

## SOMMAIRE

- Innover pour mieux réguler la prise en charge**  
**André Tanti**, Vice-Président, section Dispositifs Médicaux du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)
- Activités et perspectives de la CNRIPH et des comités d'éthique**  
**David Simhon**, Vice-Président de la Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH)
- Evaluation clinique pré et post mise sur le marché : des exigences renforcées**  
**Cécile Vaugelade**, Direction des Affaires Technico-réglementaires du SNITEM
- Des RIPH de la loi Jardé aux investigations cliniques du règlement 2017/745 sur les DM**  
**Julie Oheix**, Direction des Affaires Technico-réglementaires du SNITEM
- Quelles études pour quels objectifs ? Les études impliquant la personne humaine (RIPH)**  
**Odile Capronnier**, AFCROS  
**Les études sur bases de données existantes (études Non RIPH)**  
**Lucie de Léotoing**, AFCROS
- La politique de la HAS sur l'évaluation de l'innovation des DM**  
**Isabelle Adenot**, Présidente de la CNEDiMT
- Comment réussir son étude clinique en collaboration avec une CRO ?**  
**Sarah Sorrel**, AFCROS  
**Jean-Pierre Meunier**, AFCROS  
**Christophe Soyez**, AFCROS  
**Mathieu Caperaa**, AFCROS
- Impact du RGPD sur la mise en œuvre des études cliniques**  
**Anne Vidal, juriste**, Service Santé de la CNIL  
**Marie-Amélie Eudeline**, avocate et membre du CPP Sud Est IV  
**Camille Théron**, avocate au cabinet Simmons & Simmons



## Le nouveau règlement EU des dispositifs médicaux Vers une amélioration de l'évaluation clinique

Après 2017, et l'adoption du nouveau Règlement relatif aux dispositifs médicaux par le Parlement et le Conseil EU, l'année 2018 a encore été marquée par une actualité réglementaire riche pour le dispositif médical. Après une phase de rodage, la mise en place du CNRIPH et des nouvelles règles de fonctionnement des CPP doit maintenant pouvoir faciliter et simplifier les procédures réglementaires des études cliniques portant sur les dispositifs médicaux.

Toutefois, l'arrivée de dispositifs connectés, ou principalement conçus pour améliorer la qualité de vie des patients, bouleverse les critères classiques de l'évaluation clinique. Les contraintes budgétaires de l'Assurance Maladie incitent en outre les pouvoirs publics et les industriels à trouver de nouveaux modes de financement, souvent en lien avec un suivi des patients en vie réelle. De nouveaux types d'études viennent donc bousculer le paysage de l'évaluation clinique traditionnelle : registres, cohortes épidémiologiques, étude de bon usage, bases de données médico-administratives (SNIIRAM)... L'accès facilité à ces nouvelles données de santé propose un autre cadre d'évaluation des dispositifs médicaux.

L'entrée en vigueur du RGPD depuis mai 2018 modifie enfin profondément les aspects réglementaires liés à la conduite des évaluations cliniques, qu'elles impliquent ou non la personne humaine, notamment sur la gestion des données personnelles recueillies et traitées.

Pour leur 7<sup>ème</sup> édition, les rencontres AFCROS et Dispositif Médical ont donc souligné l'importance pour les industriels d'anticiper la stratégie, les objectifs, les délais, les méthodologies et surtout les ressources à consacrer à l'évaluation de leurs dispositifs médicaux tout au long de leur cycle de vie. Ces évolutions, en ligne avec la mise en application du nouveau Règlement EU dès 2020, garantiront l'accès au marché de dispositifs sûrs et cliniquement évalués. L'affaire dite des « Implant files », qui a agité l'ensemble de la filière fin 2018, a mis le projecteur sur les points faibles du processus d'accès au marché et de surveillance des dispositifs médicaux, déjà identifiés et largement pris en compte par les évolutions réglementaires. Le mouvement vers une amélioration de la qualité des dispositifs et de la sécurité des patients, qui passe notamment par une meilleure évaluation clinique, est déjà initié.

## Innové pour mieux réguler la prise en charge



**André Tanti,**  
Vice-Président, section  
Dispositifs Médicaux du  
Comité Economique des  
Produits de Santé (CEPS)

Dans le domaine du dispositif médical, les marges ne sont pas les mêmes que dans le monde du médicament : je pense donc qu'il faut plutôt réguler les conditions de prise en charge et de remboursement des patients grâce à des méthodes innovantes que pratiquer des baisses de prix pures. Plusieurs exemples ont été mis en place au cours des années écoulées et ont déjà permis de mieux réguler les dépenses sans trop peser sur les marges. Les premiers sont les systèmes de forfaitisation où la distribution et le remboursement des consommables s'effectuent sur la base d'un forfait. Le premier a été mis en place avec les cathéters pour l'insulinothérapie par pompe. Depuis début 2011, le prestataire est remboursé sur un forfait journalier avec lequel il paye ses cathéters. A l'époque, on observait une consommation moyenne de 142 cathéters par an et par patient mais avec une fourchette allant de 100 à 200 voire 250 cathéters. Les prestataires du secteur ont accepté de jouer le jeu et le forfait a été fixé à 140 cathéters par an la première année. La deuxième année, il a été réduit à 135,5 et l'analyse de la consommation réelle des patients a été réalisée indépendamment par chacun des trois syndicats du secteur. Leur analyse a abouti au même résultat de 130 cathéters par an. Voici donc un exemple où la forfaitisation a permis de réduire le nombre de cathéters utilisés. Aucun patient n'a été lésé, aucune plainte n'a été remontée depuis bientôt huit ans que le système est en place

Cet exemple montre qu'il est possible de réguler et de faire des économies sans modifier les tarifs. Ce système a aussi permis de mettre en évidence trois catégories de patients pour lesquels les prestataires dépensaient plus de cathéters : les personnes obèses, les adolescents et les femmes enceintes. L'analyse de la totalité de ces populations a montré qu'elles consommaient en moyenne un cathéter de plus par an et on a donc jugé qu'il valait mieux les laisser dans le forfait plutôt que créer un forfait particulier pour eux. Cette forfaitisation mise en place pour l'insulinothérapie a maintenant été étendue à l'intégralité de la perfusion.

### Le cas de la rémunération à la performance dans l'apnée du sommeil

Le cas de l'apnée du sommeil illustre une autre innovation utilisée pour la régulation et la prise en charge des dispositifs médicaux. Les appareils respiratoires à pression positive continue (PPC) constituent la ligne de dépenses la plus importante sur l'ensemble de la liste des produits et prestations remboursés (LPPR) en ville. Ils représentent 648,8 millions d'euros de remboursements pour un chiffre d'affaires de 902 millions pour les prestataires. Le nombre de patients traités a été multiplié par quatre en dix ans pour atteindre plus d'un million en 2017. Les deux tiers des PPC sont prescrites par les pneumologues.

Les premiers patients ont été traités vers la fin des années 80 et son remboursement a été pris en charge à partir de 1996. L'augmentation du nombre de patients traités par PPC a conduit à la mise en place en 2012 d'un système de télésurveillance pour mieux connaître l'observance des patients. L'apnée du sommeil a des conséquences à court terme pour le patient (problèmes de somnolence, fatigue très importante) et leur traitement permet de retarder des risques de BPCO ou des complications cardiaques. Il est donc nécessaire de savoir rapidement si les patients décrochent de leur traitement et la télésurveillance permet de suivre quotidiennement le patient. Cette télésurveillance a été mise en place en 2012-2013 et prévoyait que tous les patients seraient télésuivis à terme, la prise en charge devant être suspendue en cas d'observance insuffisante. Mais ce système était probablement trop rigide et a été mal expliqué aux médecins, et finalement, le Conseil d'Etat l'a cassé, ne voulant pas entrer dans un système dans lequel on pouvait refuser une prise en charge à des patients.

Une nouvelle nomenclature a été mise en place qui prévoit le consentement obligatoire du patient. Elle est le fruit d'une négociation très approfondie avec l'ensemble des acteurs (prestataires, fabricants, médecins, patients) et c'est bien avec l'accord général de toutes ces organisations qu'on a abouti à cette nouvelle nomenclature. La CNEDiMTS avait aussi restreint la prescription de la PPC à un médecin spécialiste du sommeil dans un avis de juillet 2014. Mais les textes définissant la spécialité sommeil sont sortis en décembre 2017 et il faudra attendre vingt ans pour avoir les premiers médecins titulaires de cette spécialisation. Comment fait-on en attendant ? Nous avons réussi à nous mettre d'accord pour que les conseils nationaux professionnels de chaque discipline, coordonnés par le conseil pédagogique de la formation spécialisée transversale (FST) sommeil, puissent valider les formations. Ce cas montre que, contrairement à ce qu'on pourrait croire, on peut parvenir à mettre d'accord des pneumologues, des cardiologues, des gériatres, des neurologues, des pédiatres, des médecins généralistes, des ORL.

La nouvelle nomenclature se caractérise par un cadre mieux détaillé et des indications mieux précisées ; l'observance a été définie et la télésurveillance officialisée. La liberté du choix du prestataire a été totalement respectée et les patients peuvent accepter ou non cette surveillance. Dans leur ensemble, ceux-ci adhèrent largement au dispositif. En août 2018, plus de 75 % des patients étaient télésuivis et le taux de 80 % devrait être atteint à la fin de l'année. Seuls 0,7 % des patients refusent tout et le taux d'observance s'établit maintenant à plus de 80 % chez les patients télésuivis. La mise en place de la télésurveillance a permis d'augmenter l'observance des patients d'à peu près 20 %. Je crois qu'aujourd'hui, dans le domaine des maladies chroniques, on ne peut plus imaginer que le patient ne soit pas l'acteur principal de son traitement. Afin d'aider les patients, chacun d'entre eux aura accès à ses données de télésuivi par un Intranet sécurisé à partir du 1er janvier prochain. Chaque patient pourra y consulter sa situation, son observance ainsi que le nombre d'apnées résiduelles qu'il a au cours de la nuit.

## Activités et perspectives de la CNRIPH et des comités d'éthique



**David Simhon,**  
Vice-Président de la  
Commission Nationale  
des Recherches  
Impliquant la Personne  
Humaine (CNRIPH)

La Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine (CNRIPH) a été créée par la loi Jardé de 2012 revue en novembre 2016. Mise place par un arrêté d'avril 2017, elle a tenu sa première réunion d'installation en juin 2017. Elle est chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des comités de protection des personnes (CPP). Elle est aussi consultée obligatoirement, avec l'ANSM, sur tous les projets de loi ou de décret concernant les recherches impliquant la personne humaine. La CNRIPH agit en concertation avec les CPP. En pratique, elle élabore des recommandations devant permettre à ceux-ci d'avoir un fonctionnement plus efficient et plus harmonisé. Elle réunit aussi régulièrement l'ensemble des CPP et leur transmet les demandes d'avis de l'administration pouvant les impacter (concertations, arrêtés, nouveaux textes...).

La CNRIPH intervient pour former les membres bénévoles des comités et pour élaborer ces formations aux côtés de la conférence nationale des CPP (CNCPP). Elle donne aussi son avis sur l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive des CPP.

### Trois axes de travail majeurs

Depuis sa première réunion en juin 2017, la CNRIPH a rapidement mis en place des groupes de travail qui ne sont pas ouverts exclusivement à ses membres. En un an et demi, une vingtaine de réunions se sont tenues en commission plénière ou en sous-groupes de travail avec trois axes principaux. Le premier concerne la clarification de l'environnement réglementaire afin de déterminer les frontières entre les différentes catégories de recherche (catégories I, II, III). Ces travaux ont conduit le ministère de la Santé à adopter un arrêté fixant la liste des recherches considérées comme relevant

de plein droit de la catégorie III. Enfin, un nombre croissant de promoteurs et de prestataires de recherche clinique interrogent les CPP ou la CNRIPH sur la possibilité de dématérialiser l'information et surtout le recueil du consentement des personnes qui se prêtent à une recherche. L'information et le consentement des personnes seront donc aussi un futur axe de travail avec toutes les questions que pose la dématérialisation.

Le deuxième axe concerne le système d'attribution des dossiers aux comités. Les promoteurs avaient le choix de leur CPP jusqu'en novembre 2017. Depuis cette date, la loi Jardé a instauré un système de tirage au sort parmi les 39 CPP, sans tenir compte de leur niveau d'encombrement ni de leur compétence. Ce système présente des limites et une proposition de loi vient d'être adoptée afin de rectifier les problématiques qui se posent aujourd'hui.

Le troisième axe porte sur les conditions et les modalités de travail des comités. Notre rôle est de faciliter le travail des CPP. Il ne faut pas oublier que tous leurs membres sont des bénévoles. Plusieurs chantiers ont été lancés sur le renforcement du secrétariat, la création d'un groupement comptable national ayant vocation à assurer la gestion financière des CPP, l'aide à l'élaboration du rapport et de l'avis. Dans la pratique, la commission va essayer de fabriquer des matrices d'avis et de rapports pour aider les membres des comités à aller plus vite. Cet axe inclut aussi la formation des membres des comités et des secrétaires avec notamment l'élaboration d'un référentiel d'évaluation des CPP

### Quelques données quantitatives

Plusieurs alertes ont été émises pour dire que les CPP sont trop longs et que les essais cliniques quittent la France. Concrètement, 3 372 essais ont été autorisés en 2017 et le nombre de dossiers déposés entre janvier et août 2018 a augmenté de 8 %. Ce nombre est probablement gonflé par le fait que précédemment les CPP ne se prononçaient pas sur les dossiers de catégorie III. Néanmoins, on observe une continuité dans le dépôt des dossiers avec une difficulté particulière sur la période estivale. Il a été décidé de fermer le système de tirage au sort pendant l'été 2017 en raison d'un problème de permanence des CPP. Promoteurs et prestataires s'en sont émus et s'en sont plaints de manière assez virulente auprès de la commission

nationale mais aussi directement auprès de la ministre chargée de la Santé. Le fonctionnement du tirage au sort a été maintenu pendant l'été 2018 et des CPP se sont portés volontaires pour assurer une permanence. Une réunion de concertation s'est tenue au ministère de la santé entre le CNRIPH et les promoteurs afin de leur expliquer le dispositif et de leur demander de modérer autant que possible le dépôt des dossiers en été. Cela n'a pas été du tout le cas et 300 dossiers ont été reçus en juillet versus environ 200 en septembre. Cette augmentation a eu un effet pervers. Les quelques comités disponibles ont été totalement embolésés et certains ne peuvent maintenant plus prendre de dossiers avant décembre 2018. C'est un vrai problème et il va nous falloir trouver rapidement un autre système pour la prochaine période estivale. Mais les promoteurs doivent aussi comprendre la nécessité de ralentir leurs dépôts de dossiers pendant l'été. Parallèlement, le travail du secrétariat de la commission et la réactivité des CPP ont permis de délivrer un avis favorable en moins d'une semaine à un promoteur qui a contacté le ministère en plein cœur de l'été pour un amendement destiné à l'inclusion d'un patient en urgence vitale absolue. Le ministère de la santé et le secrétariat de la CNRIPH ont alors contacté le CPP, son président a réuni les membres par voie électronique, comme la loi l'y autorise maintenant, et un avis favorable a été délivré en moins d'une semaine. Les CPP sont donc capables d'être extrêmement réactifs en période de crise.

### Révision du tirage au sort et mise en place de la RGPD

La loi sur la désignation aléatoire des CPP a été définitivement votée et est maintenant publiée au Journal Officiel. Celle-ci stipule maintenant que le tirage au sort s'effectue « parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet ». Le ministère de la Santé veut que les décrets d'application soient promulgués assez vite et la CNRIPH réfléchit maintenant sur le contenu de ces textes. Le tirage au sort devrait probablement s'effectuer en fonction de la date de séance qui devrait être située entre 21 et 30 jours après le tirage au sort du CPP. Ce créneau est le meilleur parce qu'un expert peut étudier et faire son rapport en 21 jours et le choix de 30 jours permet de respecter le délai 45 jours prévu par les réglementations. Quant au niveau d'encom-

brement des CPP, chaque comité pourrait nous communiquer le nombre de dossiers qu'il est prêt à examiner sur un nombre de séances donné. Le système d'information pourrait ainsi écarter les CPP déjà encombrés du tirage au sort.

La mise en place du règlement général sur la protection des données (RGPD) a aussi suscité beaucoup de questions auprès de la commission nationale. Nous n'avons pas toujours pu y répondre immédiatement parce que les textes étaient un peu confus et qu'il fallait aussi s'accorder avec les autres parties prenantes, notamment avec la CNIL. Mais, plusieurs circulaires ont été rédigées pour expliquer aux promoteurs et aux CPP comment appréhender la RGPD (informations à ajouter, personnes concernées par la modification de l'information, modalités et délais d'information, modalités de saisine du CPP...).

Enfin, la nouvelle réglementation européenne sur les DM va nécessiter un travail de clarification sur les procédures des CPP. Pour l'instant, les délais offerts aux CPP ne sont pas encore connus. Certains ont des lectures de 12 jours. Mais il ne

sera pas possible de rendre un avis dans ce délai et nous attendons une clarification à la fois de la Commission européenne et des Etats membres. Se pose aussi la question de la mise en place d'une phase pilote. La France est le seul pays européen à avoir mis en place une phase pilote sur la nouvelle réglementation européenne sur les essais cliniques. Cette initiative réalisée en coopération avec les promoteurs, l'ANSM, les caisses d'assurance maladie et la totalité des CPP, a bien fonctionné et a permis d'avoir une bonne idée de son application en juin prochain. Reproduire cette initiative pour les dispositifs médicaux pourrait être une solution mais rien n'a encore été décidé.

La CNRIPH a réussi à trouver sa place dans l'environnement de la recherche en santé en France. Elle n'est ni un « super » CPP, ni une cour d'appel des CPP mais elle est là pour harmoniser le fonctionnement des CPP et faire des propositions. Elle est aussi devenue un interlocuteur privilégié des promoteurs et une courroie de transmission des problèmes, mais nous espérons devenir aussi une courroie de transmission des bonnes choses.

## Evaluation clinique pré et post mise sur le marché : des exigences renforcées



**Cécile Vaugelade,**  
Direction des Affaires  
Technico-réglementaires  
du SNITEM

L'évaluation clinique n'est pas une nouveauté dans le domaine du dispositif médical, mais celle-ci est en évolution constante depuis la publication de la directive 93/42/CE. La publication de la nouvelle annexe X publiée la révision de 2007 applicable en 2010 a été un des tournants, avec un renforcement des exigences en matière d'évaluation clinique. Les questions de sécurité et de performances étaient déjà présentes mais maintenant le MEDDEV 2.7/1 rev4 et le nouveau règlement, insistent beaucoup plus sur la notion de bénéfice/risque. Le nouveau règlement inclut des définitions (évaluation du bénéfice/risque, évidence clinique, ...) qui n'étaient pas inscrites en clair dans la directive. Un chapitre entier, le chapitre VI, est aussi dédié à l'évaluation et aux investigations cliniques. L'annexe XIV dévolue à l'évaluation clinique sépare bien dans deux parties distinctes l'avant (partie A) de l'après (partie B) mise sur le marché. L'annexe XV est dédiée aux investigations cliniques et à leur encadrement. Figurent aussi la codification de la documentation technique et le détail d'outils de surveillance post-commercialisation dont le rapport périodique actualisé de sécurité (RAPS).

### Une procédure cadrée et transparente

Les procédures de certification sont également renforcées, ce qui constitue une grande nouveauté dans le monde de l'évaluation clinique du dispositif médical. L'accent est mis sur les compétences cliniques des organismes notifiés. Le dossier clinique des nouveaux implants de classe III doit aussi être soumis à la consultation d'un panel d'experts européens et les dossiers des implants de classe IIb doivent être examinés systématiquement par les organismes notifiés. Tous les industriels devront se conformer des spécifications communes qui définissent les attendus en termes de démonstration clinique pour chaque catégorie de dispositifs. La transparence de l'évaluation est aussi de mise puisque la base de données Eudamed

rassemblera les demandes d'évaluation clinique ainsi qu'un résumé des caractéristiques de sécurité et de performance des DM de classe III implantables qui inclura le résumé de l'évaluation clinique.

L'évaluation clinique est un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin d'en vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques. Elle doit être effectuée dans les conditions d'utilisation et conformément à la destination prévue par le fabricant. Ses principes s'appliquent à tous les dispositifs et à toutes les classes de dispositifs. Dans son dossier technique, le fabricant doit justifier du niveau d'évidence clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences de sécurité et de performance en prenant en compte les caractéristiques du dispositif et sa destination.

La démonstration clinique se base tout d'abord sur une évaluation critique de la littérature doit démontrer que le dispositif sujet de l'évaluation clinique dans la destination est équivalent au dispositif évalué. Cette notion d'équivalence est assez piègeuse car il faudrait plutôt parler d'impact des différences. De plus, il faut s'assurer de pouvoir accéder aux données du dispositif équivalent. Ensuite, la démonstration clinique va reposer sur une évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles réalisées conformément au règlement. Autre nouveauté du règlement, la prise en considération des alternatives thérapeutiques avec pour objectif de situer le dispositif médical dans le cadre de la stratégie thérapeutique globale.

### De rares exceptions

L'investigation clinique est la règle pour les dispositifs de classe III implantables. Il n'existe qu'un nombre limité de cas pour lesquels un dispositif de classe III ou un dispositif implantable peuvent ne pas faire l'objet d'investigations cliniques. Le premier cas concerne un dispositif conçu sur la base d'un dispositif existant du même fabricant. On est ici dans le cadre de l'évolution d'une gamme et le fabricant peut démontrer l'équivalence des deux dispositifs. Mais surtout il peut aussi montrer que la différence apportée au second dispositif n'a pas d'impact négatif sur les données cliniques. L'organisme notifié doit avoir accepté cette démonstration de l'équivalence. De plus, le fabricant doit s'assurer au préalable que la démonstration et les données cliniques disponibles pour le premier dispositif sont suffisantes. Enfin, il doit aussi s'engager à mettre en place un suivi clinique après commercialisation. Le deuxième cas, qui va devenir de plus en plus un cas théorique, correspond à un dispositif équivalent à un dispositif d'un autre fabricant. Outre une démonstration de l'équivalence, le règlement précise que les deux fabricants doivent avoir contractualisé pour que le second fabricant puisse avoir accès à l'intégralité du dossier technique. Dans les faits, ces cas devraient être absolument exceptionnels.

Ensuite, le troisième cas est celui des « legacy products », c'est-à-dire tous les produits actuellement sur le marché au titre de la 93/42 ou de la 90/385, qui font l'objet d'une conformité aux spécifications communes si elles existent. Les données cliniques doivent aussi être suffisantes, des travaux étant actuellement en cours pour déterminer ce que sont des données suffisantes ». Il est clair que les fabricants ayant actuellement des DM de classe III ou des DM implantables n'ayant pas fait l'objet d'investigations cliniques extrêmement encadrées doivent dès à présent s'interroger sur leurs possibilités de récupérer les données cliniques. Le dernier cas prévu est celui des matériaux implantables d'ostéosynthèse et de chirurgie générale (vis, plaques, sutures, clips, agrafes, connecteurs...) pour lesquels là encore il n'est pas attendu d'investigation clinique dès lors que les données cliniques précédentes sont suffisantes.

Ensuite, le suivi clinique après commercialisation (SCAC) est obligatoire et vise à augmenter les connaissances en termes de sécurité et de performance. Son principe est celui d'une mise à jour continue de l'évaluation clinique dans le cadre du plan de surveillance après commercialisation établi par le fabricant. Ce suivi doit être anticipé avant la mise sur le marché et peut être réalisé sous la forme d'études très encadrées ou sous forme de registres, l'objectif étant de confirmer la sécurité et les performances du dispositif sur des populations élargies et d'identifier d'éventuels risques émergents. Ce renforcement des exigences en matière d'évaluation clinique a un impact évident sur le secteur du dispositif médical. Il est urgent pour tous les industriels de faire un point sur leurs portefeuilles de produits et sur l'état d'avancement de leurs démonstrations cliniques afin de pouvoir définir les études qu'ils auront à faire avant l'application du nouveau règlement prévue pour le 26 mai 2020.

## Des RIPH de la loi Jardé aux investigations cliniques du règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux



**Julie Oheix,**  
Direction des Affaires  
Technico-réglementaires  
du SNITEM

Le règlement européen sur le dispositif médical DM 2017/745 définit l'investigation clinique comme « toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif ». Dans le code de la santé publique, les définitions relatives aux RIPH des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur un dispositif médical soulignent que l'investigation clinique vise à déterminer ou à confirmer ses performances ou à mettre en évidence ses effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. Dans les deux cas, l'objectif concerne la sécurité et les performances. Il faut néanmoins garder en tête le fait que les RIPH concernent tous les produits de santé alors que le règlement européen est spécifique des dispositifs médicaux et cette notion va s'avérer importante.

La loi Jardé distingue trois catégories de recherche. Les deux premières (type I et II) sont des recherches interventionnelles qui se différencient en fonction des risques et des contraintes que devront supporter les participants. Les recherches de type III sont des recherches non interventionnelles ne comportant aucun risque ni contrainte et dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

Le règlement européen distingue quant à lui les recherches pré-marquage CE où les investigations cliniques sont conduites pour établir la conformité des dispositifs et les recherches post-marquage CE où les investigations cliniques visent à approfondir l'évaluation d'un dispositif déjà muni du marquage CE, dans les limites de sa destination prévue.

### Des procédures allégées et simplifiées

Les formalités vont aussi évoluer et seront allégées pour les recherches ayant un moindre risque. Aujourd'hui en France, dans le cadre de la loi Jardé, les recherches de type I nécessitent une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et une demande d'avis auprès d'un CPP tandis que

les RIPH de type II et III ne requièrent qu'une demande d'avis auprès d'un CPP. Dans le cadre du nouveau règlement européen, les investigations cliniques pour un pré-marquage CE ou pour une nouvelle indication vont nécessiter une demande d'autorisation de l'ANSM et une demande d'avis d'un CPP avec la possibilité d'utiliser une procédure d'évaluation coordonnée. Les formalités en post-marquage CE sont très légères et ne requièrent qu'une information de l'ANSM en cas de procédure additionnelle invasive ou lourde à faire subir au participant. Si l'investigation clinique ne requiert pas de procédure additionnelle, aucune formalité n'est nécessaire.

La procédure d'évaluation coordonnée est fortement simplifiée. La plateforme Eudamed qui réunira toutes les informations sur les dispositifs médicaux permettra au promoteur d'accomplir toutes les formalités pour les investigations cliniques. Le promoteur pourra y charger son dossier et devra indiquer dans quel pays il souhaite mener son investigation clinique. Il aura aussi la possibilité de mentionner s'il souhaite que l'autorité compétente d'un pays donné soit désignée comme étant l'autorité compétente coordinatrice. Les autorités compétentes concernées vont ensuite se réunir pour décider laquelle d'entre elles sera coordinatrice. Elles n'ont pas l'obligation de suivre le choix du promoteur mais en cas d'absence d'accord, le choix du promoteur sera retenu et l'autorité compétente qu'il aura désigné lors de la soumission de son dossier sera coordinatrice.

Lors de l'étude des dossiers, chaque autorité compétente étudiera les parties incluant des informations nationales et des enjeux nationaux. Chacun d'entre elles, y compris la coordinatrice, va regarder l'aptitude des investigateurs et des sites d'investigation dans son pays ainsi que les informations que le promoteur adressera aux investigateurs et aux sites d'investigation pour la mise en œuvre de l'investigation clinique. Les informations et les consentements des participants qui devront être délivrés dans les langues nationales, l'avis des CPP ainsi que l'assurance du promoteur seront aussi regardés. L'autorité

coordinatrice devra s'assurer que l'investigation clinique relève du règlement sur les dispositifs médicaux. Elle devra ensuite rédiger un projet de rapport d'évaluation de l'investigation clinique, les autres autorités compétentes auront alors un délai d'un mois pour émettre des observations ou des propositions. Le rapport d'évaluation est ensuite comme définitif et sa conclusion est considérée comme étant la conclusion de tous les Etats membres. Chaque autorité compétente prend ensuite la décision d'autoriser ou non la recherche clinique, et ce, en tenant compte de la conclusion du rapport d'évaluation. Elle a néanmoins la possibilité de refuser l'investigation dans des cas particuliers (sécurité des participants, qualité des données, avis défavorable d'un comité national d'éthique ...).

### Code la santé publique versus règlement européen sur les dispositifs médicaux

Le règlement européen précise que chaque état membre conserve ses propres règles pour les comités d'éthique. Les autorités compétentes les plus compétitives seront donc celles dont les dispositions nationales seront calquées au plus près sur les délais prévus par le texte européen. En d'autres termes, réduire les délais de l'ANSM sans toucher à ceux des CPP ne changera pas l'attractivité de la France. La durée d'examen y est de 60 jours pour les RIPH1, dont le cadre ressemble beaucoup à celui des investigations cliniques pré-marquage CE. Ici les délais prévus pour les dispositifs les plus à risque (classe III et IIa, IIb invasifs) sont de dix à quinze jours pour l'étude de la recevabilité du dossier et de 45 jours pour son examen effectif. Une période de 20 jours supplémentaires peut s'y ajouter pour la consultation d'experts dans le cas des produits les plus innovants. L'ANSM ne disposera que d'un délai de dix à quinze jours pour évaluer la recevabilité des dossiers relatifs à des dispositifs de classes I et IIa, IIb non invasifs. Une fois le dossier jugé complet et recevable, le promoteur pourra mettre en œuvre la recherche, sauf dispositions nationales contraires et avis défavorable d'un comité d'éthique.

Les investigations cliniques post marquage CE nécessiteront quant à elles une simple information de l'ANSM en cas de procédure additionnelle invasive ou lourde à faire subir au participant. Cette information doit avoir lieu au moins

30 jours avant le début de l'investigation.

De plus, il existe des différences importantes concernant les informations et les notifications des événements ayant lieu dans le cadre des investigations cliniques. Les définitions des événements indésirables sont différentes et la loi Jardé fixe des délais de notification alors que le règlement évoque « une notification sans tarder en tenant compte de la gravité ». Il n'y a donc pas d'alignement avec le dispositif français ni avec la NF EN ISO 14155.

### Vers une phase pilote à l'ANSM

Le règlement est d'application immédiate et les Etats membres doivent donc mettre leurs propres réglementations en conformité. En France, cette obligation devra se traduire par une modification de la loi Jardé. Mais les dispositions sur les RIPH ne concernant pas uniquement le dispositif médical, un travail important devra être mené très vite pour que sa révision puisse être effective au 26 mai 2020, date à partir de laquelle le règlement sera applicable. Parallèlement, si les Etats membres conservent une certaine latitude pour garder des dispositions nationales, notamment au niveau des CPP, ils devront aussi définir certaines mesures laissées libres par le règlement. C'est le cas des sanctions et des peines applicables qui devront avoir été communiquées à la Commission trois mois avant la date d'application du règlement, et donc au plus tard en février 2020. Les formalités relatives aux investigations cliniques vont aussi changer avec la mise en place de la base de données Eudamed qui contiendra les informations sur les opérateurs économiques (fabricants, mandataires, importateurs) sur les produits et constituera la plateforme à partir de laquelle les promoteurs effectueront leurs démarches (soumission des dossiers d'investigation clinique, information et explication d'événements indésirables, communication avec les Etats-membres et les autorités compétentes...)

Nous sommes maintenant à 18 mois de l'entrée en application d'un système qui bouleverse l'organisation actuelle. L'ANSM a prévu une phase pilote pour être en mesure de mettre en œuvre le nouveau règlement à la date requise. Cette phase va rassembler, au moins dans sa construction, ANSM, CPP et représentants des fabricants.



## Quelles études pour quels objectifs ? Les études impliquant la personne humaine (RIPH)



**Odile Capronnier,**  
membre du groupe de  
travail DM de l'AFCROs

Le développement d'un dispositif médical diffère de celui d'un médicament parce que leur extrême diversité et leur hétérogénéité rendent plus difficile la standardisation des étapes de l'investigation clinique. On note néanmoins une certaine convergence entre les exigences requises pour les AMM des médicaments et pour le marquage CE des dispositifs médicaux. Il n'existe pas de phase I, II, III comme dans le domaine du médicament, mais les études doivent répondre à des prérequis cliniques encadrés par des normes, en particulier pour les tests de biocompatibilité et les tests de sécurité électrique. Il est ainsi important de mener des études de faisabilité pour bien encadrer les premières utilisations d'un dispositif chez l'homme. Le fabricant développant un nouveau dispositif médical ne peut pas s'exonérer de présenter des données cliniques pour justifier d'un rapport bénéfices/risques favorable dans une indication médicale précise et obtenir le marquage CE. Ces exigences cliniques ne sont pas nouvelles, mais elles sont renforcées par le nouveau règlement. L'investigation clinique est obligatoire dans le cas des dispositifs de classe III et des dispositifs implantables. Le fabricant a aussi une double obligation de surveillance de son dispositif en « vie réelle » et d'actualisation de sa documentation tout au long du cycle de vie de produit. Il doit ainsi mettre en place un suivi clinique après commercialisation (SCAC/PMCF), suivi dont les données peuvent alimenter les mises à jour de la documentation. Le rapport du suivi clinique après commercialisation et le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques du dispositif doivent être mis à jour au moins annuellement.

L'obtention du marquage CE n'oblige pas à démontrer une supériorité du nouveau dispositif par rapport aux produits existants. Cette question est néanmoins à considérer dans le cadre d'une stratégie globale d'accès au marché. Il peut être nécessaire de réaliser une étude de faisabilité qui pourra être utile pour définir la population cible du dispositif, ou en tout cas l'affiner par rapport à ce qui a déjà été envisagé ou pour mettre au point la technique d'utilisation du dispositif si celui-ci nécessite des gestes spécifiques de la part de l'équipe soignante ou du patient. L'étude de faisabilité peut aussi servir à récolter les premières données d'efficacité qui permettront ensuite de construire et de choisir les hypothèses pour les études suivantes de confirmation. Cette étude précoce permet aussi d'identifier les complications et les risques qui n'auraient pas été anticipés avant la phase clinique. Ensuite, une étude « pivot » va permettre de confirmer le rapport bénéfices/risques dans les conditions revendiquées de l'utilisation.

### Quelle méthodologie choisir ?

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2013 un guide destiné à aider les fabricants à s'orienter dans leurs choix de méthodologie. L'essai clinique contrôlé randomisé reste la référence pour établir la preuve clinique. Mais celui-ci ayant été conçu pour le médicament, la mise en place d'un design optimal peut être plus compliquée pour un dispositif médical. Ses performances peuvent être plus difficiles à mettre en évidence dans la mesure où celles-ci sont fortement liées à l'utilisateur qui peut être directement le patient ou le professionnel de santé qui participe à la mise en œuvre et à l'organisation globale des soins.

Une des priorités est de toujours chercher à contrôler les biais. Il faut donc d'abord réfléchir au contrôle à choisir pour gérer le biais de confusion. Le design de l'étude pourra prévoir des bras parallèles, des crossovers, comparer un traitement A versus un traitement B, inclure une période avec traitement A versus une période avec traitement B. Il est aussi possible de n'envisager qu'un seul groupe de traitement avec une comparaison avant et après traitement pour étayer les données de performance. Ce cas de figure peut s'appliquer à une prothèse de remplacement d'un membre amputé. Le tirage au sort peut permettre de contrôler le biais de sélection et éviter ainsi que la subjectivité du médecin puisse influencer le choix du traitement pour un patient donné. Néanmoins, cette pratique n'est pas bien acceptée par les médecins et par les patients et ne peut pas toujours s'appliquer pour les dispo-

sitifs médicaux, en particulier lorsque celui-ci nécessite un acte chirurgical qui laisse une cicatrice. Des astuces méthodologiques sont ainsi proposées dans le guide de la HAS recense un certain nombre d'astuces méthodologiques qui peuvent être utilisées pour pallier ces difficultés.

Face à un dispositif résultant d'une innovation incrémentale, la notion de preuve clinique doit se concentrer sur son aspect innovant. Il faut donc faire un état des lieux données existantes avec le dispositif déjà sur le marché et se focaliser sur le choix d'un design permettant de combler le manque de données cliniques correspondant à l'innovation. Une investigation a minima pourra se justifier si elle s'articule avec un plan de suivi clinique post commercialisation. Cette stratégie globale devra avoir été validée par l'organisme notifié sur la base du plan d'investigation clinique puis du rapport d'évaluation clinique qui sera présenté.

Une fois le marquage CE obtenu, le cadre réglementaire s'élargit. La loi Jardé permet d'accéder à des études RIPH2 (étude interventionnelle à risques et contraintes minimales) ou RIPH3 (étude observationnelle) selon l'écart aux conditions courantes de prise en charge des patients. Ces études en post marquage CE affichent un objectif double. Lors de la phase d'accès au marché, le rapport bénéfice/risque doit être confirmé en vie réelle sur la base de critères cliniques. Il est aussi nécessaire de démontrer l'utilité clinique du dispositif versus des dispositifs concurrents ou versus d'autres stratégies thérapeutiques sur la base de critères cliniques et/ou médico-économiques, en particulier lorsque le dispositif modifie l'organisation des soins ou la prise en charge globale des patients. L'étude de post-marquage CE doit donc aussi inclure la recherche des critères qui permettront à la CNEDiMETS d'établir le service attendu et/ou l'amélioration du service attendu du dispositif dans une logique d'accès au remboursement.

Une simple étude observationnelle couvrant toutes les indications et les populations revendiquées peut suffire lorsque l'étude de post marquage CE s'inscrit dans un suivi post commercialisation simple, c'est-à-dire sans revendication d'une nouvelle indication, ni extension à une nouvelle population ou revendication d'un nouveau prix ou d'un nouveau statut de remboursement.

## Les études sur bases de données existantes (études Non RIPH)



**Lucie de Léotoing,**  
membre du groupe de  
travail DM de l'AFCROs

Les études réalisées à partir de bases de données existantes s'inscrivent dans une logique inverse de celle des études « classiques ». Il s'agit de construire a posteriori une étude pour répondre à une question à partir de données collectées pour un objectif autre. Ces études peuvent être réalisées sur des bases de données médico-administratives, à toute étape du cycle de développement d'un dispositif médical. Il est possible d'utiliser le SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie) qui recense l'intégralité des soins remboursés en ville et à l'hôpital, le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) qui recense toutes les hospitalisations réalisées dans tous les établissements de santé publics et privés (incluse dans le SNIIRAM) et le CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès) qui recense les causes médicales de décès. Ces bases de données répertorient l'intégralité de la population française couverte par la Sécurité Sociale. Chaque patient y possède toujours le même identifiant, ce qui permet de reconstituer dans le temps et dans l'espace l'intégralité de son parcours de soins en ville et à l'hôpital. Ces données peuvent être appariées avec des registres, avec des études cliniques et avec des entrepôts de données de santé hospitaliers qui vont permettre d'assembler des données propres au remboursement et à la prise en charge des soins avec des données d'ordre clinique, biologique...

Les études réalisées sur ces bases peuvent permettre de suivre le cycle de vie du dispositif médical avant et après sa commercialisation. Elles peuvent en particulier fournir des éléments nécessaires pour l'obtention du marquage CE ou pour la préparation des discussions avec les autorités réglementaires (CEESP, CEPS, CNEDiMTS). Avant la mise sur le marché, ces études peuvent répondre à des objectifs épidémiologiques (prévalence et incidence de la maladie concernée, quantification et caractérisation de la population cible du dispositif médical...). Elles contribuent aussi à décrire les parcours de soins pour mieux comprendre la stratégie thérapeutique dans laquelle le dispositif médical va s'insérer. Leur utilisation peut aussi s'appliquer à l'étude du risque de survenue d'un événement de santé et à l'analyse des profils de patients surexprimant ce risque. Ces bases peuvent aussi permettre d'identifier l'offre de soins liée à une pathologie sur un territoire donné, sachant que ces données ne peuvent pas servir pour du ciblage ou de la prospection commerciale des produits de santé (finalité interdite). Au niveau des études médico-économiques, les bases médico-administratives peuvent aider à estimer le coût global de la prise en charge d'une pathologie pour l'assurance maladie (tarifs hospitaliers, implants de la liste en sus, dispositifs de la LPP délivrés en ville, consultations, transports sanitaires...) afin de modéliser l'impact économique de l'arrivée d'un nouveau dispositif médical.

Les bases de données médico-administratives peuvent aussi être exploitées pour les études post-inscription réalisées à la demande des autorités (CNEDiMTS, CEPS), à l'initiative des industriels mais aussi dans le cadre du post marquage CE. Il est ainsi possible d'évaluer le bon usage d'un dispositif médical dans les conditions réelles d'utilisation et d'affiner le profil des patients ayant recours à un dispositif médical, d'affiner les indications et d'estimer son coût dans la vraie vie au regard de ses conditions réelles d'utilisation. Enfin, elles peuvent intervenir pour la matériovigilance pour repérer d'éventuels effets indésirables.

## La politique de la HAS sur l'évaluation de l'innovation des DM



**Isabelle Adenot,**  
Présidente de la  
CNEDiMTS

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) évalue les dispositifs médicaux (DM) financés dans le cadre de la liste des prestations et produits remboursables (LPPR) ainsi que certaines catégories de DM dans l'intra GHS. En 2017, son activité a augmenté fortement, passant de 192 à 323 dossiers à évaluer sans moyen supplémentaire. Sur l'ensemble de ces dossiers, près de 70 % correspondent à des dossiers de première inscription (220 sur 323). La majorité des avis rendus correspondent à des produits de classe III et trois aires thérapeutiques (cardiologie, orthopédie et réadaptation fonctionnelle) représentent plus de 50% de l'activité de la CNEDiMTS. 90 % des dispositifs évalués en 2017 ont reçu un service attendu suffisant tandis que 77 % des améliorations du service attendu (ASA) correspondent à des ASA 5.

### Focus sur la qualité de vie

Qui dit amélioration du service attendu, dit comparateur. Il est fondamental d'utiliser le bon comparateur et de se poser les bonnes questions à propos des critères sur lesquels porte l'amélioration. A titre d'exemple, la CNEDiMTS a eu récemment à statuer sur un dispositif dont l'amélioration concernait clairement la qualité de vie de personnes en fin de vie. Mais l'étude présentée ayant pour objectif principal la mortalité, son résultat a été négatif et le dispositif a obtenu une ASA insuffisante. Autre exemple, un dispositif peut revendiquer sa supériorité à un produit. Néanmoins, le dossier présenté présente les résultats d'une étude de non infériorité ! Impossible d'attribuer une ASA de supériorité dans ces conditions... Il ne faut donc pas oublier de faire preuve de bon sens et adapter les études à sa stratégie. Si les études randomisées contrôlées constituent le gold standard, il est clair qu'elles ne peuvent pas s'appliquer au dispositif médical. La Haute Autorité de Santé (HAS) en a conscience et son guide méthodologique consacre de nombreux chapitres aux types d'étude qui peuvent mettre d'obtenir un bon niveau de preuve. Mais le choix du type

d'étude retenu doit être justifié dans le dossier soumis à la CNEDiMTS. Par ailleurs, les études étant souvent longues, il ne faut pas oublier de prendre en compte le cycle de vie du produit et toujours anticiper l'évolution incrémentale dans le développement clinique. De plus, le règlement européen ayant renforcé les exigences d'évaluations cliniques, l'entreprise doit vérifier, dès la conception, si son étude de marquage CE peut aussi être valable pour la CNEDiMTS et vice-versa. Il nous paraît bien sûr logique de faire une seule étude plutôt que deux et nous avons donc affiché clairement nos principes d'évaluation. Ils constituent notre jurisprudence, jurisprudence à laquelle nous avons maintenant ajouté la qualité de vie. Ce focus est absolument essentiel ; il peut permettre d'attribuer une ASA supérieure.

### DM connectés, applications et logiciels

Jusqu'à présent la HAS n'avait fait que donner 101 repères de bonnes pratiques pour les applications et les objets connectés. Ces repères vont prochainement être déclinés de manière à fournir des indications permettant aux professionnels de santé de conseiller l'utilisation d'objets connectés. Les dossiers de dispositifs médicaux connectés sont maintenant de plus en plus nombreux à la CNEDiMTS et les premiers dossiers en intelligence artificielle sont annoncés pour décembre. De plus, un avis récent de la Cour européenne de justice a classé les logiciels d'aide au diagnostic parmi les dispositifs médicaux. Le Conseil d'Etat ayant pris acte de cette décision cet été, de nombreux objets connectés vont eux aussi basculer dans cette catégorie de produits. Notre vision du dispositif connecté est très large et va des implants cochléaires ou des neurostimulateurs médullaires réglables avec un smartphone aux pompes à insuline avec lecteur de glycémie connectées à une plateforme de télésurveillance. La question est donc de savoir s'il faut les évaluer de la même manière que les autres dispositifs. Un premier guide de dépôt spécifique a été réalisé par la commission mais une nouvelle

version incluant l'intelligence artificielle devrait être disponible début 2019. Se pose en effet la question de l'évaluation d'un dispositif avec un algorithme apprenant. La question du suivi devrait être importante, de même que le degré de confiance que l'on peut avoir dans l'algorithme.

### Fonctionnement de la CNEDiMTS

A l'occasion du renouvellement de la commission, il avait été demandé de pouvoir intégrer des « geek », c'est maintenant chose faite. Des méthodologistes spécialistes de toutes petites populations cibles ont aussi été intégrés. Par ailleurs, le poids des patients ne fait qu'augmenter au sein de la CNEDiMTS, dont la composition fait maintenant intervenir un membre représentant

les associations de malades et un suppléant. Leur participation à l'évaluation progresse également. Jusqu'à présent, celle-ci était soumise à l'accord préalable de l'industriel. Le décret mettant fin à cette disposition est maintenant paru et tout patient peut dorénavant apporter sa contribution.

La Commission a maintenant la possibilité de délibérer à distance sur certains types de dossiers. Il est également prévu de créer des inter-commissions où CNEDiMTS et Commission de la transparence ou CNEDiMTS et CEESP se réuniront en même temps sous la présidence de la présidente de la HAS. Le dépôt électronique est également en phase de tests et sera disponible dans les semaines à venir.



## Comment réussir son étude clinique en collaboration avec une CRO ?



**Sarah Sorrel,**  
AFCROs

### 1- Types de contrats et appels d'offres

Lorsqu'un fabricant de dispositifs médicaux décide de travailler avec une CRO, les considérations générales à prendre en compte impliquent d'abord de déterminer les activités que l'on souhaite lui sous-traiter. L'étude clinique marque le début de la vie du produit, de la validation de ses performances et de sa sécurité. Elle constitue une étape de validation encadrée par des réglementations et le CRO va apporter les processus permettant d'être en conformité avec les réglementations en vigueur.

Il est donc important que l'industriel se soit assuré au préalable de l'encadrement réglementaire applicable à son dispositif et ait pris la mesure ce que représentent une étude clinique et l'ensemble de son processus. Il doit au minimum avoir une personne en interne qui comprenne ce qu'est la recherche clinique et qui puisse être le point de contact du CRO.

### Pourquoi vouloir sous-traiter à une CRO ?

La première raison résulte généralement d'un manque de compétences et de ressources en in-

terne dans les domaines du monitoring, du data management et/ou des statistiques. Il peut aussi s'avérer nécessaire d'accéder à des connaissances spécifiques (besoin de CRO spécialistes de la dermatologie pour des produits en cosmétologie, de CRO disposant d'un réseau d'investigateurs à l'hôpital...) ou à des compétences particulières (core-lab, lecture et interprétation d'images radiographiques, échographiques, e-CRF, agendas patients...)

Les différents types de services proposés par les CRO comprennent entre autres la rédaction des documents d'étude ; celle-ci étant encadrée par des normes, il peut être utile de sous-traiter ce travail. La CRO peut aussi accomplir les différentes soumissions réglementaires (CPP, ANSM, CNIL, CNOM) et prendre en charge la gestion de projet, le monitoring, la matériovigilance et le reporting d'évènements, la collecte des données par cahier électronique et la gestion de données. Certaines CRO sont spécialisées dans la gestion des comités de surveillance tels que les CEC (Clinical Events Committee) et les DSMB (Data and Safety Monitoring Board). Elles peuvent contacter les médecins qui les composent, constituer les équipes, mettre au point les critères et les

procédures, les statistiques. Elles peuvent aussi assurer la rédaction médicale ainsi que le traitement des résultats d'examens (imagerie, examens de laboratoire, ECGs...).

L'industriel et la CRO doivent aussi s'accorder sur un format standard de cahier des charges. La CRO doit bien cerner la demande du client pour savoir si elle est capable de la remplir. L'industriel va alors pouvoir s'assurer que la CRO comprend la nature de la prestation demandée. Il pourra aussi comparer les différentes propositions de services sur des bases équivalentes.

Enfin, différents types de contrat sont envisageables (prix fixes, facturation à l'heure) mais les changements étant fréquents au cours d'un projet, industriel et CRO doivent anticiper le traitement et l'intégration de ces modifications dans les budgets. Ils doivent aussi prévoir les conditions de la terminaison des travaux. Une bonne communication depuis le début du processus de sélection de la CRO est donc fondamentale pour fixer les attentes des deux parties et pour s'assurer que toutes les éventualités sont couvertes. •

## 2- Préparation du projet et cadre réglementaire

Une préparation minutieuse de l'étude clinique est un élément primordial pour la réussite du projet. Il est notamment nécessaire d'anticiper les éventuelles difficultés qui peuvent se produire afin de les gérer au mieux au niveau du promoteur comme de la CRO. Il faut commencer par définir l'objectif de l'investigation clinique de son dispositif médical. Cette étape nécessite à la fois une bonne connaissance du contexte et une réflexion sur la partie méthodologique afin de déterminer le mieux possible l'étude la plus performante pour valoriser son dispositif médical.

### Anticiper les délais

Une fois ce travail effectué, le plan expérimental ou le protocole peut être rédigé et celui-ci va détailler les conditions de la mise en œuvre de la recherche, ses objectifs et les moyens d'y répondre. Les objectifs doivent être précisés clairement lors la conception du projet parce que le scénario de l'étude et les conditions de sa réalisation seront différents si on vise le marquage CE, le remboursement, l'obtention du forfait innovation ou si l'on inscrit dans le cadre

des études post-inscription demandées par les autorités, dans le suivi clinique après commercialisation (SCAC) ou dans la surveillance post-commercialisation. Le synopsis proposé sera ensuite validé avec un ou plusieurs experts et éventuellement avec l'organisme notifié ou les autorités. A partir de ce premier document de travail qui doit être le plus complet possible, pourront ensuite déclinés l'ensemble des documents nécessaires (protocole complet, documents de recueils des données...) pour une mise en oeuvre optimale de l'étude. L'ensemble de ce travail doit être réalisé avant que l'étude ne démarre et doit donc avoir été anticipé. Pour l'anecdote, il arrive souvent que des CRO soient sollicitées mi-octobre pour le démarrage d'une étude en janvier, or, c'est impossible en partant de 0. La dimension temporelle doit donc aussi être bien maîtrisée.

Il faut aussi sécuriser le cadre réglementaire applicable, à savoir s'il s'agit d'études RIPH, ce qui correspond le plus souvent à des études prospectives où des données sont recueillies auprès des patients, ou d'études non RIPH, qui sont essentiellement des recherches sur des bases de données déjà constituées. Par ailleurs, la phase de validation interne du protocole avant soumission de l'étude aux autorités réglementaires est souvent sous-estimée dans les milieux industriels. Cette étape doit aussi être anticipée et inscrit dans les calendriers pour éviter de mauvaises surprises. Il faut retenir que la préparation d'une étude nécessite en général plusieurs mois, au minimum de trois à quatre, voire une année pour les études les plus complexes. Enfin les soumissions réglementaires nécessitent la préparation d'un dossier incluant notamment le plan expérimental, la notice de consentement et ses documents annexes, les CV du comité scientifique et des investigateur, la compliance RIPH et MR.... Ces différentes étapes peuvent prendre du temps sur le plan pratique et doivent être prises en compte. Ensuite, la soumission du projet en lui-même doit être organisée. Dans le cas des RIPH qui nécessitent le tirage au sort d'un CPP, le dossier doit être complet car le comité attend que l'ensemble des pièces nécessaires lui soit soumis dans les 24 à 48 heures.



Jean-Pierre Meunier,  
AFCROs

## Les apports de la CRO

Les CROs apportent leur expertise au plan réglementaire et réfléchissent. Réfléchir au cadre applicable aux études qui leur sont proposées fait partie de leur quotidien. Leur différence avec les industriels réside dans le nombre significatif de dossiers qu'elles gèrent chaque année, ce qui leur permet d'avoir du recul sur les difficultés qu'on peut attendre. Elles fournissent conseil et accompagnement en amont, au stade de la préparation de l'étude et de la définition de sa feuille de route. Il est ensuite nécessaire de discuter de la répartition des travaux entre l'industriel et la CRO. Aujourd'hui, un de ses rôles principaux consiste à organiser la coordination de la réalisation de l'étude. Anticiper et optimiser au maximum les délais font partie intrinsèque de la culture de la CRO qui a l'habitude de faire face aux difficultés d'ordre pratique qui peuvent se présenter au niveau des centres investigateurs.

L'expérience montre qu'il y a souvent beaucoup de différences entre le cahier des charges initial et la réalité de mise en œuvre d'une étude. En d'autres termes, l'industriel peut partir d'un projet, mais il devra tout de même un peu construire l'avion en vol. Il doit donc se préparer à cette situation et la CRO est là pour l'aider à anticiper. •

## 3- Suivi et monitoring de l'étude

L'étude clinique vise à vérifier la sécurité et la performance du dispositif médical. Il est donc nécessaire de collecter des données de qualité auprès des patients dans des délais et avec des coûts optimum. La conduite, le suivi et le monitoring de l'étude représentent une période qui se déroule de la mise en place des centres investigateurs jusqu'au gel des bases, avec trois phases essentielles. L'inclusion et le nombre des patients vont déterminer la puissance des analyses puis, la collecte des données et la vérification de la sécurité du dispositif lors du suivi des patients. Enfin le nettoyage des données va s'échelonner sur toute la durée du suivi de l'étude afin de s'assurer de la cohérence et de la qualité des données recueillies. La conduite d'une étude clinique est donc un processus assez complexe avec un grand nombre d'intervenants, ce qui va nécessiter la présence d'un chef de projet en charge de coordonner l'ensemble de l'étude et de s'assurer de son bon fonctionnement dans

les délais et le budget prévus. Au cours de l'étude, l'investigateur, qui est la personne identifiée pour gérer l'étude dans son centre, est de plus en plus souvent accompagné de co-investigateurs, d'infirmières et d'ARC support chargés de la collecte de données, de la relance des patients... Son premier rôle est de vérifier que le patient suit correctement l'étude et surtout que cette dernière n'induit pas de problème particulier chez lui. Au niveau de la CRO, l'ARC moniteur, qui va être au contact direct de l'investigateur, est chargé du contrôle qualité des données collectées et du suivi de l'étude par le patient. Il vérifie que le patient a donné son accord pour participer à l'étude et qu'il a bien signé un consentement éclairé. Il s'assure aussi de l'existence réelle et de la cohérence des données collectées par les investigateurs.

Le suivi proprement dit d'une étude est assuré par le chef de projet, mais chacun doit s'assurer à son niveau que celle-ci se déroule selon le protocole déterminé. Il faut notamment veiller à ce que le recrutement des patients s'effectue dans les délais prévus au niveau des centres et s'assurer que les patients recrutés correspondent au type de patients que l'on veut intégrer dans l'étude. De plus, il faut aussi savoir que de nombreux documents administratifs doivent être demandés aux centres investigateurs : CV, cartes de professionnel de santé, éventuellement les numéros au RPPS (répertoire partagé des professionnels de santé). Il est aussi nécessaire de vérifier si la collecte des données s'effectue en temps réel ou en différé et de s'assurer qu'elle respecte le cahier des charges prévu au départ. La qualité des données collectées doit aussi être surveillée. Toute la logistique pour l'acheminement du dispositif jusqu'aux centres ainsi que les dates de péremption sont aussi des postes importants à surveiller. Le suivi de l'étude inclut aussi les questions financières afin de s'assurer que les budgets sont respectés, de pouvoir anticiper d'éventuels dérapages ou de justifier pourquoi les sommes prévues n'ont pas encore été dépensées. Le monitoring comprend l'ensemble des opérations de contrôle qualité qui sont assurés par les attachés de recherche clinique. Ces derniers sont formés aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour les médicaments et maintenant de plus en plus à la norme ISO1455 qui est le pendant des BPC pour le dispositif médical.



**Christophe Soyez,**  
AFCROs



Ils sont soumis au secret professionnel et ont le droit d'avoir un accès direct au dossier du patient. Les ARC sont les garants de l'anonymat des patients, c'est-à-dire que tout document transmis au promoteur doit être anonymisé. Ils s'assurent que l'ensemble des événements indésirables est bien reporté et sont aussi chargés d'évaluer leur gravité et d'informer les médecins et les autorités en cas d'évènement grave susceptible de compromettre la sécurité des patients.

Une étude clinique est une pyramide, chacun de ses étages est important, son sommet en représentant l'aboutissement. Il ne faut donc rien négliger et surtout ne pas se dire qu'on pourrait gagner du temps sur certaines étapes. Une étude de qualité implique que l'ensemble des analyses fournies et des résultats présentés sont fiables. Ce point est fondamental pour obtenir la confiance des utilisateurs du dispositif médical. Enfin, il ne faut pas oublier de prévoir dès le début des discussions étroites avec les différents acteurs pour bien définir les responsabilités de chacun. •

#### 4- Data Management & Statistiques

Les activités de data management, de statistiques et de rédaction médicale sont regroupées au sein du service biométrie de la CRO. En termes de process, le data management comprend toutes les activités de collecte des données cliniques qui vont permettre de répondre aux questions posées par le protocole. Dans ce cadre, la première étape du travail de la CRO est d'accompagner l'industriel du dispositif médical dans la rédaction du cahier de recueil de données et du plan de data management. Viennent ensuite le développement de la base de données cliniques et la réalisation du plan de validation des données. Ce document est essentiel car il va lister tous les contrôles requis pour s'assurer de la pertinence et de la validité des données recueillies dans le cadre de l'étude. Une fois ce plan écrit, les contrôles sont programmés et les queries sont édités en flux tendu pendant la réalisation de l'étude selon un rythme défini en fonction de la typologie de l'étude et des échanges avec le client.

Les activités de data management incluent aussi le codage des données, les réconciliations périodiques de l'ensemble des événements in-

désirables qui peuvent se produire dans le cadre de l'étude. Elles peuvent aussi inclure, en fonction des projets, la gestion de l'import des données externes telles que la lecture centralisée d'imagerie ou de la collecte centralisée de biologie. Enfin, les dernières étapes concernent la revue et la validation des données avec la programmation de listings ou de profils patients pour mener les réunions qui conduiront au gel de base.

Enfin, il ne faut pas penser que les activités statistiques démarrent juste après les étapes de data management. Elles sont anticipées dès l'écriture du plan du plan d'investigation avec la rédaction d'un plan d'analyse statistique listant l'ensemble des analyses à réaliser en fonction de l'objectif principal et des objectifs secondaires du protocole. Une fois ce document écrit et validé, la programmation statistique peut être prévue et organisée, avec la possibilité de produire des résultats d'analyses intermédiaires et/ou d'analyse finale. Il faut avoir en tête le fait que les différentes activités de data management et de statistiques vont être présentes tout au long de l'étude, en fonction de ses étapes clés. Entre l'initiation du premier centre et la fin du suivi des patients, il est notamment nécessaire d'anticiper le gel de base en éditant régulièrement des queries et en réalisant le nettoyage des données en flux tendu, ce qui implique une collaboration très étroite entre les attachés de recherche clinique et le data manager. Une fois le gel de base effectué, l'ensemble des activités statistiques se poursuit avec notamment la programmation qui bien évidemment est anticipée, les sorties statistiques, le rapport statistique, la présentation des résultats et enfin, la rédaction du rapport d'étude. C'est une fausse idée de penser que l'ensemble des étapes de data management et de statistiques vont être gérées exclusivement par la CRO. Celles-ci doivent pouvoir être validées régulièrement en collaboration entre la CRO et l'industriel. •



**Mathieu Caperaa,**  
AFCROs

## Impact du RGPD sur la mise en œuvre des études clinique



**Anne Vidal,**  
juriste, Service Santé de  
la CNIL

### 1- Recherche en santé et données personnelles

Anne Vidal, juriste, Service Santé de la CNIL,

Le règlement général sur la protection des données (RGPD) est applicable depuis le 25 mai 2018. Il instaure le principe de responsabilité, ce qui veut dire qu'à tout moment, le délégué à la protection des données doit pouvoir démontrer la conformité à ce règlement via des outils de conformité et la documentation interne. A ce titre, le registre des activités de traitement prévu par l'article 30 du RGPD va lui permettre de documenter l'ensemble des activités de traitement qu'il réalise en fonction des finalités et des mesures de sécurité prises. Les sous-traitants, et donc les CRO, ont aussi l'obligation de tenir un registre des activités de traitement. Le RGPD prévoit aussi une analyse d'impact sur la vie privée qui est obligatoire en cas de collecte de données sensibles telles que les données de santé.

Ce règlement laisse aux Etats membres la possibilité de maintenir d'introduire des conditions supplémentaires pour le traitement des données concernant la santé. La France a actionné cette marge de manœuvre, ce qui pose des problèmes d'articulation entre les principes du règlement européen et la dimension santé de la loi Informatique et Libertés qui vient d'être modifiée en juin 2018. Le règlement européen reste sur une principe d'interdiction du traitement de données relatives à la santé mais il prévoit des exceptions telles que le consentement exprès, le traitement nécessaire à des fins de médecine préventive, de diagnostic, d'administration de soins ou de traitement ou de gestion des services de santé. Sont également inclus les traitements comportant des données concernant la santé justifiés par l'intérêt public et conformes aux dispositions du chapitre 9 de la loi Informatique & Libertés. Ces traitements comprennent notamment les études réalisées par les industriels pour évaluer l'efficacité de leurs produits. Une nouveauté a été introduite et elle concerne l'autorisation tacite de la CNIL après deux mois, renouvelable une fois, si les avis des comités (CPP, CERES) sont favorables.

Au niveau des démarches, on distingue deux circuits en fonction de la typologie de recherches (RIPH ou non RIPH). Dans le cas de RIPH, après avis favorable du CPP, l'étude peut être mise en œuvre directement après engagement de conformité si elle s'inscrit dans le cadre d'une méthodologie de référence (MR 001-002-003). Dans le cas contraire, le responsable de traitement ou la CRO pour le

compte du responsable de traitement transmet directement à la CNIL la demande d'autorisation accompagnée de l'avis favorable du CPP. Dans le cas de RNIPH, la logique est différente. L'étude peut être mise en œuvre directement après engagement de conformité aux nouvelles méthodologies de référence établies (MR 004, 005 et 006) et information de l'INDS pour l'inscription du projet de recherche à son répertoire. En absence de conformité à une de ces méthodologies de référence, le projet doit suivre le circuit classique avec dépôt auprès du secrétariat unique de l'INDS, avis du CEREES et autorisation de la CNIL.

La loi Informatique et Libertés maintient l'obligation d'une information individuelle des personnes et renvoie au règlement européen et à ses articles 13 et 14 quant au contenu de l'information et aux exceptions prévues (personne décédée si elle ne s'y était pas opposée par écrit de son vivant, personne laissée dans l'ignorance de son diagnostic, cas où l'information s'avère impossible ou exige des efforts disproportionnés, cas où cette obligation est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs du traitement des données). Toutes les recherches débutées après le 25 mai 2018 doivent être conformes au RGPD et à la loi Informatique et Libertés. Dans le cas des recherches toujours en cours, l'obligation d'information individuelle conformément au RGPD s'applique aux personnes incluses après le 28 mai 2018 et aux personnes toujours en cours de suivi dans la recherche, dans un objectif de transparence. Les responsables de traitement disposent d'une certaine latitude sur les modalités d'information qui peuvent prendre la forme d'une remise d'un complément d'information par l'investigateur ou d'un envoi par courrier postal ou électronique.

## Les méthodologies de référence

**MR 001** : son champ d'application concerne les recherches nécessitant le consentement de la personne (RIPH 1, RIPH 2, recherches en génétique nécessitant le consentement).

**MR 002** : son champ d'application concerne les études non interventionnelles de performance en matière de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

**MR 003** : son champ d'application concerne les recherches ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (RIPH 3 et RIPH 2 information collective).

**MR 004** : son champ d'application concerne les recherches n'impliquant pas la personne humaine, étude ou évaluation dans le domaine de la santé.

**MR 005** : son champ d'application concerne l'accès au PMSI national (ATIH) par les établissements de santé et fédérations

**MR 006** : son champ d'application concerne l'accès au PMSI national (ATIH) par les industriels des produits de santé via un bureau d'études.





**Marie-Amélie Eudeline,**  
avocate et membre du  
CPP Sud Est IV

## 2- Quel est l'impact du RGPD et la nouvelle loi Informatique et Libertés sur les informations patients et le traitement des données personnelles dans le cadre des RIPH ?

La loi Jardé a renforcé les compétences des CPP en matière de protection des données personnelles. Dans ce cadre, les CPP doivent prendre en considération les nouvelles dispositions du RGPD dans l'étude des dossiers qui leur sont soumis, avec le respect de nouvelles formalités auprès de la Cnil. Ces dossiers peuvent bénéficier de plusieurs méthodologies de référence mises à jour (MR 001-002 et 003), qui nécessitent simplement une déclaration de conformité sur le site de la CNIL. Une autorisation préalable à la CNIL n'est nécessaire qu'en cas de sortie du champ de ces trois méthodologies de référence.

Jusqu'à présent, les notes d'information aux patients devaient déjà comprendre des informations sur l'étude au sens des articles du code de Santé publique relatifs aux RIPH ainsi que des informations sur la protection des données personnelles. Le RGPD vient maintenant rajouter différentes mentions obligatoires :

- l'identité du responsable de traitement. Sachant que les méthodologies de référence rappellent que dans le domaine de la recherche le promoteur est présumé être le responsable de traitement, il est donc nécessaire de préciser qui est le promoteur et d'indiquer qu'il est aussi le responsable de traitement.
- les coordonnées du délégué à la protection des données désigné par le promoteur (adresse électronique et/ou adresse postale)
- la base juridique (article 6 du RGPD) et l'exception du traitement de données sensibles (article 9 du RGPD)
- la durée de conservation des données personnelles collectées
- les nouveaux droits des personnes concernées (limitation, portabilité, effacement, droit d'introduire une réclamation devant la CNIL)
- l'existence d'un éventuel transfert des données hors UE. En cas de transfert, il faut indiquer la référence aux garanties appropriées ou adaptées par le pays destinataire et les moyens d'en obtenir une copie ou l'endroit où elles sont mises à disposition.

La note d'information et le protocole doivent aussi être mises à jour avec l'ajout des bonnes références textuelles (règlement 2016/679 du 27 avril 2016 (RGPD) et loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 dans sa dernière version en vigueur). Une copie de l'autorisation de la CNIL ou du récépissé de l'engagement de conformité à une des méthodologies de référence est aussi demandée.





**Camille Théron,**  
avocate au cabinet  
Simmons & Simmons

### 3 – Impact du RGPD sur la mise en œuvre des études cliniques

Camille Théron, avocate au cabinet Simmons & Simmons

Avant de s'intéresser à l'impact du RGPD sur les relations entre les différents intervenants dans le cadre de la recherche clinique, il est nécessaire de faire le point sur leur statut au regard du règlement européen et des RIPH. Il existe deux grandes catégories d'intervenants : le responsable de traitement et le sous-traitant. Le premier se définit comme la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche, en assure la gestion, vérifie que son financement est prévu et qui détermine seule ou conjointement les finalités et les moyens de traitement. La MR-001 identifie ainsi le promoteur comme le responsable de traitement. Le sous-traitant est quant à lui la personne physique ou morale qui traite des données à caractère personnel pour le compte d'un responsable de traitement. Classiquement il s'agit de la CRO avec lequel l'industriel contracte, voire les centres investigateurs qui vont collecter les données auprès des patients qui seront inclus. Néanmoins, l'analyse de la qualification de sous-traitant s'effectuant en fonction des modalités pratiques de la conduite de l'étude et au regard d'un faisceau d'indices définis au niveau européen (marge de manœuvre laissée dans la réalisation de la prestation, degré d'autonomie, degré de contrôle que le promoteur va exercer sur la CRO ou le centre investigateur dans le cadre de la collecte des données), mieux vaut éviter toute qualification systématique de la CRO ou du centre investigateur comme sous-traitant.

Par ailleurs, le RGPD inclut une logique de responsabilisation accrue de tous les intervenants dans la protection des données à caractère personnel. Le responsable de traitement comme le sous-traitant, doit donc se conformer à des obligations spécifiques au regard du RGPD. Tous deux doivent ainsi présenter des garanties suffisantes en matière de mesures techniques et organisationnelles appropriées pour assurer la sécurité et la confidentialité des données. Le sous-traitant a dorénavant une obligation d'alerte, d'assistance et de conseil du responsable de traitement parce que le promoteur en sa qualité de responsable de traitement va devoir répondre aux demandes qui pourraient être formulées par les patients inclus dans l'étude et notifier toutes les violations de sécurité. Le sous-traitant, et donc la CRO ou le centre investigateur, va devoir aider le promoteur dans l'exercice de ces obligations.

Dans l'hypothèse où une CRO souhaiterait prendre un prestataire pour réaliser une prestation spécifique, celle-ci doit obtenir l'autorisation préalable du responsable de traitement tout comme elle doit imposer à son sous-traitant les mêmes obligations qui lui sont imposées par le promoteur. Enfin la CRO devra supprimer ou retourner au promoteur l'ensemble des données à caractère personnel. En sa qualité de sous-traitant, celle-ci doit être capable de documenter le respect de ces obligations légales. Elle doit aussi permettre au responsable de traitement d'auditer l'ensemble de cette documentation.

L'entrée en vigueur du RGPD modifie aussi la structure des contrats entre promoteur et CRO. Ceux-ci doivent inclure une partie sous-traitance détaillant l'ensemble des mentions visées à l'article 28 du RGPD. Outre une description du traitement, les contrats doivent mentionner que le sous-traitant n'agit que sur instructions du responsable de traitement. La liste des obligations du sous-traitant, y compris les obligations de traitement et d'audit, doit également y être détaillée. Dans la pratique, il faut donc vérifier que tous les contrats conclus avant le 25 mai 2018 sont bien à jour au regard du règlement. Dans le cas contraire, ceux-ci doivent être complétés par avenant tandis que les contrats à venir devront veiller à inclure un focus sur la protection des données personnelles et sur le respect de l'article 28 du RGPD.