

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

## GUIDE PRATIQUE D'INFORMATION POUR LES DEMANDEURS

# INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX DEPOSEES DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE A L'ANSM ET AU CPP

22 Juillet 2019

Informations concernant l'évaluation des investigations cliniques de dispositifs médicaux soumises dans le cadre de la phase pilote simulant la mise en place du Règlement (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.

## Table des matières

<b>I. PREAMBULE.....</b>	<b>4</b>
<b>I.1. Champs d'application de la Phase Pilote.....</b>	<b>5</b>
<b>I.2. Qui fait quoi entre l'ANSM et le CPP ? .....</b>	<b>6</b>
<b>II. MODALITES TRANSITOIRES.....</b>	<b>7</b>
<b>III. PROCEDURE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI DE DISPOSITIF MEDICAL DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE PROPOSEE PAR L'ANSM .....</b>	<b>8</b>
<b>III.1. Modalités d'envoi des dossiers.....</b>	<b>8</b>
<b>III.1.1. Transmission au CPP .....</b>	<b>8</b>
<b>III.1.2. Transmission à l'ANSM .....</b>	<b>8</b>
<b>III.1.3. Tableau des contacts en fonction du type d'information recherchée .....</b>	<b>9</b>
<b>III.2. Contenu / Langue / Format de dossier .....</b>	<b>10</b>
<b>III.2.1. Contenu du dossier .....</b>	<b>10</b>
<b>(a) Pièces requises conformément au règlement sur les DM (cf. Annexe 1 de ce guide)11</b>	
<b>(b) Pièces requises conformément à réglementation actuelle en vigueur en France (ne seront plus requises à l'application du règlement sur les DM) : .....</b>	<b>13</b>
<b>III.2.2. Format : Présentation des documents / Langue.....</b>	<b>13</b>
<b>III.3. Délais d'instruction.....</b>	<b>14</b>
<b>III.3.1. ANSM .....</b>	<b>16</b>
<b>III.3.2. CPP.....</b>	<b>16</b>
<b>III.4. Recevabilité de la demande / accusé de réception.....</b>	<b>16</b>
<b>III.4.1. Courrier de recevabilité de la demande soumise à l'ANSM .....</b>	<b>16</b>
<b>III.4.2. Courrier de recevabilité de la demande soumise au CPP .....</b>	<b>17</b>
<b>III.5. Evaluation des dossiers .....</b>	<b>17</b>
<b>III.5.1. Objet de l'évaluation par l'ANSM.....</b>	<b>17</b>
<b>III.5.2. Objet de l'évaluation par le CPP.....</b>	<b>17</b>
<b>III.6. Courriers de l'ANSM et/ou du CPP en cas d'objections motivées ou de questions éventuelles.....</b>	<b>17</b>
<b>III.6.1. En cas de question de l'ANSM .....</b>	<b>17</b>
<b>III.6.2. En cas de question du CPP .....</b>	<b>18</b>
<b>III.7. Réponses du promoteur aux questions éventuellement formulées par l'ANSM</b>	

<b>et/ou le CPP .....</b>	<b>18</b>
<b>III.7.1. Réponse adressée à l'ANSM .....</b>	<b>18</b>
<b>III.7.2. Réponse adressée au CPP .....</b>	<b>18</b>
<b>III.8. Notification finale .....</b>	<b>18</b>
<b>III.9. Tableau récapitulatif des échanges entre Promoteur / CPP / ANSM .....</b>	<b>19</b>
<b>IV. ANNEXES .....</b>	<b>20</b>
<b>Annexe 1 : Liste des pièces constitutives du dossier de demande d'IC prévu à l'annexe XV du règlement sur les DM. ....</b>	<b>21</b>
<b>Annexe 2 : Résumé du protocole d'un essai. ....</b>	<b>25</b>
<b>Annexe 3: Comparaison des délais d'instruction des demandes d'AIC (règlement sur les DM / phase pilote). ....</b>	<b>26</b>
<b>V. GLOSSAIRE .....</b>	<b>27</b>

## I. PREAMBULE

**Ce document décrit la procédure Phase pilote proposée par l'ANSM et les CPP relative dans un premier temps aux essais cliniques menés sur les dispositifs médicaux (« Investigations Cliniques ») et dans un second temps aux essais cliniques menés sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (« Etudes des performances »).**

Le 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 (ce règlement est désigné « règlement sur les DM » dans la suite du document) a été publié au Journal Officiel de l'Union européenne (JOUE) le 5 mai 2017 (document disponible à partir du lien internet <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>) et a fait l'objet d'un rectificatif en date du 3 mai 2019 publié au JOUE le 5 mai 2019 disponible à l'adresse [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0745R\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0745R(01))

Ce règlement vise à renforcer et harmoniser dans l'Union européenne (UE) l'ensemble de la réglementation relative aux dispositifs médicaux (DM) ; son chapitre VI est tout particulièrement dédié à l'évaluation clinique et aux investigations cliniques (IC).

L'entrée en application du règlement sur les DM dans les différents Etats membres de l'UE, est prévue pour le 26 mai 2020, notamment son chapitre VI concernant les IC de DM, entendues comme « toutes investigations systématiques impliquant un ou plusieurs participants destinées à évaluer la sécurité ou les performances d'un DM ».

A cet égard, le règlement sur les DM prévoit notamment pour les IC portant sur des DM:

- un régime d'autorisation pour les IC portant sur les DM de classes III, les DM implantables, les DM de classe IIa et IIb invasifs, reposant sur une évaluation scientifique et un examen éthique de l'IC au niveau de chaque Etat membre concerné, selon des procédures pour l'examen éthique compatibles avec celles pour l'évaluation de la demande d'autorisation d'IC par l'autorité compétente ;
- un dépôt unique par le promoteur du dossier de demande d'IC sur un portail européen (EUDAMED) qui regroupera toutes les informations et données relatives à cette investigation et qui seront, pour partie, accessibles au public ;
- pour les IC menées dans plusieurs Etats membres de l'UE, la mise en place d'une procédure d'évaluation coordonnée des demandes d'IC et de leurs modifications, à l'exception de l'évaluation éthique qui restera nationale; le principe d'une décision unique de chaque Etat membre concerné par l'IC, rendue dans un délai fixé. Cette procédure sera obligatoire à partir du 26 mai 2027 ; avant cette date, 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 ;
- une plus grande transparence grâce à l'accès au public d'une grande partie des informations de la base de données EUDAMED dont notamment les résultats des IC réalisées sur le territoire de l'UE.

L'application du règlement sur les DM implique de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les Comités d'éthique des Etats membres. Afin de s'y préparer, notamment en ce qui concerne les délais d'évaluation des dossiers et l'organisation de la coordination avec les 39 comités de protection des personnes (CPP) existants, l'ANSM en concertation avec les CPP propose aux promoteurs qui le souhaitent de participer à une « phase pilote ».

Cette « phase pilote » va donc permettre de simuler la nouvelle organisation imposée par le règlement sur les DM tout en respectant la réglementation actuelle en France.

La mise en place de cette « phase pilote » pour les IC menées sur les DM a pour enjeu principal de permettre à la France d'être prête au moment de l'application du règlement sur les DM le 26 mai 2020.

Cette procédure expérimentale est lancée le 16 septembre 2019 avec la collaboration des 39 CPP existants.

## I.1. Champs d'application de la Phase Pilote

### La phase pilote concerne :

- Les IC portant sur les dispositifs médicaux répondant aux critères suivants :
  - types de DM concernés :
    - ✓ classe III ;
    - ✓ ou implantables ;
    - ✓ ou invasifs de classes IIa ou IIb ;

### Et

- statut de DM concernés :
  - ✓ non marqués CE ;
  - ✓ ou marqués CE et utilisation dans l'IC non conforme à leur destination ;
- Catégorie de recherche impliquant la personne humaine : 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ;
- Toutes les aires thérapeutiques
- **La demande d'autorisation initiale de l'étude**
- Tous les promoteurs (académiques ou privés).

### La phase pilote ne concerne pas :

- Les IC portant sur les DM :
  - de classe III ou implantables ou invasifs de classe IIa ou IIb qui sont marqués CE et utilisés dans l'essai conformément à leur destination ;
  - de classe I ou non invasifs de classes IIa ou IIb ;
- Les essais cliniques (EC), études de performance, portant sur les DM de diagnostic in vitro ;
- Les EC portant sur un produit de santé (autre que DM) notamment les produits cosmétiques, les médicaments dont les médicaments de thérapie innovante, les préparations de thérapie cellulaire, les organes, les tissus, les produits sanguins labiles ;
- Les EC Hors produit de santé (HPS) ;
- Les EC répondant à une double réglementation c'est-à-dire les essais portant sur des produits de statuts juridiques différents (par exemple un essai testant à la fois un DM et un médicament) ;
- Les EC portant sur des produits « combinés » : l'objet de l'essai est un produit de santé qui incorpore à titre accessoire un produit de statut juridique différent (par exemple un DM incorporant un médicament, ou un DM incorporant des produits d'origine humaine ou animale, ou un médicament combiné de thérapie innovante) ;
- Les recherches non interventionnelles et les EC à risques et contraintes minimales (recherches

impliquant la personne humaine de catégories 2 et 3 selon la Loi Jardé) ;

- Les obligations relatives au déroulement et au suivi des IC portant sur les DM y compris ceux qui ont été déposés dans le cadre de la phase pilote (c'est-à-dire modifications substantielles, déclarations d'effets indésirables graves, rapports annuels de sécurité, faits nouveaux) et à la fin d'essai.

## I.2. Qui fait quoi entre l'ANSM et le CPP ?

Les compétences de l'ANSM et des CPP en matière d'investigations cliniques se définissent de la façon suivante :

	ANSM	CPP
Actuellement (articles L.1123-7 et L.1123-12 du code de la santé publique)	<p><b>Sécurité des personnes</b></p> <p><b>Evaluation scientifique</b> (notamment qualité et sécurité des produits utilisés au cours de la recherche, condition d'utilisation)</p> <p><b>L'évaluation scientifique intègre notamment les aspects méthodologiques [1]</b></p>	<p><b>Protection des personnes</b></p> <p>Information et consentement</p> <p>Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnités</p> <p>Protection des données</p> <p><b>Protocole</b></p> <p>Aspects éthiques (dont population concernée par la recherche)</p> <p><b>Moyens mis en œuvre</b></p> <p>Qualification des investigateurs / Lieux de recherche</p>
Avec le Règlement sur les DM	<b>Maintien du périmètre d'évaluation</b>	<b>Maintien du périmètre d'évaluation</b>

[1] dans le cadre de la procédure « phase pilote », l'évaluation de la méthodologie est de la compétence de l'ANSM conformément à la réglementation en vigueur.

## II. MODALITES TRANSITOIRES

Cette phase pilote est **optionnelle** pour les promoteurs.

Ainsi, sur la base du volontariat, deux options sont laissées au choix du promoteur :

1. Le promoteur peut appliquer le dispositif en vigueur tel que prévu par la loi Jardé modifiée (titre II livre II Partie I du code de la santé publique) dont les modalités pratiques sont précisées dans l' « Avis aux promoteurs d'essais cliniques de dispositifs médicaux » disponible sur le site internet de l'ANSM <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro> ;
2. Le promoteur peut choisir de simuler l'application des dispositions du règlement sur les DM en suivant la phase pilote proposée par l'ANSM et dont les modalités sont décrites dans ce document.

Cette procédure s'applique à la demande des promoteurs, étude par étude.

Les décisions rendues par l'ANSM et le CPP concerné dans le cadre de cette phase pilote seront valides réglementairement et conduites dans le respect des délais réglementaires actuels définis par le code de la santé publique.

### III. PROCEDURE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI DE DISPOSITIF MEDICAL DANS LE CADRE DE LA PHASE PILOTE PROPOSEE PAR L'ANSM

Le règlement sur les DM définit les modalités d'évaluation des IC ainsi que les différentes étapes de l'instruction de celles-ci.

#### III.1. Modalités d'envoi des dossiers

Dans le cadre de cette phase pilote :

- Le J0 = date de réception du dossier arrivé auprès des 2 instances.
- Le format de dossier qui sera à transmettre à la fois au CPP et à l'ANSM sera le même, chaque instance évaluant la partie du dossier relevant de ses compétences.

##### III.1.1. Transmission au CPP

Pour obtenir la désignation aléatoire d'un CPP, le promoteur doit déposer son dossier complet sur le portail SI de la CNRIPH <https://cnriph.sante.gouv.fr/> et déclencher le tirage au sort (TAS) qui déterminera le CPP concerné. L'identité du CPP désigné sera transmise à l'ANSM par le promoteur sur à l'adresse [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr) lors du dépôt du dossier en formatant l'objet du mail selon les recommandations mentionnées au §III.1.2 de ce document).

Dès lors et le même jour, le promoteur doit déposer son dossier auprès de l'ANSM (cf §III .1.2). La date de cet envoi représentera le J0 – début de l'instruction du dossier.

Les dossiers devront être identifiés par les promoteurs comme étant des demandes déposées dans le cadre de la phase pilote DM ; le numéro d'identification du fichier à saisir dans le système informatique d'attribution au comité d'éthique « SI RIPH » est le **numéro IDRCB suivi du suffixe « \_PP »** (c'est-à-dire 2014-A01450-56\_PP).

##### III.1.2. Transmission à l'ANSM

Les dossiers doivent être adressés à l'ANSM par courrier électronique à l'adresse e-mail dédiée : [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr).

L'usage de la boîte [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr) est strictement limité aux demandes d'autorisation d'investigations cliniques portant sur **les dispositifs médicaux** et déposées dans le cadre de la phase pilote prévue pour se préparer à la mise en place du **règlement sur les DM**.

Il est possible d'adresser cet envoi :

- par mail « classique »
- ou d'utiliser le système de messagerie Eudralink proposé par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) pour adresser les dossiers d'investigations cliniques à l'ANSM.

Ce système permet d'adresser des dossiers volumineux de manière sécurisée.

#### **Système de messagerie Eudralink (pour les échanges avec l'ANSM)**

Pour accéder à Eudralink, l'utilisateur doit, au préalable, faire une demande d'ouverture d'un compte Eudralink (demande nominative) auprès du service concerné à l'EMA, <https://servicedesk.ema.europa.eu> (Pour les questions techniques urgentes : Tel: +31 (0) 88 781 7523)

Si vous utilisez le mode d'envoi sécurisé des e-mails Eudralink : il est recommandé

- de fixer une date d'expiration du message de 90 jours et de ne pas sélectionner un envoi avec mot de passe ;
- d'attacher les documents du dossier dans un dossier compressé (dossier zip ou dossier 7z) sans mot de passe.



Il est très important de bien compléter le champ « objet » du mail par les mentions suivantes :

	Objet du mail
<b>Première demande d'évaluation</b>	<b>Ph pilote-AIC DM / IDRCB<sup>(a)</sup> / CPP concerné</b> ex : <b>Ph pilote-AIC DM / 2014-A01450-56 / CPP EST I</b>
<b>Réponses à la recevabilité<sup>(c)</sup></b>	<b>Ph pilote-Réponses AR / Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB <sup>(a)</sup></b> ex : <b>Ph pilote-Réponses AR / DAPTEC/SV / 2014-A01450-56</b>
<b>Réponses aux questions<sup>(c)</sup></b>	<b>Ph pilote-Réponses CI / Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB <sup>(a)</sup></b> ex : <b>Ph pilote-Réponses CI / DAPTEC/SV / 2014-A01450-56</b>

- (a) Préciser le numéro IDRCB de l'essai
- (b) Préciser la référence ANSM pour la demande
- (c) Éventuellement formulées par l'ANSM suite à l'évaluation de la recevabilité / à l'évaluation de la demande initiale (question)

Le mail reçu sur la boîte [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr) sera adressé au pôle concerné de la Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic *in vitro* (DMCDIV).

### III.1.3. Tableau des contacts en fonction du type d'information recherchée

Type de demande	Adresse mail	Objet mail
<b>Demande concernant l'ANSM</b>		
<b>Questions d'ordre général relatives à la phase pilote concernant l'ANSM</b>	<a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>	<b>question phase pilote DM</b>
<b>Questions relatives à un dossier phase pilote IC DM concernant l'ANSM</b>	<a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>	
<b>Dépôt de demandes d'autorisation d'IC</b> dans le cadre de la phase pilote selon les modalités décrites par cette procédure (ainsi que les réponses apportées au courrier de non-recevabilité / au courrier de questions (objections motivées) éventuellement formulées par l'ANSM sur les dossiers déposés)	<a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>	Cf III.1.2.
<b>Demandes d'autorisation de modification substantielle d'une IC</b> qui a été autorisée dans le cadre de cette phase pilote	<a href="mailto:EC.DM-COS@ansm.sante.fr">EC.DM-COS@ansm.sante.fr</a>	préciser dans l'objet du mail que la demande initiale a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la phase pilote
<b>Autres informations relatives à des IC</b> qui ont été autorisées dans le cadre de cette phase pilote (par exemple : déclaration de début en France et de fin d'essai ; transmission du rapport annuel de sécurité ; résultats de l'essai)	<a href="mailto:EC.DM-COS@ansm.sante.fr">EC.DM-COS@ansm.sante.fr</a>	
<b>Demande concernant le CPP</b>		
<b>Questions d'ordre général relatives à la phase pilote concernant les aspects relevant du CPP</b>	<a href="mailto:l.lacoste@chu-poitiers.fr">l.lacoste@chu-poitiers.fr</a> <a href="mailto:eofrija@gmail.com">eofrija@gmail.com</a> <a href="mailto:dgs-cnriph@sante.gouv.fr">dgs-cnriph@sante.gouv.fr</a>	<b>question phase pilote DM</b>
<b>Questions relatives à un dossier phase pilote IC DM concernant le CPP</b>	Mail du CPP concerné	
<b>Demandes d'autorisation de modification substantielle d'une IC</b> qui a été autorisée dans le cadre de cette	Mail du CPP concerné	préciser dans l'objet du mail que la demande initiale a fait l'objet d'une

	<b>phase pilote</b>		évaluation dans le cadre de la phase pilote
	<b>Autres informations relatives à des IC qui ont été autorisées dans le cadre de cette phase pilote</b> (par exemple : déclaration de début en France et de fin d'essai ; transmission du rapport annuel de sécurité ; résultats de l'essai)	Mail du CPP concerné	
	<b>Questions relatives aux modalités de dépôt sur le portail SI</b>	<a href="mailto:DGS-RBM@sante.gouv.fr">DGS-RBM@sante.gouv.fr</a>	

## III.2. Contenu / Langue / Format de dossier

### III.2.1. Contenu du dossier

Le contenu du dossier de demande d'IC est défini à l'annexe XV du règlement sur les DM (Cf. [Annexe 1](#) de ce guide).

#### Contenu du dossier de demande d'autorisation soumis à l'ANSM et au CPP dans le cadre de la phase pilote

Le règlement sur les DM n'étant pas encore applicable, les dispositions de la loi Jardé modifiée doivent être respectées dans le cadre de cette phase pilote. C'est pourquoi, certaines informations non requises par le règlement sur les DM doivent être versées dans le cadre de la phase pilote conformément à la réglementation française en vigueur.

A l'inverse, certaines informations prévues par le règlement sur les DM et non requises par la réglementation en vigueur en France ne sont pas à soumettre dans le cadre de cette phase pilote (Cf. documents précisés à l'Annexe 1 de ce guide).

A noter que certaines informations exigées selon la réglementation actuelle devront être versées sous un autre format à l'application du règlement sur les DM.

**Le dossier qui sera à transmettre à la fois au CPP et à l'ANSM sera le même, chaque instance évaluant la partie du dossier relevant de ses compétences.**

Le dossier comprenant la plupart des documents prévus dans le cadre de la réglementation française actuelle, pour de plus amples informations à leur sujet, il convient au promoteur de consulter :

- l' « Avis aux promoteurs d'essais cliniques de dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro », diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr> (Rubrique Essais cliniques) ou <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Avis-aux-promoteurs-Formulaires>;
- l'arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionné au 1° de l'article L 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro (appelé dans ce guide « arrêté Avis CPP »), diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000033547014&dateTexte=20180908>

## (a) Pièces requises conformément au règlement sur les DM (cf. Annexe 1 de ce guide)

### ▪ FORMULAIRE DE DEMANDE

Le formulaire européen prévu par le règlement sur les DM n'étant pas encore disponible, le formulaire utilisé dans le cadre de la phase pilote sera celui actuellement en vigueur en France (il s'agit du document intitulé « Formulaire de demande d'autorisation auprès de l'ANSM et d'avis du comité de protection des personnes (CPP) pour une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical (DM) ou un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) » disponible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr> (Rubrique Essais cliniques) ou <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Avis-aux-promoteurs-Formulaires>.

### ▪ BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR ET DESCRIPTION COMPLETE DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE DISPONIBLE

Pour la phase pilote, ces documents correspondent aux informations contenues dans la brochure investigateur soumis au CPP et à l'ANSM et dans le dossier technique sur le DM versé à l'ANSM, tels qu'exigés par la réglementation française actuelle et décrits dans l'« Avis aux promoteurs d'essais cliniques de dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro, diffusé sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr> (Rubrique Essais cliniques) ou <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Avis-aux-promoteurs-Formulaires>.

#### Dans le cas de la phase pilote :

- Il est requis de transmettre :
  - soit la déclaration de conformité aux exigences générales de sécurité et de performances mentionnées dans le règlement sur les DM à l'annexe I à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'IC pour lesquels le fabricant certifie que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes qui se prêtent à l'IC ;
  - soit la déclaration de conformité aux exigences essentielles mentionnées dans les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE modifiées (et ce jusqu'à la date d'application du règlement DM).
- Il n'est pas requis de transmettre les pièces suivantes prévues par le règlement sur les DM listées ci-dessous (cf. Annexe 1) :
  - les informations sur la classification du DM en fonction de la règle de classification prévue à l'annexe VIII du règlement sur les DM ;
  - les données devant figurer sur l'étiquette et la notice d'utilisation.

### ▪ PROTOCOLE / RESUME DU PROTOCOLE

Le protocole doit être accompagné d'un résumé du protocole.

Dans le cadre de la phase pilote :

- le résumé correspond à celui rédigé en français tel que prévu lors de la soumission de la demande d'avis auprès du CPP concerné (cf. Annexe 2).
- le protocole ne comporte pas le N° unique d'IC visé à l'article 70 du règlement sur les DM (cf. Annexe 1), ce numéro étant obtenu à partir du portail européen qui n'est pas encore actif.

Le protocole doit être signé par :

- le promoteur
- et soit l'investigateur coordonnateur (pour un essai multicentrique, y compris multinational), soit l'investigateur principal (pour un essai monocentrique).

Deux cas de figure peuvent être envisagés :

- soit le protocole comporte les signatures électroniques du promoteur et de l'investigateur au format PDF ;
- soit le promoteur transmet, en sus du protocole non signé, une version scannée (format PDF) de la page du protocole où se trouvent les signatures manuscrites du promoteur et de l'investigateur coordonnateur.

#### ▪ **MODALITÉS DE RECRUTEMENT**

A l'application du règlement sur les DM, les informations relatives aux modalités de recrutement des personnes dans l'IC seront incluses dans le protocole de l'IC.

Pour la phase pilote, ces informations sont celles devant figurer dans le document additionnel soumis au CPP prévu par l'arrêté Avis CPP. Ces informations comprennent aussi les annonces publicitaires, documents imprimés, sonores ou vidéo et les procédures traitant des réponses à ces démarches publicitaires

#### ▪ **INFORMATION DES PARTICIPANTS, FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET PROCÉDURE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**

Pour la phase pilote, ces informations sont celles exigées par l'arrêté Avis CPP.

#### ▪ **INFORMATIONS SUR LE(S) INVESTIGATEUR(S)**

A l'application du règlement sur les DM, ces informations seront incluses dans le protocole.

Pour la phase pilote, ces informations sont celles exigées par l'arrêté Avis CPP. Il s'agit des CV des investigateurs (avec n° CNOM/RPPS), datés et signés.

#### ▪ **JUSTIFICATION DE L'APTITUDE DES SITES D'INVESTIGATION**

Le règlement sur les DM prévoit que le formulaire de demande contienne des éléments de preuves fournis par le promoteur indiquant que l'investigateur et le site d'investigation sont aptes à la conduite de l'IC selon le protocole de l'IC.

Pour la phase pilote, ces informations sont celles exigées par l'arrêté Avis CPP. Il s'agit de la justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche, ou de la copie d'autorisation de lieu visée à l'article L.1121- 13 du CSP.

#### ▪ **PREUVE DE SOUSCRIPTION À UNE ASSURANCE OU D'AFFILIATION À UN MÉCANISME D'INDEMNISATION DES PERSONNES SE PRETANT A L'IC**

Pour la phase pilote, ces informations sont celles exigées par l'arrêté Avis CPP.

#### ▪ **DESCRIPTION DES DISPOSITIONS PRISES POUR RESPECTER LES REGLES EN MATIERE DE PROTECTION ET DE CONFIDENTIALITE DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL**

Il s'agit des dispositions décrites au point 4.5 de l'annexe XV du règlement sur les DM (Cf. Annexe 1 de ce guide).

Dans le cadre de la phase pilote, ces dispositions doivent être conformes au règlement n° 2016/679 dit règlement général sur la protection des données (RGPD) et à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

**(b) Pièces requises conformément à réglementation actuelle en vigueur en France (ne seront plus requises à l'application du règlement sur les DM) :**

▪ **COURRIER DE DEMANDE**

Il est demandé d'utiliser le modèle de « courrier de demande d'AIC » disponible sur le site internet de l'ANSM à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr> (Rubrique Essais cliniques) ou <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Avis-aux-promoteurs-Formulaires>.

Il s'agit d'un document mis en place par l'ANSM et qui sera également transmis au CPP dans le cadre de la procédure Phase pilote.

Le courrier de demande d'AIC doit être signé. Deux cas de figure peuvent être envisagés :

- le demandeur appose une signature électronique sur le courrier de demande d'AIC au format PDF
- si le demandeur n'est pas en mesure d'apposer une signature électronique sur la version PDF de ce courrier, il transmet, en sus de la version PDF non signée, une version scannée (format PDF) de la page du formulaire signée de façon manuscrite.

▪ **DOCUMENT ADDITIONNEL**

Il s'agit du document additionnel à la demande d'avis auprès du CPP, à rédiger en français, prévu par l'arrêté Avis CPP. Le règlement sur les DM ne prévoit pas ce document, mais les informations contenues dans ce document devront être soumises sous un autre format (par exemple, les modalités de recrutement seront incluses dans le protocole),

**Remarque :** dans le cadre de la phase pilote, la demande du promoteur étant adressée simultanément à l'ANSM et au CPP, les pièces suivantes ne peuvent être soumises dans le dossier de demande, les procédures de soumission étant réalisées en parallèle :

- Décision de l'ANSM si disponible ;
- Avis final du CPP si disponible.

▪ **AUTRES DOCUMENTS**

Si le protocole de l'IC prévoit l'utilisation de médicaments auxiliaires qui doivent être importés en France, une fois que l'IC a été autorisée, le dossier de demande soumis dans le cadre de la phase pilote doit comprendre la documentation précisée dans l'avis aux promoteurs d'essais cliniques de dispositifs médicaux, dont notamment le formulaire mis en ligne par l'ANSM sur son site internet intitulé «Demande d'attestation en vue de l'importation de médicament nécessaire à la réalisation d'une recherche impliquant la personne humaine ».

Bien que le règlement sur les DM ne le précise pas, le protocole est accompagné, le cas échéant, de la charte du comité de surveillance indépendant (data safety monitoring board, DSMB).

### **III.2.2. Format : Présentation des documents / Langue**

Il est impératif que le promoteur respecte l'organisation et le nommage des pièces, selon les recommandations rédigées par l'ANSM et les CPP et rappelées dans le tableau I présenté à la page suivante de ce guide. Il est impératif que chacune des pièces du dossier apparaisse dans des fichiers et des sous fichiers distincts. Une identification des documents doit être faite par le promoteur et harmonisée.

Les documents peuvent être soumis en anglais ou en français à l'exception de ceux mentionnés dans le tableau I qui doivent obligatoirement être transmis en français.

**Tableau I : Dossier à déposer auprès de l'ANSM / CPP**

Documents	A	B	C	Commentaires	Compétence ANSM	Identification (nommage des documents) Pour ANSM	Compétence CPP	Classement des documents dans le portail SI Pour CPP
Courrier de demande	■		■	Modèle de courrier de l'ANSM actuellement	+	COURRIER	+	COU
Formulaire de demande <span style="color: orange;">◇</span>	■			Formulaire de l'ANSM actuellement en vigueur	+	FAEC	+	DEM
Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole <span style="color: purple;">[FR]</span> <span style="color: orange;">◇</span> - charte du comité de surveillance indépendant	■ ■		■	cf <i>Annexe 2</i> de ce guide pour le contenu du résumé	+ + +	PROTOCOLE RESUME DSMB	+ + +	PRO RES DSM
Brochure pour l'investigateur Information sur le DM faisant l'objet de l'IC	■				+	BI	+	BRO
Modalités de recrutement <span style="color: purple;">[FR]</span> <span style="color: orange;">◇</span>	■					RECRUTEMENT	+	PUB
Lettre d'information <span style="color: purple;">[FR]</span> Formulaire de consentement <span style="color: purple;">[FR]</span> Procédure de consentement <span style="color: purple;">[FR]</span> <span style="color: orange;">◇</span>	■					INFO-CO	+	INF
Aptitude du(es) investigateur(s) <span style="color: purple;">[FR]</span> <span style="color: orange;">◇</span>	■					CV	+	CVI
Justification de l'aptitude du (es) site(s) d'IC <span style="color: purple;">[FR]</span> <span style="color: orange;">◇</span>	■					EQUIP	+	JUS
Attestation d'assurance <span style="color: purple;">[FR]</span>	■					ASSURANCE	+	ASS
Preuve de la conformité du traitement des données au RGPD <span style="color: purple;">[FR]</span>	■					DONNEES	+	DON
Document additionnel à la demande d'avis du CPP sur le projet de recherche <span style="color: purple;">[FR]</span>	■		■			DOC ADD	+	ADD

A : document requis dans tous les cas

B : document requis le cas échéant

C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur

◇ Document dont le format sera amené à évoluer avec la mise en place du règlement sur les DM

[FR] tous ces documents doivent être transmis obligatoirement en version française

### III.3. Délais d'instruction

Les délais fixés pour l'instruction des dossiers de demandes d'AIC gérées dans le cadre de la phase pilote sont superposables à ceux mentionnés dans le règlement sur les DM pour l'évaluation des DM soumis à autorisation, aussi bien dans le cas d'une procédure d'évaluation non coordonnée décrite à l'article 70 que dans le cadre d'une procédure d'évaluation coordonnée décrite à l'article 78 de ce règlement. Les délais d'instruction prévus par les articles 70 et 78 du règlement sur les DM sont

rappelés en Annexe 3.

Toutefois, afin de respecter la réglementation en vigueur en France qui impose un délai d'instruction de 60 jours, des aménagements ont été fixés en accord avec les parties prenantes (Cf. Annexe 3).

Il est à noter que le décompte des jalons se fait en jours calendaires.

Dans le cadre de cette phase pilote :

Si un jalon « tombe » un jour de week-end ou un jour férié, il est prévu que les instances répondent au promoteur le dernier jour ouvré avant la date jalon théorique. Ceci s'applique également aux promoteurs et à l'envoi des réponses aux questions posées par les 2 instances.

L'objectif est de mener une évaluation de la recevabilité sous 7 jours maximum, puis une 1<sup>ère</sup> évaluation à J33 maximum (envoi des questions au promoteur) afin de requérir une réponse du promoteur en cas de demande d'informations complémentaires à J45 maximum et dans ce cas de formuler la réponse finale de l'ANSM à J60.

En cas d'avis favorable d'emblée par les 2 instances (ANSM et CPP) :

Étape	Dates jalons proposées dans le cadre de la Phase pilote
Recevabilité	à J7
Fin d'évaluation	+ 26 j = J33
Notification	+ 3 j = à J36

Donc si l'évaluation n'a donné lieu à aucune question bloquante, la réponse finale pourrait être donnée avant J60.

En cas de questions par au moins une des 2 instances (ANSM et/ou CPP) :

Étape	Dates jalons proposées dans le cadre de la Phase pilote
Recevabilité	à 7j
Évaluation avec demandes d'objections motivées par l'ANSM et/ou de demandes d'informations complémentaires par le CPP	+ 26 j = J33
Réponse promoteur	+ 12 j = à J45
Évaluation des réponses	+ 12 j = à J57
Notification finale	+ 3 j = à J60

Dans le cadre de cette phase pilote :

Les dates jalons ont été fixées volontairement pour simuler les futurs délais et séquences contraints d'instruction des demandes prévues par le règlement sur les DM.

Des déviations aux jalons théoriques proposés dans le cadre de la Phase pilote pourraient être observées. Dans ce cas, elles feront l'objet d'un suivi mais ne doivent pas :

- être un motif de sortie de la phase pilote,
- faire l'objet d'un rejet du dossier par le CPP.

La phase pilote étant une procédure expérimentale fondée sur le volontariat des promoteurs, les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables.

Toutefois, l'ensemble des parties prenantes (ANSM, CPP, CNRIPH, promoteurs) s'efforcera à respecter scrupuleusement les délais indiqués ci-dessus et **la notification de la décision finale sera conforme à la réglementation actuelle en vigueur (c'est-à-dire en 60 jours maximum)**.

### III.3.1. ANSM

Le délai global d'instruction des demandes d'AIC n'est pas modifié par rapport à la réglementation actuelle.

### III.3.2. CPP

Les promoteurs participant à la phase pilote s'engagent à répondre aux questions émises par les CPP dans un délai maximum de 12 jours suivant la réception du courrier de question (conformément au règlement sur les DM).

## III.4. Recevabilité de la demande / accusé de réception

### Objet de l'évaluation de la recevabilité des demandes

La recevabilité de la demande concernera la complétude du dossier (recevabilité administrative, c'est-à-dire vérification de la liste des pièces constitutives de la demande, version électronique adéquate, langue des documents adéquate).

Dans le cadre du règlement il sera prévu en sus de l'examen de la recevabilité de la demande d'IC, l'examen que la demande relève bien du champ d'application du règlement sur les DM, ce qui consistera l'étape de validation.

Dans le cadre de l'évaluation de la recevabilité d'un dossier phase pilote, la complétude du dossier déposé sera vérifiée par chaque instance : l'ANSM et le CPP pour leur partie respective.

La recevabilité d'une demande est examinée dans les 7 jours à compter de la réception par mail de la demande auprès de chaque instance (ANSM et CPP concerné). Un courrier sera adressé au promoteur par chacune des 2 instances.

Dans le cadre de cette phase pilote :

Le J0 = date de réception du dossier arrivé auprès des 2 instances (ANSM et CPP)

Si le dossier, déposé le même jour, est considéré comme non recevable auprès de 1 des 2 instances (ANSM et/ou CPP) :

- Il est prévu de contacter par téléphone (ou mail) le promoteur dans les 3 jours suivant la réception du dossier afin de demander des éléments.

A J7 le courrier de recevabilité est adressé au promoteur. Dans le cas où le dossier serait considéré non recevable auprès d'une des 2 instances et si le promoteur souhaite poursuivre sa participation à la phase pilote, il est proposé au promoteur de « suspendre » sa demande auprès des 2 instances (c'est-à-dire qu'il demande à stopper le calendrier d'instruction de sa demande afin de procéder à un nouveau dépôt de ce même projet de recherche auprès de l'ANSM et du CPP initialement désigné (dans les conditions fixées par la phase pilote, c'est-à-dire le même jour), afin de redémarrer l'instruction de la demande avec un même J0.

En cas de non recevabilité, les réponses du promoteur doivent être adressées selon les mêmes modalités que celles décrites au § III.1 de ce document.

### III.4.1. Courrier de recevabilité de la demande soumise à l'ANSM

Si le dossier est recevable, le courrier de recevabilité sera accompagné d'un document précisant le calendrier des dates jalons théoriques spécifiques à l'instruction de la demande concernée.



Ce courrier sera adressé par mail, par la Direction DMCDIV :

- au promoteur
- copie au CPP concerné
- copie [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)

### **III.4.2. Courrier de recevabilité de la demande soumise au CPP**

Des modèles de courrier de recevabilité seront disponibles pour tous les CPP via le site internet de la CNCP : <http://www.cncpp.fr/> (ce document précisant la date de la séance au cours de laquelle le dossier sera examiné).

Ce courrier sera adressé par le CPP concerné au promoteur-par-mail:

Et une copie du document sera adressée à la boîte mail [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)

## **III.5. Evaluation des dossiers**

### **III.5.1. Objet de l'évaluation par l'ANSM**

L'évaluation sera faite pour s'assurer de la sécurité des personnes se prêtant à l'essai en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que des modalités prévues pour le suivi des personnes.

### **III.5.2. Objet de l'évaluation par le CPP**

L'évaluation sera faite pour s'assurer des conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfiques et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions.

Seront donc notamment examinées les données documentant la protection des personnes (information et consentement, modalités de recrutement) ainsi que la qualification des investigateurs / lieux de recherche et les dispositions financières

## **III.6. Courriers de l'ANSM et/ou du CPP en cas d'objections motivées ou de questions éventuelles**

### **III.6.1. En cas de question de l'ANSM**

Ce courrier sera adressé par mail, par la DMCDIV :

- au promoteur
- copie au CPP concerné
- copie [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)

Il sera demandé, comme dans la procédure classique actuelle, que le promoteur accuse réception par mail à la Direction concernée (copie [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)) du courrier de question qui lui aura été transmis.

### III.6.2. En cas de question du CPP

Ce courrier sera adressé par le CPP concerné via le SI :

- au promoteur
- copie du document à la Direction DMCDIV [\*]
- copie [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)

[\*] la personne en charge du suivi du dossier à la Direction DMCDIV de l'ANSM, dont les coordonnées (tél et e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (par exemple l'accusé de réception).

### III.7. Réponses du promoteur aux questions éventuellement formulées par l'ANSM et/ou le CPP

#### Présentation des documents

Les documents devront être présentés de façon groupée selon la thématique abordée, en fonction des questions posées :

- données non cliniques ;
- données cliniques.....

#### III.7.1. Réponse adressée à l'ANSM

Les réponses du promoteur aux demandes de l'ANSM doivent être adressées à l'ANSM dans le respect du jalon à J45 maximum.

Les réponses transmises par mail doivent être adressés à : [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)

Il est très important de bien compléter le champ « objet » du mail par les mentions indiquées au paragraphe III.1.2. de ce document afin de faciliter la gestion administrative de ce courrier.

#### III.7.2. Réponse adressée au CPP

Les réponses du promoteur aux demandes du CPP doivent être adressées sur le portail SI dans un délai maximum de 12 jours suivant la réception du courrier de question.

### III.8. Notification finale

Il est proposé que :

L'avis final du CPP soit adressé **au plus tard 1 à 2 jours avant la date jalon de notification** :

- à la Direction DMCDIV [\*]
- copie [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)

et au promoteur via le SI.

[\*] la personne en charge du suivi du dossier dans la Direction DMCDIV de l'ANSM, dont les coordonnées (tél et e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (par exemple l'accusé de réception).

L'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP concerné.

Cette notification sera adressée par mail par la Direction DMCDIV :

- au promoteur
- copie au CPP concerné
- copie [phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr](mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr)

### III.9. Tableau récapitulatif des échanges entre Promoteur / CPP / ANSM

	Promoteur	CPP	ANSM
<b>Dépôt le même jour</b>	Sur le portail SI A l'ANSM en précisant le CPP concerné <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>		
<b>Recevabilité</b>		Ce courrier sera adressé par mail par le CPP concerné Au promoteur + cc <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>	Ce courrier sera adressé par mail par la Direction DMCDIV Au promoteur + cc CPP concerné + cc <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>
<b>Réponse à la non recevabilité</b>	Sur le portail SI A l'ANSM <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>		
<b>Envoi de questions</b>		Ce courrier sera adressé par mail par le CPP concerné Au promoteur via le SI + cc la Direction DMCDIV <sup>1</sup> + cc <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>	Ce courrier sera adressé par mail par la Direction DMCDIV Au promoteur + cc CPP concerné + cc <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>
<b>Réponse au courrier de questions</b>	Sur le portail SI A l'ANSM <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>		
<b>Notification finale</b>		Le CPP concerné adresse son avis sur la demande d'AIC 1 à 2 jours avant la date jalon de notification <u>par mail</u> A la Direction DMCDIV <sup>2</sup> + cc <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>	L'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP concerné. Cette notification sera adressée <u>par mail</u> par la Direction DMCDIV : Au promoteur + cc CPP concerné + cc <a href="mailto:phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr">phasepilote.reglementDM@ansm.sante.fr</a>

Toute communication entre ANSM et CPP devra être formalisée en complétant le champ « objet » du mail par les mentions suivantes : **Ph pilote-AIC DM / Référence ANSM / N°IDRCB** et en précisant selon les étapes de l'instruction : **recevabilité, envoi de question, avis final**

<sup>1</sup> la personne en charge du suivi du dossier dans la direction de l'ANSM, dont les coordonnées (tél ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (par exemple l'accusé de réception)

## **IV. ANNEXES**

**Annexe 1 : Liste des pièces constitutives du dossier de demande d'IC prévu à l'annexe XV du règlement sur les DM.**

**Annexe 2 : Résumé du protocole d'un essai.**

**Annexe 3 : Comparaison des délais d'instruction des demandes d'IC (règlement sur les DM / phase pilote).**

## Annexe 1 : Liste des pièces constitutives du dossier de demande d'IC prévu à l'annexe XV du règlement sur les DM.

Extrait du règlement sur les DM

### ANNEXE XV INVESTIGATIONS CLINIQUES

#### CHAPITRE II DOCUMENTATION RELATIVE À LA DEMANDE D'INVESTIGATION CLINIQUE

Pour les dispositifs faisant l'objet d'une investigation relevant de l'article 62, le promoteur élabore et introduit la demande conformément à l'article 70, accompagnée des documents énumérés ci-après.

##### 1. Formulaire de demande [1]

Le formulaire de demande est dûment complété et contient ce qui suit:

1.1. le nom, l'adresse et les coordonnées du promoteur et, s'il y a lieu, ceux de sa personne de contact ou de son représentant légal conformément à l'article 62, paragraphe 2, qui est établi dans l'Union;

1.2. s'ils sont différents de ceux de la section 1.1, le nom, l'adresse et les coordonnées du fabricant du dispositif destiné à faire l'objet de l'investigation clinique et, s'il y a lieu, ceux de son mandataire;

1.3. l'intitulé de l'investigation clinique;

1.4. le statut de la demande d'investigation clinique (première demande, réintroduction de la demande, modification significative, etc.);

1.5. les détails et/ou les références du plan d'évaluation clinique;

1.6. s'il s'agit de la réintroduction d'une demande relative à un dispositif pour lequel une demande a déjà été introduite, la ou les dates et le ou les numéros de référence de la demande précédente ou, en cas de modification significative, la référence de la demande initiale. Le promoteur met en évidence toutes les modifications par rapport à la demande précédente, en les justifiant, et indique par exemple si des modifications ont été apportées pour répondre aux conclusions d'examens précédents de l'autorité compétente ou du comité d'éthique;

1.7. si la demande est introduite parallèlement à une demande d'essai clinique conformément au règlement (UE) no 536/2014, la référence au numéro d'enregistrement officiel de l'essai clinique;

1.8. la mention des États membres et des pays tiers dans lesquels l'investigation clinique doit être menée dans le cadre d'une étude multicentrique ou multinationale au moment de la demande;

1.9. une description succincte du dispositif faisant l'objet d'une investigation, sa classification et d'autres informations nécessaires aux fins de l'identification du dispositif et du type de dispositif;

1.10. des informations sur la présence éventuelle dans le dispositif d'une substance médicamenteuse, y compris un dérivé du sang ou plasma humain, ou sur la fabrication éventuelle du dispositif à l'aide de tissus ou cellules d'origine humaine ou animale non viables ou de dérivés de ceux-ci;

1.11. un résumé du protocole d'investigation clinique indiquant le ou les objectifs de l'investigation clinique, le nombre et le sexe des participants, les critères de sélection des participants, la présence éventuelle de participants de moins de 18 ans, la conception de l'investigation, notamment s'il s'agit d'une étude contrôlée et/ ou aléatoire, ainsi que les dates prévues du début et de la fin de l'investigation clinique;

1.12. le cas échéant, des informations sur un dispositif comparateur, sa classification et d'autres informations nécessaires aux fins de l'identification du dispositif comparateur;

1.13. des éléments de preuve fournis par le promoteur, indiquant que l'investigateur et le site d'investigation sont aptes à la conduite de l'investigation clinique selon le protocole d'investigation clinique;

1.14. des indications concernant la date prévue pour le début de l'investigation et sa durée envisagée;

1.15. des informations permettant d'identifier l'organisme notifié, si celui-ci est déjà impliqué au stade de la demande d'investigation clinique;

1.16. la confirmation que le promoteur est conscient que l'autorité compétente peut contacter le comité d'éthique qui évalue ou a évalué la demande; et

1.17. la déclaration visée à la section 4.1.

## 2. Brochure pour l'investigateur

La brochure pour l'investigateur contient les données cliniques et non cliniques sur le dispositif faisant l'objet d'une investigation qui sont utiles à l'investigation et disponibles au moment de la demande. Toute mise à jour de la brochure pour l'investigateur ou toute autre information utile ultérieure est portée en temps voulu à l'attention des investigateurs. La brochure pour l'investigateur est clairement identifiée et contient notamment ce qui suit:

2.1. les données d'identification et la description du dispositif, et notamment des informations sur la destination, la classification en fonction des risques et la règle de classification applicable prévue à l'annexe VIII [1], la conception et la fabrication du dispositif et la référence aux générations précédentes et similaires du dispositif;

2.2. les instructions du fabricant concernant l'installation, la maintenance, le maintien des normes d'hygiène et l'utilisation, notamment les conditions de stockage et de manipulation, ainsi que, dans la mesure où ces informations sont disponibles, les données devant figurer sur l'étiquette et la notice d'utilisation [1] devant être fournie avec le dispositif lors de sa mise sur le marché; en outre, des informations sur toute formation requise;

2.3. une évaluation préclinique fondée sur les données des essais précliniques et les données expérimentales pertinentes, notamment sur les calculs de conception, les essais in vitro, les essais in vivo, les essais sur des animaux, les essais mécaniques ou électriques, les essais de fiabilité, la validation de la stérilisation, la vérification et la validation de logiciels, les essais de performances, l'évaluation de la biocompatibilité et de la sécurité biologique, le cas échéant;

2.4. les données cliniques existantes, provenant notamment: — de la littérature scientifique pertinente relative à la sécurité, aux performances, aux bénéfices cliniques pour les patients, aux caractéristiques de conception et à la destination du dispositif et/ou de dispositifs équivalents ou similaires, — d'autres données cliniques pertinentes disponibles relatives à la sécurité, aux performances, aux bénéfices cliniques pour les patients, aux caractéristiques de conception et à la destination de dispositifs équivalents ou similaires du même fabricant, dont la durée de présence sur le marché et un examen des éléments liés aux performances, au bénéfice clinique et à la sécurité ainsi que les mesures correctives éventuellement prises;

2.5. un résumé de l'analyse bénéfice/risque et de la gestion des risques, et notamment des informations sur les risques connus ou prévisibles, les effets indésirables, les contre-indications et les mises en garde;

2.6. dans le cas des dispositifs incorporant une substance médicamenteuse, y compris un dérivé du sang ou plasma humain ou des dispositifs fabriqués à l'aide de tissus ou cellules d'origine humaine ou animale non viables, ou de leurs dérivés, des informations détaillées sur la substance médicamenteuse ou sur les tissus, les cellules ou leurs dérivés, ainsi que sur le respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances et sur la gestion des risques particuliers posés par la substance ou par les tissus, les cellules ou leurs dérivés, ainsi que des éléments de preuve concernant la valeur ajoutée que présente l'incorporation de ces substances en termes de bénéfice clinique et/ou de sécurité du dispositif;

2.7. une liste détaillant le respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I [1], y compris des normes et des spécifications communes appliquées, en totalité ou en partie, ainsi qu'une description des solutions retenues pour satisfaire aux exigences générales en matière de sécurité et de performances, dans la mesure où ces normes et spécifications communes n'ont pas été respectées, ou ne l'ont été que partiellement, ou en l'absence de normes et spécifications;

2.8. une description détaillée des procédures cliniques et des essais diagnostiques utilisés au cours de l'investigation clinique et, notamment, des informations sur tout écart par rapport à la pratique clinique courante.

## 3. Protocole d'investigation clinique

Le protocole d'investigation clinique présente la justification, les objectifs, la conception, les méthodologies, le contrôle, la conduite de l'investigation clinique, la documentation de ses résultats et la méthode d'analyse la concernant. Il contient notamment les informations énoncées dans la présente annexe. Si une partie de ces informations est fournie dans un document distinct, le protocole en fait état.

### 3.1. Généralités

3.1.1. Numéro d'investigation unique de l'investigation clinique visé à l'article 70, paragraphe 1. [1]

3.1.2. Données d'identification du promoteur — nom, adresse et coordonnées du promoteur et, s'il y a lieu, ceux de la personne de contact/du représentant légal du promoteur conformément à l'article 62, paragraphe 2, qui est établi dans l'Union.

3.1.3. Informations sur l'investigateur principal sur chaque site d'investigation, sur l'investigateur coordonnateur pour l'investigation en question, l'adresse de chaque site d'investigation et les coordonnées d'urgence de l'investigateur principal sur chaque site. Les rôles, responsabilités et qualifications des différents types d'investigateurs sont précisés dans le protocole d'investigation clinique.

3.1.4. Brève description des modalités de financement de l'investigation clinique et de l'accord conclu entre le promoteur et le site. [1]

3.1.5. Scénario général de l'investigation clinique, dans une langue officielle de l'Union définie par l'État membres concerné.

3.2. Données d'identification et description du dispositif, notamment sa destination, son fabricant, sa traçabilité, la population cible, les matériaux entrant en contact avec le corps humain, les interventions médicales ou chirurgicales associées à son utilisation et la formation nécessaire et l'expérience tirée de son utilisation, l'examen de la documentation générale, l'état de l'art concernant les soins cliniques dans le domaine d'application concerné et les bénéfices escomptés du nouveau dispositif.

3.3. Risques et bénéfices cliniques du dispositif à examiner, avec justification des résultats cliniques correspondants escomptés dans le protocole d'investigation clinique.

3.4. Description du bien-fondé de l'investigation clinique dans le cadre de l'état de l'art dans le domaine de la pratique clinique.

3.5. Objectifs et hypothèses de l'investigation clinique.

3.6. Conception de l'investigation clinique, avec éléments de preuve de sa robustesse et de sa validité scientifiques.

3.6.1. Informations générales, comme le type d'investigation et les raisons justifiant ce choix, les critères de son évaluation et ses variables, tels qu'exposés dans le plan d'évaluation clinique.

3.6.2. Informations sur le dispositif faisant l'objet d'une investigation, sur tout dispositif comparateur et sur tout autre dispositif ou traitement destiné à être utilisé pour l'investigation clinique.

3.6.3. Informations sur les participants, les critères de sélection, la taille de la population visée par l'investigation et sa représentativité par rapport à la population cible et, le cas échéant, sur les participants vulnérables tels que des enfants, des femmes enceintes, des personnes immunodéficientes ou des personnes âgées.

3.6.4. Détails des mesures à prendre pour réduire au minimum le biais, tel que l'aléa, et gestion des facteurs de confusion potentiels.

3.6.5. Description des procédures cliniques et des méthodes diagnostiques relatives à l'investigation clinique et, notamment, mise en évidence de tout écart par rapport à la pratique clinique courante.

3.6.6. Plan de surveillance.

3.7. Considérations statistiques, avec justification, y compris un calcul de la puissance statistique de la taille de l'échantillon, le cas échéant.

3.8. Gestion des données.

3.9. Informations sur les modifications éventuellement apportées au protocole d'investigation clinique.

3.10. Politique en matière de suivi et de gestion de tout écart par rapport au protocole d'investigation clinique sur le site d'investigation et interdiction claire du recours à toute dérogation au protocole.

3.11. Responsabilité concernant le dispositif, notamment en matière de contrôle de l'accès à celui-ci, de suivi de l'utilisation de celui-ci dans le cadre de l'investigation clinique et de retour des dispositifs inutilisés, arrivés à expiration ou présentant un dysfonctionnement.

3.12. Déclaration de conformité avec les principes éthiques reconnus applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains et avec les principes des bonnes pratiques cliniques en matière d'investigations cliniques des dispositifs, ainsi qu'avec les exigences de la réglementation applicables.

3.13. Description de la procédure de consentement éclairé.

3.14. Notification des problèmes de sécurité, y compris l'indication des événements indésirables et événements indésirables graves et des défauts de dispositifs, et procédures et délais de notification.

3.15. Critères et procédures de suivi des participants après la fin, l'interruption temporaire ou l'arrêt anticipé d'une investigation clinique et de suivi des participants qui ont retiré leur consentement, ainsi que procédures à l'égard des participants qui échappent au suivi. En ce qui concerne les dispositifs implantables, ces procédures portent au minimum sur la traçabilité.

3.16. Description des modalités de prise en charge des participants une fois leur participation à l'investigation clinique terminée, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires du fait de leur participation à l'investigation clinique et

s'ils diffèrent des soins normalement attendus eu égard à l'affection concernée.

3.17. Politique en matière d'élaboration du rapport sur l'investigation clinique et de publication des résultats conformément aux exigences légales et aux principes éthiques visés à la section I, point 1. [1]

3.18. Liste des caractéristiques techniques et fonctionnelles du dispositif, signalant spécifiquement celles qui relèvent de l'investigation.

3.19. Bibliographie.

#### 4. Autres informations

4.1. Déclaration signée par la personne physique ou morale responsable de la fabrication du dispositif faisant l'objet d'une investigation, selon laquelle le dispositif en question est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances indépendamment des aspects relevant de l'investigation clinique et selon laquelle, en ce qui concerne ces aspects, toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité du participant.

4.2. Lorsque le droit national le prévoit, copie du ou des avis du ou des comités d'éthique concernés. Lorsque le droit national n'exige pas l'avis ou les avis du ou des comités d'éthique au moment de la présentation de la demande, une copie du ou des avis est transmise dans les plus brefs délais. [1]

4.3. Preuve de la souscription d'une assurance ou de l'affiliation à un régime d'indemnisation des participants en cas de blessure, conformément à l'article 69 et au droit national correspondant.

4.4. Documents à utiliser aux fins de l'obtention d'un consentement éclairé, y compris la fiche d'information du patient et le document relatif au consentement éclairé.

4.5. Description des dispositions prises pour respecter les règles en matière de protection et de confidentialité des données à caractère personnel, notamment: — des dispositions organisationnelles et techniques qui seront mises en œuvre pour éviter l'accès non autorisé, la divulgation, la diffusion, l'altération ou la perte d'informations et de données à caractère personnel traitées, — une description des mesures qui seront mises en œuvre pour garantir la confidentialité des informations et des données à caractère personnel des participants, et — une description des mesures qui seront mises en œuvre en cas d'atteinte à la sécurité des données, afin d'en atténuer les éventuels effets indésirables.

4.6. Description complète de la documentation technique disponible, par exemple celle relative à la gestion/l'analyse des risques ou des rapports d'essais spécifiques, à présenter sur demande à l'autorité compétente chargée de l'examen d'une demande.

[1] non applicable dans le cadre de la phase pilote.



## Annexe 2 : Résumé du protocole d'un essai.

Le résumé est un **document constitutif obligatoire** de tout dossier d'essai clinique.

### Objectif

Le résumé doit permettre à chaque membre du Comité de disposer d'une **synthèse intelligible du projet de recherche** et de pouvoir ainsi prendre part à la délibération.

### Fond

Il comporte nécessairement à minima :

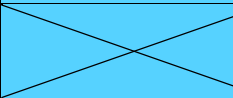
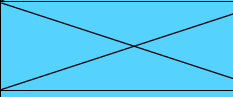
- l'identification du protocole (titre, référence), du promoteur et de l'investigateur (coordinateur) ;
- une justification du bien-fondé de la recherche ;
- l'objectif principal et les objectifs secondaires éventuels ;
- l'exposé des bénéfices attendus pour les participants et la société ;
- l'exposé des risques encourus par les participants et les contraintes auxquelles ils seront soumis ;
- les effectifs et caractéristiques des participants avec le nombre de participants en France ;
- la méthodologie retenue : critères de jugement, plan d'étude (schéma éventuel), type d'analyse (descriptive, comparative), nombre de sujets nécessaires, analyses intermédiaires, règles d'arrêt ;
- la mise en place d'un Comité de surveillance indépendant ou la justification de son absence ;
- la justification du choix relatif à la durée d'interdiction de participation à une autre recherche ;
- le calendrier prévisionnel de la recherche ;
- la présentation des lieux de recherche et des caractéristiques des investigateurs
- les modalités de suivi et de prise en charge, si inhabituelle, après un arrêt de participation à une IC sur DM, notamment implantable.

### Forme

- Le résumé est **obligatoirement rédigé en français** ;
- Le document doit être paginé et comporter une date et une version ;
- Ce document engage le promoteur.

### Annexe 3: Comparaison des délais d'instruction des demandes d'AIC (règlement sur les DM / phase pilote).

#### Délais d'instruction des demandes d'Autorisation d'Investigations Cliniques

	Règlement sur les DM Procédure d'évaluation non coordonnée (article 70)	Règlement sur les DM Procédure d'évaluation coordonnée (article 78)	Phase Pilote
Réception de la demande	<b>J0</b>	<b>J0</b>	<b>J0</b>
Envoi de la recevabilité	<b>+10j = J10</b>	<b>+10j = J10</b>	<b>+7j = J7</b>
<i>Réception des réponses du promoteur si NR</i>	<b>*+10j = J20</b>	<b>+10j = J20</b>	
<i>Envoi de recevabilité</i>	<b>*+5j = J25</b>	<b>+5j = J25</b>	
Evaluation du dossier	Etape non précisée dans le règlement sur les DM	<b>+26j [2]= J36 si dossier recevable d'emblée</b>	<b>+26 j = J33 si dossier recevable d'emblée</b>
Coordination entre EM		<b>+12j = J48</b>	
Consolidation questions par EM rapporteur		<b>+7j = J55</b>	
Finalisation du rapport initial et/ou envoi des questions	Etape non précisée dans le règlement sur les DM	<b>J55</b>	
Arrêt d'horloge (Clock stop)	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Réception des réponses du promoteur	Etape non précisée dans le règlement sur les DM	<b>+12j = J67</b>	<b>+12j = J45</b>
Evaluation réponses promoteur/ rapport final d'évaluation	Etape non précisée dans le règlement sur les DM	Délai non précisé dans le règlement sur les DM	<b>+12j = J57</b>
Envoi de la notification	<b>+45j [1] = J55 si dossier recevable d'emblée</b>	<b>+5j</b>	<b>+3j = J60</b>
Délai instruction global max pour dossier recevable d'emblée et <u>sans question</u>	<b>55 j</b>	<b>Délai non précisé dans le règlement sur les DM</b>	<b>36 j</b>
Délai instruction global max pour dossier recevable d'emblée et avec questions	Non précisé dans le règlement sur les DM	Non précisé dans le règlement sur les DM	<b>60 j</b>

[1] : + 20j si consultation d'experts (pour tout DM)

[2] : + 50 j si consultation d'experts pour les DM de classe IIb ou III uniquement

## V. GLOSSAIRE

AIC	Autorisation d'investigation clinique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AR	Accusé de réception
BI	Brochure pour l'investigateur
CE	Commission européenne
CI	Courrier intermédiaire (courrier de questions)
CNCP	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
DMCDIV	Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro
EC	Essai clinique
FAEC	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
IC	Investigation clinique
IDRCB	Identifiant unique national des essais cliniques (hors médicaments)
RGPD	Règlement n° 2016/679 dit règlement général sur la protection des données
UE	Union européenne

Direction DMCDIV : Direction des dispositifs médicaux, cosmétique, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Equipe	Périmètre de compétence
<b>DAPTEC :</b>	Équipe produits dermatologie, aide patient, transfusion et transplantation, endocrinologie, esthétique et cosmétique
<b>DIALOG :</b>	Équipe produits diagnostic, des systèmes radiogènes et systèmes d'information
<b>ETIMOS :</b>	Équipe produits chirurgie viscérale, gynécologie, urologie et orthopédie
<b>FLOW :</b>	Équipe produits cardiologie, vasculaire et bloc opératoire
<b>NOPAD :</b>	Équipe produits neurologie, ophtalmologie/ORL, pneumologie, anesthésie, dentaire et désinfection