



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

PHASE PILOTE

Investigations cliniques relatives aux dispositifs médicaux des
classes I, IIa ou IIb non invasifs

Dossiers RIPH1 dans le cadre de la loi Jardé

Mode opératoire à l'attention des comités de protection des personnes et
des promoteurs

**Direction générale
de la santé**

LEXIQUE

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CPP	Comité de protection des personnes
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
JOUE	Journal Officiel de l'Union européenne
PPNI	Phase pilote concernant les dispositifs médicaux non invasifs
SI RIPH	Système d'information dédié aux recherches impliquant la personne humaine
UE	Union européenne

Ont contribué au groupe de travail ayant conduit à l'élaboration de ce document : le CPP Est IV, le CPP IDF II, le CPP IDF IV, le CPP Nord-Ouest II, le CPP Nord-Ouest III, le CPP Ouest III, le CPP Sud-Est IV, le CPP Sud-Est V, le CPP Sud-Est VI, le CPP Sud Méditerranée II, le CPP Sud-Méditerranée III, le CPP Sud-Ouest et Outre-mer II, le CPP Sud-Ouest et Outre-mer I, la CNRIHP, l'ANSM, l'APHP, le SNITEM, France Biotech et la DGS

I. PREAMBULE

Ce document décrit la procédure Phase pilote proposée par la DGS et par les CPP relative aux investigations cliniques menées sur les dispositifs médicaux des classes I, IIa et IIb non invasifs (« DM non invasifs »).

Il existe en parallèle une procédure de phase pilote proposée par l'ANSM et les CPP relative aux investigations cliniques menées sur les dispositifs médicaux de classe IIa et IIb invasifs, implantables et de classe III.

Le règlement européen n° 2017/745/UE 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 DM » dans la suite du document) a été publié au Journal Officiel de l'Union européenne (JOUE) le 5 mai 2017 a fait l'objet de :

- deux règlements rectificatifs publiés au JOUE le 5 mai 2019 et le 27 décembre 2019
- un règlement modificatif publié au JOUE le 24 avril 2020

La version consolidée du texte est disponible à l'adresse suivante :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02017R0745-20200424&qid=1605169965647&from=FR>

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 2021, 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 reposant sur une seule évaluation par les CPP pour les IC portant sur les DM des classes I, IIa et IIb non invasifs au niveau de chaque Etat membre concerné, selon une procédure compatible avec le cadre prévu pour la validation de la demande, mais sans évaluation par l'ANSM ;
- 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 une évaluation éthique de l'IC au niveau de chaque Etat membre concerné, selon des procédures pour l'évaluation 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 dans une base de données européenne (EUDAMED) qui regroupera toutes les informations et données relatives à cette investigation et qui seront, pour partie, accessibles au public et qui ne sera pas opérationnelle au moment de l'entrée en application du règlement DM ;
- 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 la base de données EUDAMED sera fonctionnelle, 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 DM implique de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les comités d'éthique des Etats membres. Afin de s'y préparer, la DGS en concertation avec les CPP, la CNRIPH, les représentants de promoteurs et l'ANSM, propose aux promoteurs qui le souhaitent de participer à une « phase pilote » pour les DM de classe I, IIa et IIb non invasifs. Optionnelle pour les promoteurs, cette « phase pilote » s'applique à leur demande, étude par étude.

Cette « phase pilote » portant sur les DM de classe I, IIa et IIb non invasifs va permettre de simuler la nouvelle organisation imposée par le règlement DM tout en respectant la réglementation actuellement en vigueur en France, c'est-à-dire que la loi Jardé continuera à s'appliquer pendant toute la durée de la phase pilote.

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 DM, le 26 mai 2021. A partir de cette date, les demandes d'autorisation d'IC portant sur les DM des classes I, IIa et IIb non invasifs ne feront l'objet que d'une évaluation par les CPP.

Cette procédure expérimentale est lancée le 1^{er} décembre 2020 avec la participation des 39 CPP existants et la collaboration de l'ANSM.

II. CHAMP DE LA PHASE PILOTE

Entrent dans le champ de la phase pilote les demandes initiales d'autorisation d'investigation clinique relatives aux DM des classes I, IIa et IIb non invasifs :

- DM des classes I, IIa et IIb non invasifs ne disposant pas du marquage CE ou
- DM des classes I, IIa et IIb non invasifs portant le marquage CE mais faisant l'objet d'une investigation clinique pour évaluer leur utilisation dans un cadre différent de leur destination initiale.

Un DM non invasif, au sens du règlement DM, est défini a contrario. En effet, ce règlement définit un dispositif invasif, comme « *tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps* ». Un DM qui ne répond pas à cette définition est donc un DM non invasif.

Seules les dispositions de la loi Jardé sont opposables et constituent le droit en vigueur. Il convient donc d'anticiper les possibilités organisationnelles pour l'application du règlement DM en respectant le cadre de la loi Jardé qui prévaut.

A ce titre, le dossier de demande d'investigation clinique sera également soumis à l'ANSM, ces investigations étant des RIPH 1 (projet de recherche mentionnée au 1^o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique) jusqu'au 25 mai 2021.

Les investigations cliniques relevant de la présente phase pilote sont des RIPH 1 et sont soumises simultanément à l'ANSM pour autorisation et au CPP pour avis.

III. CLASSIFICATION DES DM

Afin de simuler le nouveau cadre applicable aux DM, la classification des DM utilisée dans la phase pilote est celle mentionnée à l'article 51 et à l'annexe VIII du règlement DM. Le principe sous-jacent à la classification est inchangé et précisé : celle-ci repose sur « la destination des dispositifs et les risques qui leur sont inhérents ». Par contre les règles et les critères de classification sont en partie modifiés (cf. Annexe VIII du règlement DM). Il revient au promoteur d'établir la classe de son DM au regard de ces règles élargies et nouveaux critères.

Lors de la soumission de la demande d'autorisation d'investigation clinique dans le cadre de la phase pilote, le CPP, en cas de doute sur la classification du DM concerné ou sur le fait que la demande relève du champ d'application du règlement DM peut saisir l'ANSM. Toute sollicitation de l'ANSM dans le cadre de la phase pilote est adressée à la boîte fonctionnelle suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr avec la mention dans l'objet du courriel du N°IDRCB de l'investigation, suivi de la mention PPNI (« phase pilote non invasifs »).

IV. PARTICIPANTS

Optionnelle pour les promoteurs, cette « phase pilote » s'applique à leur demande, étude par étude.

Tous les CPP sont susceptibles de participer à la phase pilote concernant les dispositifs médicaux des classes I, IIa ou IIb non invasifs, afin de permettre un entraînement du plus grand nombre avant l'entrée en application du règlement DM, le 26 mai 2021.

V. SOUMISSION DES PROJETS D'INVESTIGATION CLINIQUE

Indépendamment de cette phase pilote, les promoteurs sont invités à cocher la case « DM non invasif », nouvellement insérée dans le SI RIPH pour tous leurs projets de recherche impliquant un « DM non invasif » au sens du règlement DM.

Sur la base du volontariat, les promoteurs peuvent participer à la phase pilote en identifiant leur dossier par l'apposition du suffixe « PPNI » (« phase pilote non invasifs »), après le numéro IDRCB saisi dans le SI RIPH et **en indiquant expressément dans la lettre de demande, le souhait de participer à la phase pilote** (en plus de cocher la case « DM non invasifs » dans le SI RIPH).

La présentation de la demande et le contenu du dossier sont détaillés aux points VII et VIII respectivement.

Un suivi du nombre de demandes d'autorisation d'investigation clinique relatives à des DM des classes I, IIa ou IIb non invasifs éligibles et incluses dans la phase pilote sera effectué dans les semaines suivant le lancement de cette phase afin d'estimer la volumétrie de projets de recherche concernés et le recours à la phase pilote par les promoteurs.

Le promoteur lors de la soumission du dossier à l'ANSM devra également préciser qu'il participe à la PPNI.

VI. PROCEDURE AU DECOURS DE LA SOUMISSION

VI.1 Validation (la validation au sens du règlement inclut d'une part la complétude du dossier et d'autre part le fait que le dossier relève du champ d'application du règlement DM)

- La demande est soumise au CPP dans le SI RIPH – le tirage au sort est effectué (J 0), et simultanément la demande est soumise à l'ANSM.
- La validation de la demande est examinée dans un délai de 10 jours (incluant le cas échéant 7 jours d'examen par l'ANSM de la classification du DM ou du fait que la demande relève du champ d'application du règlement DM)
 - o Identification d'un dossier de demande d'IC entrant dans le champ de la phase pilote
 - o Vérification que le dossier relève du champ d'application du règlement et saisine de l'ANSM en cas de doute sur le statut du DM, sur sa classification ou sur la qualification de l'IC :
 - les demandes des CPP sont adressées à la boîte fonctionnelle suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr avec la mention dans l'objet du courriel du N°IDRCB de l'essai et de la mention PPNI (« phase pilote non invasifs »)
 - l'ANSM dispose d'un délai de 7 jours pour répondre à ces demandes
 - o Vérification de la complétude du dossier
 - o Attribution du dossier aux rapporteurs

Cas où la demande est validée

- o Dépôt du courrier de validation dans le SI RIPH

Cas où la demande n'est pas validée

- o Dépôt dans le SI RIPH du courrier de demande de complément ou de demande de clarification sur le fait que la demande introduite relève du champ du règlement DM
- o Envoi par le promoteur des documents manquants ou des éléments pouvant justifier que son dossier relève de cette procédure dans un délai de 10 jours.
- o Dépôt dans le SI RIPH par le CPP du courrier de validation ou de non-validation

NB : comme précisé au 2^{ème} alinéa du point 3 de l'article 70 : « Lorsque le promoteur ne formule pas d'observations ni ne complète la demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est réputée caduque. Lorsque le promoteur estime que la demande relève du présent règlement et/ou qu'elle est complète mais que l'État membre concerné n'est pas de cet avis, la demande est considérée comme rejetée. L'État membre concerné prévoit une procédure de recours pour un tel refus. » La procédure de recours prévue dans le règlement 20187/745/UE suite à un rejet de la demande n'est pas mise en place dans le cadre de la phase pilote.

VI.2 Evaluation par le CPP

- L'évaluation par le CPP est effectuée dans un délai de 30 jours à partir du dépôt du courrier de validation dans le SI RIPH
 - o Les rapporteurs évaluent le dossier et rédigent leur rapport
 - o Organisation de la séance du comité, au cours de laquelle, le cas échéant, est validée la liste des questions complémentaires (demande d'information ou de modification)
 - o En l'absence de questions complémentaires : dépôt de l'avis dans le SI RIPH
 - o En cas de questions complémentaires :
 - Dépôt dans le SI RIPH du courrier listant les questions complémentaires + fixation d'un délai de réponse du promoteur (= arrêt d'horloge avec un délai de 12 jours fixés par le CPP¹)

¹ Un délai de 12 jours est proposé pour ne pas multiplier le type de procédures : ce délai est en effet fixé dans le cadre du règlement 536/2014/UE relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et a été repris dans le cadre de la phase pilote concernant les DM invasifs, lancée par l'ANSM en septembre 2019.

- Réception puis évaluation des réponses
- Dépôt de l'avis dans le SI RIPH

VII. CONTENU DU DOSSIER

Le dossier de demande d'autorisation d'investigation clinique est présenté conformément aux dispositions de 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 mentionnée au 1^o et au 2^o 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.

Si l'un des documents mentionnés dans l'arrêté n'est pas dans le dossier car non disponible ou non applicable à cette investigation clinique, le demandeur doit explicitement le mentionner dans la lettre de soumission et dans la liste des documents joints.

La lettre Le courrier de demande adressée par le promoteur mentionne :

- la volonté de participer à la phase pilote
- le titre exact de l'investigation clinique
- le n° ID-RCB délivré par l'ANSM accompagné du suffixe « PPNI » pour signifier la participation à la phase pilote
- le nom et les coordonnées du promoteur ; si le promoteur n'est pas dans l'Union européenne, précisez le nom et l'adresse de son représentant légal
- le nom de l'investigateur (coordinateur) et ses coordonnées sur le lieu de recherche. ;
- la liste des documents joints.

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

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

Annexe - 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.

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.