

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, and 'm' is purple.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

INVESTIGATIONS CLINIQUES

Nouveaux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

**28^{ème} colloque de la Conférence nationale
des Comités de Protection des Personnes**

Montpellier le 19 juin 2019

Laurence Fluckiger
Affaires Réglementaires
DAJR

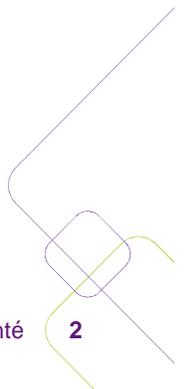


- ◆ Principales évolutions des règlements

- ◆ Investigations cliniques
 - Généralités
 - Champ d'application – exigences générales
 - Encadrement administratif
 - Transparence des IC
 - Calendrier de mise en application

- ◆ Impact sur la réglementation en France

- ◆ Comment s'y préparer : Phase pilote



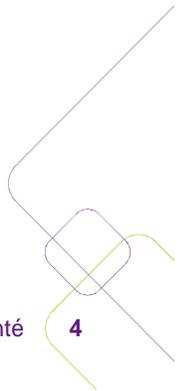


Abréviations

- DM : dispositif médical
- DMDIV : dispositif médical de diagnostic in vitro
- IC : investigation clinique
- RDM : règlement (UE) 2017/745 relatif aux DM
- EM : Etat membre de l'Union Européenne (UE)
- SCAC : suivi clinique après commercialisation
- EG : exigences générales
- SC : spécification commune
- ON : organisme notifié

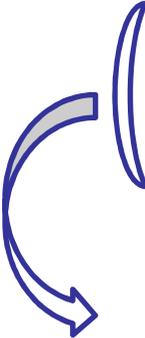


PRINCIPALES EVOLUTIONS DES REGLEMENTS





UNE RÉVISION COMPLÈTE DE LA LÉGISLATION EUROPÉENNE



Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux
implantables actifs

Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux

Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux: 123 articles, 10 chapitres et 17 annexes

- Entrée en vigueur 26 mai 2017 – Entrée en application: 26 mai 2020.
Dispositions transitoires



Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic
in vitro

Règlement (UE) 2017/746 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro: 113 articles, 10 chapitres et 15 annexes

- Entrée en vigueur 26 mai 2017 – Entrée en application: 26 mai 2022
Dispositions transitoires



Principales évolutions du règlement DM

- Conservation des fondamentaux de la "**nouvelle approche**" dite de **marquage CE**, mais précise et renforce de nombreuses exigences pour améliorer la santé et la sécurité des personnes/utilisateurs
- **Champ d'application** clarifié et complété
 - ❖ Définition intégrant explicitement la finalité médicale
 - ❖ Annexe XVI : inclusions de dispositifs sans finalité médicale avec publication de spécifications communes
- **Obligations des opérateurs économiques** regroupées, clarifiées et renforcées
 - ❖ personne chargée de veiller au respect de la réglementation chez le fabricant (et son mandataire)
 - ❖ obligations de prudence mises en place pour les importateurs et tous les distributeurs (y compris pharmacies d'officine et grande distribution)
 - ❖ Codification des règles de surveillance après mise sur le marché



Principales évolutions du règlement

- **Organismes notifiés renforcés et plus homogènes**

- ❖ Désignation nationale sur la base d'une expertise européenne
- ❖ cahier des charges renforcé en matière de compétence
- ❖ soumis à nouvelles obligations de procédures (visite inopinée chez les fabricants, contrôles de produits)
- ❖ doivent consulter un panel d'experts européens sur le dossier clinique des nouveaux DM implantables de classe III et actifs de classe IIb

- **Transparence et traçabilité renforcées**

- ❖ Base de données européenne des DM (EUDAMED) accessible en grande partie au public
- ❖ Identifiant unique du DM (UDI)
- ❖ Carte patient pour les implants, Résumé des caractéristiques de sécurité et performances cliniques pour les implants et DM classe III

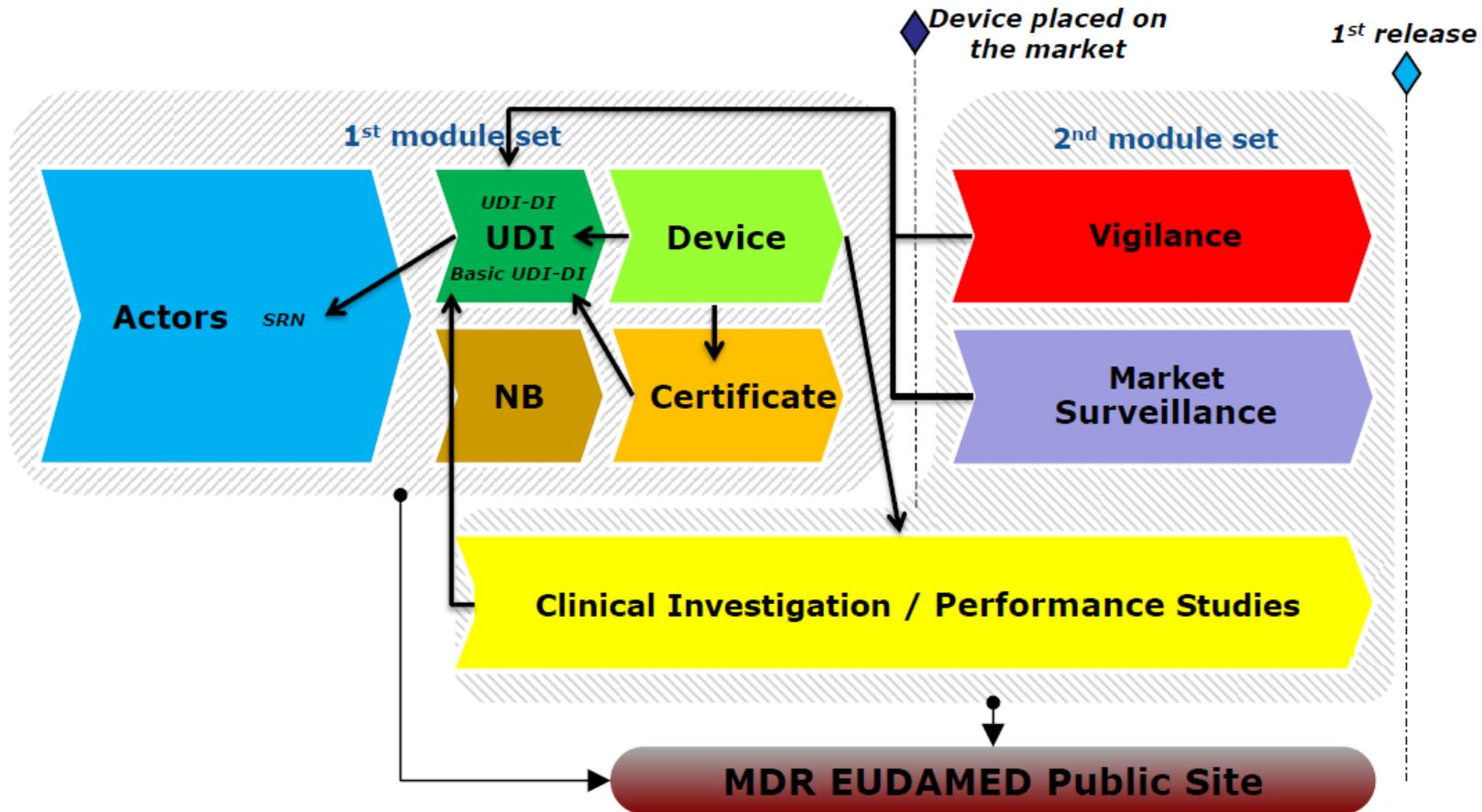
- **Evaluation clinique** renforcée et harmonisée

- ❖ panels d'experts européens, investigations cliniques pour implants et dispositifs de classe III, recours à l'équivalence encadré

MISE EN APPLICATION DES REGLEMENT DM

Traçabilité et enregistrement des informations

EUDAMED



Start with 1st set of Modules (Actors first) but all available together in first release

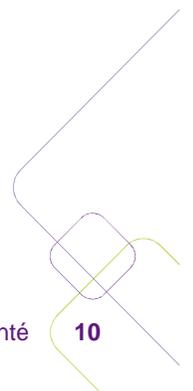


Principales évolutions du règlement DM

- **Vigilance et surveillance du marché** plus structurées
 - ❖ base de données européenne des incidents graves
 - ❖ évaluation coordonnée entre les autorités compétentes
 - ❖ obligation pour les fabricants sous contrôle des organismes notifiés de produire des résumés périodiques de sécurité
- **Régulation du secteur à l'échelon européen**
 - ❖ GCDM : groupe coordination des autorités compétentes en matière de DM
 - ❖ nouveaux mécanismes de coopération étroite, notamment pour une surveillance du marché coordonnée
- **Adaptation à l'état de l'art**
 - ❖ Nouvelles exigences générales
 - justification du recours à des substances dangereuses
 - sécurité informatique (cyber-sécurité)
 - ❖ Nouvelles règles de classification des DM



LES INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM



Définitions du règlement DM

DM (1)

Données cliniques (48)

Performances cliniques (52)

Comité d'éthique (56)

Investigation clinique (45)

Promoteur (49)

Bénéfice clinique (53)

Evènement indésirable (57)

Dispositif faisant l'objet d'une investigation (46)

Participant (50)

Investigateur (54)

Evènement indésirable grave (58)

Protocole d'investigation clinique (47)

Preuve clinique (51)

Consentement éclairé (55)

Défectuosité d'un dispositif (59)



IC - Généralités

- ◆ Les IC font partie du **plan d'évaluation clinique** constitué par le fabricant
 - Processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques
 - Les données cliniques doivent apporter une preuve clinique suffisante
 - Objectifs: confirmer la conformité du DM aux exigences générales en matière de sécurité et de performances, évaluer les effets secondaires indésirables et le caractère acceptable du rapport Bénéfice /Risque

- ◆ Sources des données cliniques
 - **investigations cliniques** portant sur le DM concerné
 - investigations citées dans les publications scientifiques **d'un DM dont l'équivalence** avec le DM concerné peut être démontrée
 - publications scientifiques à comité de relecture relatifs à toute autre expérimentation clinique du DM concerné ou d'un DM équivalent
 - informations pertinentes sur le plan clinique provenant de la surveillance après commercialisation du DM, en particulier le suivi clinique après commercialisation (**SCAC**)



IC - Généralités

- ◆ Obligation pour les **DM implantables** et **DM de classe III** de procéder à des IC afin d'obtenir le marquage CE , sauf exception justifiée :
 - Modification de la conception d'un DM déjà commercialisé par le même fabricant
 - DM non commercialisé par le même fabricant :
 - DM légalement mis sur le marché conformément aux directives DM
 - Sutures, agrafes, appareils orthodontiques, couronnes, vis , cales, plaques, broches,



IC - Champ d'application

- ◆ Investigations cliniques conduites dans l'UE pour établir la conformité des **DM** aux exigences de performance et sécurité, afin d'établir et vérifier:
 - les performances d'un dispositif destiné à des fins médicales précises : diagnostic, prévention, contrôle, pronostic traitement, atténuation d'une maladie/blessure, handicap
 - les bénéfices cliniques d'un dispositif
 - la sécurité clinique du dispositif et détecter les éventuels effets indésirables, et évaluer s'ils constituent un risque acceptable au regard des bénéfices du dispositif.



IC - Exigences générales (article 62)

- ◆ Au moins 1 site investigateur dans UE
- ◆ Promoteur établi dans l'UE ou représentant légal (promoteur hors UE)
- ◆ Garantir :
 - protection des droits, sécurité, dignité, bien être des personnes
 - validité scientifique, fiabilité, robustesse des données cliniques
- ◆ Faire l'objet d'une évaluation scientifique + évaluation éthique
- ◆ Procédures pour l'examen éthique compatibles avec les procédures d'évaluation scientifique (responsabilité des EM)
- ◆ Les bénéfices attendus justifient les risques et les inconvénients
- ◆ Le participant ou représentant légal a donné son consentement éclairé
- ◆ Système de compensation des dommages
- ◆ Le DM faisant l'objet de l'IC respecte les exigences générales du règlement en matière de sécurité et de performances sauf pour les aspects relevant de l'IC
- ◆ Exigences de l'annexe XV pour le contenu de la demande



IC - Exigences générales - Annexe XV

- ◆ Méthodes pour conduite de l'IC

- ◆ **Contenu de la documentation relative à la demande d'IC**
 - Formulaire de demande : européen
 - Brochure pour l'investigateur
 - Protocole
 - Autres informations:
 - ❖ déclaration de conformité du fabricant,
 - ❖ attestation d'assurance,
 - ❖ note d'information / consentement du participant à l'IC
 - ❖ dispositions sur respect des règles en matière de protection des données à caractère personnel
 - ❖ description complète de la documentation technique (ex: gestion / analyse risque) et rapports d'essais



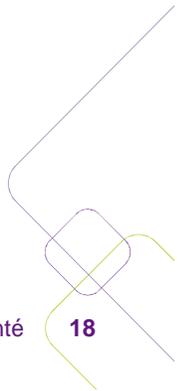
IC - Exigences générales - Annexe XV

- ◆ Autres obligations du promoteur:
 - Accord avec l'investigateur pour notification en temps utile des données de vigilance
 - Archivage : 10 ans après fin de l'IC +10 ans après mise sur le marché du DM
 - Monitoring des sites d'investigation
 - Suivi des participants de l'EC
 - Respect de bonnes pratiques cliniques
 - Rapport sur l'IC dont les résultats de l'IC et le résumé des données de vigilance

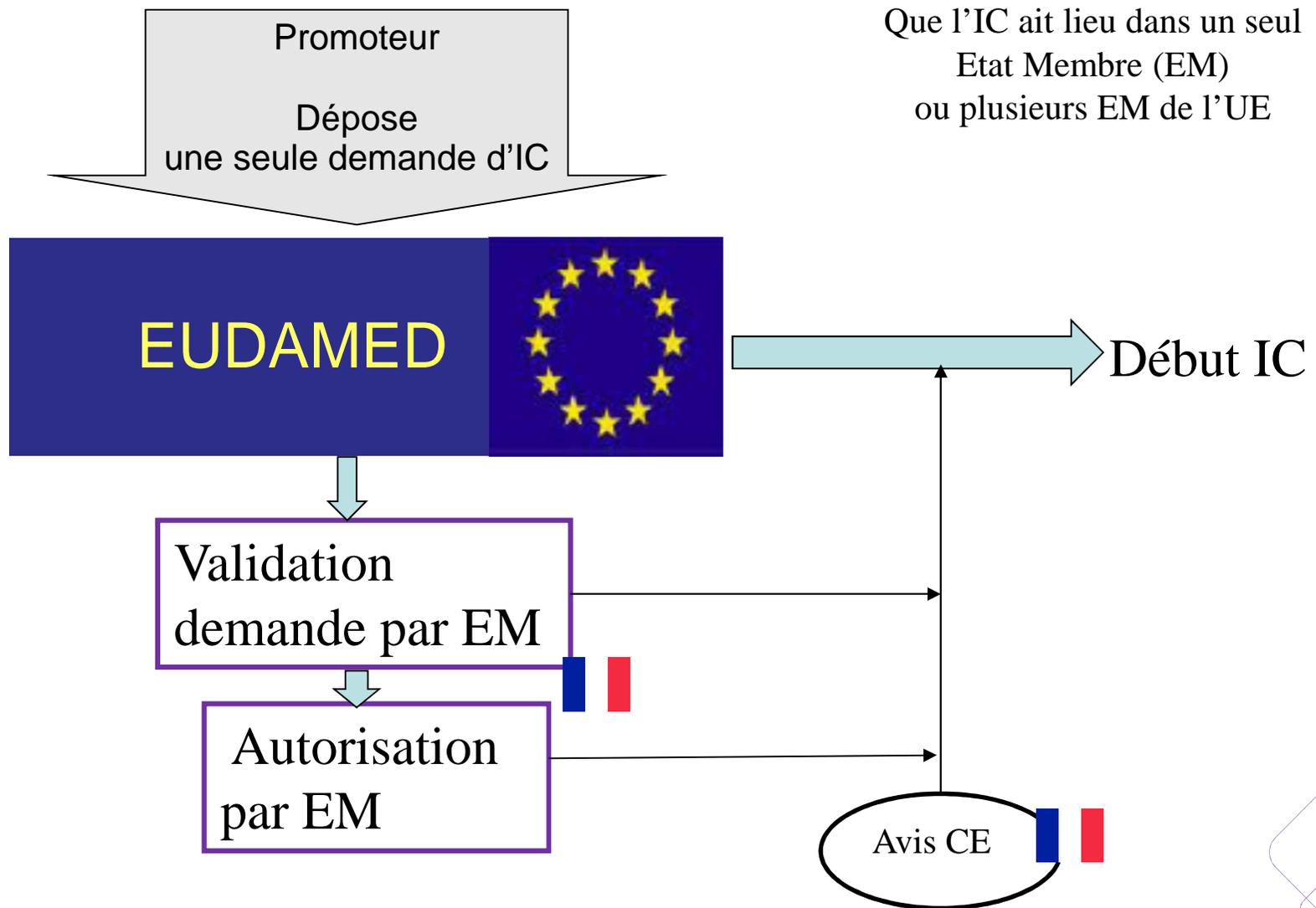


Encadrement administratif des IC

- 1. Encadrement administratif du début de l'IC**
2. Encadrement administratif du déroulement des IC
3. Encadrement administratif de la fin des IC.



PROCEDURE D'EVALUATION NATIONALE DES IC



INVESTIGATIONS CLINIQUES

Evaluation scientifique	Evaluation éthique
<p>- Les risques résiduels après minimisation des risques pour les personnes sont justifiés au regard des bénéfices cliniques</p> <p>En tenant compte des spécifications communes ou normes harmonisées applicables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respect des exigences générales sauf aspects relevant de l'IC - Tests sur la sécurité et au niveau préclinique - Fiabilité et robustesse des données de l'IC - Respect exigences annexe XVI - Preuve validation procédures stérilisation pour dispositifs stériles - Preuve sécurité et qualité composant d'origine animale ou humaine ou médicament 	<ul style="list-style-type: none"> • Protection des populations vulnérables, mineurs, femmes enceintes et allaitantes, privées de liberté, situation d'urgence • Bénéfice attendu justifie le risque • Consentement éclairé • Respect du droit à l'intégrité physique et mentale, respect vie privée et protection des données, aucune contrainte exercée • Compensation dommages
<p>Validation (complétude demande et champ d'application du règlement)</p> <p>Autorisation de chaque Etat Membre (EM) par l'autorité compétente (ANSM en France)</p>	<p>Absence d'avis défavorable d'un comité d'éthique instauré selon le droit national (CPP en France)</p>

IC DE DM : Loi Jardé / règlement DM

Loi Jardé – recherches impliquant la personne
Risques et contraintes de la recherche
<p>RIPH 1° : comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle</p> <p>Début de l'IC si : Autorisation ANSM + Avis CPP favorable</p>
<p>RIPH 2° : intervention ne comportant que des risques et des contraintes minimales</p> <p>Début de l'IC si : Avis CPP favorable + Transmission à l'ANSM copie de l'avis du CPP et du résumé de la recherche, pour information</p>
<p>RIPH 3° : R. non interventionnelle ne comportant aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et produits utilisés de manière habituelle = Etude observationnelle</p> <p>Début de l'IC si : Avis CPP favorable + Transmission à l'ANSM de la copie de l'avis du CPP et résumé de la recherche, pour information</p>

Règlement DM - IC
Risques liés au dispositif (classe et marquage CE)
<p>IC portant sur DM implantables, DM classe III, classe IIa ou IIb invasifs en vue du marquage CE / EP cliniques DDIV avec prélèvement à risque</p> <p>Début de l'IC si: + Validation de la demande d'IC + Evaluation scientifique de la demande : Autorisation + Avis CPP non défavorable</p>
<p>IC portant sur DM classe I, classe IIa ou IIb non invasifs et EP cliniques de DDIV avec prélèvements sans risque (en vue du marquage CE)</p> <p>Début de l'IC si (sauf dispositions nationales contraires) : + Validation de la demande d'IC + Avis CPP non défavorable</p> <p>Pas d'autorisation de l'ANSM Pas de notion de procédures additionnelles invasives ou lourdes liées au protocole</p>
<p>IC portant sur DM marqué CE (art 74) utilisé dans sa destination (investigation SCAC)</p> <p>-> participants soumis à procédures additionnelles/conditions normales d'utilisation, lourdes ou invasives :</p> <p>Début de l'IC : déclaration Eudamed + Avis CPP non défavorable</p>

PROCEDURE D'EVALUATION NATIONALE DES IC

Dispositifs non marqués CE – article 70				
Type de de DM	Etapas de l'évaluation	Délai	Résultats	Début de l'IC
Dispositifs de classe I, de classe IIa ou IIb non invasifs	<p>1-Validation de la demande par EM :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Vérification que l'IC relève du champ d'application du règlement (DM+IC) (art 70.3) •Vérification que le dossier est complet 	<p>10 à 15 jours</p> <p><u>Dossier complet</u></p> <p><u>Si dossier incomplet</u> promoteur a au max 30 jours + 5 jours pour répondre EM a 5 à 10 jours pour informer le promoteur</p>	<p><u>Validation par ANSM ou CPP (en attente de décision)</u></p> <p><u>Information du promoteur</u></p> <p>Si dossier non complété -></p> <p>Si désaccord entre promoteur et EM -></p>	<p>Date de validation de la demande</p> <p>->Demande caduque</p> <p>->Demande rejetée</p>
	<p>2-Examen éthique</p>	Délais compatibles	<u>Avis CPP</u>	Pas d'avis défavorable du CPP pour débiter
Dispositifs de classe III, dispositifs implantables dispositifs de classe IIa, IIb invasifs	<p>1-Validation de la demande par EM :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Vérification que l'IC relève du champ d'application du règlement (DM+IC) (art 70.3) •Vérification que le dossier est complet 	Idem ci-dessus		
	<p>2-Evaluation scientifique/autorisation par EM</p>	<p>45 jours + 20 jours si consultation d'experts</p> <p>Clock stop possible</p>	<u>Autorisation ANSM</u>	Notification de l'Autorisation ANSM
	<p>3-Examen éthique</p>	Délais compatibles	<u>Avis CPP</u>	Pas d'avis défavorable du CPP

PROCEDURE D'EVALUATION NATIONALE DES IC

Dispositifs marqués CE – article 74			
Dispositif étudié utilisé en dehors des limites de sa destination prévue (art 74.2)	Mêmes dispositions que pour les dispositifs non marqués CE	<ul style="list-style-type: none"> - Validation par EM - Evaluation scientifique pour DM « à risques » - Evaluation éthique 	Début IC si : Validation +/- Autorisation ANSM + Pas d'avis défavorable CPP
Dispositif utilisé dans les limites de sa destination (étude SCAC)	1- Participants soumis dans l'IC à procédure supplémentaire invasive ou lourde par rapport conditions normales d'utilisation	Déclaration dans EUDAMED (art.74) Evaluation éthique : avis CPP	Début IC : 30 jours après déclaration dans Eudamed + Pas d'avis défavorable du CPP
	2- Pas de procédure supplémentaire	Introduction dans EUDAMED (art.73) Evaluation éthique : avis CPP	Début IC si : Pas d'avis défavorable du CPP



INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM

Refus d'une autorisation

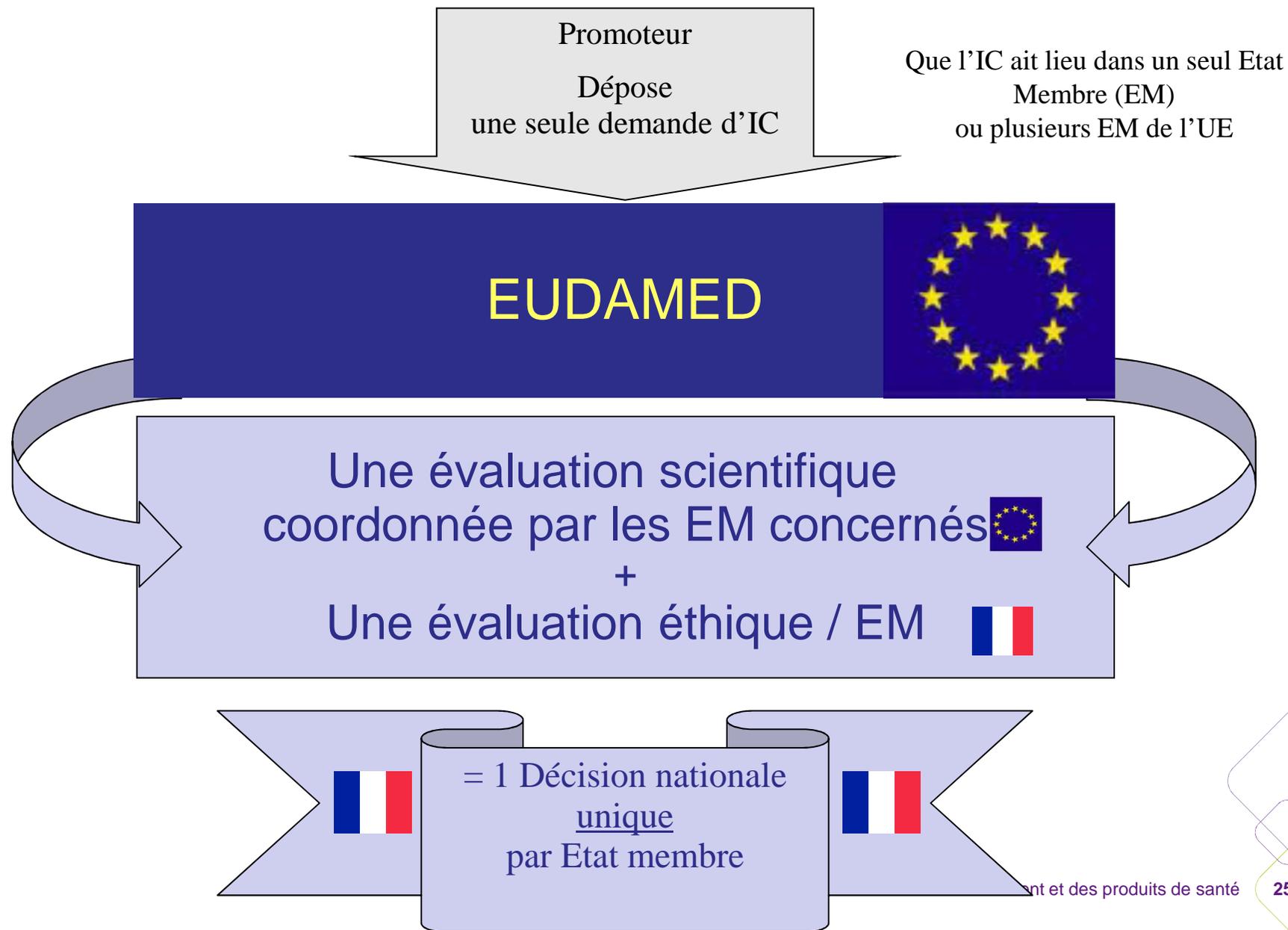
Un Etat membre refuse l'autorisation d'une IC si :

- ◆ Le dossier de demande reste incomplet
- ◆ Le dispositif ou les documents fournis ne correspondent pas à l'état des connaissances scientifiques, notamment :
 - Protocole d'investigation
 - Brochure pour l'investigateur

et l'IC n'est pas adaptée pour apporter la preuve de la sécurité ou des performances du dispositif ou des bénéfices pour les patients

- ◆ Les exigences générales ne sont pas respectées
- ◆ le comité d'éthique a émis un avis défavorable
- ◆ L'évaluation scientifique est négative

Procédure d'autorisation coordonnée





INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DM

Procédure d'évaluation coordonnée - article 78

- ◆ IC conduite dans plus d'un Etat membre de l'UE
- ◆ Un **dossier unique** déposé dans Eudamed
- ◆ Un Etat membre coordonnateur (EMC) désigné parmi les EM concernés
- ◆ Les EM **coordonnent leur évaluation** de la demande sous la direction de l'EMC : documentation visée à l'annexe XV
- ◆ A l'**exception** d'aspects intrinsèques nationaux et éthiques qui seront évalués par chaque EM tels que:
 - Informations relatives aux investigateurs et sites d'investigation
 - Consentement éclairé
 - Assurance
 - Avis Comité d'éthique (CPP)



Motifs de retrait pour un EM

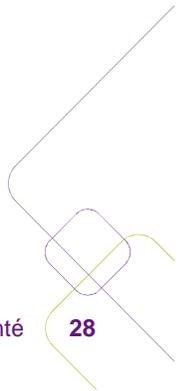
Un État membre concerné peut contester la conclusion de EM coordonnateur pour ce qui concerne le volet faisant l'objet d'une évaluation coordonnées uniquement pour les motifs suivants ([art 78.8 / 74.8](#)) :

- lorsqu'il considère que la participation à l'investigation clinique entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans l'EM concerné;
- en cas de violation du droit national; ou
- en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données transmises



Encadrement administratif des IC

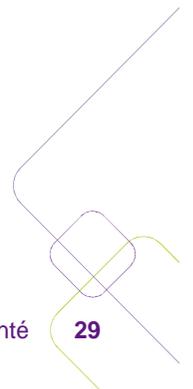
1. Encadrement administratif du commencement de l'IC
- 2. Encadrement administratif du déroulement de l'IC**
3. Encadrement administratif de la fin de l'IC





Encadrement administratif du déroulement des EC

1. Modifications substantielles
2. Vigilance
3. Pouvoirs de police sanitaire



Modifications substantielles

- ◆ Définition : modifications (à l'initiative du promoteur) ayant incidence sur sécurité/ santé/ droit/ robustesse et fiabilité des données de l'IC
- ◆ Procédure de mise en place :
 - Information dans **Eudamed** avec motifs (7 jours)*
 - Application des modifications au plus tôt **38 jours** après notification dans Eudamed sauf si Refus par l'EM concerné Ou avis défavorable du CE de l'EM concerné
 - Délai de 38 j prolongé de **7 jours** aux fins de consultation d'experts.

Vigilance des IC

- Le promoteur déclare :
- Événement indésirable grave (EvIG) relatif au DM étudié, DM comparateur ou procédure d'investigation
- Défectuosité du DM qui aurait pu conduire à un EvIG
- Survenant au cours de l'IC dans l'UE ou hors UE

Eudamed
Système
e- relatif
aux IC



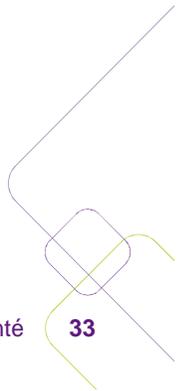
Pouvoirs de police sanitaires des EM en matière d'IC

- ◆ Si non respect du règlement par un promoteur, chaque Etat membre peut :
 - Révoquer l'autorisation d'IC : IC interdite
 - Suspendre ou mettre fin l'IC
 - Demander au promoteur de modifier tout aspect de l'EC
- ◆ **Sauf urgence**, procédure **contradictoire** préalable dans un délai d'**1 semaine**
- ◆ **Information des autres Etats membres concernés**



Encadrement administratif des IC

1. Encadrement administratif du commencement de l'IC
2. Encadrement administratif du déroulement de l'IC
- 3. Encadrement administratif de la fin de l'IC**





Fin ou interruption temporaire ou arrêt anticipé de l'IC

◆ Interruption temporaire (IT) ou arrêt anticipé (AA)

- Le promoteur informe, dans un **délai de 15 jours**, via le système électronique, le(s) EM concerné(s) en motivant sa décision.
- Si raisons de sécurité : **délai de 24 heures**

◆ Fin de l'IC

- Le promoteur notifie la fin de l'IC dans un **délai de 15 jours** via le système électronique

◆ Rapport et résumé sur l'IC

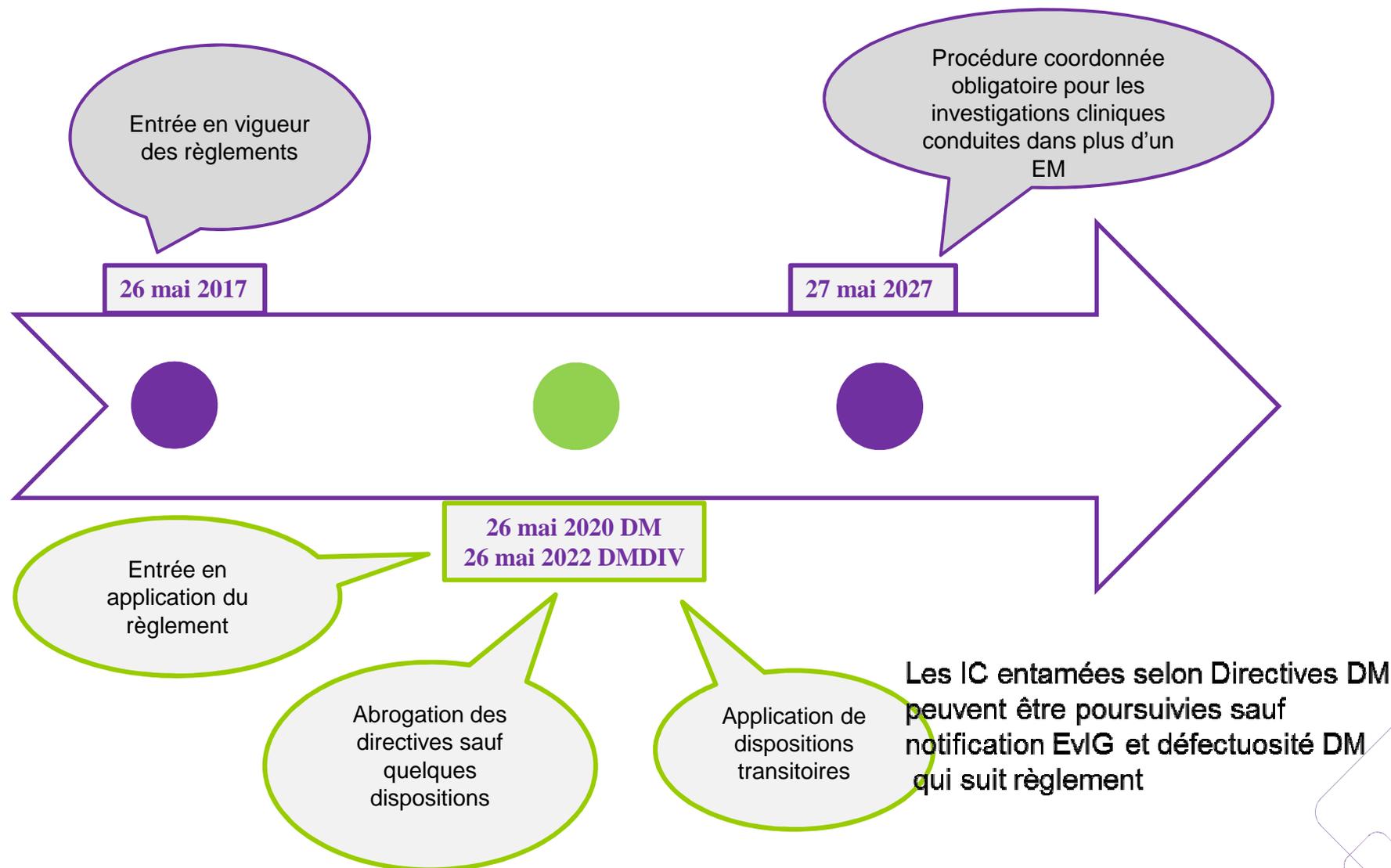
- Transmis dans le système électronique **dans l'année** suivant la fin de l'IC ou dans un **délai de 3 mois** suivant l'AA ou l'IT
- Deviennent accessibles pour le public via le système électronique au plus tard lorsque le dispositif est enregistré et avant qu'il ne soit mis sur le marché (si AA ou IT : immédiatement après leur transmission)



Transparence des IC

- ◆ EUDAMED => Système électronique relatif aux IC
 - **Point d'entrée** à toute demande ou notification d'IC par promoteur
 - Création du **numéro d'identification unique de l'IC**
 - Communication d'informations durant l'IC (dépôt demande, vigilance) et en fin d'IC ou en cas d'interruption, y compris le rapport sur l'IC et son résumé
 - Interopérabilité avec Base de données de l'UE sur les essais de médicament (EudraCT) pour DM associés à substances actives
 - Echange d'informations entre Etats Membres et la Commission
 - Une partie des informations accessible au public sauf si nécessité de protéger des données à caractère personnel ou commercial

INVESTIGATIONS CLINIQUES - Application des règlements





Conséquences sur la réglementation nationale

Application directe en France :

Pas de transposition nécessaire

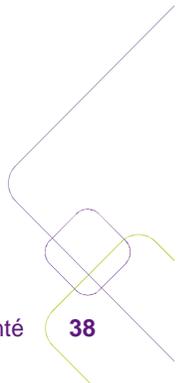
- ◆ Le règlement DM ne concerne que les IC portant sur le DM
- ◆ Le règlement DM s'impose à tous : ANSM, promoteurs, investigateurs, ...
- ◆ *Toilettage nécessaire* du code de la santé publique afin d'en exclure les dispositions applicables aux IC de DM => modification de la loi Jardé



Phase pilote

- ◆ Pour se préparer au règlement qui implique des nouvelles modalités de travail pour l'ANSM et les CPP
- ◆ Dans le respect de la réglementation en vigueur (loi Jardé modifiée)
 - IC de DM
 - soumis à autorisation selon le règlement DM
 - Sur une base volontaire des promoteurs

- Réunion d'information à l'ANSM le 4 juillet 2019
- Lancement 16 septembre 2019





MERCI DE VOTRE ATTENTION



Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.