

Direction de la communication et de l'information

Pôle information

Dossier suivi par Dany NGUYEN

## Comité d'Interface entre l'ANSM et les associations de patients et d'usagers du système de santé Réunion du 27 janvier 2017

### Participants :

<b>Représentants de l'ANSM</b>	
<b>Titulaires</b>	
Dominique MARTIN	Directeur général
Dany NGUYEN	Chargée de mission information, Direction de la communication et de l'information
Nicolas THEVENET	Directeur des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques
<b>Suppléants</b>	
Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL	Directrice générale adjointe chargée des opérations
Marie-Laure VEYRIES	Chargée d'information pharmacovigilance, Direction de la surveillance
<b>Représentants des associations de patients et d'usagers du système de santé</b>	
<b>Titulaires</b>	
Claude ALLARY	RENALOO
Emmanuelle BRUN-JAMBIN	Réseau DES France
Claude CHAUMEIL	Fédération Française des Diabétiques (FFD)
Christophe DUGUET	AFM Téléthon
Jean-Claude JAMOT	Génération Mouvement
Thomas SANNIE	Association française des hémophiles (AFH)
Catherine VERGELY	Union nationale des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou leucémie (UNAPECLE)
<b>Intervenant ponctuel</b>	
Alban DHANANI	Directeur Adjoint Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares
Valérie NADJARIAN	Référente essais cliniques, direction de l'évaluation
Rose-Marie TUNIER	Directrice de la communication et de l'information

## ORDRE DU JOUR

---

I. Introduction .....	2
II. Règlement européen Essais cliniques de médicaments : mise en place d'une phase pilote .....	3
III. La collaboration des associations avec l'ANSM dans le cadre des processus de décisions nationales ou européennes .....	4
IV. Objets connectés et dispositifs du domaine de la santé : problématiques et travaux sur la régulation.....	5

*La séance est ouverte à 14 heures, sous la présidence de Dominique MARTIN.*

### **I. Introduction**

---

Un temps d'échange porte sur l'Uvesterol suite au décès d'un nouveau-né fin 2016. Par mesure de précaution, le 6 janvier 2017, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a suspendu la commercialisation de l'Uvestérol D.

La spécialité Uvestérol VITAMINE A.D.E.C, dont l'usage est réservé à des situations pathologiques particulières pour lesquelles il n'existe pas d'alternative a, quant à elle, été réservée à l'usage hospitalier. Les concertations avec les associations de patients et les sociétés savantes concernées ont permis d'identifier une solution permettant à la fois le renforcement de la sécurité du produit et le maintien de l'accès aux patients pour lesquels le médicament est essentiel. En effet, chez certains enfants à partir de l'âge d'un mois présentant un syndrome de malabsorption (cholestase, insuffisance intestinale, insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose) l'accès en ambulatoire de l'Uvestérol VITAMINE A.D.E.C est nécessaire.

A une date ultérieure à la réunion, le 3 février 2017, en collaboration étroite avec les associations de patients, l'ANSM a élaboré, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) permettant de sécuriser son utilisation en dehors du milieu hospitalier.

Les associations remarquent le phénomène de crise médiatique sur certains sujets et les investigations et mesures prises par les autorités de santé *a posteriori*. Cela soulève deux types de question :

- l'identification des signaux, la temporalité entre l'analyse, les investigations et les décisions des autorités ;
- La circulation de l'information, dans un contexte d'accélération des réactions de différents acteurs par le biais des nouveaux modes de communication, et l'attente du public et des associations en matière de sécurité des produits.

Sur le premier point, l'objectif de chaque séance du Comité d'interface est d'exposer auprès des associations et d'échanger avec celles-ci sur le cadre réglementaire et les méthodes de travail de l'Agence en lien avec les autres autorités de santé aux niveaux européen et national, face aux différentes problématiques relatives à la sécurité des produits de santé.

Sur le deuxième point, le sujet de la collaboration et de l'information des associations de patients est précisé à l'ordre du jour de cette présente réunion.

## **II. Règlement européen Essais cliniques de médicaments : mise en place d'une phase pilote**

---

Afin de préparer la mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (Règlement UE n° 536/2014), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place une phase pilote, en lien avec des représentants des parties prenantes concernées : promoteurs académiques et industriels, comités de protection des personnes (CPP). L'entrée en application, initialement prévue en mai 2016, ne sera effective qu'avec la mise à disposition du portail européen unique (d'après les informations disponibles à ce jour : 2<sup>e</sup> semestre 2018).

Sur la période d'un an, 112 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été reçues dans le cadre de la phase pilote sur les 897 demandes reçues par l'ANSM (soit 12,5 % des demandes).

Cela représente une augmentation de plus du double des dossiers par rapport à ceux reçus sur la période des 6 premiers mois (51 dossiers déposés dans le cadre de la phase pilote sur les 6 premiers mois soit 11 % des demandes reçues par l'ANSM).

Essais cliniques dont l'instruction est terminée au 30 septembre 2016 (demandes pour lesquelles une notification a été rendue) : 89 demandes d'autorisation d'essais cliniques sont clôturées sur les 112 reçues dans le cadre de la phase pilote.

Sur les 89 demandes, 73 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP concerné. Le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai est de 64,3 jours.

Les délais ont globalement été respectés à chaque étape du processus (recevabilité, envoi des questions, notification finale). Une décision a été rendue dans la majorité des cas dans le délai imposé par la réglementation actuelle en vigueur.

Au regard du bilan à un an, et au vu des modifications législatives et réglementaires récentes, des modifications organisationnelles dans le cadre de l'extension de la Phase pilote à l'ensemble des CPP sont décrites dans une nouvelle version du guide d'information pour les demandeurs mise en ligne sur le site de l'ANSM.

La mobilisation de toutes les parties prenantes se poursuivra dans le cadre de la mise en place des nouvelles modalités d'instruction intégrant les modifications législatives et réglementaires récentes et à venir dans un souci de maintenir et de stabiliser le processus organisationnel français d'ici la mise en application du règlement européen.

Les questions posées par les associations et réponses de l'ANSM :

- Comment s'explique ce délai de 64,5 jours par rapport aux 60 prévus ?

Une grande majorité des essais déposés dans le cadre de la phase pilote concernent le domaine de l'oncologie (Ceci est également vrai pour les dossiers déposés dans le cadre de la procédure nationale « classique »). Ceci peut expliquer un allongement du délai de traitement des dossiers.

- Accès à l'information présente sur le portail européen et langue utilisée

Le portail européen a notamment pour objectif de permettre une plus grande transparence au public des informations relatives aux essais.

Concernant le format et la langue de la décision unique rendue : le format de la décision est en cours de discussion mais la décision devrait être rédigée en langue nationale.

- Information relative aux effets indésirables graves (EIG) survenant lors d'un essai clinique

Les associations soulèvent la difficulté d'accès à l'information relative aux EIG survenant lors d'essais cliniques. Les limites de l'exercice tiennent notamment du nombre d'événements indésirables dans ce cadre (en France, plusieurs dizaines de milliers d'incidents par an). Il est convenu de consacrer une discussion sur les effets indésirables graves lors d'une prochaine séance de ce comité d'interface : le processus de recueil et traitement des données et la diffusion de l'information.

*Pour plus d'information :*

- *présentation sur le règlement européen des essais cliniques en annexe 1*

- *compte rendu de la séance du 7 décembre 2015 du Comité d'interface entre l'ANSM et les associations qui présentait la phase pilote (p.4 et 5) sur le site Internet de l'ANSM :*

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4035a34d3fc63500e9801bd964ab2194.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4035a34d3fc63500e9801bd964ab2194.pdf)

- *Point d'information du 25 janvier 2017: « Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à 1 an de la phase pilote »*

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-1-an-de-la-phase-pilote-Point-d-information>

### **III. La collaboration des associations avec l'ANSM dans le cadre des processus de décisions nationales ou européennes**

---

Lors de précédentes réunions du Comité d'interface entre l'ANSM et les associations de patients, il a été reconnu que l'Agence avait effectivement renforcé durant ces dernières années ses relations avec les associations de patients. Cependant, les occasions de collaboration entre l'ANSM et les associations devraient être plus fréquentes et avoir lieu plus en amont des décisions de l'Agence ; il s'agit d'un axe d'amélioration. L'objectif de la discussion de cette présente séance était de convenir de modalités d'interaction, en discutant à partir de l'expérience récente.

L'ANSM a cité trois exemples de dossiers de la direction de l'ANSM en charge des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares :

- l'arrêt de commercialisation de la spécialité Extencilline (benzathine benzylpénicilline) ;
- les recommandations temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités Truvada et Stelara ;
- l'accès précoce et prérequis de la phagothérapie.

La situation relative à l'arrêt de commercialisation d'Extencilline était préoccupante car il s'agit d'un antibiotique de référence dans le traitement de la syphilis et dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu ; il n'existe pas d'alternatives similaires disponibles (pas de génériques). De nouvelles AMM pour la molécule ont pu être par la suite octroyées avec, toutefois, un long délai pour la commercialisation effective de médicaments. Une solution provisoire a consisté en l'importation d'un produit similaire, avec des problématiques liées à une différence de forme galénique et de dose.

Durant deux ans, les échanges réguliers avec les associations de patients ont permis d'informer les associations de patients sur l'avancée de l'instruction des nouvelles AMM à chaque étape de façon transparente. En outre, les associations ont contribué à la recherche de solutions pour accélérer la mise à disposition des nouveaux produits. Les projets de communication respectifs ont pu être partagés, ce qui a favorisé une cohérence des messages au bénéfice des patients concernés.

Truvada est une association de 2 molécules antivirales (emtricitabine et ténofovir) qui ont une action spécifique sur le VIH. En Janvier 2013, a eu lieu une saisine de l'ANSM par l'association AIDES pour instruire une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans la Prophylaxie Pré-exposition au VIH (PrEP). Afin d'instruire cette demande de RTU, l'ANSM a mis en place un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) multidisciplinaire et les représentants associatifs (au nombre de 6) ont été auditionnés dans ce cadre (en séance et/ou en amont avec restitution en séance) sur les points suivants :

- Niveau de connaissance (Enquêtes réalisées par les associations auprès de leurs adhérents),
- Situations de besoin, populations concernées ;
- Bilan sur l'utilisation hors AMM ;
- Outils d'information et de communication qui seraient mis en place.

Après accord sur la RTU, des échanges avec les associations de patients ont été poursuivis afin de soutenir l'accompagnement de la mesure par les associations et le relais de l'information, puis de recueillir les témoignages d'éventuelles difficultés rencontrées sur le terrain.

Les bactériophages sont des virus naturels qui n'attaquent que les bactéries pour se multiplier. Ils sont spécifiques d'une bactérie. La phagothérapie consiste en une utilisation des bactériophages dans le but de traiter des infections bactériennes. L'utilisation des bactériophages fait l'objet d'un regain d'intérêt en raison de l'augmentation croissante de l'antibiorésistance dans un contexte de raréfaction de mises à disposition de nouveaux antibiotiques. Des associations de patients, des professionnels de santé demandent la possibilité de pouvoir utiliser des bactériophages, en particulier dans des situations d'impasse thérapeutique, dans un cadre réglementaire défini. En janvier 2016, l'ANSM a créé un CSST dédié à ce sujet. En séance, des associations de patients ont été auditionnées sur les points suivants :

- Identification des situations de besoin ;
- Modalités de mise à disposition ;
- Problématiques soulevées par le nomadisme médical ;
- Aspects réglementaires.

Des propositions destinées à favoriser la mise à disposition précoce des produits ont été émises.

Les associations du Comité d'interface considèrent que ce type de collaboration devrait se généraliser dans les activités de l'ANSM. Il est convenu de mettre en place prochainement un sous-groupe de travail portant sur la collaboration entre l'ANSM et les associations de patients émanant de ce présent Comité d'interface.

#### **IV. Objets connectés et dispositifs du domaine de la santé : problématiques et travaux sur la régulation**

---

Les logiciels et les applications mobiles dans le domaine de la santé connaissent actuellement un essor important. Leurs utilisations se multiplient et ces produits peuvent être très variés. Seuls certains de ces logiciels sont des dispositifs médicaux (DM) ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM DIV) car ils ont une finalité médicale.

Ils doivent, de ce fait, être marqués CE comme tous les DM et DM DIV. Le marquage CE atteste de leur conformité à la réglementation. Ils entrent alors dans le champ de surveillance de l'ANSM.

L'utilisation des logiciels comme support dans les services de soins augmente, tout comme les applications santé à destination du grand public. En outre, de nouveaux secteurs d'application apparaissent, comme la télémédecine. Les outils utilisés sont parfois appelés « objets connectés » en santé.

Les risques liés à ces dispositifs, en établissement de soins peuvent être :

- Erreur de prescription liée aux logiciels d'aide à la prescription (LAP) de médicaments
- Risque de perte de données en masse, perte de confiance des utilisateurs, procédures dégradées occasionnant un surcroît de travail.

Les risques en santé pour le grand public peuvent être :

- Détournement d'usage (par exemple, cardiofréquence-mètre pour le fitness)
- ceux liés aux limites de l'auto diagnostic (par exemple, une application donne une évaluation de risque de mélanome) et la perte de chance ;
- ceux liés aux éventuels défauts de sécurité des données personnelles.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de DM et de DMDIV. Entrent aussi dans son champ de compétence les logiciels de gestion des laboratoires de biologie (Art L5311-1-18° du CSP) et les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation de médicaments (Art L5311-1-20° du CSP)

La Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques (DMDPT) de l'ANSM est en charge de l'interprétation réglementaire (qualification/classification), la surveillance du marché, la vigilance.

Les actions menées par l'ANSM sur les logiciels médicaux sont la surveillance, le développement réglementaire et l'information des professionnels et du public. En matière d'information, par exemple, une Journée « innovation ANSM » était consacrée à ce thème en novembre 2014. Des pages dédiées aux logiciels avec des documents de questions/réponses figurent sur le site Internet de l'ANSM. La surveillance consiste à traiter les signaux de vigilances et à surveiller le marché (application mobile, DM connectés). L'ANSM participe aux travaux européens et internationaux sur les logiciels dispositifs médicaux.

Les critères de base de la qualification d'un logiciel en tant que dispositif médical (DM) ou dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) sont les suivants :

- L'usage prévu par le fabricant doit être à finalité médicale au sens des directives 93/42/CEE et 98/79/CE : traitement, diagnostic... et doit répondre à la définition du DM ou du DMDIV
- Pour un logiciel doté de plusieurs fonctions : seuls les modules avec des fonctionnalités à finalité médicale ont le statut de DM ou DMDIV
- Les règles sont les mêmes pour les applications mobiles et les objets connectés.

Tous les logiciels utilisés dans un établissement de santé n'ont pas le statut de DM ou DMDIV. Les finalités d'entraînements, de prescription d'exercices physiques ne sont pas des finalités médicales. La prévention d'un facteur de risque n'est pas la prévention d'une maladie. Le risque lié à l'utilisation d'un logiciel n'est pas un critère de qualification

En outre, le fabricant doit apporter notamment la démonstration des exigences essentielles. A l'instar des DM ou DMDIV conventionnels, celle-ci est intégrée à la documentation technique. Le fonctionnement doit avoir été testé. Une évaluation clinique par le biais d'un essai clinique peut être nécessaire.

*Pour plus d'information, voir :*

- *présentation en annexe 2*

- *Site Internet de l'ANSM la rubrique « Logiciels et applications mobiles en santé » : [http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Logiciels-et-applications-mobiles-en-sante/\(offset\)/1#paragraph\\_78803](http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Logiciels-et-applications-mobiles-en-sante/(offset)/1#paragraph_78803)*

*L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 17 heures.*

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Règlement européen Essais cliniques de médicaments : mise en place d'une phase pilote

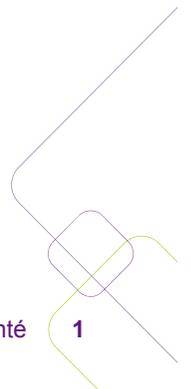
**Valerie Nadjarian – référent essais cliniques**  
**Direction de l'Evaluation - ANSM**  
**Présentation du 27 janvier 2017**  
**Comite interface Associations de patients**



**1. Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE**

**2. Mise en place d'une Phase pilote simulant le Règlement européen EC médicament**

**3. Perspectives**



# **1. Règlement relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE**



# Contexte réglementaire

- ◆ **Directive 2001/20/CE** du Parlement et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
  - Applicable en **France depuis août 2006**
  - **Très critiquée** par les industriels et les académiques
  - **Problème d'homogénéité** dans son application par les EM.
- ◆ **Proposition de règlement** élaborée par la Commission Européenne
  - Soumise le 17 juillet 2012 au Conseil de l'UE et au Parlement européen
- ◆ Publication au Journal Officiel de l'UE : **27 mai 2014**
- ⇒ **ce règlement s'appliquera dès la mise à disposition du portail européen** (pas de transposition nécessaire)
  
- ◆ Contenu du règlement EC
  - Concerne tous les essais médicament avec **au moins 1 site en Europe**
  - **1 Portail unique**
  - Possibilité de **Co promotion** pour un même EC
  - **Second tour** : Possibilité pour le promoteur **d'ajouter des EM** après la procédure initiale



# Modifications

- ◆ **3 catégories d'essais** (Approche fondée sur le risque)
  - Essai à faible intervention
  - Essai « non à faible intervention »
  - Essai de médicament de thérapie innovante (MTI)
  
- ◆ **Périmètre d'évaluation**
  - **2 phases d'évaluation** portant sur les aspects :
    - ❖ **scientifiques** (partie I) : **Evaluation coordonnée** entre tous les EM concernés
    - ❖ **éthiques** (partie II) : **Evaluation par chaque EM**
  - **1 Décision nationale d'autorisation unique** / Etat Membre intégrant les conclusions de l'évaluation de la partie I + II

# Demandes initiales d'autorisation EC: 60 j

	part I (scientifique = ANSM)	part II (éthique = CPP)
Validation ( <i>art 5</i> )	<b>10 j</b> max Si non recevable = à réception des compléments : 5 j	10 j max Si non recevable = à réception des compléments : 5 j
Evaluation - initiale - coordination - consolidation	( <i>Art 6</i> ) <b>45 j</b> *repartis comme suit 26j 12j 7j  <i>* si MTI possibilité de 50 j suppl</i>	( <i>Art 7</i> ) 45 j
Si demande d'information - prolongation instruction - délai réponse promoteur - évaluation	( <i>Art 6</i> ) <b>31 j max</b> repartis comme suit 12 j 19 j (12j eval / 7j coord)	( <i>Art 7</i> ) 31 j max repartis comme suit 12 j 19 j (12j éval + 7j coord)
Notification ( <i>art 8</i> )	Décision unique (intégrant avis part I + part II) <b>5 j</b> Autorisation tacite	
<b>TOTAL</b>	<b>60 j</b> - Si question 91 j <b>si MTI 110 j</b> –Si question 141 j	60 j - Si question 91 j

Délais réglementaires actuels pour les essais médicaments : **60 j calendaires sans clock stop**  
(incluant la recevabilité, l'envoi de questions le cas échéant et l'envoi de la décision)

# Demands d'autorisation de Modification substantielle EC : 49 j

	Part I +/- part II ou Part II
Validation ( <i>art 17-20-21</i> )	<b>6 j</b> max Si non recevable = à réception des compléments : 5 j
Evaluation ( <i>art 18-20-21-22</i> ) - initiale - coordination - consolidation	<b>38 j*</b> repartis comme suit 19 j 12 j 7 j  <i>* Si MTI (art 18) possibilité de 50 j supplémentaires (part I)</i>
Si demande d'information - prolongation instruction - délai réponse promoteur - évaluation	( <i>art 18-20-22</i> ) <b>31 j max</b> repartis comme suit 12 j 19 j (12j éval + 7j coord)
Notification ( <i>art 19-23</i> )	Décision unique (intégrant avis part I +/- part II) <b>5 j</b> <i>Autorisation tacite</i>
TOTAL	<b>49 j - Si question 80 j</b> <b>si MTI 99 j – Si question 130 j</b>

Délais réglementaires actuels pour les essais médicaments : **35 j calendaires sans clock stop +/- 10 j** (incluant la recevabilité, l'envoi de questions le cas échéant et l'envoi de la décision)

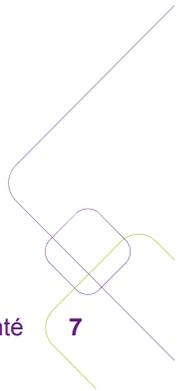


## Points positifs

- ◆ **Harmonisation** des évaluations et des pratiques entre les EM
- ◆ **Proportionnalité des exigences réglementaires en fonction du risque**
- ◆ Simplification des démarches : **Portail unique**

 **Diminution des coûts**

 **Attractivité de l'Europe renforcée**



## **2. Mise en place d'une Phase pilote simulant le Règlement européen EC médicament**

# Pourquoi une phase pilote ?



## Pourquoi une phase pilote ?

- ◆ Etre prêt à la mise en application du règlement européen
- ◆ Simuler la future organisation imposée par le règlement tout en respectant la réglementation actuelle
  - *Législation française compatible avec le règlement*

Les décisions rendues par l'ANSM et le CPP dans le cadre de la phase pilote sont réglementairement valides

# Un projet collectif piloté par l'ANSM

## ◆ Participants / Gouvernance :

- Implication des parties prenantes dans un comité « pilote » dès avril 2014 : ANSM, CPP, promoteurs académiques et industriels, DGS
- Réunions tous les 2 mois depuis avril 2014
- Volonté collective

## ◆ Calendrier :

- 29 juin 2015 : réunion publique de présentation
- 28 septembre 2015 : démarrage !

1<sup>ère</sup> phase pilote en Europe



## Démarche suivie

- ◆ **Objectif** : se préparer à la mise en application du règlement européen EC médicament tout en appliquant la réglementation actuelle (*60 j max sans clock stop et avec possibilité de question le cas échéant*)
  
- ◆ **Méthode**
  - Identifier les différentes étapes d'évaluation des demandes d'autorisation des essais cliniques
  - Définir pour chaque étape l'articulation entre l'autorité compétente (ANSM) et le comité d'éthique (CPP) et les délais (jalons calendaires)
    - ❖ *Tout en tenant compte de la réglementation actuellement en vigueur (délais de 60j)*

# Conditions fixées ?

# Conditions actuelles

1/2

## ◆ Quels essais ?

- Demandes d'autorisation initiales
- Essais médicaments, toutes phases

## ◆ Quelles conditions?

- Dépôt auprès d'un CPP
- Dépôt le même jour auprès de l'ANSM et du CPP (J0)
- Voie électronique sécurisée (Eudralink)

## ◆ Quel dossier ?

- Format parties I et II défini et conforme au règlement
- Identification spécifique de chaque document

## ◆ Quel fonctionnement ?

- Evaluation en parallèle par l'ANSM et le CPP avec échanges réguliers entre l'ANSM et le CPP

## ◆ Quelle notification ?

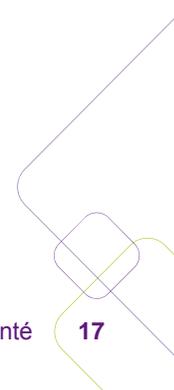
- Unique : décision ANSM et avis CPP
- Envoyée au promoteur par l'ANSM

# Dépôt du dossier

# ▶ Dépôt de la demande

- ◆ Le dépôt du dossier doit être fait en parallèle le même jour

ANSM	CPP
Création d'une boîte mail dédiée à ce type de dossier <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a>	Envoi par mail directement auprès du CPP concerné





# Format du dossier

- ◆ Formatage de l'objet du mail
- ◆ Format du dossier ANSM / CPP bien défini
  - conformément à ce qui est prévu par le règlement européen
  - proche du format actuel
- ◆ Il est **impératif** que
  - chacune des pièces du dossier apparaisse dans des fichiers et des sous-fichiers distincts
  - harmonisation dans le nommage des fichiers
    - ❖ Pour le dossier déposé auprès de l'ANSM
    - ❖ Pour le dossier déposé auprès du CPP

**Constitue un point de non recevabilité**

# Format et Contenu du dossier – Point d'alerte

- ◆ Il est fortement recommandé d'utiliser le modèle de « courrier de demande d'AEC» disponible sur le site internet de l'ANSM

ANSM	CPP
Préciser si c'est un essai « à faible niveau d'intervention » + transmettre une justification détaillée  <b>NEW</b>	Fournir un descriptif financier de l'étude (document type)  <b>NEW</b>
Ce point n'interviendra pas dans les critères de recevabilité de la demande	

# Conclusion : le dépôt du dossier

Promoteur	ANSM	CPP
<ul style="list-style-type: none"><li>à l'ANSM <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a> en précisant le CPP concerné</li><li>au CPP concerné : par mail</li></ul>	<p>Boîte mail <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a> ⇒</p> <p>Transfert à la DP concernée + copie CPP concerné</p>	Boite mail du CPP concerné



# Recevabilité du dossier



# Recevabilité

- ◆ le J0 = date de réception du dossier arrivé par mail auprès des deux instances (ANSM et CPP)
- ◆ la **complétude** du dossier sera vérifiée par chaque instance pour sa partie respective
- ◆ dans les 7 jours à compter de la réception par mail
  
- ◆ Si le dossier, déposé le même jour, est considéré comme **non recevable auprès de 1 des 2 instances** (ANSM et/ou CPP) :
  - Contact tel/mail dans les 3 j pour compléter le dossier rapidement pour une recevabilité à J7
  - Sinon :
    - ❖ courrier non recevabilité adressé à J7
    - ❖ proposition de retrait de la demande auprès des 2 instances
    - ❖ puis nouveau dépôt le même jour auprès de celles-ci

## Conclusion : la validation

ANSM	CPP
<p>Ce courrier sera adressé <b>par mail</b>, par la DP concernée :</p> <p>au promoteur + copie au CPP concerné + copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a></p>	<p>Ce courrier sera adressé <b>par mail</b>, par le CPP concerné :</p> <p>au promoteur + copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a></p>

# Evaluation du dossier



# Pendant l'évaluation

## En cas de questions :

ANSM	CPP
Mention du délai de réponse (J45)	Rajouter un délai de réponse au promoteur dans le courrier de questions <b>NEW</b>
	Avec le règlement européen en cas de non réponse dans le délai fixé de 12 j, la demande est réputée caduque

Réponses du promoteur aux demandes de l'ANSM et du CPP doivent être adressées respectivement à l'ANSM et au CPP dans les délais fixés

## Conclusion : évaluation / envoi de question

ANSM	CPP
<p>Ce courrier sera adressé <b>par mail</b>, par la DP concernée :</p> <p>au promoteur + copie au CPP concerné + copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a></p>	<p>Ce courrier sera adressé <b>par mail</b>, par le CPP concerné :</p> <p>au promoteur</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ copie DP concernée [*]</li><li>▪ copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a></li></ul> <p>[*] la personne en charge du suivi du dossier dans la direction Produits concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (☎ ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (par exemple l'accusé de réception).</p>

## Conclusion : notification

ANSM	CPP
<p><b>L'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP concerné.</b></p> <p>Cette notification sera adressée <b>par mail</b> par la DP concernée :</p> <p>au promoteur</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ copie au CPP concerné</li><li>▪ copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a></li></ul>	<p>Le CPP concerné adresse son avis sur la demande d'AEC <b>1 à 2 jours avant la date jalon</b> de notification <b>par mail</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ à la DP concernée (*)</li><li>▪ copie <a href="mailto:phasepilote.reglement@ansm.sante.fr">phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</a></li></ul> <p>* la personne en charge du suivi du dossier dans la DP concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (☎ ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (e.g. l'accusé de réception)</p>



# Calendrier du processus

# Les délais d'instruction proposés

## Points d'échanges ANSM et CPP à chaque étape

### Sans question de l'ANSM ni du CPP

- J0 : réception du dossier
- **J7 : recevabilité**
- **J33 : fin d'évaluation**
- **J 36 : notification**

### Avec questions de l'ANSM et/ou du CPP

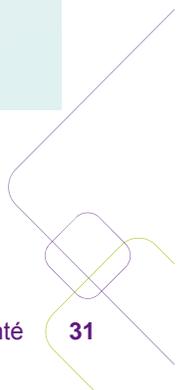
- J0 : réception du dossier
- **J7 : recevabilité**
- **J33 : envoi des questions**
- J45 : réponse du promoteur
- J57 : fin d'évaluation
- **J60 : notification**

# Point d'alerte



## Point d'alerte

- ◆ Les dates jalons ont été fixées **volontairement** dans le cadre de cette phase pilote pour simuler les futurs délais contraints d'instruction des demandes prévues par le règlement européen
- ◆ La phase pilote étant une procédure **expérimentale** fondée sur le **volontariat** des promoteurs, les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables.
- ◆ Toutefois, l'ensemble des parties prenantes s'efforcera de respecter scrupuleusement les délais indiqués ci-dessus et la notification de la **décision finale sera conforme à la réglementation actuelle en vigueur** (c'est-à-dire en 60 jours maximum).





# Bilan de la phase pilote

# La phase pilote : bilan à 6 mois (du 28/09/15 au 28/03/16)

→ 51 dossiers soumis au 28 mars 2016

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
18	33	15	13	17	6	19	32

→ 26 demandes d'autorisation d'essais cliniques clôturées

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
11	15	8	7	7	4	12	14

Sur les 26 demandes, 21 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP concerné.

Le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai est de 57,4 jours.

# La phase pilote : *bilan à 1 an* (du 28/09/15 au 30/09/16) versus 6 mois

→ 112 (vs 52) dossiers soumis au 30 septembre 2016

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
18	33	15	13	17	6	19	32
50	62	24	28	53	7	52	60

→ 89 (vs 26) demandes d'autorisation d'essais cliniques clôturées

Type de promoteurs		Type d'essais				Etudes impliquant des centres de recherches	
Académiques	Industriels	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	nationaux	internationaux
11	15	8	7	7	4	12	14
89	50	18	22	42	7	39	50

Sur les 89 demandes, 73 ont abouti à une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP concerné.

Le délai moyen de notification finale pour la mise en place de l'essai est de **64,3 jours**.

# Conclusion : des avancées positives !

- ◆ **Adhésion collective** avec renforcement des relations et amélioration des échanges entre les promoteurs, les CPP et l'ANSM
  - ◆ **Forte participation** des promoteurs (académiques et industriels)
    - Meilleure visibilité de l'avancée de l'instruction du dossier avec la mise à disposition d'un seul calendrier d'instruction des demandes
    - Facilitation des démarches avec un envoi du dossier complet le même jour et la réception d'une notification unique
  - ◆ **Forte mobilisation** des CPP volontaires et de l'ANSM
    - Bonne préparation aux futures contraintes calendaires d'évaluation
    - Harmonisation des pratiques de gestion et d'instruction des essais cliniques
- *Mobilisation à poursuivre*



# Quels sont les documents mis à disposition?



# Liens utiles

- ◆ [http://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/\(offset\)/6#paragraphe\\_78007](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Phase-pilote-application-du-Reglement-UE-N-536-2014-du-Parlement-europeen/(offset)/6#paragraphe_78007)

## Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la Phase pilote de l'ANSM et au CPP

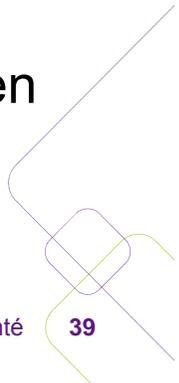
- [Guide pratique d'information pour les demandeurs \(18/01/2017\) \(333 ko\)](#)
- [Practical Information Guide for Applicants : Clinical Drug Trials submitted within the Pilot Phase to ANSM \(French National Agency for Medicines and Health Products Safety\) and the CPP \(French Ethics Committee\) \(18/01/2017\) \(320 ko\)](#)
- [Formulaire - Courrier de demande d'autorisation d'essai clinique - Phase pilote \(28/09/2015\) \(338 ko\)](#)

# 3. Perspectives

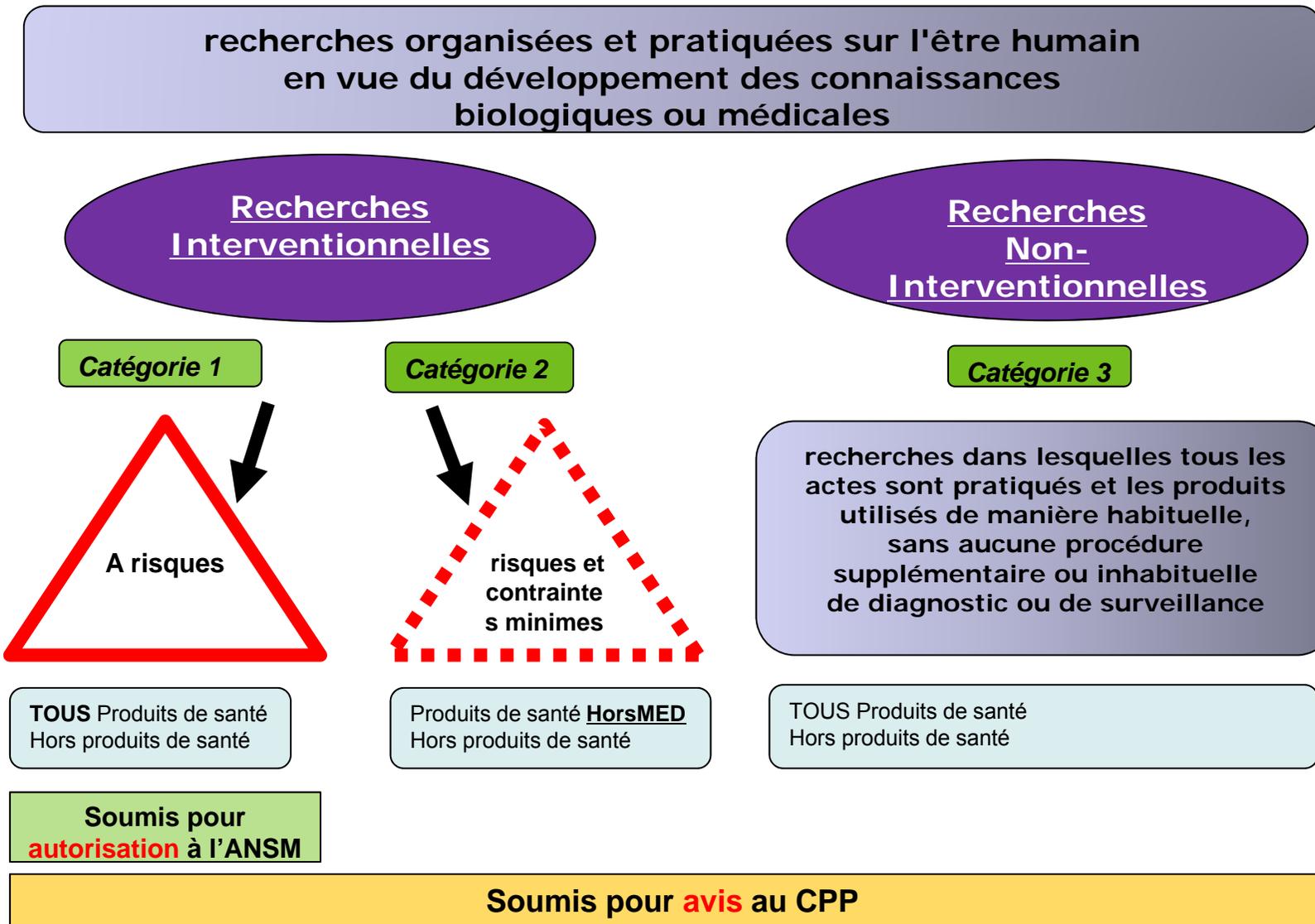


## Depuis le 18 novembre 2016

- ◆ Entrée en vigueur de la loi n ° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n ° 2016-800 du 16 juin 2016 et de son décret d'application n ° 2016-1537 du 16/11/ 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine (J.O 17/11/2016)
  - CPP : sont désignés par tirage au sort (compétence territoriale)
  - Création d'une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
  - Evaluation de la méthodologie des essais transféré à l'ANSM
    - ❖ Pour les essais de catégorie 1 portant sur les produits de santé (pour les essais médicament : se fera avec la mise en application du règlement européen – fin 2018)



# La recherche sur la personne humaine en France



# La recherche sur la personne humaine en France

recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales

Recherches Interventionnelles

Recherches Non-Interventionnelles

Catégorie 1

Catégorie 2

Catégorie 3

A risques

risques et contraintes minimales

recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance

Evaluation  
METHODO

PDT SANTE => ANSM  
(sauf medict)

PDT SANTE Hors MED  
=> CPP

PDT SANTE => CPP

MEDICT => CPP jsq à  
application RE (oct 18)

HPS => CPP

HPS => CPP

Hors produits de santé => CPP

# Perspectives

## ◆ À court terme

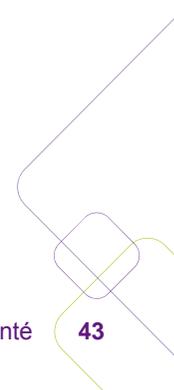
- Elargissement de la Phase pilote à tous les CPP (fin janvier 2017)

## ◆ A long terme

- 1 seul contact pour l'ANSM/les promoteurs et les CPP = secrétariat de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine
- Se rapprocher au maximum des conditions de fonctionnement du Portail EU



**Merci de votre attention**



### **Avertissement**

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

### **Warning**

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

# Objets connectés et dispositifs médicaux

Comité d'interface entre l'ANSM et les  
associations de patients

**27 janvier 2017**

**Nicolas THEVENET – Directeur**  
Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques



# Éléments de contexte (1)

## ❖ Croissance importante du numérique dans le monde de la santé

- ❖ ↗ de la puissance des systèmes
- ❖ ↘ de la taille et du prix
- ❖ ↗ de la mise en réseau, de l'accessibilité
  - ❖ ↪ Diffusion rapide des moyens (professionnels et GP)
  - ❖ ↪ Apparition des technologies nomades

## ❖ Quelques conséquences

- ❖ ↗ ↗ de l'utilisation des logiciels comme support dans les services de soins
- ❖ De nouveaux secteurs d'application comme la télémédecine
  - ❖ HAD, dépendance
- ❖ Apparitions d'applications santé à destination du grand public.
  - ❖ Apps Stores
  - ❖ Objets connectés



## Éléments de contexte (2)

### ❖ Les risques en santé

#### ❖ En établissement de soins

- ❖ Erreur de prescription liée aux logiciels d'aide à la prescription (LAP) de médicaments
- ❖ Risque de perte de données en masse

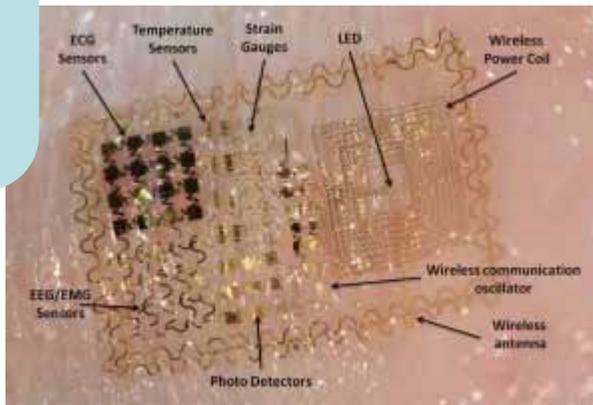
⇒ **Perte de confiance des utilisateurs entraînant des procédures dégradées occasionnant un surcroît de travail**

#### ❖ Pour le grand public

- ❖ Détournement d'usage (cardiofréquence-mètre pour le fitness)
- ❖ Auto diagnostic (application Mélanoma )
  - ❖ Risque de perte de chance
- ❖ Sécurité des données personnelles

# Le champ des objets connectés... une imagination sans limites

MC10 Biostamp  
Patch  
biométrique



MyVap  
Module de suivi d'utilisation  
pour cigarette



Hexaskin (Fr)  
Tshirt connecté  
(freq card/resp)

BELLABEAT  
Suivi de grossesse connecté  
(écoute rythme cardiaque)





# Les logiciels médicaux à l'ANSM

- ❖ **L'ANSM est autorité compétente en matière de DM et de DMDIV**
  - ❖ Entre aussi dans son champ de compétence
    - ❖ Les logiciels de gestion des laboratoires de biologie (Art L5311-1-18° du CSP)
    - ❖ Les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation de médicaments (Art L5311-1-20° du CSP)
- ❖ **La Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques (DMDPT) prend en charge ces dispositifs au sein de l'équipe DMRIAL :**
  - ❖ L'interprétation réglementaire (qualification/classification)
  - ❖ La surveillance du marché
  - ❖ La vigilance
- ❖ **Elle est l'instance à consulter pour toute question relative à ces activités**

# Actions menées par l'ANSM sur les logiciels médicaux

## ❖ Informer

- ❖ Les professionnels
  - ❖ Journée innovation ANSM consacrée à ce thème en Novembre 2014
  - ❖ Pages dédiées aux logiciels avec FAQ sur le site de l'ANSM



## ❖ Surveiller

- ❖ Traitement des signaux de vigilances
- ❖ Surveillance du marché (application mobile, DM connectés)

## ❖ Développement réglementaire

- ❖ Participation aux travaux européens et internationaux sur les logiciels dispositifs médicaux
- ❖ Etude « sécurité des logiciels »

# Qualification du logiciel : DM ou DMDIV ?



## ❖ Critères de base de la qualification d'un logiciel :

- ❖ L'usage prévu par le fabricant doit être à finalité médicale au sens des directives 93/42/CEE et 98/79/CE : traitement, diagnostic...
  - Doit répondre à la définition du DM ou du DMDIV
- ❖ Pour un logiciel doté de plusieurs fonctions : seuls les modules avec des fonctionnalités à finalité médicale ont le statut de DM ou DMDIV
- ❖ Les règles sont les mêmes pour les applications mobiles et les objets connectés
  - Tous les logiciels utilisés dans un établissement de santé n'ont pas le statut de DM ou DMDIV
  - Les finalités d'entraînements, de prescription d'exercices physiques ne sont pas des finalités médicales
  - La prévention d'un facteur de risque n'est pas la prévention d'une maladie
  - Le risque lié à l'utilisation d'un logiciel n'est pas un critère de qualification



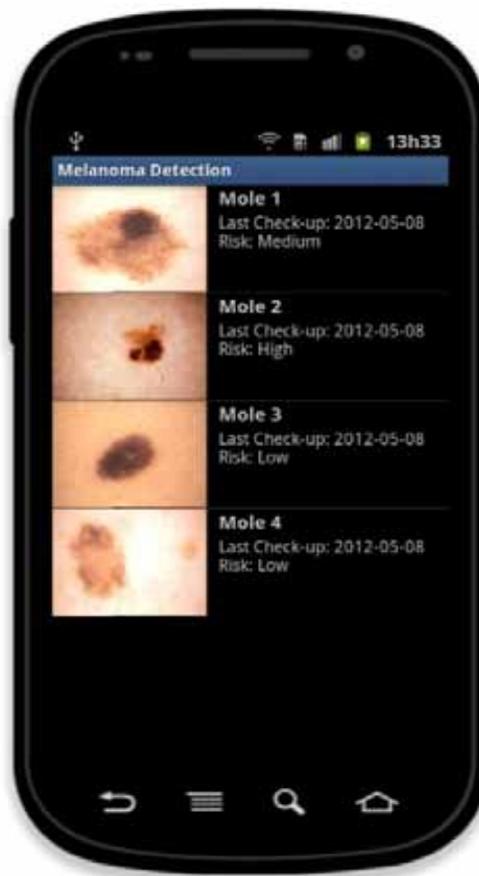
# Exemple de logiciel répondant à la définition du DM (application *Smartphone* qualifiée de DM)

- ❖ Logiciel de prédiction du risque de mélanome



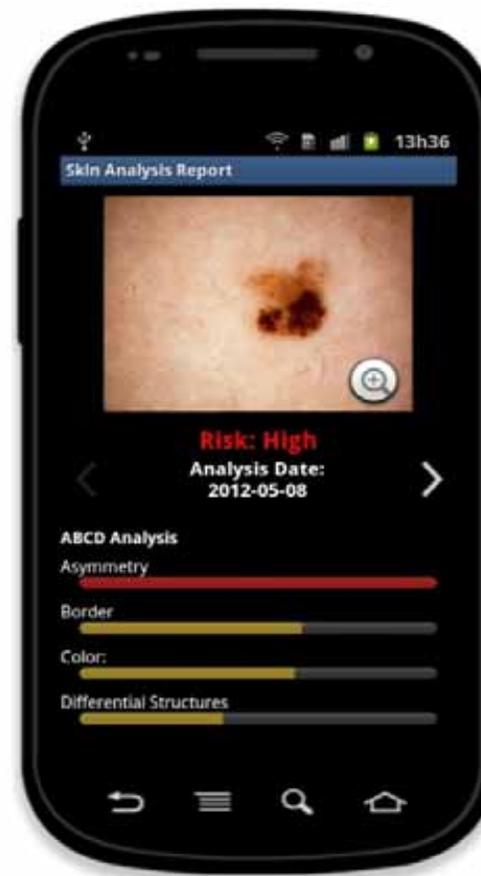
1

Prise de photos avec le smartphone des grains de beauté « suspects »



2

Analyse du zoom



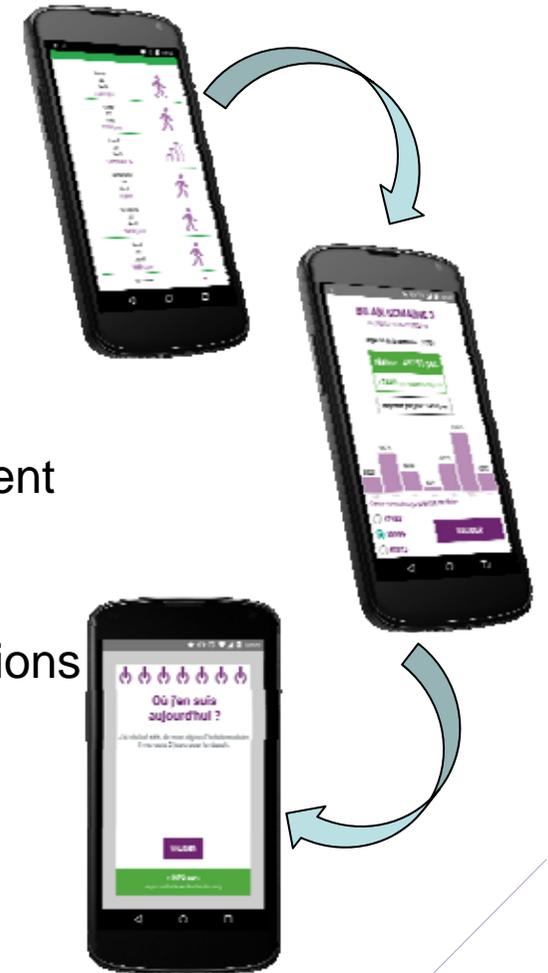
3

Estimation du risque de mélanome basée sur la méthode ABCD

# Exemple de logiciel ne répondant pas à la définition du DM

❖ Application qui :

1. « Evalue le niveau de sédentarité » de l'utilisateur à l'aide de l'accéléromètre du smartphone qui compte le nombre de pas effectués par jour
2. Propose un programme de 12 semaines d'entraînement avec objectifs et bilans hebdomadaires
3. Fait un coaching personnalisé avec envoi de notifications



# Tensiomètre connecté vs Balance connectée



**Tensiomètre électronique à bras avec une connexion bluetooth pour smartphone**, destiné à la mesure automatique de la pression sanguine et du pouls au niveau du bras.

*Toutes les données peuvent être transmises à un smartphone via bluetooth, et permet un suivi avec tracé individualisé des mesures.*



**DM**



**Pèse personne impédancemètre connecté** destiné au grand public et sportif notamment désirant suivre et comprendre l'évolution de ses paramètres corporels (poids, masse grasseuse, musculaire, osseuse et hydrique, IMC) et les mettre en lien avec sa pratique sportive.

*La balance synchronise sans fil les mesures via l'application installée sur le smartphone. L'utilisateur peut ainsi accéder à ses mesures depuis son téléphone.*



**Pas DM**



# Démonstration de conformité

## Points clés pour le logiciel :

- ❖ **Conformité aux exigences essentielles**
  - ❖ Application des normes harmonisées
    - ❖ NF EN ISO 62304, NF EN ISO 62366...
  - ❖ Ou tout autre référentiel pertinent ...
    - ❖ Exigences non couvertes par les directives DM et DMDIV
- ❖ **Démonstration des exigences essentielles**
  - ❖ A l'image des DM ou DMDIV conventionnels
    - Intégrée à la documentation technique
  - ❖ Test du logiciel
    - Vérifier la conception
    - Démontrer la performance et la sécurité
    - En simulation ou en utilisation réelle
  - ❖ Une évaluation clinique par le biais d'un essai clinique peut être nécessaire



# Etude sécurité des logiciels de santé

## ❖ **Objet**

- ❖ Vérifier la pertinence et la suffisance de l'environnement normatif

## ❖ **Méthode**

- ❖ Analyse d'incidents rapportés en vigilance
  - ❖ Logiciels DM
  - ❖ LAP/LAD
- ❖ Sur la base des normes EN 14971 / EN 62304 / EN62366

## ❖ **Résultats**

- ❖ Identification des causes primaires prédominantes
  - ❖ Application non appropriée des normes
  - ❖ Insuffisance des normes
- ❖ Identification de normes d'intérêt dans d'autres secteurs

## ❖ **Communication sur le site Internet de l'ANSM**

- ❖ Résultats de l'étude
- ❖ Recommandations aux éditeurs

### **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.

# Logiciels DM – site internet ANSM



Logiciels et applications mobiles en santé



Les logiciels et les applications mobiles dans le domaine de la santé connaissent actuellement un essor important. Leurs utilisations se multiplient et ces produits peuvent être très variés.

**Seuls certains de ces logiciels sont des dispositifs médicaux (DM) ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM DIV) car ils ont une finalité médicale.**

Ils doivent, de ce fait, être marqués CE comme tous les DM et DM DIV. Le marquage CE atteste de leur conformité à la réglementation. Ils entrent alors dans le champ de surveillance de l'ANSM.

Des repères réglementaires encadrant la mise sur le marché de ces produits en France sont donnés ici aux éditeurs (fabricants) de logiciels et applications en santé.

**Le logiciel ou l'application santé que je vais mettre sur le marché relève-t-il du statut de dispositif médical (DM) ou de dispositif médical de diagnostic in vitro (DM DIV) ?**

**1 Le statut de mon logiciel ou de mon application est lié à sa destination d'usage**

Les logiciels et applications utilisés dans le champ de la santé ne relèvent pas tous du statut de DM ou de DM DIV.

La destination est fixée par le fabricant (l'éditeur) de l'application. Elle est décrite dans la notice, l'étiquetage mais également dans le matériel promotionnel.

- Pour être qualifié de DM ou DM DIV, un logiciel doit être destiné à une utilisation à des fins médicales au sens de la définition du DM ou du DM DIV. Il doit permettre, par exemple, un diagnostic, une aide au diagnostic, un traitement ou une aide au traitement. Il doit également répondre à quelques critères de qualification tels que :le logiciel doit fournir une information médicale nouvelle contribuant par exemple au diagnostic ou au traitement du

Retour [diapositive 5](#)