

Réunion d'information sur le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine et portant sur les DM et DM-DIV

Mardi 14 mars 2017 de 14h00 à 17h00

**Direction des affaires juridiques et
réglementaires**



PROGRAMME

- ◆ 13h30-14h00 *Accueil des participants*
- ◆ 14h00-14h15 **Introduction**
par le Directeur Général de l'ANSM
- ◆ 14h15-14h30 **Présentation générale du nouveau dispositif, des textes et des différents acteurs de la recherche en France**
Direction des affaires juridiques et réglementaires
- ◆ 14h30-14h45 **Questions / Réponses**
- ◆ 14h45-15h15 **Exigences concernant les demandes d'autorisation présentées à l'ANSM**
Direction des affaires juridiques et réglementaires
Direction de l'évaluation
Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques
Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques
- ◆ 15h15-15h45 **Questions / Réponses**
- ◆ 15h45-16h00 *Pause*
- ◆ 16h00-16h30 **Encadrement de la vigilance des recherches sur les DM et DM-DIV (les nouvelles obligations des promoteurs, articulation avec les dispositions européennes...)**
Direction des affaires juridiques et réglementaires
Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques
Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques
- ◆ 16h30-17h00 **Questions / Réponses**
- ◆ 17h00 **Conclusion**

Le nouvel encadrement des recherches impliquant la personne humaine portant sur les DM et DMDIV

Présentation générale du nouveau dispositif,
des textes et des différents acteurs
de la recherche en France

Sandra TOURATIER

Juriste

DAJR - Pôle juridique

14 mars 2017

Loi et décret - historique

LOI	DECRET D'APPLICATION	DATE D'ENTREE EN VIGUEUR
2004 – LOSP Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales	26 août 2006
2012 – Loi JARDE Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine	Pas de décret d'application.	Pas d'entrée en vigueur.
2016 – Loi JARDE modifiée Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine	Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (JORF du 17/11/2016)	18 novembre 2016



Arrêtés / décisions d'application

- **Demande d'autorisation de recherche** : décision du 12/12/2016 (publiée le 14/12/2016)
- **Demande d'avis au CPP** : arrêté du 02/12/2016 (JORF du 07/12/2016)
- **Demande de modification substantielle** auprès de l'ANSM et du CPP : arrêté du 02/12/2016 (JORF du 07/12/2016)
- **Effets indésirables et faits nouveaux** : décision du 03/03/2017 (publiée le 06/03/2017)
- **RIPH 2°** - Liste des recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et contraintes minimales : arrêté du 02/12/2016 (JORF du 06/12/2016)



- Arrêtés publiés au JORF
- Décisions publiées sur le site Internet de l'ANSM :
<http://ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-Essais-cliniques-Recherche-sur-la-personne-humaine> (classement par année de publication)
- FAQ : <http://social-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/recherches-impliquant-la-personne-humaine>

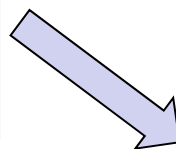
Champ d'application de la loi Jardé (art. L. 1121-1)

RIPH 1° : **recherches interventionnelles** comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle



Autorisation ANSM
+
Avis CPP

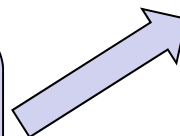
RIPH 2° : **recherches interventionnelles ne comportant que des risques et des contraintes minimales**
=> cf. arrêté du 02/12/2016



Avis CPP
+

Transmission par le promoteur, à l'ANSM (pour information) de la copie de l'avis du CPP et du résumé de la recherche

RIPH 3° : **recherches non interventionnelles** ne comportant aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle



Définitions des RIPH DM / DMDIV

❖ RIPH (art. R. 1121-1) :

« Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un dispositif médical sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à **déterminer ou à confirmer leurs performances** ou à **mettre en évidence leurs effets indésirables** et à **évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.** »

❖ RIPH 2° (arrêté du 02/12/2016) :

« [...] comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions dont la réalisation ne comporte que des risques et contraintes minimales »

⇒ Liste des interventions fixée dans l'arrêté

⇒ Porte donc sur des DM/DMDIV marqués CE

Définitions des RIPH DM / DMDIV

❖ RIPH 3° (art. R. 1121-2) :

« Les recherches non interventionnelles portant sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 sont entendues comme toute recherche dans le cadre de laquelle le ou les produits sont prescrits ou utilisés de manière habituelle sans procédure inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance et qui **se conforment** : [...]

2° Pour les recherches portant sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, **à l'utilisation prévue dans le cadre du marquage CE** telle que mentionnée, notamment, lorsqu'elle existe dans la notice d'instruction pour les dispositifs médicaux, dans la notice d'utilisation pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, ou à défaut sur l'étiquetage ; »

L' ANSM

- ❖ **Autorise les RIPH 1°** (art. L. 1121-4)

- ❖ Se prononce au regard de (art. L. 1123-12 du CSP) :
 1. la **sécurité des personnes**, en considérant :
 - > la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche ;
 - > les conditions d'utilisation des produits et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ;
 - > les modalités prévues pour le suivi des personnes.

 2. la **méthodologie de la recherche**, à savoir :
 - > la pertinence de la recherche,
 - > le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus,
 - > le bien-fondé des conclusions.

- ❖ **Pouvoir de police sanitaire** (art. L. 1123-11) / **inspection**.



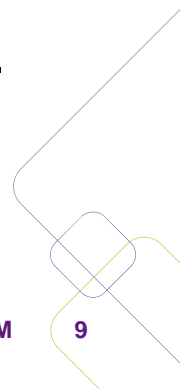
Le CPP

(1/2)

- ❖ **Rend un avis** sur les RIPH (art. L. 1121-4)

- ❖ **Désignation par tirage au sort**
 - au moyen de l'application VRB gérée par la DGS (art. L. 1123-6)
 - suppression de la compétence territoriale des CPP

- ❖ **Appel possible** contre les avis défavorables du CPP :
 - sur les dossiers de demande d'avis initiaux, dans un délai d'un mois (art. L. 1123-6 et R. 1123-25)
 - sur les dossiers de demande de modification substantielle (art. L. 1123-9)
 - désignation d'un autre CPP par le Ministre chargé de la santé.



Le CPP (art. L. 1123-7)

(2/2)

- ❖ Se prononce sur :
 - la protection des personnes
 - les informations écrites à fournir et la procédure pour obtenir le consentement
 - la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion
 - la nécessité éventuelle de prévoir une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion
 - l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre
 - la qualification du ou des investigateurs
 - les montants et les modalités d'indemnisation des participants
 - les modalités de recrutement des participants

- ❖ Ne se prononce plus sur la méthodologie des RIPH 1° portant sur des DM / DMDIV.



Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIHP) (art. L. 1123-1-1)

Missions (art. D. 1123-27) :

- Assure la **coordination et l'harmonisation** du fonctionnement des CPP ;
- Réunit les CPP au moins une fois par an ;
- Transmet aux CPP les demandes d'avis du ministre sur tout projet d'organisation susceptible d'impacter leur fonctionnement ;
- Donne son avis sur toute question relative à l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive des CPP ;
- Elabore une synthèse des rapports annuels d'activité des CPP ;
- Diffuse à l'ensemble des CPP pour information les avis défavorables et les analyse en vue d'élaborer des recommandations ;
- Elabore le **référentiel d'évaluation des CPP** et organise leur évaluation ;
- Elabore un **programme de formation** des membres des CPP.



Secrétariat de la CNRIPH

- ❖ Au plus tard le 31/12/2017, lorsque le système d'information (SI) requis sera opérationnel, le secrétariat sera chargé (art. D. 1123-34)
 - du tirage au sort des CPP
 - d'assurer les échanges entre promoteurs et CPP (plus de contact direct entre eux, sauf en cas d'audition).

- ❖ Dans l'attente du SI :
 - Tirage au sort du CPP compétent au moyen du fichier VRB puis le promoteur adresse son dossier au CPP sans délai dès sa désignation
 - Echanges entre promoteurs et CPP se font par voie postale ou par voie électronique.

Délais d'évaluation

	Dossier initial	Modifications substantielles
ANSM	DM / DMDIV : 60 j. (SVA) Suppression du délai réduit d'évaluation	35 j. + 10 j. si demande d'info. complémentaires
	DM incorporant des produits d'origine biologique sans marquage CE : 60 j. (SVR)	35 j. + prolongation fixée par l'ANSM si demande d'info. complémentaires
	DM composés en tout ou partie d'OGM : 90 j. + 90 j. si demande d'info. complémentaires (SVR)	35 j. + prolongation fixée par l'ANSM si demande d'info. complémentaires
CPP	45 j., portés à 60 j. si demande d'info. complémentaires + clockstop jusqu'à réception des éléments demandés (SVR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mêmes délais que pour le dossier initial ▪ Compétence du CPP initialement désigné

Caducité

- ❖ Autorisation ANSM valable 2 ans (demande de prorogation possible)
(art. R. 1123-39)
- ❖ Avis CPP valable 2 ans (demande de prorogation possible)
(art. R. 1123-26)



Nouveaux délais de caducité applicables aux recherches autorisées depuis le 18/11/2016 (pas d'application rétroactive des nouvelles dispositions).



Modifications substantielles

- ❖ Définition : MS a un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.
- ❖ ANSM et CPP se prononcent sur les MS apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis.
- ❖ Promoteur informe l'ANSM et le CPP (art. R. 1123-42) :
 - des modifications non substantielles (MNS) apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis
 - des modifications substantielles pour information (MSI)
- ❖ Transmission des MNS et des MSI à l'occasion de la soumission d'une MSA (au moyen du tableau récapitulatif de l'ensemble des MS et MNS survenues depuis la précédente demande d'autorisation ou d'avis portant sur une MS – cf. arrêté du 02/12/2016 relatif au contenu de la demande de MS, art.3, 6°)

Vigilance

- ❖ Cf. présentation « Encadrement de la vigilance des recherches sur les DM et DMDIV ».

Fin de la recherche

- ❖ Pas de modification de la réglementation (arrêté et décision à paraître).
- ❖ **Déclaration de fin de recherche :**
 - Transmise à l'ANSM et au CPP
 - 90 jours maximum après la fin de la recherche (15 jours en cas d'arrêt anticipé)
- ❖ **Rapport final :**
 - Etabli dans un délai d'1 an après la fin de la recherche
 - Tenu à la disposition de l'ANSM, à sa demande
- ❖ **Résumé du rapport final (= résultats de la recherche) :**
 - Adressé à l'ANSM et au CPP
 - Dans un délai d'un an après la fin de la recherche



Conclusion : évolution de la réglementation

- ❖ 2012 : deux propositions de règlements de la Commission européenne visant à réformer la législation sur les DM et DMDIV (directives 90/385/EEC, 93/42/EEC et 98/79/EC).
- ❖ 07/03/2017 : adoption par le Conseil européen.
- ❖ Avril 2017 : adoption prévue par le Parlement européen, puis publication au JOUE.
- ❖ Entrée en application prévue 3 ans après la date de publication pour le RE DM (2020) et 5 ans après la date de publication pour le RE DMDIV (2022).
- ❖ Nécessaire toilettage du CSP.

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.

Exigences concernant les demandes d'autorisation de recherche portant sur les DM-DMDIV déposées à l'ANSM

**Laurence FLUCKIGER – Evalueur Règlementaire / Direction des Affaires
Juridiques et Règlementaires ANSM**

Valérie NADJARIAN – Référent Essais Cliniques / Direction de l'Evaluation ANSM

Réunion d'information sur le nouvel encadrement des recherches
impliquant la personne humaine et portant sur les DM et DMDIV
Présentation du 14 mars 2017

3 Nouveaux documents

- ◆ Avis aux promoteurs
- ◆ Courrier de demande d'autorisation
- ◆ Formulaire de demande d'autorisation



1. Avis aux promoteurs



1. Avis aux promoteurs

- En remplacement version de juillet 2013
- Décision de l'ANSM du 12/12/2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée 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 (Abrogation de l'arrêté du 16 août 2006)
- Arrêté du 02/12/2016 relatif au contenu de la demande de modification substantielle
- Tome I : Demande d'autorisation de recherche, début, modifications, fin
- Tome II : Vigilance

Périimètre

- ◆ Recherches impliquant la personne humaine portant sur les DM/DMDIV mentionnées au **1° de l'article L. 1121-1** du CSP

- ◆ Le DM/DMDIV faisant l'objet de la recherche répond à un des critères suivants :
 - DM/DMDIV **non marqué CE**
 - DM/DMDIV **marqué CE** et utilisé dans une **destination différente** de celle prévue par le marquage
 - DM/DMDIV **marqué CE**, utilisé dans la **même destination** de celle prévue par son marquage, **et le protocole de la recherche prévoit des interventions présentant des risques** et des contraintes ne pouvant être considérés comme minimales selon l'arrêté du 2 décembre 2016

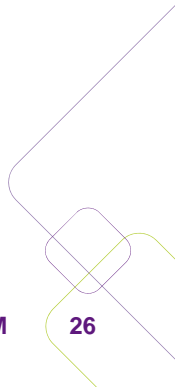


Application de cet avis aux promoteurs également aux recherches biomédicales (RBM) portant sur des DM/DMDIV :

- Les RBM étant des recherches **soumises à autorisation** de l'ANSM, elles correspondent dans la nouvelle loi aux recherches interventionnelles mentionnées au 1^o de l'article L. 1121.1
- Les dispositions de la loi Jardé modifiée relatives au début, aux modifications, à la fin et à la vigilance de la recherche **s'appliquent aussi** aux recherches biomédicales en cours.
- Utilisation des **mêmes formulaires/courriers** que ceux prévus pour les RIPH
- Mais la loi n'est pas rétroactive :
 - ❖ **pas de requalification** en recherche mentionnée au 2^o de l'article L. 1121.1 pour une RBM en cours qui présente des risques et contraintes minimales tels que décrits dans l'arrêté du 2 décembre 2016
 - ❖ délai de caducité non modifié (1 an)

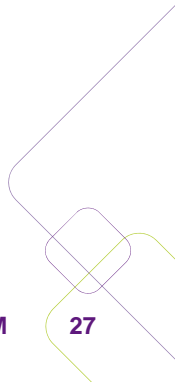


Demande d'autorisation de recherche





- ◆ N°enregistrement de la recherche via l'application IRCB sur le site de l'ANSM
- ◆ Désignation du CPP à partir de la plateforme VRB
- ◆ Contenu dossier demande d'AEC fixé par décision de l'ANSM et dossier demande d'avis CPP fixé par arrêté
- ◆ **Langue** : français mais ANSM accepte anglais sauf résumé du protocole en français uniquement
- ◆ Soumission à l'ANSM sous forme **électronique** uniquement
 - EC-DM.COS@ansm.sante.fr
 - utilisation Eudralink recommandée





Dossier de demande d'autorisation de recherche (1/5)

Dossier administratif

- ◆ Courrier de demande d'AEC => **nouveau** modèle de l'ANSM
- ◆ Formulaire de demande d'AEC et d'avis au CPP => **nouveau** modèle de l'ANSM

Dossier technique

- ◆ **Protocole** + Résumé du protocole (contenu => décision)
- ◆ **Brochure pour l'investigateur** (contenu => décision)
 - Si datée d'il y a plus d'un an : demande non recevable sauf justifications
 - Remplacée par :
 - ❖ notice du DM/DMDIV si marquage CE (+ notice technique chirurgicale)
 - ❖ avec synthèse des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'utilisation du DM/DMDIV si utilisation dans l'essai dans une destination différente de celle prévue par le marquage

Dossier demande d'autorisation de recherche (2/5)

□ Dossier technique sur le DM/DMIV faisant l'objet de la recherche (étudié et comparateur)

□ DT complet

- DM sur mesure
- DM/DMDIV non marqué CE
- DM (sauf classe I ou IIa non invasif à long terme) **marqué CE** et utilisé dans une **destination différente** de celle figurant sur la notice en vigueur

□ DT simplifié

- DM/DMDIV **marqué CE** et utilisé dans la **même destination** que celle figurant sur la notice en vigueur
- DM classe I ou IIa non invasif à long terme ou DMDIV **marqué CE** et utilisé dans une **destination différente** de celle figurant sur la notice en vigueur
- DM/DMIV a fait l'objet d'une **précédente demande d'autorisation de la recherche**



Dossier Demande d'autorisation de recherche (3/5)

Dossier technique complet sur le DM/DMDIV étudié

- **Déclaration CE de conformité aux exigences essentielles** => Modèle ANSM
- **Résultats de l'analyse des risques**
- **Liste des référentiels appliqués**
- Le cas échéant:
 - données relatives à la sécurité virale
 - données relatives aux radioéléments
 - éléments spécifiques au type de DM/DMDIV étudié
- **Résumés des données précliniques * du DM/DMDIV** issues de:
 - ❖ Études de performance analytique pour DMDIV, biomarqueur, test compagnon
 - ❖ Etudes de biocompatibilité, autres tests de sécurité, études de performance, banc d'essai pour les DM
- Le cas échéant, **résumés des données cliniques *** issues de précédentes recherches
- **Analyse critique** au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques des données non cliniques et le cas échéant, cliniques
- Données supplémentaires si le DM incorpore comme partie intégrante une **substance active**



Dossier demande d'autorisation de recherche (4/5)

Dossier technique simplifié sur le DM/DMDIV étudié

- ◆ **DM/DMDIV marqué CE et utilisé dans la même destination**
 - ❖ Certificat de marquage CE valide
 - ❖ Déclaration CE de conformité aux exigences essentielles
 - ❖ Notice d'instruction/utilisation

- ◆ **DM classe I ou IIa non invasif à long terme, marqué CE et utilisé dans une destination différente :**

Idem + données supplémentaires :

 - ❖ Résultats de l'analyse des risques
 - ❖ Liste des référentiels appliqués
 - ❖ Résumés des données précliniques et, le cas échéant, des données cliniques permettant de justifier la destination hors marquage CE

- ◆ **DM/DMIV a fait l'objet d'une précédente demande d'AEC**
 - ❖ Autorisation du tiers si différent du promoteur
 - ❖ Le cas échéant, nouvelles données précliniques et cliniques
 - ❖ Le cas échéant, données justifiant indication hors marquage



Dossier de demande d'autorisation de recherche (5/5)

- ◆ **Dossier technique sur les autres produits que le DM/DMDIV faisant l'objet de la recherche et utilisés spécifiquement pour les besoins de la recherche**

=> Cf. décisions fixant le contenu des demandes d'autorisation de recherche portant sur lesdits produits

- ◆ **Avis du CPP**

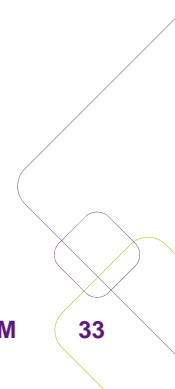
- si disponible lors de la soumission, sinon transmis ultérieurement dès que disponible

- ◆ **Informations complémentaires, le cas échéant:**

- En cas de données n'appartenant pas au promoteur, autorisation du tiers à qui appartient ces données
- En cas d'importation d'un médicament utilisé pour les besoins de la recherche



Demandes d'autorisation de modifications substantielles de la recherche



Dossier de demande de modification substantielle

Trois types de modifications

- ❖ Substantielles portant sur des éléments du dossier initial :
 - ❖ de compétence ANSM : à soumettre pour autorisation à l'ANSM (MSA)
 - ❖ de compétence CPP : soumises pour avis au CPP et pour information à l'ANSM (MSI)
 - ❖ Non substantielles (MNS)
- => Liste d'Exemples présentée dans l'avis aux promoteurs

Contenu du dossier soumis à l'ANSM

- ◆ Courrier de demande d'AMS => modèle ANSM
- ◆ Formulaire de demande d'AMS et d'avis au CPP => modèle ANSM
- ◆ Informations justifiant le bien-fondé de chaque MSA
- ◆ Version modifiée des documents où sont apportées des MSA
- ◆ Tableau comparatif avant/après
- ◆ Tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications MSA/MSI/MNS (*nouveau*)



2. Courrier de demande d'Autorisation

Modifications apportées au courrier

- ◆ Nouveau document dans la forme

- ◆ En cas de **non recevabilité**
 - Envoi de ce document complété mentionnant :
 - ❖ coordonnées de la personne en charge du dossier
 - ❖ motifs de la non recevabilité (liste des pièces manquantes cochées)

- ◆ En cas de **recevabilité**
 - Envoi d'un **mail** indiquant : Nouveau
 - ❖ coordonnées de la personne en charge du dossier
 - ❖ régime d'autorisation de la recherche
 - ❖ date de fin d'instruction (60 j dans tous les cas)



3. Formulaire de demande d'Autorisation

Modifications apportées au Formulaire

1/3

- ◆ Concernant le type de demande déposée (ANSM et CPP)
 - Catégorie 1 (essais à risques)
 - Catégorie 2 (essais à risques et contraintes minimales)

- ◆ Information sur le DM testé / comparateur
 - Nom de l'ON
 - Clarification destination du marquage CE
 - Coordonnées du fabricant

- ◆ Cas particulier : dispositif commercialisé ayant même dénomination

- ◆ Information sur les autres produits de santé « non expérimentaux »
 - Médicament (\pm importation)
 - Autre Dispositif
 - Produit cosmétique

Modifications apportées au Formulaire

2/3

- ◆ **Procédures** prévues pour les seuls besoins de la recherche
 - Prélvt biologie : type, fréquence, volume unitaire, volume cumulée
 - Examens spécifiques : notamment irradiant ± invasifs : type, fréquence, délai entre examen, dose administrée / examen, dose cumulée

- ◆ Information sur l'aspect **méthodologie** (suite au transfert de compétence du CPP => ANSM)
 - Type d'investigation clinique : exploratoire / confirmatoire
 - Justification de l'effectif par le calcul
 - Stratification de la randomisation
 - Objectif de comparaison : supériorité, non infériorité, équivalence
 - Plan expérimental (si mise en insu telles que procédures d'évaluation centralisée => présence Comité indépendant d'évaluation des données de performance ?)
 - Design de l'essai : Objectif, Critères de jugement, Principaux critères inclusion / non inclusion, Durée



Modifications apportées au Formulaire

3/3

- ◆ Comité indépendant de surveillance
- ◆ Si étude européenne : décision déjà rendue par un autre Etat membre ?
- ◆ Informations relatives à la vigilance, avec notamment localisation des informations de référence sur la sécurité (IRS)



Merci de votre attention

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

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.

www.ansm.sante.fr

Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016
et décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016
relatifs aux recherches impliquant
la personne humaine

Nouvelles dispositions relatives à la vigilance
des recherches interventionnelles visées au
1° de l'article L.1121-1 du CSP, portant sur
les DM / DMDIV

FOSSET Carole
Pôle réglementaire - DAJR

14 mars 2017

PLAN

- ◆ Introduction
- ◆ Définitions (rappel)
- ◆ Déclaration des évènements et effets indésirables graves
- ◆ Déclaration des faits nouveaux
- ◆ Suppression de la déclaration semestrielle



INTRODUCTION



Introduction

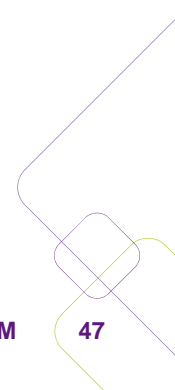
Cette présentation concerne uniquement les **recherches interventionnelles visées au 1° de l'article L.1121-1** du CSP.

Pour les recherches mentionnées au 2° (recherches à risques et contraintes minimales) et 3° (recherches non interventionnelles) de l'article L.1121-1 précité, les dispositions présentées ci-après ne s'appliquent qu'en l'absence de dispositions relatives aux vigilances applicables à chaque produit ou pratique faisant l'objet de la recherche (art. L.1123-10 du CSP).

>Pour les DM / DMDIV : [matérovigilance](#)



DEFINITIONS (rappel)





Rappel – définition Evénement indésirable inchangée *Art. R.1123-46 du CSP*

◆ Définition de l'événement indésirable (EVI) :

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.



Rappel – définition EI inchangée

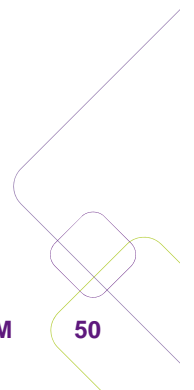
Art. R.1123-46 du CSP

◆ Définition de l'effet indésirable (EI) d'un DM ou d'un DMDIV :

Toute réaction nocive et non désirée à un DM ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du DM, ou tout effet lié à une défaillance ou une altération d'un DMDIV et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche.



DECLARATION DES EVENEMENTS ET EFFETS INDESIRABLES GRAVES





Déclaration des EIGI et EvIG

Art. R.1123-55 du CSP

◆ Le promoteur déclare à l'ANSM :

- Les suspicions d'EI graves inattendus (EIGI) du DM / DMDIV
- Les EvI graves (EvIG) pouvant être liés au geste de mise en œuvre du DM

❖ Survenus en France et en dehors du territoire national

A noter : les EIGI / EvIG survenus en France ne doivent plus être déclarés en // au CPP.



Délais de déclaration des EIGI et EvIG

Art. R.1123-55 du CSP

- EIGI du DM/DMDIV et EvIG pouvant être liés au geste de mise en œuvre du DM, ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger : sans délai à compter du jour où le promoteur en a connaissance.
- Dans les autres cas, le délai de 15 jours est inchangé.



Déclaration sans délai des EIGI et EvIG ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger *Art. R.1123-55 du CSP*

- ◆ Déclaration initiale à l'ANSM, sans délai, signifie :
 - dès que le promoteur à connaissance de :
 - ❖ La dénomination du dispositif
 - ❖ Une personne identifiable ayant présenté l'effet /l'évènement
 - ❖ Une suspicion d'EIGI du DM/DMDIV ou un EvIG lié à la procédure de mise en œuvre du DM
 - ❖ Un notificateur identifiable
 - ❖ Un identifiant unique du cas
 - ❖ Un identifiant unique de la recherche.



Que devient la possibilité de déclarer les EvIG / EIG selon le guide européen MEDDEV 2015 ?

La déclaration des EvIG / EIG conformément aux recommandations MEDDEV 2015 reste possible, voire recommandée.

A noter toutefois une modification relative aux délais de déclaration :

- ◆ EvIG / EIG ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger ou associé à un risque imminent de décès, ou pour une blessure ou maladie grave qui justifie un traitement curatif rapide ou toute nouvelle information s'y rapportant :

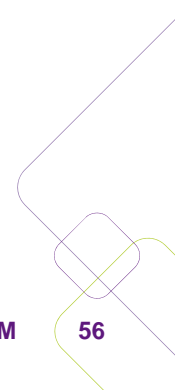
sans délai (et non plus sous 48h)

Déclaration des EvIG / EIG : tableau comparatif des 2 procédures de déclaration

	Proposition ANSM inspirée du guide européen MEDDEV 2015	Décret 2016-1537
Que déclarer ?	EvIG et EIG (attendus et inattendus) définis à l'article R.1123-46 du CSP Survenus en France et hors France	Suspicion d'EIGI + EvIG pouvant être lié au geste de mise en œuvre du DM Survenus en France et hors France
A qui déclarer ?	ANSM	ANSM
Dans quels délais ?	<u>EvIG / EIG ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger ou associé à un risque imminent de décès, ou pour une blessure ou maladie grave qui justifie un traitement curatif rapide ou toute nouvelle information s'y rapportant :</u> sans délai Autres EIG et EvIG : Immédiatement et au plus tard sous 7 j	<u>EIGI et EvIG lié au geste ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger :</u> Sans délai (informations complémentaires dans un nouveau délai de 8 j) <u>Autres EIGI et EvIG lié au geste :</u> dans un délai de 15 j (informations complémentaires dans un nouveau délai de 15 j)
Format de déclaration ?	Tableau de déclaration (format européen) adressé par voie électronique EC.DM-COS@ansm.sante.fr	Formulaire ANSM adressé par voie électronique EC.DM-COS@ansm.sante.fr



DECLARATION DES FAITS NOUVEAUX





Faits nouveaux (FN)

Définition - *R.1123-46 12° du CSP*

Il s'agit de toute nouvelle donnée pouvant conduire :

- à une **réévaluation du rapport des bénéfices et des risques** de la recherche ou du produit objet de la recherche,
- à des **modifications dans l'utilisation** de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou **des documents relatifs à la recherche**,
- ou à **suspendre ou interrompre ou modifier le protocole** de la recherche ou des recherches similaires.



Faits nouveaux (FN)

Définition - *R.1123-46 12° du CSP*

Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé (dont DM/DMDIV), chez des personnes qui ne présentent aucune affection : **tout effet indésirable grave est constitutif d'un FN.**

Que faire en cas de survenue d'un FN ?

Art. R.1123-59 et R.1123-62 du CSP

Tout FN :

Le promoteur informe sans délai l'ANSM et le CPP de ce FN et le cas échéant, des mesures prises.

Recherche menée chez le volontaire sain :

Le promoteur informe sans délai l'ANSM, le CPP et l'ARS de ce FN et le cas échéant, des mesures prises.

Recherche portant sur la première administration / utilisation d'un produit de santé à un volontaire sain :

- Le promoteur :
 - suspend l'administration / l'utilisation du produit de santé dans l'attente de l'adoption de mesures définitives,
 - prend les mesures de sécurité urgentes appropriées,
 - informe sans délai l'ANSM, le CPP et l'ARS de ce FN et le cas échéant, des mesures prises.



Que faire en cas de survenue d'un FN ?

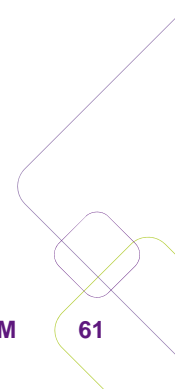
Art. R.1123-59 et R.1123-62 du CSP

Un fait nouveau peut également correspondre à un EIGI du DM/DMDIV ou un EvIG pouvant être lié au geste de mise en œuvre du DM.

Dans ce cas, l'évènement correspondant doit faire l'objet d'une **double déclaration**.



SUPPRESSION DE LA DECLARATION SEMESTRIELLE





Suppression de l'obligation de déclaration semestrielle des EIGI / EvIG

L'obligation de déclaration semestrielle par le promoteur au CPP avec copie à l'ANSM (*anciens art. R.1123-43 et R.1123-44 du CSP*) est supprimée.

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.