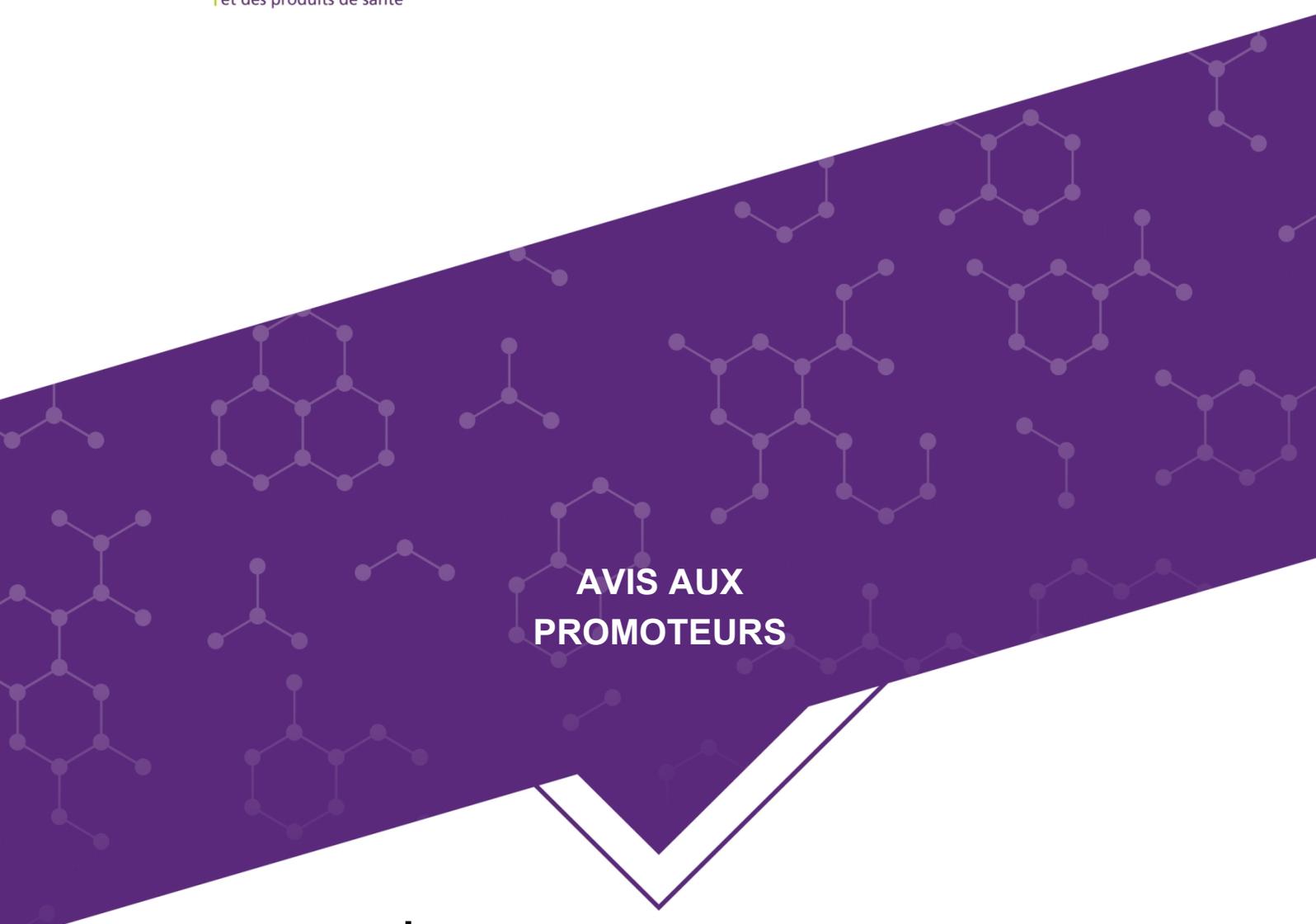




Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

A large, diagonal purple banner with a white border, featuring a repeating pattern of light purple chemical structures (hexagons and lines).

AVIS AUX PROMOTEURS

INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MÉDICAUX RELEVANT DU RÈGLEMENT EUROPÉEN N° 2017/745

PARTIE IV

VIGILANCE

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES	3
1. PRÉAMBULE	4
2. CHAMP D'APPLICATION	4
2.1 LES IC PORTANT SUR UN DM NON MARQUÉ CE OU UTILISÉ HORS DESTINATION DANS L'IC	4
2.2 LES IC PORTANT SUR UN DM MARQUÉ CE (TOUTE CLASSE) ET UTILISÉ DANS SA DESTINATION	5
3. DEFINITIONS	6
4. EVENEMENTS A ENREGISTRER ET A DECLARER SELON L'ARTICLE 80 DU RDM	6
4.1 DANS LE CAS DES IC MENTIONNÉES AU PARAGRAPHE 2.1 DE CE DOCUMENT PORTANT SUR UN DM NON MARQUÉ CE OU UTILISÉ HORS DESTINATION :	6
4.2 DANS LE CAS DES IC MENTIONNÉES AU PARAGRAPHE 2.2. DE CE DOCUMENT PORTANT SUR UN DM MARQUÉ CE (TOUTE CLASSE) ET UTILISÉ DANS SA DESTINATION :	7
5. QUI DECLARE ?	7
6. A QUI DECLARER ?	7
7. DELAIS DE DECLARATION	7
7.1 DÉLAIS DE DÉCLARATION DE L'INVESTIGATEUR AU PROMOTEUR	7
7.2 DÉLAIS DE DÉCLARATION DU PROMOTEUR À L'ANSM	8
8. EVALUATION DE LIEN DE CAUSALITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES	8
9. MODALITES DE DECLARATION A L'ANSM.....	8
10. AUTRES DISPOSITIONS RELEVANT DE LA LOI JARDÉ POUR LES RIPH1 PORTANT SUR UN DM ET SE POURSUIVANT APRÈS LE 26 MAI 2021	9

Historique des modifications

Code du document	Version	Date	Description de la modification
AEC_D032	Version 01	Création	
AEC_D050	Version 02	Novembre 2021	Modification de la codification du document qualité
AEC_DM-DMDIV_017	Version 03	Janvier 2023	Modification de la codification du document qualité
AEC_DM-DMDIV_017	Version 04	Janvier 2025	Modification de la vigilance des Cas 4.1 où seules les dispositions des articles 87 à 90 du RDM s'appliquent. Modification de la vigilance de certains cas 4.2. avec procédure(s) additionnelle(s) non invasive(s) et/ou non lourde(s)

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
DMDIV	Direction médicale des dispositifs médicaux et des dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>
EC	Essai clinique
GCDM (MDCG)	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux
IC	Investigation clinique
MDCG (GCDM)	Medical Device Coordination Group
RDM	Règlement européen (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. PRÉAMBULE

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) menées en France à compter du 26 mai 2021, date de mise en application des dispositions du règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (désigné par le sigle « RDM » dans la suite du document), en particulier l'article 80 pour la déclaration des événements indésirables survenant au cours des IC portant sur des DM.

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 la recommandation européenne établie par le Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG) et intitulée « *MDCG-2020-10/1 Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745* » disponible sur internet à l'adresse suivante :

<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41183?locale=fr>.

2. CHAMP D'APPLICATION

2.1 Les IC portant sur un DM non marqué CE ou utilisé hors destination dans l'IC

Cela concerne :

- ☞ les IC conduites pour établir la conformité du DM (cas 1 et cas 2 de la classification des IC présentée dans la Partie I de l'avis aux promoteurs) portant sur :
 - un DM non marqué CE, toute classe y compris les DM sur mesure / DM en interne dits «in house»),
 - un DM marqué CE (toute classe) utilisé hors destination ;
- ☞ d'autres IC sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (cas 4.3 et cas 4.4 de la classification des IC sus-citée) portant sur :
 - un DM marqué CE (toute classe) utilisé hors destination,
 - un DM non marqué CE (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits «in house»),
- ☞ les RIPH1 portant sur un DM non marqué CE (toute classe) ou marqué CE (toute classe) et utilisé hors marquage CE dans le cadre de la recherche, se poursuivant après le 26 mai 2021.

Concernant ces IC et recherches portant sur un DM non marqué CE ou marqué CE mais utilisé hors destination, l'enregistrement et la déclaration des événements indésirables survenant au cours de ces IC suivent les dispositions de **l'article 80 du RDM** selon les modalités décrites dans ce document.

2.2 Les IC portant sur un DM marqué CE (toute classe) et utilisé dans sa destination

Cela concerne :

- ☞ les IC SCAC comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes (cas 3 de la classification des IC sus-citée),
- ☞ les IC SCAC comportant des procédures additionnelles non lourdes ou non invasives (cas 4.1 de la classification des IC sus-citée),
- ☞ les IC portant sur un DM marqué CE et utilisé dans sa destination, conduites sans objectif d'établissement de la conformité, comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes (cas 4.2 de la classification des IC sus-citée),
- ☞ les IC portant sur un DM marqué CE et utilisé dans sa destination, conduites sans objectif d'établissement de la conformité, comportant des procédures additionnelles non lourdes ou non invasives (cas 4.2 de la classification des IC sus-citée),
- ☞ les RIPH portant sur un DM marqué CE utilisé dans sa destination et comportant des procédures additionnelles non lourdes ou non invasives (RIPH2 et RIPH3 mentionnées respectivement au 2° et 3° de l'article L. 1121-1 du CSP), se poursuivant après le 26 mai 2021.
- ☞ les RIPH portant sur un DM marqué CE utilisé selon son marquage et comportant des procédures additionnelles lourdes ou invasives (RIPH1 mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP), se poursuivant après le 26 mai 2021.

Pour ces IC et recherches portant sur un DM marqué CE et utilisé dans sa destination, lorsque les événements indésirables graves survenant au cours de ces IC sont reliés au DM, ce sont les dispositions des **articles 87 à 90 du RDM** relatives à la surveillance des DM post commercialisation qui s'appliquent pour la notification des événements indésirables graves (matériorigilance).
Les modalités de déclaration ne sont pas décrites dans ce document.

Exception lorsque la recherche comporte des procédures additionnelles invasives/lourdes :

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

Pour ces IC et recherches, lorsque les événements indésirables graves survenant au cours de celles-ci sont reliés à la procédure d'investigation, ils doivent être notifiés conformément aux dispositions de **l'article 80 du RDM** selon les modalités précisées dans la suite de ce document.

3. DEFINITIONS

Selon l'article 2 du RDM

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.

Défectuosité d'un dispositif médical : 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.

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 suivantes, qu'elles surviennent, le cas échéant, dans l'IC en France ou dans l'UE ou dans un pays tiers à l'UE. La notification commence à partir du moment où l'IC ou la recherche est autorisée à démarrer.

4.1 Dans le cas des IC mentionnées au paragraphe 2.1 de ce document portant sur un DM non marqué CE ou utilisé hors destination :

Le promoteur enregistre :

- a) **tout événement indésirable** défini dans le protocole comme déterminant pour l'évaluation des résultats de l'investigation clinique.
- b) **tout événement 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).

Le promoteur notifie dans les délais visés à la section 7 de ce document :

- a) **tout événement indésirable grave** entretenant, avec le DM faisant l'objet de l'investigation, le DM comparateur ou la procédure d'investigation, un lien de causalité avéré ou raisonnablement envisageable ;
- b) **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).

4.2 Dans le cas des IC mentionnées au paragraphe 2.2. de ce document portant sur un DM marqué CE (toute classe) et utilisé dans sa destination :

Le promoteur notifie (dans les délais visés la section 7 de ce document) **tout événement indésirable grave**, lorsqu'il existe un lien de causalité entre cet événement indésirable grave et la procédure d'investigation qui le précède.

Remarque :

Les notions de fait nouveau de sécurité et de rapport annuel de sécurité 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 (pour connaître les recherches restant soumises à la notification des faits nouveaux et rapports annuels de sécurité, se reporter à la Partie I de l'Avis aux promoteurs).

5. 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 son représentant légal a délégué la déclaration.

6. A QUI DECLARER ?

Les événements indésirables graves et défectuosités du DM faisant l'objet de la recherche susmentionnées doivent être déclarés à l'ANSM et, le cas échéant, en même temps à toutes les autorités nationales compétentes des Etats membres de l'Union européenne où l'essai est mené. Les CPP ne sont pas destinataires de ces informations.

7. DELAIS DE DECLARATION

Conformément aux délais prévus dans la recommandation MDCG-2020-10/1 sus-citée :

7.1 Délais de déclaration de l'investigateur au promoteur

Le promoteur doit mettre en place un système permettant de garantir que les événements 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

7.2 Délais de déclaration du promoteur à l'ANSM

- ☞ **Tous les événements 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 ces cas :
 - ⇒ **Sans délai** (immédiatement), et pas plus tard que **2 jours** calendaires à compter du jour où le promoteur a eu connaissance de l'événement à déclarer ou d'une nouvelle information concernant un événement déjà déclaré.
- ☞ **Les autres événements** 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'événement à déclarer ou d'une nouvelle information concernant un événement déjà déclaré.

8. EVALUATION DE LIEN DE CAUSALITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES

Le lien de causalité entre l'utilisation du DM ou du comparateur (y compris la procédure chirurgicale/médicale) et la survenue d'un événement indésirable est déterminée conformément au paragraphe 9 de la recommandation MDCG-2020-10/1.

9. MODALITES DE DECLARATION A L'ANSM

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 :

- ☞ **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_guidance_safety_report_form_en.xlsx

Ce tableau sera actualisé et transmis à chaque fois qu'un événement nouveau à déclarer ou qu'une information nouvelle relative à un événement 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 mentionnées dans ce tableau sont indiquées à la section 10 de la recommandation **MDCG-2020-10/1**.

- ☞ **par courriel** 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), le promoteur pourra déclarer soit sous forme du tableau, 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 JARDÉ POUR LES RIPH1 PORTANT SUR UN DM ET SE POURSUIVANT APRÈS 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 I. 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.*