

GT Règlements DM et DMDIV 2017-07

Direction : DAJR – Pole réglementaire

Laurence Tessier-Duclos

Comité d'interface ANSM / Organisations professionnelles

Représentatives des industries des DM et des DMDIV

Groupe de travail « Règlements DM/DMDIV »

Réunion du 30 octobre 2017 de 15h00 à 17h00 - salle A015

Nom des participants	Direction	Présent	Absent /excusé
GHISLAIN Jean-Claude	DSSE – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAINT-REQUIER Corinne	DSSE - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Thierry	DMTCOS – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAFFIERO Muriel	DMTCOS – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DI DONATO Pascal	DMDPT/DM – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SOMET Valérie	DMDPT/DM – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DESCHÊNES Marianne	DMDPT/DIV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHEVENNE Françoise	DMDPT/DIV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN Gaëlle	DMDPT/DIV - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SAILLY Anne-Charlotte	SURV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ALLIEZ Emilie	SURV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
IDRISS Nacer	SURV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LABBE Dominique	DI – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROQUES-VIOLIN Sophie	DI - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LALAUDE Sophie	DAJR - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MAILLARD Corine	DAJR - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TESSIER-DUCLOS Laurence	DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLUCKIGER Laurence (invitee)	DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Organisation professionnelle	Présent	Absent /excusé
DUPASQUIER Florence	AFIPA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUILLAGUET Séverine	AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLACHAIRE Pauline (suppléante)	AFIPA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COUSIN Pascale	SNITEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAILLOT Sophie	SNITEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LARRUE Denis	GIFO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
THUOT-TAVERNIER Sophie	GIFO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BLANGARIN Pascale	SIDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CAMPAGNE Elisabeth	SIDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOULVIN-BORDET Caroline	SIDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICHEL Bénédicte	SIDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PRUDHOMME Aline	SIDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIANT Frederic	UNPDM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRANDO Heidi	UNPDM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOYAT Jean-Luc	AFIDEO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARNOUIN Laurence	AFIDEO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
WURTZ Céline	COMIDENT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Préambule

Les échanges et discussions dans le cadre de ce groupe de travail sont libres et ne constituent pas des « décisions » ou des « positions officielles » de l'Agence.

Les questions et exemples étudiés sont des cas particuliers et ne permettent pas une interprétation automatique ou extrapolation à d'autres situations. Par ailleurs, certains points nécessiteront d'être discutés et consolidés notamment au niveau européen.

Les questions portent sur la version française du règlement relatif aux dispositifs médicaux du 5 avril 2017.

POINT 1 – Définitions en lien avec l'évaluation clinique et les investigations cliniques (article 2)

• Question 1 – article 2 point 47 (Snitem)

"Protocole d'investigation clinique", un document qui décrit la justification, les objectifs, la conception, la méthodologie, le contrôle, les aspects statistiques, l'organisation et la conduite d'une investigation clinique;

Question de traduction : Monitoring est habituellement traduit par la surveillance plutôt que le contrôle.

Discussion : la traduction de « monitoring » pourrait être « le suivi ». Cette proposition sera transmise à la Commission pour le corrigendum des traductions.

• Question 2 – article 2 point 48 (Snitem)

"Données cliniques", des informations relatives à la sécurité ou aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif et qui proviennent des sources suivantes:

- *la ou les investigations cliniques du dispositif concerné,*
- *la ou les investigations cliniques ou d'autres études citées dans des publications scientifiques d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,*
- *les rapports figurant dans des publications scientifiques à comité de lecture relatifs à toute autre expérimentation clinique du dispositif concerné ou d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,*
- *des informations pertinentes sur le plan clinique provenant de la surveillance après commercialisation, en particulier le suivi clinique après commercialisation;*

La notion de « publication scientifique » semble difficile à atteindre pour des dispositifs « simples »
Il en est de même pour la notion de publication avec « peer review »

Discussion : Cette définition est à lire en même temps que le chapitre VI. Le niveau de preuves et de données cliniques nécessaires pour démontrer la conformité étant adapté, approprié et justifié, pour des dispositifs simples comme des vis ou des seringues, un fabricant pourrait justifier que des données succinctes soient suffisantes au regard des caractéristiques et de la destination de ses dispositifs. Si des publications existent, il faut les prendre en compte. En tout état de cause, le fabricant devra utiliser ses données de surveillance après commercialisation.

Les données du PMS sont-elles utilisables sur le dispositif lui-même et sur le dispositif équivalent ?

Discussion : Les données de surveillance après commercialisation (PMS) sont celles du dispositif en question. Néanmoins, si le fabricant a connaissance d'un problème sur un dispositif équivalent, il devra en tenir compte.

Pourra-t-on utiliser les données PMS pour les innovations incrémentales ?

Discussion : Les innovations incrémentales constituent des améliorations de produits existants. Le système de management de la qualité du fabricant doit comporter des procédures quant à la gestion des modifications. Il faut distinguer les modifications mineures des modifications majeures. Les données de PMS peuvent être utilisées mais ne peuvent constituer la seule source de données cliniques sauf exception justifiée.

- **Question 3 – article 2 point 51 (Snitem)**

"Preuve clinique", les données cliniques et les résultats de l'évaluation clinique relatifs à un dispositif, dont le volume et la qualité sont suffisants pour permettre d'évaluer, en connaissance de cause, si le dispositif est sûr et offre le ou les bénéfices cliniques attendus lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant;

La traduction de « qualified assessment » en « en connaissance de cause » nous paraît curieuse. Qui va juger de la qualité et de la quantité des données ?

Discussion : Le fabricant précise et justifie le niveau de preuves cliniques nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences générales pertinentes ; Il est le premier responsable de la qualité et la quantité des données. L'organisme notifié et le cas échéant le panel d'experts dans le cadre de la procédure de consultation vont juger de la qualité et quantité des données.

La distinction entre données cliniques et résultats de l'évaluation clinique nous semble étonnante, l'une découlant de l'autre.

Discussion : Cette distinction signifie qu'il ne suffit pas de fournir les données mais qu'il faut les interpréter.

POINT 2 – Evaluation clinique (article 61)

- **Question 4 – article 61 point 2 (Snitem)**

2. Pour tous les dispositifs de classe III et pour les dispositifs de classe IIb visés à l'article 54, paragraphe 1, point b), le fabricant peut, avant d'effectuer son évaluation clinique et/ou son investigation clinique, consulter un groupe d'experts visé à l'article 106, dans le but d'examiner la stratégie de développement clinique prévue par le fabricant et les propositions d'investigation clinique. Le fabricant tient dûment compte des avis exprimés par le groupe d'experts. Cette prise en compte est documentée dans le rapport sur l'évaluation clinique visé au paragraphe 12 du présent article. Le fabricant ne peut faire valoir aucun droit par rapport aux points de vue exprimés par le groupe d'experts en ce qui concerne toute future procédure d'évaluation de la conformité

Les organismes notifiés (ON) ont déjà mis en place des clinical strategy review ; est ce que ces procédures vont persister ou être remplacées par celle-ci ?

Discussion : La possibilité donnée aux fabricants de consulter un groupe d'experts pour examiner leur stratégie de développement clinique concerne les dispositifs de classe III ou dispositifs de classe IIb destinés à administrer ou à retirer un médicament de l'organisme. Cette disposition est indépendante des actions de « clinical strategy review » mises en place par les ON. La question est à poser aux ON.

Quelles sont les redevances ?

Discussion : La Commission fixera la structure et le montant des redevances par des actes d'exécution (article 106.13).

Quelles seront les procédures de consultation et les délais ? Elles ne sont pas définies par l'article 106.

Discussion : Le règlement ne prévoit pas de délais.

- **Question 5 – article 61 point 3a) (Snitem)**

3. Une évaluation clinique suit une procédure définie et méthodologiquement fondée sur :

a) une évaluation critique des publications scientifiques pertinentes actuellement disponibles concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et la destination du dispositif, à condition que:

– l'équivalence du dispositif faisant l'objet de l'évaluation clinique, en ce qui concerne la destination, et du dispositif auquel se rapportent les données soit démontrée, conformément à l'annexe XIV, section 3, et

– le respect des exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances soit dûment établi;

« Dispositif » est au singulier : pour les produits complexes, les équivalences ne peuvent pas être basées sur plusieurs dispositifs ? Est-ce que cela rejoint la position du MEDDEV actuel ?

Discussion : Le SNITEM précise que certaines machines d'imagerie médicale associent plusieurs modalités et qu'on pourrait démontrer l'équivalence pour chaque modalité par rapport à des DM différents et donc démontrer l'équivalence de la machine en se basant sur plusieurs dispositifs.

Pour l'ANSM, l'esprit du texte est de démontrer l'équivalence en se basant sur les données cliniques, techniques et biologiques d'un seul dispositif. C'est en phase avec le MEDDEV actuel.

Sur la notion de publication scientifique : quel scope ? Il y a des cas où les entreprises ne souhaitent pas publier pour des raisons de protection de leur propriété industrielle.

Discussion : Il s'agit des publications scientifiques disponibles.

- **Question 6 – article 61 point 3b) (Snitem)**

3. Une évaluation clinique suit une procédure définie et méthodologiquement fondée sur :

b) une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles, en tenant dûment compte de la question de savoir si les investigations ont été conduites au titre des articles 62 à 80, de tout acte adopté en vertu de l'article 81 et de l'annexe XV;

Cet article s'applique-t-il au DM ou au DM équivalent ?

Discussion : L'article précise « de toutes les investigations disponibles ». Il faut tenir compte de toutes les données pertinentes disponibles, y compris les résultats défavorables ou négatifs et y compris les données sur les dispositifs équivalents.

- **Question 7 – article 61 point 3c) (Snitem)**

3. Une évaluation clinique suit une procédure définie et méthodologiquement fondée sur :

c) la prise en compte des alternatives de traitement actuellement disponibles à cette fin, s'il en existe

Comment faire sachant que les traitements peuvent être différents d'un pays à l'autre ?

Discussion : C'est un vrai sujet car la stratégie thérapeutique relève de chaque pays. Tout type de raisonnement est acceptable, l'idée étant de voir ce qui existe déjà (médicament, chirurgie ... par exemple), d'être clair sur la performance attendue et de montrer que le bénéfice apporté est satisfaisant par rapport aux alternatives.

Qu'entend-on par « disponible » ? marqué CE ? commercialisé ?

Discussion : Par « alternative disponible », on entend tout traitement qui peut être utilisé dans l'UE et quel que soit le statut du produit. C'est l'état de l'art.

- **Question 8 – article 61 point 4 (Snitem)**

4. Dans le cas des dispositifs implantables et des dispositifs de classe III, des investigations cliniques sont conduites, sauf si:

- *le dispositif a été conçu en modifiant un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant,*
- *le fabricant a démontré que le dispositif modifié est équivalent au dispositif commercialisé, conformément à l'annexe XIV, section 3, et cette démonstration a été approuvée par l'organisme notifié, et*
- *l'évaluation clinique du dispositif commercialisé suffit à démontrer la conformité du dispositif modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performances.*

Dans ce cas, l'organisme notifié vérifie que le plan de SCAC est approprié et inclut des études après commercialisation pour démontrer la sécurité et les performances du dispositif. Par ailleurs, il n'y a pas lieu de conduire des investigations cliniques dans les cas visés au paragraphe 6.

Pour les implantables IIb, la nouveauté c'est qu'il faudra attendre l'évaluation de l'ON sur l'équivalence -> augmentation des délais de mises sur le marché.

Discussion : C'est exact, la démonstration de l'équivalence devra être approuvée par l'organisme notifié pour les dispositifs implantables de classe IIb. Cependant, la procédure pour l'évaluation de la conformité de ces dispositifs prévoit déjà que l'organisme notifié évalue la documentation technique pour chaque dispositif.

« A été conçu » : Parle-t-on de design change ou de manufacturing changes ?

Discussion : Toutes les modifications sont concernées.

- **Question 9 – article 61 point 5 (Snitem)**

5. Le fabricant d'un dispositif pour lequel il a été démontré qu'il est équivalent à un dispositif déjà commercialisé et non fabriqué par lui, peut également se fonder sur le paragraphe 4 pour ne pas conduire d'investigation clinique, pour autant que les conditions suivantes soient remplies en plus de ce qui est exigé audit paragraphe:

- *les deux fabricants ont conclu un contrat qui accorde explicitement au fabricant du second dispositif un accès total et permanent à la documentation technique, et*
- *l'évaluation clinique d'origine a été effectuée conformément aux exigences du présent règlement, et le fabricant du second dispositif en apporte la preuve manifeste à l'organisme notifié.*

Est-ce que ce point s'applique à l'ensemble des dispositifs ou uniquement aux dispositifs Implantables et de classe III ?

Discussion : L'article 61 points 4 et 5 mentionne une exception à l'obligation d'investigation clinique pour certains DM implantables et de classe III.

- **Question 10 – article 61 point 6a) (Snitem)**

6. *L'obligation de conduire des investigations cliniques en vertu du paragraphe 4 ne s'applique pas aux dispositifs implantables et aux dispositifs de classe III:*

a) *qui ont été légalement mis sur le marché ou mis en service conformément à la directive 90/385/CEE ou à la directive 93/42/CEE et pour lesquels l'évaluation clinique:*

– *est fondée sur des données cliniques suffisantes, et*

– *est conforme à la spécification commune par produit qui est applicable pour l'évaluation clinique de ce type de dispositif, lorsqu'il en existe une;*

Est-ce applicable aux produits mis sur le marché 93/42 mais qui changent de classe dans le MDR ?

Discussion : Le règlement n'a pas fait de distinction ; cette disposition est valable pour tous les dispositifs mis sur le marché conformément aux directives même s'ils changent de classe. Il n'y a pas d'obligation de conduire de nouveaux essais cliniques, néanmoins les données cliniques doivent être suffisantes. Les fabricants devront utiliser des données issues de leur surveillance après commercialisation.

Qu'est-ce que des données cliniques « suffisantes » ?

Discussion : Les données cliniques doivent avoir été évaluées par l'organisme notifié comme étant suffisantes au plan quantitatif et qualitatif ; la méthodologie doit également être correcte.

Pour appliquer ce point il faut avoir des CS.

Discussion : Non. L'évaluation clinique est conforme à la spécification commune uniquement quand elle existe.

- **Question 11 – article 61 point 8 (Snitem)**

9. *Dans le cas des produits n'ayant pas de destination médicale prévue énumérés à l'annexe XVI, l'obligation de démontrer l'existence d'un bénéfice clinique conformément au présent chapitre et aux annexes XIV et XV s'entend comme une obligation de démontrer la performance du dispositif. Les évaluations cliniques de ces produits sont fondées sur des données pertinentes concernant la sécurité, y compris des données issues de la surveillance après commercialisation, du SCAC, et, le cas échéant, d'investigations cliniques spécifiques. Des investigations cliniques sont conduites pour ces produits, sauf si la prise en compte des données cliniques existantes provenant d'un dispositif médical analogue est dûment justifiée.*

Si dispositif a finalité médicale et non médicale, possibilité d'utiliser les données médicales pour prouver performance ?

Discussion : Si un dispositif a une finalité médicale et une finalité non médicale, la plupart du temps les données médicales ne pourront démontrer que la sécurité, pas la performance, les indications étant différentes.

- **Question 12 – article 61 point 11 (Snitem)**

11. *L'évaluation clinique et la documentation y afférente sont actualisées tout au long du cycle de vie du dispositif concerné à l'aide des données cliniques obtenues par le fabricant à la suite de l'application de son plan de SCAC conformément à l'annexe XIV, partie B, et de son plan de surveillance après commercialisation visé à l'article 84.*

Quelle fréquence de mise à jour ?

Discussion : Pour les dispositifs de classe III et dispositifs implantables, la mise à jour est au moins annuelle. Pour les autres dispositifs, pas de fréquence imposée ; ce sera au cas par cas.

POINT 3 – Investigations cliniques (articles 62 à 80)

- **Question 13 – article 62 point 6 (Snitem)**

6. L'investigateur est une personne dont la profession donne le droit, dans l'État membre concerné, de jouer le rôle d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients. Toute autre personne participant à la conduite d'une investigation clinique a le niveau d'études, la formation ou l'expérience appropriés dans la discipline médicale concernée et pour ce qui est de la méthodologie de recherche clinique pour accomplir les tâches qui lui incombent.

Comment justifier ? CV avec la preuve qu'il a déjà participé à une investigation clinique suffit ?

Discussion : le règlement n'apporte pas de changement par rapport à la réglementation actuelle. En France, le CPP vérifie si l'investigateur a la compétence nécessaire.

- **Question 14 – article 62 point 7 (Snitem)**

7. Les installations dans lesquelles l'investigation clinique doit s'effectuer sont appropriées pour la conduite de l'investigation clinique et sont similaires à celles dans lesquelles le dispositif est destiné à être utilisé.

Cette mesure semble difficile à mettre en œuvre au regard du faible nombre d'investigations réalisées en ville actuellement et pose la question de la présence d'un investigateur pour des produits qui sont directement utilisés par l'utilisateur profane

Discussion : Pour les études réalisées en ville, le promoteur devra travailler la méthodologie de façon à expliquer, justifier et documenter le protocole.

- **Question 15 – article 63 point 1 (Snitem)**

1. Le consentement éclairé est écrit, daté et signé par la personne qui effectue l'entretien visé la maintenance visée au paragraphe 2, point c), et par le participant ou, si ce dernier n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, par son représentant légal après avoir été dûment informé conformément au paragraphe 2. Si le participant n'est pas en mesure d'écrire, son consentement peut être donné et documenté par d'autres moyens appropriés en présence d'au moins un témoin impartial. Dans ce cas, le témoin signe et date le document relatif au consentement éclairé. Le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant légal se voit remettre une copie du document ou autre moyen de documentation, selon le cas, par lequel il a donné son consentement éclairé. Le consentement éclairé est documenté. Le participant ou son représentant légal dispose d'un temps de réflexion approprié pour réfléchir à sa décision de participer à l'investigation clinique

Temps de réflexion approprié : quelle durée ? définie par qui ?

Discussion : La durée du temps de réflexion est proposée et justifiée par le promoteur en fonction de la recherche, de ses risques et contraintes. Le CPP, comité d'éthique, se prononcera sur la procédure.

- **Question 16 – article 63 point 4 (Snitem)**

4. Lors de la d'un entretien visé au paragraphe 2, point c), une attention particulière est apportée aux besoins d'information des groupes spécifiques de patients et des participants individuels, ainsi qu'aux méthodes employées pour transmettre les informations.

« Groupes spécifiques de patients » = populations vulnérables ? groupes définis dans le protocole ? Pourquoi avoir gardé « patients » alors que pour les produits annexe XVI ne sont pas des patients ?

Discussion : Il existe des dispositions particulières pour les populations vulnérables complétant l'article 63 relatif au consentement éclairé. Dans tous les cas, l'information doit être adaptée au type de patients concerné par la recherche. Un groupe spécifique de patients ou de participants peut être défini dans le protocole. Ce serait le cas par exemple pour une étude portant sur tout un service d'hospitalisation.

- **Question 17 – article 65 point b) (Snitem)**

b) les mineurs ont reçu, de la part des investigateurs ou de membres de l'équipe d'investigateurs formés ou rompus au travail avec des enfants, les informations visées à l'article 63, paragraphe 2, d'une façon adaptée à leur âge et à leur maturité mentale;

Comment fait-on chez le jeune enfant ?

Discussion : L'information est adaptée à l'âge des enfants et est donnée par des personnes spécialistes de l'enfance. Le CPP examinera ce point avec attention.

- **Question 18 – article 65 point i) (Snitem)**

i) si, au cours d'une investigation clinique, le mineur atteint l'âge auquel il est légalement habilité à donner son consentement éclairé tel qu'il est défini par le droit national, son consentement éclairé est obtenu avant que ce participant ne puisse poursuivre sa participation à l'investigation clinique

Doit signer un consentement éclairé le jour de son anniversaire => quel délai de réflexion,

Discussion : Le jeune majeur doit signer son consentement éclairé pour pouvoir poursuivre sa participation à l'étude clinique.

- **Question 19 – article 68 point 1 (Snitem)**

Par dérogation à l'article 62, paragraphe 4, point f), à l'article 64, paragraphe 1, points a) et b), et à l'article 65, points a) et b), le consentement éclairé pour participer à une investigation clinique peut être obtenu et des informations sur l'investigation clinique peuvent être communiquées après la décision d'inclure le participant dans l'investigation clinique à condition que cette décision soit prise au moment de la première intervention sur le participant, conformément au protocole de cette investigation clinique, et que toutes les conditions suivantes soient remplies:

Comment avoir consentement / justifier qu'il ne s'y est pas opposé après l'inclusion si la personne décède ? par exemple défibrillateur
Faut-il informer et obtenir consentement du représentant légal après si participant décède ?

Discussion : En ce qui concerne les investigations cliniques en situation d'urgence, si le participant décède au cours de l'étude, on n'aura pas obtenu son consentement. Il faudra néanmoins informer le représentant légal que le dispositif faisait l'objet d'une investigation clinique.

- **Question 20 – article 68 point f) (Snitem)**

f) l'investigation clinique comporte un risque minimal et impose une contrainte minimale pour le participant par rapport au traitement standard de l'affection dont il est atteint.

Comment quantifier le risque minimal ?

Discussion : Le promoteur discute et justifie le risque minimal en fonction des données disponibles.

- **Question 21 – article 70 point 3 (Snitem)**

3. Lorsque l'État membre concerné estime que l'investigation clinique pour laquelle une demande a été introduite ne relève pas du présent règlement ou que le dossier de demande est incomplet, il en informe le promoteur, qui dispose d'un délai maximal de dix jours pour formuler des observations ou compléter la demande via le système électronique visé à l'article 73. L'État membre concerné peut, le cas échéant, prolonger ce délai de vingt jours au maximum. 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.

Qu'est-ce qui n'entre pas dans le règlement ? Selon le type d'étude, par exemple étude d'aptitude à l'utilisation ? Étude non destinées à l'évaluation de la conformité ?

Discussion : N'entrent pas dans le champ du règlement,
- les investigations cliniques réalisées sur un produit qui n'est pas un dispositif au regard de l'article 2 point 1 ou
- les investigations qui ne répondent pas à la définition de l'investigation clinique telle que définie à l'article 2 point 45, à savoir une investigation impliquant un ou plusieurs participants destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif. On peut citer par exemple les investigations académiques ou les comparaisons stratégiques ; elles sont soumises à l'article 82 complétées par des dispositions nationales de chaque Etat.

- **Question 22 – article 71 point 2 (Snitem)**

2. Les États membres veillent à ce que l'évaluation soit menée conjointement par un nombre de personnes approprié possédant collectivement les qualifications et l'expérience nécessaires.

Qualification et expérience nécessaires par rapport à l'investigation ou au type de DM ? Si c'est type de DM, comment faire pour les DM innovants ?

Discussion : Ceci n'est pas nouveau et non spécifique aux DM.

- **Question 23 – article 72 point 5 (Snitem)...à confirmer et à compléter par la DI**

Les États membres inspectent, au niveau approprié, le ou les sites d'investigation afin de vérifier que l'investigation clinique est conduite dans le respect des exigences du présent règlement et du protocole d'investigation qui a été approuvé.

« au niveau approprié » peut être sur papier ou doivent tout inspecter ?
« sites d'investigation » = service ou centre ?

Discussion : « Au niveau approprié » pourrait viser des inspections de type documentaire à côté des déplacements sur site.

En France, il existe des programmes d'inspection des promoteurs et des sites d'investigation (déplacements des inspecteurs). Le choix du ou des sites inspectés se fait selon certains critères, par exemple le nombre de patients inclus. Le champ de l'inspection peut également être ciblé au cas par cas. Pour l'agence, la notion de « niveau approprié » recouvre notamment ces éléments. En théorie elle pourrait également viser les inspections documentaires versus les déplacements. Sur un plan réglementaire « au niveau approprié » permet donc une certaine latitude d'action.

- **Question 24 – article 73 (Afideo)**

Système électronique relatif aux investigations cliniques

Est-il prévu une phase pilote pour l'application de la base Eudamed ?

Discussion : Il y aura probablement une phase pilote, l'objectif est d'être prêt pour mai 2020.

- **Question 25 – article 74 point 1 (Snitem)**

1. Lorsqu'une investigation clinique doit être conduite afin d'approfondir l'évaluation d'un dispositif déjà muni du marquage CE, dans les limites de sa destination prévue en vertu de l'article 20, paragraphe 1, (ci-après dénommée "investigation SCAC") et lorsque l'investigation impliquerait de soumettre les participants à des procédures additionnelles à celles déjà menées dans des conditions normales d'utilisation du dispositif et que ces procédures supplémentaires sont invasives ou lourdes, le promoteur informe les États membres concernés au moins trente jours avant que l'investigation clinique ne commence, via le système électronique visé à l'article 73. Le promoteur y joint la documentation visée à l'annexe XV, chapitre II. L'article 62, paragraphe 4, points b) à k), et point m), les articles 75, 76 et 77, l'article 80, paragraphe 5, et les dispositions pertinentes de l'annexe XV s'appliquent aux investigations SCAC

Qui donne son avis sur le fait que les procédures supplémentaires sont invasives ou lourdes ?

Discussion : La notion de « procédures invasives ou lourdes » n'est pas définie par le règlement, ce qui peut engendrer des interprétations divergentes en fonction des pays. Il serait utile de préciser ce point au niveau européen. En cette absence, on se réfère aux éventuelles définitions nationales. Le promoteur informe les États membres qui ont 30 jours pour réagir. Conformément à l'article 62 paragraphe 4 b), le comité d'éthique (CPP en France) doit se prononcer et ne pas émettre un avis défavorable.

L'absence de cadre sur les observationnelles signifie-t-il qu'il n'y aura pas intervention des CPP au niveau local ?

Discussion : Une étude observationnelle correspondant à une investigation clinique réalisée sur un dispositif marqué CE, dans sa destination, afin d'approfondir la connaissance et l'évaluation de ce

dispositif, serait une investigation SCAC. L'article 74 point 1 précise que l'article 62, paragraphe 4, points b) à k), et point m) indiquant les conditions à remplir pour qu'une investigation clinique puisse être conduite, s'applique aux investigations SCAC. Aussi selon notre lecture, le comité d'éthique se prononce.

- **Question 26 – article 75 point 3 (Snitem)**

3. Le promoteur peut appliquer les modifications visées au paragraphe 1 au plus tôt trente-huit jours après la notification visée audit paragraphe, sauf si:

Rien n'est prévu pour que l'Etat membre pose des questions au promoteur... délais pour répondre ?
Suspension des délais ?

Discussion : L'Etat membre évalue toute modification substantielle conformément à la procédure prévue à l'article 71. Le délai d'évaluation est de 38 jours qui peut être prolongé de 7 jours supplémentaires en cas de consultation d'experts. Pour l'ANSM, tous les détails de la procédure ne sont pas repris dans ce paragraphe et l'Etat membre doit pouvoir poser des questions conformément au point 6 de l'article 70.

- **Question 27 – article 76 point 2 (Snitem)**

2. Avant de prendre les mesures visées au paragraphe 1, l'Etat membre concerné demande l'avis du promoteur ou de l'investigateur, ou des deux, sauf lorsqu'une action immédiate s'impose. Cet avis lui est transmis dans un délai de sept jours.

Pourquoi avis du promoteur et/ou de l'investigateur ? Et quel investigateur ?

Discussion : Avant de prendre une mesure corrective, une procédure contradictoire préalable doit avoir lieu. Dans ce cadre, l'Etat membre va prendre l'avis du promoteur ou l'avis du promoteur et de l'investigateur coordonnateur ou principal le cas échéant en fonction du problème.

- **Question 28 – article 77 point 7 (Snitem)**

7. Le résumé et le rapport sur l'investigation clinique visés au paragraphe 5 du présent article deviennent accessibles pour le public via le système électronique visé à l'article 73, au plus tard lorsque le dispositif est enregistré conformément à l'article 29 et avant qu'il soit mis sur le marché. En cas d'arrêt anticipé ou d'interruption temporaire, le résumé et le rapport deviennent accessibles pour le public immédiatement après leur transmission. Si le dispositif n'est pas enregistré conformément à l'article 29 dans un délai d'un an après que le résumé et le rapport ont été introduits dans le système électronique conformément au paragraphe 5 du présent article, ceux-ci deviennent accessibles pour le public à ce moment-là.

Pourquoi rendre accessible au public résumé et rapport quand il y a un arrêt temporaire ?

Discussion : Résumé et rapport deviennent accessibles au public dans un but de transparence.

- **Question 29 – article 79 (Snitem)**

Au plus tard le 27 mai 2026, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'expérience acquise dans le cadre de l'application de l'article 78 et, au besoin, propose de réexaminer l'article 78, paragraphe 14, et l'article 123, paragraphe 3, point h).

Peut-on pour une même investigation faire une procédure coordonnée pour certains Etats membres et des procédures normales pour d'autres ?

Discussion : Oui, cela est possible si certains Etats membres ne sont pas favorables à l'application de la procédure coordonnée. Pour appliquer la procédure coordonnée, le fabricant et les Etats membres doivent être volontaires. Elle ne sera d'application obligatoire pour les investigations cliniques multi-Etats qu'en mai 2027.

- **Question 30 – article 80 point 1c) (Snitem)**

1. *Le promoteur enregistre intégralement:*

c) *toute défectuosité d'un dispositif qui aurait pu déboucher sur un événement indésirable grave en l'absence de mesures appropriées ou d'une intervention, ou si les circonstances avaient été moins favorables*

Que signifie « ou si les circonstances avaient été moins favorables » ?

Discussion : Le fabricant enregistre toute défectuosité du dispositif qui si les circonstances avaient été moins favorables, aurait pu déboucher sur un événement indésirable grave. Pour l'agence cela signifie que la défectuosité n'a pas eu de conséquence en raison d'un fait particulier, d'un événement ou d'une intervention par exemple, une « circonstance moins favorable » pouvant couvrir différentes situations.

- **Question 31 – article 80 point 2a) (Snitem)**

2. *Le promoteur notifie sans tarder à tous les États membres dans lesquels une investigation clinique est en cours, via le système électronique visé à l'article 73:*

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

Que signifie « raisonnablement envisageable » ?

Discussion : Notre interprétation est « qu'on ne peut pas exclure ».

- **POINT 4 – Questions générales**

Question 32 (Afideo)

Est-il prévu une mise à jour réglementaire des délais d'évaluation pour les essais cliniques interventionnels, en particulier les différences entre les autorisations en fonctions des classes de dispositifs médicaux, et est-ce que le maintien des 60 jours vaut autorisation selon l'article R1123-38. Sachant qu'il existe normalement un délai de 45 jours pour les dispositifs autre que la classe I dans le nouveau règlement

Si ces délais d'autorisation sont modifiés, un délai d'évaluation des dossiers est-il disponible ?
Pourrait-il l'être ?

Discussion : Les délais d'évaluation seront ceux fixés par le règlement et non plus par le code de la santé publique.

- **Question 33 (Afideo)**

La juste séparation des exigences promoteurs et financeurs, est-elle clarifiable : un département d'essai clinique peut-il être suffisant.

Discussion : La réglementation n'impose pas que le promoteur soit distinct du financeur et permet que le promoteur ne soit pas le financeur mais celui qui est responsable de l'organisation du financement.

- **Question 34 (Afideo)**

Les dispositifs médicaux fournis pour un essai interventionnel doivent-ils de ce fait être spécialement conditionnés et étiquetés ? Doivent-ils être fournis, libérés et distribués par le promoteur ?

Discussion : Les dispositifs doivent être étiquetés conformément au chapitre 3 de l'annexe 1. Le point q) précise que la mention « exclusivement pour des investigations cliniques » doit apparaître.

- **Question 35 (Afideo)**

Est-il prévu une évaluation coordonnée en phase pilote.

Discussion : Oui

- **Question 36 (Afideo)**

Est-il prévu de clarifier le terme défaillance et le terme défectueux de l'article R1123-46, en particulier dans son lien avec un événement indésirable grave.

Discussion : La défectuosité d'un dispositif est définie à l'article 2 point 59 comme « tout défaut en matière d'identité, de qualité, de durabilité, de fiabilité, de sécurité ou de performances d'un dispositif faisant l'objet d'une investigation, y compris tout dysfonctionnement, toute erreur d'utilisation ou tout défaut dans les informations fournies par le fabricant ». Il y aura un toilettage du CSP.

POINT 5 – Annexe XIV relative à l'évaluation clinique et suivi clinique après commercialisation

– partie A

- **Question 37 (Snitem)**

1. *Pour planifier, effectuer en continu et documenter une évaluation clinique, les fabricants:*

« en continu » : à refaire entièrement régulièrement ? Ou une fois juste après la conception et toutes les autres seront en PMCF (SCAC) ?

Discussion : L'article 61 point 11 précise que l'évaluation clinique et la documentation y afférente sont actualisées tout au long du cycle de vie du dispositif concerné à l'aide des données cliniques

obtenues par le fabricant à la suite de l'application de son plan de SCAC (suivi clinique après commercialisation).

- **Question 38 (snitem)**

1. Pour planifier, effectuer en continu et documenter une évaluation clinique, les fabricants:
b) recense les données cliniques disponibles présentant un intérêt pour le dispositif et sa destination, ainsi que tout écart dans les preuves cliniques, grâce à une recherche systématique dans la littérature scientifique;

On ne cible pas les données cliniques « pertinentes » ?

Discussion : On recense toutes les données cliniques puis on retient celles qui sont pertinentes car présentant un intérêt.

- **Question 39 (Snitem)**

3. L'évaluation clinique peut reposer sur les données cliniques relatives à un dispositif pour lequel l'équivalence avec le dispositif en question peut être démontrée. Les caractéristiques techniques, biologiques et cliniques ci-après sont prises en considération pour démontrer l'équivalence:

On parle de « dispositif », qui est défini à l'article 2 : DM + accessoires + XVI => aussi dispositif non marqué CE en cours d'investigation ?

Discussion : Cela inclut les données cliniques de DM ayant fait l'objet d'investigations cliniques mais mis sur le marché après modification.

- **Question 40 (Snitem)**

sur le plan biologique: le dispositif emploie les mêmes matériaux ou substances en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels pour un même type ou une même durée de contact et des caractéristiques de libération des substances similaires, y compris les produits de dégradation et substances relargables,

Pas de définition de substance : aussi fin que REACH. S'agit-il du même type de substance ou du même fournisseur ?

Discussion : Cela dépend. Seul le fabricant peut répondre.

- **Question 41 (Snitem)**

sur le plan clinique: le dispositif est utilisé pour un même état clinique, ou une même destination, notamment sévérité et stade similaires de la maladie, en un même endroit du corps, auprès d'une population similaire, notamment pour ce qui est de l'âge, l'anatomie et la physiologie; a le même type d'utilisateur; a des performances critiques pertinentes similaires au regard de l'effet clinique escompté pour une destination donnée. Les caractéristiques énumérées au premier alinéa sont similaires au point qu'il n'y aurait pas de différence cliniquement significative en ce qui concerne la

sécurité et les performances cliniques du dispositif. Les questions d'équivalence s'appuient sur une justification scientifique appropriée. Il est démontré clairement que les fabricants ont un accès suffisant aux données relatives aux dispositifs qu'ils considèrent comme équivalents pour justifier leurs allégations d'équivalence

Quid de la destination pédiatrie où il n'y a pas eu d'études spécifiques ? Le problème se pose pour toutes les populations particulières : enfants et femmes enceintes.

Discussion : Le recours à l'équivalence est très restreint. Pour une destination pédiatrique, on ne pourra pas avoir recours à l'équivalence avec un dispositif non testé sur les enfants.

– partie B

• Question 42 (Snitem)

5. Le SCAC s'entend comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique visée à l'article 61 et à la partie A de la présente annexe et il s'inscrit dans le plan de surveillance après commercialisation établi par le fabricant. Dans le cadre du SCAC, le fabricant collecte et évalue de manière proactive les données cliniques résultant de l'utilisation chez ou sur les humains d'un dispositif qui porte le marquage CE et est mis sur le marché ou mis en service conformément à sa destination, comme prévu dans la procédure d'évaluation de la conformité correspondante, dans le but de confirmer la sécurité et les performances pendant toute la durée de vie prévue du dispositif, d'assurer le caractère constamment acceptable des risques identifiés et de détecter les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets

Le PMCF(SCAC) s'impose-t-il à tous les dispositifs ?

Discussion : Oui, le SCAC s'impose à tous les dispositifs quel que soit leur classe, sauf exception justifiée par le fabricant (par exemple une seringue). Le fabricant devra expliquer et en justifier la raison.

Il faut donc déterminer une durée de vie pour tous les produits ?

Discussion : Oui, le fabricant définit, documente et justifie une durée de vie pour tous ses dispositifs. Il tient compte de l'Etat de l'art.

• Question 43 (Snitem)

6.1. Le plan de SCAC précise les méthodes et les procédures à suivre pour collecter et évaluer de manière proactive des données cliniques dans le but:

- a) de confirmer la sécurité et les performances du dispositif pendant toute sa durée de vie prévue;*
- b) d'identifier les effets secondaires inconnus jusqu'alors et de surveiller ces effets et les contre-indications;*
- c) d'identifier et d'analyser les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets;*
- d) de garantir le caractère constamment acceptable du rapport bénéfice/risque visé à l'annexe I, sections 1 et 9; et*
- e) d'identifier toute mauvaise utilisation systématique ou toute utilisation hors destination éventuelle du dispositif en vue de vérifier l'adéquation de la destination.*

Quelle définition de la durée de vie ?

Discussion : La norme NF EN ISO 14971 définit le cycle de vie comme « toutes les phases de la vie d'un dispositif médical, depuis sa conception initiale jusqu'à sa mise hors service ou sa mise au rebut finales ». La durée de vie d'un dispositif est définie par son fabricant. Elle court pendant toute la durée de la mise sur le marché et se prolonge pendant toute la durée d'utilisation prévue par le fabricant.

POINT 6 – Annexe XV relative aux investigations cliniques

- **Question 44 (Snitem)**

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:

2.4. 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,

Pourquoi équivalents ou similaires, qu'est-ce qui différencie les deux ?

Discussion : L'équivalence est un concept très précis, restreint et défini au point 3 de l'annexe XIV dans le cadre de l'évaluation clinique pour la démonstration de la conformité d'un dispositif.

La similarité semble plus large ; elle couvre un même usage, une même indication, ou une même destination mais pas forcément une conception similaire.

- **Question 45 (Snitem)**

5. Le promoteur assure le suivi des participants.

Le promoteur, dans le cadre de la réglementation française actuelle, ce point n'est pas possible.

Discussion : Le promoteur n'a pas de contact avec les participants. Il doit organiser le suivi des participants et prendre les mesures nécessaires pour cela.

POINT 7 – Questions diverses

Aucune