présente les différents cas d'EP relevant du RDIV (cas 1 à 4) et les autres recherches portant sur des DMDIV non régies par le RDIV mais par la loi dite « Jardé » (cas 5).

Tableau 1 : CLASSIFICATION DES RECHERCHES PORTANT SUR LES DMDIV DONT LES ETUDES DES PERFORMANCES		Cadre réglementaire	Cas n°
EP portant sur : - DMDIV non marqué CE - DMDIV marqué CE hors destination Y compris les EP sur des diagnostics compagnons n'utilisant pas des échantillons restants	- EP sur échantillons obtenus par prélèvement chirurgical invasif aux seules fins de l'EP, avec risque clinique majeur - EP interventionnelle (influence la prise en charge des patients et/ou oriente les soins) - EP avec procédures invasives supplémentaires ou autres risques pour les participants	Art 58.1.b et c ; 58.2 ; 66.7.b ; 70.2	1
	- EP sur échantillons obtenus par prélèvement chirurgical invasif aux seules fins de l'EP, sans risque clinique majeur	Art 58.1.a, 58.2 ; 66.7.a ; 70.2	2
EP SPAC : - DMDIV marqué CE, dans les limites de sa destination prévue - et comportant des procédures additionnelles invasives ou lourdes		Art. 70.1	3
EP portant sur des diagnostics compagnons utilisant des échantillons restants		Art. 58.2	4
Autres recherches portant sur un DMDIV n'entrant pas dans le champ du RDIV et relevant du droit national (loi dite « Jardé »)		Art. 57 / droit national	5

Le **cas 5** correspond aux projets de recherche portant sur un DMDIV non couverts par le RDIV. Il reste encadré par les dispositions nationales de la loi du 5 mars 2012 modifiée relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi « Jardé ») (chapitres I à III bis et chapitre VIII du titre II du livre premier de la première partie du CSP), les recherches portant sur un DMDIV, entrant dans la définition des RIPH mentionnée à l'article L. 1121-1 du CSP, et répondant aux conditions suivantes :

1. Recherche conduite sur un DMDIV portant le marquage CE, utilisé ou non dans sa destination, ou ne portant pas le marquage CE, dont les résultats ne peuvent pas influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou ne sont pas utilisés pour orienter les soins, et ne comportant ni prélèvement chirurgical invasif réalisé aux seules fins de l'étude, ni aucune procédure invasive supplémentaire ou

- d'autres risques pour le participant à l'étude (recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP – RIPH3) ;
2. Recherche conduite sur un DMDIV portant le marquage CE et utilisé dans sa destination, dont les résultats peuvent influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou être utilisés pour orienter les soins, et ne comportant pas de procédure additionnelle invasive ou lourde (recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP – RIPH1). Pour ces recherches, il convient de se référer à l'Avis aux promoteurs relatif aux RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur les DMDIV, disponible sur le site Internet de l'ANSM ;
 3. Recherche évaluant des dispositifs mentionnés à l'article 5.5 du RDIV fabriqués et utilisés exclusivement dans les établissements de santé, au sens du règlement (UE) 2017/146, et qui satisfont à l'ensemble des conditions mentionnées aux points a) à i) de cet article (recherches mentionnées au 1°, 2° ou 3° de l'article L. 1121-1 du CSP selon les actes réalisés – RIPH1, 2 ou 3).

Les procédures de mise en œuvre des projets de recherche portant sur un DMDIV diffèrent selon les cas présentés ci-dessus :

- les modalités pratiques des EP des cas 1 à 3 sont détaillées dans la partie II de cet avis aux promoteurs ;
- les EP du cas 4 sont à notifier à l'ANSM et certaines nécessitent d'entreprendre une démarche auprès du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR) ;
- pour certains des projets de recherche portant sur un DMDIV du cas 5 (à savoir les projets de recherche qui impliquent la personne humaine), les dispositions de la loi dite « Jardé » relatives aux RIPH s'appliquent. La procédure applicable aux recherches correspondant aux RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un DMDIV est disponible dans l'Avis aux promoteurs de 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 de diagnostic in vitro, publié sur le site internet de l'ANSM.

Une synthèse des différentes procédures applicables selon le cas de recherche/EP est présentée dans le document intitulé « **Classification et processus d'évaluation des projets de recherche évaluant des DMDIV dont les études des performances (DMDIV) selon le règlement 2017/746 (RDIV)** » établi avec la DGS et diffusé avec cet avis aux promoteurs.