

**INVESTIGATIONS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX (DM) :
CLASSIFICATION ET PROCESS D'EVALUATION SELON LE REGLEMENT (UE) 2017/745 (RDM) ET ADAPTATIONS NATIONALES**

Depuis le 26 mai 2021, tous les projets de recherche visant à évaluer un dispositif médical (DM) ou, à partir de la publication de différentes spécifications communes, un dispositif utilisé à des fins non médicales listé à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (RDM), sont encadrés par ce règlement et sont nommés investigations cliniques (IC).

En fonction de la classe du dispositif à évaluer dans l'investigation clinique, de son caractère invasif et selon qu'il porte ou non le marquage CE, ce règlement prévoit plusieurs catégories d'IC auxquelles correspondent des procédures d'évaluation spécifiques. De façon générale, les IC font l'objet d'un examen scientifique et éthique (article 62.3 du RDM) et ne peuvent être mises en œuvre qu'en l'absence d'un avis défavorable émis par un comité d'éthique, et après autorisation de l'ANSM selon les cas. Concernant l'évaluation des IC par les comités d'éthique, le règlement prévoit qu'elle doit être compatible avec le règlement et conforme au droit national.

Le présent document vise à identifier les différentes catégories d'IC prévues par le RDM et à préciser pour chacune d'elle la procédure d'évaluation mise en place en France depuis le 26 mai 2021. Ce document constitue donc la référence officielle nationale au regard de la classification et du process d'évaluation des IC pour les DM, et ce dans l'attente de l'adaptation du droit national et du code de la santé publique¹ au regard de l'application directe du RDM.

Ne sont pas considérées comme des IC, les procédures visant à recueillir des données cliniques dans le cadre du système de surveillance après commercialisation mis en place par le fabricant du DM, sans procédure additionnelle : il s'agit alors de soins usuels n'entrant pas dans le champ des IC (cf. partie B de l'annexe XIV du RDM).

Nota bene : Les projets de recherche portant sur des DM soumis pour évaluation avant le 26 mai 2021 relèvent du cadre du code de la santé publique (actuels art. L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants du code de la santé publique) pour l'évaluation du dossier initial et des éventuelles modifications substantielles. La vigilance sur ces projets de recherche se conforme en revanche aux dispositions du RDM.

¹ Le II de l'article 40 de la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique autorise le gouvernement à prendre par voie d'ordonnance, dans un délai d'un an, toute mesure afin d'adapter au RDM les dispositions du CSP relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)			Autres IC (art. 82 RDM)	
IC portant sur : - DM non marqué CE (y compris les DM sur mesure ou DM en interne dits « in house » ² même s'ils ne font pas l'objet d'un marquage CE) quand l'IC vise à établir la conformité - DM marqué CE, utilisé hors destination		IC SCAC : - DM marqué CE, utilisé dans sa destination - et comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes (toute classe de DM)	Cas ④ .1. IC SCAC (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et <u>non</u> invasives Cas ④ .2. IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé dans sa destination sans objectif d'établissement de la conformité, et avec procédure additionnelle invasive ou lourde ou avec procédure additionnelle non invasive et non lourde (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel) Cas ④ .3. IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé hors destination sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel) Cas ④ .4. IC sur DM non marqué CE (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits « in house »), sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)	
Classe I Classe IIa non invasif	Classe IIb non invasif Classe IIa et IIb invasifs Classe III			
Articles du RDM	Art. 62, 70, 70.7.a et 74.2	Art. 62, 70, 70.7.b et 74.2	Art. 74.1 et art 62 (certaines dispositions mentionnées dans l'art.74.1)	Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans l'art. 82.1)
Cas n°	①	②	③	④

² Catégorie de DM décrite à l'article 5§5 du RDM, réservée aux établissements de santé.

Cas n°		1	2	3	4			
					4.1	4.2	4.3	4.4
DEBUT DE L'IC	Modalités de dépôt	Dépôt le même jour au CPP puis à l'ANSM (en l'informant du CPP attributaire)						
	Délai de validation	Validation coordonnée par l'ANSM 10 j (+ 10 j pour le promoteur (option de 20j supplémentaires sur demande motivée) et 5 j pour l'ANSM si dossier incomplet) ³						
	Délai d'évaluation éthique par le CPP (silence vaut refus)	45 j + clock-stop ⁴ de 12 j max.	45 j + clock-stop de 12 j max.	30 j, incluant l'avis de l'ANSM sur la sécurité de la procédure additionnelle lourde ou invasive + clock-stop de 12 j max.	45 j + clock-stop de 12 j max. ⁵	45 j, incluant l'avis de l'ANSM sur la sécurité de la procédure additionnelle lourde ou invasive le cas échéant + clock-stop de 12 j max. ⁵	45 j + clock-stop de 12 j max. ⁵	
	Délai d'évaluation scientifique par l'ANSM (silence vaut autorisation)	/	45 j (+ 20 jours si consultation d'expert) + clock-stop de 12 j max.	cf. ci-dessus	/	cf. ci-dessus	45 j + clock-stop de 12 j max. ⁵	
	Décisions requises pour débiter l'IC	Avis favorable CPP	Avis favorable CPP + Autorisation ANSM	Avis favorable CPP	Avis favorable CPP	Avis favorable CPP	Avis favorable CPP + Autorisation ANSM	
	Dossier requis	Annexe XV, chapitre II (voir annexe I de l'Avis aux promoteurs)						

³ Pour le cas ④ : procédure de validation non prévue expressément par le RDM mais indispensable pour permettre l'instruction des dossiers.

⁴ Clock stop = interruption du délai d'évaluation en cas de questions posées au promoteur.

⁵ Dispositions nationales.

Cas n°		1	2	3	4				
					4.1	4.2	4.3	4.4	
MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES (MS)	Délai de validation	Validation⁶ par le CPP 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour le CPP si dossier incomplet)	Validation⁶ par ANSM / CPP / ou coordonnée par ANSM (selon que la MS relève respectivement de l'ANSM / du CPP / des deux) 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour l'ANSM et/ou le CPP si dossier incomplet)	Validation⁶ par le CPP 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour le CPP si dossier incomplet)	Validation⁶ par le CPP 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour le CPP si incomplet)		Validation⁶ par ANSM / CPP /ou coordonnée par ANSM (selon que la MS relève respectivement de l'ANSM / du CPP / des deux) 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour l'ANSM et/ou le CPP si dossier incomplet)		
	Délai d'évaluation éthique par le CPP (silence vaut refus)	38 j + clock-stop de 12 j max. (art. 75.2 RDM)	Evaluation par l'ANSM <u>et/ou</u> le CPP⁷ 38 j (+ 7j pour l'ANSM si consultation d'expert) + clock-stop de 12 j max. (art. 75.2 RDM)	38 j (art. 74 et 75.2 RDM), incluant l'avis scientifique de l'ANSM sur la procédure additionnelle le cas échéant + clock-stop de 12 j max.	38 j + clock-stop de 12 j max. ⁸	38 j, incluant l'avis scientifique de l'ANSM sur la procédure additionnelle lourde ou invasive + clock-stop de 12 j max. ⁸		Evaluation par l'ANSM <u>et/ou</u> le CPP⁸ 38 j (+ 7j pour l'ANSM si consultation d'expert) + clock-stop de 12 j max. ⁸	
	Délai d'évaluation scientifique par l'ANSM (silence vaut autorisation)	/	/	cf. ci-dessus	/	cf. ci-dessus			
	Dossier requis	- Formulaire de demande - Version actualisée de la documentation - Documentation avec modifications apparentes (art. 75.1 RDM)							

⁶ Procédure de validation non prévue expressément par le RDM mais indispensable pour permettre l'instruction des dossiers.

⁷ Evaluation scientifique et/ou éthique en fonction de la MS soumise, l'ANSM et le CPP ne se prononçant que sur les MS relevant de leurs champs de compétence respectifs.

⁸ Dispositions nationales.

Cas n°		1	2	3	4				
					4.1	4.2	4.3	4.4	
VIGILANCE		Art. 80 RDM → notification à l'ANSM		Art. 87 à 90 RDM (matérovigilance) + Art. 80 RDM (→ notification à l'ANSM) si lien de causalité établi entre l'évènement indésirable grave et la procédure d'investigation (art. 74 + art. 80.5 + art. 80.6 RDM)	Art. 87 à 90 RDM (MV ⁹) + Art. 80 RDM (→ notification à l'ANSM) si lien de causalité établi entre l'EvIG et la procédure d'investigation		Art. 80 RDM → notification à l'ANSM		
		+ à la discrétion du promoteur, maintien de l'envoi des RAS ¹⁰ à l'ANSM par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr (sauf pour les cas 4.1 et 4.2 avec procédure additionnelle non invasive et non lourde) + à la discrétion du promoteur, maintien de l'envoi des RAS ¹⁰ au CPP via le SIRIPH2G							
FIN DE L'IC / RAPPORT ET RESUME		Art. 77 RDM (via art. 74 pour les cas 3) A transmettre à l'ANSM par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr + au CPP via le SIRIPH2G							
MESURES CORRECTIVES		Art. 76 RDM (via art. 74 pour les cas 3)							
EUDAMED		OUI (art. 70.1+ art. 73.1.b RDM)	OUI (art. 73.1.b + art. 74 RDM)	A déterminer à terme.					
ALTERNATIVE DANS L'ATTENTE EUDAMED	Soumission des dossiers initiaux et MS	Soumettre le même jour : au CPP sur le SIRIPH2G ; puis à l'ANSM par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr en précisant le CPP attributaire. Générer l'identifiant unique de l'IC sur Eudamed 2 (à ce jour, fait par l'ANSM)							
	Soumissions et notifications de vigilance	Par mail à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr	Portail des vigilances pour ce qui relève de la MV ⁹ +					Par mail à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr pour la vigilance de l'art. 80 RDM.	
	Notification de la fin prévue ou anticipée de l'IC pour des raisons autres que de sécurité	Par mail à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr + SIRIPH2G							
	Notification de l'arrêt temporaire ou de l'arrêt anticipé de l'IC pour des raisons de sécurité								
	Transmission du rapport d'IC et de son résumé	CircaBC							
	Publication du rapport d'IC et du résumé du rapport								
Publication de mesures correctives									

⁹ MV = matérovigilance.

¹⁰ RAS = rapport annuel de sécurité tel que prévu à l'article R. 1123-61 du CSP.

Cas n°	1	2	3	4			
				4.1	4.2	4.3	4.4
CONSENTEMENT	Art. 63 RDM						
OBLIGATION D'ASSURANCE (à la charge du promoteur)	OUI			NON	OUI, sauf si procédure additionnelle non invasive et non lourde	OUI	OUI
CONVENTION UNIQUE (pour les IC à finalité commerciale)	OUI			NON	OUI, sauf si procédure additionnelle non invasive et non lourde	OUI	OUI
FOURNITURE GRATUITE DU DM objet de l'IC par le promoteur	OUI	OUI	NON, sauf si le DM faisant l'objet de l'IC n'est pas inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) alors que d'autre(s) DM de la même catégorie y sont inscrits. Dans la continuité de l'investigation, dès lors que le DM est inscrit sur la LPPR, la fourniture gratuite du DM devient inapplicable.	NON	NON	OUI	OUI
AUTORISATION DE LIEUX DE RECHERCHE	OUI, sauf pour les cas 4.1, ainsi que les cas 4.2 avec procédure additionnelle non lourde et non invasive (dans les conditions fixées à l'article L. 1121-13 du CSP)						
CNIL	Application de la méthodologie de référence MR 001 ou autorisation CNIL.						

Cas n°		1	2	3	4			
					4.1	4.2	4.3	4.4
AVIS DU CPP	Avis initial et sur une MS : émission possible par le président du CPP à réception des réponses du promoteur.	OUI, conformément au 3 ^{ème} alinéa du I de l'article R. 1123-23 du CSP).						
	Avis initial : itération d'une demande d'information complémentaire, en lien avec les réponses du promoteur au 1 ^{er} courrier de questions.	OUI, sous réserve de respecter le délai total d'évaluation prévu de 45 j pour le CPP, avec un second clock-stop de 12 j max.						
	Avis initial : possibilité d'appliquer la procédure allégée d'évaluation prévue au II de l'article R. 1123-23 du CSP	NON			OUI		NON	
	Avis sur une MS : possibilité d'appliquer la procédure allégée d'évaluation prévue au II de l'article R. 1123-23 du CSP.	OUI						