

SOMMAIRE

- **Les missions** de la Cnedimts
- **La place du patient** dans l'évaluation
- **Forfait innovation** : le démarrage ?
- **Faire connaître la doctrine** de la Cnedimts
- **Les rencontres précoces**
- **Comment préparer une rencontre précoce** avec la HAS ?
- **Le cas particulier** des DM connectés
- **Le nouveau** titre V
- **Du CCTIRS** au CEREES
- **La CNRIPH, relais entre CPP** et ministère de la Santé
- **Quelques impacts** du nouveau règlement européen
- **Mise en œuvre des RIPH** : où en est-on ?
- **L'évaluation clinique** dans le cadre du nouveau MEDDEV



A lors que l'actualité réglementaire a été une nouvelle fois très riche en 2017, la sixième édition des rencontres AFCROS & DM a choisi de faire un point sur les évolutions marquantes de l'évaluation clinique du dispositif médical au niveau français et au niveau européen.

Arrivée de nouveaux acteurs tels que le CEREES et la CNRIPH dans la chaîne d'évaluation française, mise en œuvre des recherches impliquant la personne humaine (RIPH), nouvelles procédures d'accès aux données de santé, rencontres précoces, forfait innovation, nécessité de se préparer au plus vite à l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen... L'objectif est d'aider CRO et entreprises du DM à mieux comprendre et mieux intégrer ces transformations et pouvoir ainsi concevoir les études les plus adaptées pour fournir les données cliniques indispensables pour l'accès au marché et le cycle de vie des dispositifs médicaux.

Le Groupe de travail Dispositif Médical de l'AFCROS

www.afcros.com

Les missions de la Cnedimts



Isabelle Adenot

Le dispositif médical (DM) aura un rôle de plus en plus prégnant dans les systèmes de santé pour Isabelle Adenot, nommée en avril dernier à la présidence de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux, des actes et des technologies de santé (Cnedimts). La commission, dont le travail intervient après l'obtention du marquage CE, assure l'évaluation scientifique et médicale qui sert à éclairer le décideur en vue du remboursement et de la fixation du prix du DM.

Son rôle est de déterminer d'abord le service attendu (SA) du DM qui doit être jugé suffisant pour accéder à une prise en charge par l'assurance maladie, puis l'amélioration du service attendu (ASA), utilisée ensuite pour l'attribution du prix. Concernant le service attendu, la Cnedimts estime deux critères, à savoir l'intérêt du produit et l'intérêt de santé publique. Ici, l'industriel doit fournir des données permettant de définir la place du DM dans la stratégie thérapeutique, son effet thérapeutique et ses effets indésirables. Les données acceptées par la Cnedimts pour l'évaluation de l'effet thérapeutique du produit incluent ainsi les rapports d'études cliniques avec leur protocole et leurs publications associées.

En revanche ne sont pas pris en compte les lettres de recommandations d'experts, les études pré-cliniques, les résumés, posters et présentations à des congrès. L'évaluation relative à la santé publique va quant à elle s'intéresser à la couverture du besoin médical, à l'impact potentiel sur la santé de la population, à l'impact prévisible sur les systèmes de soins et à l'impact sur les politiques et les programmes de santé publique.

Sous réserve d'obtention d'un service attendu suffisant, la Cnedimts évalue ensuite les améliorations que le dispositif médical apporte en terme clinique (mortalité, morbidité, compensation d'un handicap) mais aussi en termes de tolérance, de qualité de vie et de commodité d'emploi pour le patient. Elle attribue alors un niveau d'ASA valorisé de I à V, le niveau I étant un niveau majeur avec une influence sur la mortalité. Le niveau V correspond à une absence d'amélioration, mais pour Isabelle Adenot, cela ne signifie pas pour autant que le produit n'a pas le droit d'être présent sur le marché remboursable. Concernant le contenu des dossiers d'accès au remboursement, la présidente de la Cnedimts a déploré la quasi absence de données sur la qualité de vie dans les demandes qu'elle a pu examiner depuis son entrée en fonction.

Le respect des délais est jugé essentiel par Isabelle Adenot qui a souligné que, depuis le début de l'année, les deux tiers des demandes déposées à la Cnedimts ont été traitées en moins de 90 jours. Le délai moyen s'est établi à 47 jours pour les procédures d'instruction simplifiée (PIS) et à 93 jours pour les procédures d'instruction complète (PIC). Au total, depuis le début de l'année, on observe un nombre important de premières inscriptions, puisqu'elles représentent 59 % des 85 avis rendus par la Cnedimts à ce jour.

La place du patient dans l'évaluation

Convaincue que l'expérience et le vécu de la maladie par les patients doivent être pris en compte, la HAS a mis en place depuis novembre 2016 un système qui associe les patients aux procédures d'évaluation des dispositifs médicaux. Ce système est basé sur le volontariat des industriels. Lors du dépôt d'un dossier de demande de remboursement, l'industriel indique s'il accepte que la Cnedimts informe le public du lancement de l'évaluation de son dispositif, ouvrant ainsi la possibilité aux patients et aux associations d'apporter leurs contributions. Cette démarche à laquelle Isabelle Adenot accorde beaucoup d'importance vient d'être pérennisée par la HAS en septembre dernier. Il est aussi prévu que les contributions des associations de patients soient dorénavant accessibles sur le site internet de la HAS.

Forfait innovation : le démarrage ?

Pour Isabelle Adenot, le forfait innovation, dans sa nouvelle formule mise en place en 2015, reste une procédure mal connue. Réservée au DM, l'objectif de cette procédure est d'accélérer l'accès à l'innovation en finançant la réalisation de l'étude capable de fournir les données nécessaires à la mise en évidence du bénéfice clinique ou médico-économique d'un dispositif innovant. Ce n'est donc pas un système de remboursement temporaire. Depuis le début de l'année, neuf dossiers ont été déposés, cinq ont été jugés recevables par la Cnedimts. Deux dispositifs ont d'ores et déjà été admis au forfait innovation et plusieurs autres attributions devraient encore être annoncées prochainement. La Cnedimts intervient pour émettre un avis, la décision finale d'attribution du forfait innovation dépendant du ministère de la Santé.

Pour être éligible, un DM doit remplir quatre critères principaux. Il doit constituer une véritable nouveauté et ne pas être une simple évolution technologique. Il doit être en phase précoce de diffusion et ne pas faire l'objet d'une prise en charge publique. Les risques pour le patient doivent avoir été caractérisés pour pouvoir ensuite mettre en évidence le bénéfice clinique. Pour Isabelle Adenot, la conception du protocole de l'étude ad hoc constitue une phase fondamentale : celui-ci doit permettre de réunir toutes les données manquantes nécessaires à la mise sur le marché et le remboursement du DM innovant. A partir du moment où le dossier de demande du forfait innovation est jugé recevable, la décision est obtenue en 105 jours, ce qui, pour la présidente de la Cnedimts, est « excessivement rapide ».

Faire connaître la doctrine de la Cnedimts

La présidente de la Cnedimts a aussi développé sa vision des rencontres avec les industriels et a plaidé pour une évaluation transparente, capable d'accueillir l'inattendu. Pour Isabelle Adenot, il est important que ceux-ci connaissent la doctrine de la commission pour l'évaluation des DM et puissent ainsi être en mesure de mieux savoir quelles études cliniques réaliser et quels types de données intégrer dans leurs dossiers de demande de remboursement¹. Dans cette optique, l'accent a notamment été mis sur la nécessité de bien séparer les deux types de rendez-vous auxquels les industriels peuvent avoir accès au niveau de la HAS. Les rendez-vous pré-dépôt peuvent être organisés à la demande de l'industriel avant le dépôt d'une demande d'inscription au remboursement. Ces rencontres ne peuvent pas donner lieu à des conseils de stratégie, mais visent à apporter un éclairage sur la constitution du dossier médico-technique, l'enjeu étant d'optimiser le contenu et la lisibilité des dossiers soumis à la commission. Elles ne permettent pas non plus aux industriels de rencontrer les membres de la Cnedimts, Isabelle Adenot soulignant que la HAS sépare complètement le décideur de toute interaction potentielle avec l'industriel avant le dépôt du dossier.

Les rencontres précoces



Hubert Galmiche

Les rencontres précoces, qui sont prévues par le code de la santé publique, sont dédiées, quant à elles, à l'optimisation du plan de développement d'un nouveau DM. Ces rencontres dont le principe et les dispositions ont été détaillés par le chef du service Evaluation des Dispositifs Médicaux à la HAS, Hubert Galmiche, ont vocation à intervenir très en amont, et ce, avant même la mise en œuvre des études nécessaires à l'évaluation du produit en vue de son accès au remboursement. Toutefois, a insisté Hubert Galmiche, le protocole des études doit déjà avoir été établi et la rencontre précoce avec la HAS vise à fournir un avis consultatif et à échanger sur les données d'évaluation dont la Cnedimts a besoin pour se prononcer. Dans la pratique, l'industriel doit fournir des documents sur le dispositif (description et modalités d'utilisation, description de son intérêt potentiel, bénéfices et risques cliniques...) mais surtout le protocole d'étude envisagé et les publications disponibles le cas échéant. L'industriel se verra ensuite proposer un rendez-vous avec les services de la HAS et éventuellement des experts cliniciens et un expert méthodologiste, pour discuter sur les questions posées et éventuellement identifier des questions qui n'auraient pas été anticipées par l'industriel. Alors que ces échanges présentent la particularité d'être non opposables, confidentiels et gratuits, ils sont actuellement en train de monter en charge. Le nombre de demandes de rencontres précoces avec la HAS est ainsi passé de trois en 2015 à 14 début septembre 2017.²

(1) Un document récapitulatif de cette doctrine sera mis en ligne sur le site de la HAS à partir du 24 novembre, date à laquelle la HAS propose une journée d'information des fabricants de dispositifs médicaux.

(2) Le site de la HAS propose une brochure sur les modalités de soumission d'une demande de rencontre précoce. (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-12/dm_modalites_de_soumission_et_deroulement.pdf)

Comment préparer une rencontre précoce avec la HAS ?



Alain Bernard

A quels patients le DM est-il destiné ? Quelle est son efficacité potentielle ? Quelles complications, quels événements indésirables potentiels peut-on anticiper ? Quel est le positionnement du nouveau DM par rapport à l'éventail des autres traitements déjà disponibles ? Quelle organisation des soins sera nécessaire ? Quelle courbe d'apprentissage doit-on prévoir pour les utilisateurs du nouveau dispositif ? Telles sont quelques unes des questions à se poser très en amont dans le développement clinique, pour le professeur Alain Bernard, expert auprès de la HAS. Celui-ci a aussi mis l'accent sur la nécessité de prendre en compte les critères du service attendu (besoin médical, gravité de la pathologie, effet thérapeutique, effets indésirables et risques, place dans la stratégie thérapeutique, intérêt de santé publique) avant de détailler les points sur lesquels la HAS va insister dans le cadre de ces rencontres précoces. Il s'agit en particulier des critères d'inclusion de l'étude. L'industriel doit notamment s'assurer que la prévalence de la pathologie ciblée est suffisante pour permettre un recrutement réaliste. Les critères d'inclusion doivent aussi correspondre aux patients auxquels le DM est destiné. Ensuite, le traitement contrôle utilisé dans l'étude doit avoir été bien identifié, ce qui nécessite une revue de la littérature pour déterminer quelles sont les autres stratégies thérapeutiques validées. Autrement dit, le comparateur à utiliser est celui qui donne les meilleurs résultats chez les patients éligibles dans l'essai. Le critère de jugement principal de l'étude doit être un critère clinique pertinent et validé (réduction de la mortalité ou de la morbidité, amélioration du handicap, réduction des complications ou des événements indésirables de la technique ou de l'acte opératoire...), et ce point est fondamental lorsque le produit veut revendiquer une efficacité supérieure aux autres solutions disponibles.

Quant au déroulement même de la rencontre, Alain Bernard recommande au porteur de projet de se concentrer sur le protocole de son étude sans tomber dans le travers de présenter son entreprise. Cette situation présente en particulier l'intérêt de réserver un maximum du temps disponible aux discussions sur le protocole soumis. Enfin, il est à noter que le compte rendu de la réunion est à la charge de l'industriel.

Le cas particulier des DM connectés

Isabelle Adenot a aussi fait le point sur la situation des DM connectés, dans lesquels elle inclut à la fois les appareils connectés et les logiciels de télésurveillance et de télésuivi. Ces différents produits peuvent avoir un impact sur l'organisation du système de soins mais ils doivent aussi démontrer leur utilité. De plus, dans le cas des logiciels de télésurveillance et de télésuivi, se pose en particulier la question de leur articulation avec les actes susceptibles de découler de leur utilisation. Aussi les DM connectés ne seront pas évalués selon les procédures « classiques ». Une doctrine spécifique est en cours d'élaboration et un guide sera publié prochainement pour le dépôt des dossiers de demande d'évaluation à la Cnedimts. Si des débats subsistent sur le choix du comparateur, Isabelle Adenot a souligné que la question importante à se poser est celle de l'état de l'art.

Actuellement, deux DM connectés ont été évalués par la Cnedimts et étudiés par le CEPS. Il s'agit de Cordiva (télésurveillance non médicale de patients insuffisants cardiaques chroniques) et de Diabéo (télésurveillance des patients diabétiques). La Cnedimts a attribué un service attendu insuffisant au premier tandis que le second a reçu un avis suffisant dans le diabète de type 1, indication dans laquelle l'amélioration du service attendu a été jugée mineure (niveau IV). En revanche, son service attendu a été jugé insuffisant dans le diabète de type 2.

Le nouveau titre V



André Tanti

Un dispositif implantable, actif ou non, doit remplir quatre critères principaux pour pouvoir être inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Il doit être implantable en totalité dans le corps humain et être implanté par un médecin. Il doit aussi demeurer au moins 30 jours dans le corps humain et être l'objet principal de l'intervention. Néanmoins, certains DM innovants et très coûteux ne répondaient pas à tous ces critères et ne trouvaient donc pas leur financement dans les GHS, a expliqué le vice-président du CEPS, André Tanti. C'est la raison pour laquelle le gouvernement a décidé de créer un nouveau titre V pour ces produits. Une inscription au titre V requiert que le DM présente un caractère invasif (pénétration partielle ou entière à l'intérieur du corps, soit par un orifice, soit à travers la surface). Il doit aussi être posé par un médecin mais le critère d'implantation pendant au moins trente jours ne figure plus parmi les critères requis. Le prix de vente au public doit aussi être conforme à la réglementation en vigueur.

Depuis la mise en place de ces dispositions et la publication de la première instruction en mai dernier, deux chapitres ont été créés qui correspondent aux catégories des six produits inscrits depuis cinq mois. Il s'agit d'une part de dispositifs médicaux utilisés en neurologie, avec quatre stents retrievers émanant de deux sociétés, et de dispositifs médicaux utilisés dans le système cardiovasculaire, avec deux ballons actifs périphériques. Dans ce deuxième chapitre, une deuxième section devrait aussi être créée prochainement pour les dispositifs de mesure de la fraction du flux de réserve coronarien, avec trois dossiers en cours d'instruction. Tous ces produits avaient obtenu une amélioration du service attendu de niveau III par rapport à une chirurgie ou une artériographie. L'administration n'a en revanche pas retenu les ballons coronaires qui ont obtenu une ASA V par rapport aux stents coronaires, ni les cathéters de thermoplastie bronchique qui ont obtenu une ASA IV par rapport à une prise en charge médicale classique. Par ailleurs, André Tanti a dressé un bilan de l'avancement des travaux du CEPS. Le comité qui, voici un an, avait 15 mois de retard pour l'examen des dossiers de DM, a complètement résorbé son retard dans le courant de l'année 2017. Depuis la fin de l'été, le premier examen par le CEPS intervient dans le mois qui suit le dépôt du dossier issu de la Cnedimts.

Du CCTIRS au CEREES

En mai dernier, il a été mis fin aux missions du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) qui était chargé de rendre des avis sur la pertinence des données nominatives à caractère personnel par rapport à l'objectif de la recherche. Aujourd'hui, un nouveau comité, le Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES), a été mis en place. Si celui-ci ne remplace pas le CCTIRS, son président Jean-Louis Serre a noté l'existence de similitudes dans la nature de leurs missions et a rappelé les deux critères auxquels une recherche doit répondre pour entrer dans le cadre de la loi Jardé sur les recherches impliquant la personne humaine. Le premier est un critère de finalité, la recherche devant viser un progrès des connaissances en biologie et en médecine. Le second est un critère d'implication et la collecte de données de santé à caractère personnel doit inclure des données spécifiquement définies pour le projet de recherche et non habituellement recueillies.

Si un de ces critères n'est pas validé, l'étude est considérée comme une recherche hors loi Jardé. C'est le cas, par exemple, des recherches ou des études en sociologie, en psycho-sociologie, en économie de la santé et des études basées sur la réutilisation de données de santé à caractère personnel déjà existantes. La recherche va alors suivre soit la voie de la méthodologie de référence (MR) si la CNIL en a déjà approuvé une, soit la voie de l'INDS (Institut National des Données de Santé). Celui-ci est maintenant devenu le guichet unique par lequel transiteront tous les dossiers de recherche, études ou évaluations portant sur des données du SNDS (Système National des Données de Santé), sur la réutilisation de données déjà acquises dans des bases déclarées (hors SNDS) ou sur la réutilisation d'échantillons de bio-banques déjà déclarées. Les éléments constitutifs du dossier doivent être déposés sur la plateforme de soumission qui est maintenant ouverte depuis le 28 août sur le site de l'INDS. Le dossier à compléter en ligne est proposé sous la forme de formulaires préparés à l'avance et inclut notamment l'identification des acteurs associés au projet et ses grandes caractéristiques, le protocole scientifique, le résumé du projet selon la grille retenue par le CEREES, les déclarations d'intérêt du responsable de traitement et du responsable de la recherche, ainsi qu'un formulaire de demande d'autorisation CNIL pré-rempli. Doivent aussi être ajoutés en fonction de la nature de la recherche la notice d'information des personnes concernées, la liste des éventuels financeurs du projet ainsi que les avis déjà émis sur le projet par tout comité scientifique et/ou éthique. Chaque demandeur peut suivre l'état d'avancement de son dossier.

L'INDS dispose ensuite de sept jours pour vérifier que le dossier est complet et pour le transmettre au CEREES qui va s'assurer que l'objectif du projet justifie le recours à des données personnalisées de santé. Ce comité, dont la première réunion s'est déroulée le 21 septembre dernier, est alors tenu de donner son avis dans le mois suivant sa saisine. Dans la pratique, le CEREES recommande que le dossier soit déposé au moins cinq jours avant sa réunion mensuelle. Le programme de ces réunions a d'ailleurs été publié jusqu'à fin 2018 pour qu'industriels et promoteurs puissent savoir jusqu'à quelle date ils peuvent raisonnablement déposer leurs dossiers.

Enfin, de nouvelles procédures simplifiées vont être mises en place et sont en cours de discussion avec la CNIL. L'actuelle méthodologie de référence MR003 va ainsi laisser la place à une MR003 actualisée et destinée aux seules recherches non interventionnelles relevant de la loi Jardé et une future MR004 réservée aux recherches hors loi Jardé.

(3) *(Un guide utilisateur est disponible sur le site de l'INDS et développe les modalités de soumission ainsi que le calendrier des réunions du Cerees <http://doc.indsante.fr/Guide%20utilisateur%20-%20INDS.pdf>).*

La CNRIPH, relais entre CPP et ministère de la Santé

Qu'il s'agisse de recherches impliquant la personne humaine, de recherches sur les données ou de recherches sur les échantillons, les comités de protection des personnes (CPP) sont aujourd'hui au centre des procédures réglementaires d'autorisation. Depuis avril 2017, la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) a été mise en place pour assurer leur coordination, l'harmonisation et l'évaluation de leurs pratiques, notamment par les recommandations qu'elle apporte. Cette commission opérationnelle a pour mission de réunir les CPP au moins une fois par an et d'élaborer une synthèse de leurs rapports annuels d'activité. Une première réunion des CPP sous l'égide de la CNRIPH est prévue en juin 2018.

La CNRIPH est également chargée d'organiser l'évaluation des CPP et d'élaborer un programme de formation de leurs membres. Pour son président Pierre-Henri Bertoye, la CNRIPH n'est ni un CPP national, ni une enceinte d'arbitrage sur la qualification des recherches, ni un appareil d'uniformisation des appréciations des CPP. Elle se positionne comme un relais entre le ministère de la Santé et les CPP et comme une force de propositions et de conseils. Elle se veut aussi une aide à l'uniformisation des méthodes de travail des CPP et à l'information des promoteurs, afin de fluidifier les relations entre ces deux acteurs de la recherche. D'ici un an, la CNRIPH a pour objectif d'avoir identifié les principaux axes d'améliorations possibles dans le circuit réglementaire de la recherche. Le développement d'une méthodologie d'évaluation et la diffusion des premières recommandations supports pour les CPP sont aussi prévus.

Après avoir présenté les missions de la CNRIPH, son président a aussi fait le point sur les évolutions à venir du système de tirage au sort des CPP. Alors que le système actuel utilise l'ancienne application VRB (Volontaires Recherches BioMédicales), la Direction générale de la santé (DGS) prépare un nouveau dispositif qui devrait être opérationnel en décembre. Celui-ci devrait apporter des améliorations sur les modalités de tirage au sort, avec une stratification sur le type d'essai (catégorie 1, 2, 3), ce qui, pour Pierre-Henri Bertoye, devrait permettre une meilleure répartition de la charge de travail entre les différents CPP. Outre une transmission des dossiers par voie électronique, le nouveau système devrait aussi permettre de réaliser des statistiques sur les délais et les capacités des CPP à répondre aux exigences de la réglementation via le recueil des dates de soumission du dossier, d'examen par le CPP et de réception de l'avis du CPP par le promoteur.

Quelques impacts du nouveau règlement européen



Pascale Cousin

Pascale Cousin, directrice des affaires technico-réglementaires du SNITEM, a axé son intervention sur les interactions du nouveau règlement européen sur les dispositifs médicaux (règlement 2017/745) avec la législation française et sur son impact pour les industriels. En matière de recherche, l'impact du règlement 745/2017 devrait se manifester sur le périmètre des produits concernés par la réglementation, sur les opérateurs concernés (fabricants, établissements de santé fabriquant des dispositifs, distributeurs...), sur les procédures d'évaluation clinique et sur les procédures d'autorisation. Tous les dossiers techniques de tous les produits qui ont vocation à être commercialisés au-delà du 26 mai 2020 devront donc être en conformité avec le nouveau règlement européen à cette date. De plus, ce règlement ne s'applique pas seulement à la mise sur le marché des DM mais aux DM dans leur ensemble. En ce sens, un certain nombre de dispositions seront désormais définies et réglementées au niveau européen plutôt qu'au niveau national. C'est le cas notamment des procédures d'autorisation des investigations cliniques qui devront être revues pour assurer leur compatibilité avec le règlement européen.

Pascale Cousin a ainsi alerté sur la terminologie employée dans le texte européen qui parle de dispositif. Au-delà des seuls dispositifs médicaux et de leurs accessoires, seront concernés des produits sans finalité médicale listés à l'annexe XVI (lentilles de contact, produits destinés à être introduits de façon totale ou partielle dans le corps humain pour modifier l'anatomie ou à fixer des parties du corps, équipements pour la stimulation cérébrale...), les dispositifs incluant un produit de diagnostic in vitro, les dispositifs incluant des tissus ou cellules d'origine humaine à titre accessoire, certaines pièces détachées et les logiciels en mode SaaS (software as a service) qui devront être en conformité avec ce nouveau règlement. Une nouvelle donne à laquelle il va falloir s'adapter pour la conception des protocoles d'études, sachant qu'on ne va pas évaluer une balance bénéfice/risque pour ces produits mais une absence de risques.

Le règlement prévoit un renforcement de l'évaluation clinique pour tous les dispositifs. Dans son dossier technique, le fabricant va devoir 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, avec notamment une typologie des utilisateurs potentiels. Cette évaluation clinique doit se baser sur une évaluation critique de la littérature. Elle doit être à même de démontrer l'équivalence du dispositif étudié avec un dispositif similaire (le cas échéant) et, fait nouveau, elle doit aussi prendre en considération les alternatives thérapeutiques existantes. L'investigation clinique devient la règle pour les dispositifs médicaux de classe III et implantables sauf exception, notamment dans le cas de dispositifs conçus sur la base d'un dispositif existant du même fabricant. Enfin, une fois le dispositif mis sur le marché, le fabricant a l'obligation de mettre en place un suivi clinique après commercialisation (SCAC) afin de confirmer sa sécurité d'utilisation. Alors que l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen devrait se traduire par la suppression de certains produits et par une rationalisation des gammes, Pascale Cousin a aussi insisté sur la nécessité d'un démarrage rapide des études nécessaires pour mettre les dossiers techniques en conformité pour le 26 mai 2020. Sont plus particulièrement concernés les nouveaux produits, les produits qui changent de classe ou de statut et les produits déjà marqués CE dont les certificats arrivent à échéance.

Mise en œuvre des RIPH : où en est-on ?

Quel est aujourd'hui l'environnement juridique des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) ? Comment l'arrivée du tirage au sort a-t-elle modifié l'activité des CPP ? Quelles procédures relèvent de la compétence des CPP ? Comment faciliter une harmonisation des dossiers transmis aux CPP ? Comment les méthodologies de référence peuvent-elles évoluer pour une simplification des démarches ? Telles sont quelques unes des questions développées lors du premier atelier des 6^{èmes} rencontres AFCROs & DM.

Un champ d'activité mieux défini pour les CPP

L'atelier a été l'occasion d'obtenir le retour d'expérience du CPP Sud Est IV, par la voix d'une de ses membres, Marie-Amélie Eudeline, sur les modifications et les nouveautés consécutives à l'application de la loi Jardé « revisitée » et à l'introduction du tirage au sort des CPP en novembre dernier. Alors que la désignation d'un CPP reposait précédemment sur des critères géographiques et donc liés à la localisation de l'investigateur, les nouvelles dispositions impliquent une répartition des dossiers en nombre égal entre chaque comité et ont permis un nivellement en termes de nombre de dossiers traités par chaque comité. Marie-Amélie Eudeline a aussi insisté sur le fait que le tirage au sort a le mérite de répartir la charge de travail entre les CPP et d'éviter d'éventuels soupçons de conflits d'intérêt entre promoteurs de l'étude et membres des CPP. De plus, les CPP sont dorénavant compétents pour l'étude des demandes d'avis sur les recherches impliquant la personne humaine de catégorie 3 (RIPH3). Cette procédure relevait précédemment du CCTIRS dont les missions se sont achevées en mai 2017 et il y a donc maintenant une distinction claire entre les rôles respectifs du CPP et du CERES, qui a succédé au CCTIRS. Concernant les RIPH3, l'essentiel du travail consistera, selon Marie-Amélie Eudeline, à vérifier la conformité du dossier à la loi Informatique et Libertés et éventuellement à la méthodologie MR003. Dans cette optique, il est d'ailleurs prévu que chaque CPP désigne en son sein une personne qualifiée en matière de protection des données à caractère personnel. Déjà compétents pour se prononcer sur la constitution de collection d'échantillons biologiques rattachés à des recherches biomédicales, les CPP devraient aussi voir leur champ d'activité étendu aux collections biologiques utilisées dans les RIPH. Ceci nécessitera au préalable une clarification de la frontière entre les responsabilités des CPP et celles du ministère de la Recherche dont relève la constitution de collections biologiques.



Marie-Amélie
Eudeline

Améliorer la qualification des recherches

Alexandre Regniault, avocat associé chez Simmons & Simmons, a rappelé quelles sont les différentes catégories de recherche impliquant la personne humaine ainsi que les formalités réglementaires à effectuer et les types de consentements à recueillir. Il a notamment développé les problèmes que pose l'application de la qualification des recherches, notamment pour les recherches interventionnelles avec risques et contraintes minimales, soulignant qu'en cas de doute, les textes législatifs obligent les CPP à saisir l'ANSM, mais ne prévoient pas cette possibilité pour le promoteur. Par ailleurs, il est aussi à noter que les recherches interventionnelles à risques minimales et recherches non interventionnelles ne nécessitent pas d'autorisation de l'ANSM mais passent par les procédures CNIL ou par les méthodologies de référence. En revanche, le législateur demande que le promoteur adresse une copie de l'avis du CPP et un résumé de la recherche à l'ANSM pour ces deux types de recherches. >>>



Alexandre
Regniault

CNIL. >>>

Au niveau des méthodologies de référence, Anne Vidal, juriste CNIL, a fait le point sur leur évolution avec l'application, depuis le 30 juin 2017, du nouveau chapitre IX de la loi Informatique et Libertés. Une concertation publique est prévue prochainement avec les organismes représentatifs pour modifier les MR001, 002 et 003 en fonction du retour d'expérience des acteurs et des évolutions du cadre réglementaire, notamment pour les adapter au nouveau règlement européen relatif à la protection des données personnelles. La MR003, qui concerne les recherches non interventionnelles et les essais cliniques de médicaments par grappe, est ainsi amenée à évoluer et la création d'une MR004 est prévue pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine.

David Simhon, vice-président de la CNRIPH, a ensuite fait le point sur les difficultés qui ont été remontées à la Commission après l'instauration du tirage au sort des CPP. Outre les problèmes liés à l'effet « tirage au sort » avec une méconnaissance par le promoteur des habitudes de travail et des attentes spécifiques du CPP désigné, se pose aussi la question du calendrier des différents CPP. Le promoteur ne sachant pas quel comité va traiter son dossier, il ne peut ni savoir quelles sont ses dates de réunion, ni évaluer les délais réels d'instruction, en principe de 45 jours, mais parfois allongés jusqu'à 60 jours. Des inquiétudes ont aussi été soulevées quant aux risques de dilution de l'expertise, chaque CPP étant susceptible d'examiner n'importe quel type de dossier. Enfin, il a été noté que des difficultés subsistent pour la qualification des recherches, en particulier lorsqu'il s'agit de déterminer si elles appartiennent à la catégorie 2 ou à la catégorie 3. Deux nouveaux arrêtés sont ainsi en cours de concertation. Le premier va revoir à la marge les recherches placées dans la catégorie 2 tandis que le second vise à mieux expliciter les études entrant dans la catégorie 3 et à clarifier les frontières entre les différentes recherches. Par ailleurs, le CNRIPH prévoit de finaliser, avant la fin de l'année, des recommandations sur les questions de qualification et d'évaluation des recherches.

l'évaluation clinique dans le cadre du nouveau MEDDEV

Le deuxième atelier des 6^{èmes} rencontres AFCROs & DM a été consacré à la question de la mise à jour de l'évaluation clinique des DM dans le contexte du nouveau MEDDEV, avec les apports de l'expérience d'un organisme notifié et de deux représentants industriels. Dans un premier temps, Christine Quinton, responsable évaluation des dossiers techniques au sein de l'organisme notifié LNE-Gmed, a planté le décor du nouveau MEDDEV. Au-delà de la notion d'évaluation clinique déjà existante, ce règlement introduit maintenant la notion d'évaluation clinique « suffisante » qu'il définit comme « une quantité et qualité de l'évidence clinique garantissant la validité scientifique des conclusions ». Il demande aussi que les évaluateurs aient des connaissances en termes de recherche bibliographique, d'exigences réglementaires, de rédaction médicale, de technologie du DM évalué et de son application. Le choix des évaluateurs doit aussi être justifié, avec une documentation de leur qualification et de leur expérience professionnelle.

Dans sa nouvelle conception, le MEDDEV prévoit cinq étapes, une étape 0 ayant été rajoutée pour définir le périmètre du projet et le plan de l'évaluation clinique. Il s'agit notamment de préciser si la demande concerne une évaluation initiale, une modification d'un dispositif ou une mise à jour d'un produit suite à un résultat de surveillance post-commercialisation. A ce stade, il est demandé une définition précise du DM (modèle, taille, composition...) et de son utilisation (performance revendiquée, population cible...). Un état de l'art faisant le bilan des méthodes thérapeutiques alternatives à l'utilisation du DM évalué doit aussi être joint. Les quatre autres étapes incluent l'identification des données fournies (données issues de la littérature ou données générées par le fabricant), leur évaluation (qualité méthodologique, validité scientifique du contenu et puissance des données), leur analyse et enfin la conclusion de l'évaluation clinique. Cette conclusion doit inclure un engagement concernant >>>

...> la conformité aux exigences essentielles et démontrer une acceptabilité du rapport bénéfice/risque selon l'état de l'art actuel du domaine médical concerné et selon les alternatives thérapeutiques. Enfin, une fois le dispositif mis sur le marché, le fabricant est tenu de mettre en place un plan de surveillance. En cas de nouvelles informations issues de ce plan de surveillance, il est tenu de prendre des dispositions pour la mise à jour de son produit. En l'absence d'informations issues du plan de surveillance, une mise à jour de l'évaluation clinique doit être effectuée chaque année dans le cas de DM à risque et/ou innovant et tous les deux à cinq ans pour les autres DM.

Grégoire Eдорh, responsable des affaires cliniques chez le fabricant d'implants orthopédiques Zimmer Biomet, a partagé son expérience d'industriel pour la mise en conformité des dossiers d'évaluation clinique de ses dispositifs avec le nouveau MEDDEV. La méthodologie mise au point s'est focalisée sur deux points majeurs, à savoir l'évaluation de la qualité et de la quantité de données disponibles, et enfin la possibilité de revendiquer une équivalence. Un groupe de travail a d'abord été mis en place pour analyser toutes les données dont la société disposait. Ici, l'objectif était de déterminer s'il y avait non seulement des données en quantité suffisante, mais aussi des données à court terme et à long terme, sachant que les données pertinentes en orthopédie sont des données de performance mais surtout des données de survie à long terme. L'analyse a porté sur l'ensemble des implants commercialisés par la société, mais aussi sur l'ensemble des indications et des articulations visées et a concerné des sources diverses (études en cours, publications, registres...). En cas d'absence de données sur un produit, trois options ont été définies. La première consiste à retirer le produit du marché, conduisant à un nettoyage du portefeuille. Pour des produits commercialisés depuis longtemps et qui génèrent un bénéfice important, la stratégie choisie passe par la réalisation d'études rétrospectives. Le troisième cas de figure correspond à des produits pour lesquels la société dispose déjà de produits similaires sur le marché, ce qui permet de recourir à une évaluation clinique basée sur l'équivalence. Ici, l'identification des comparateurs est facilitée, puisque la société les choisit parmi ses propres implants et peut vérifier directement l'équivalence à partir de ses propres données. Des grilles d'analyse ont ainsi été mises au point sur la base des critères d'équivalence clinique, biologique et technique, afin de reprendre toutes les demandes des recommandations MEDDEV. Une démarche dont Grégoire Eдорh a souligné le poids en temps et le coût élevé, qui s'ajoute aux budgets nécessaires pour la réalisation des études. Au-delà du seul coût de sa mise en place, Pascale Cousin, directrice des Affaires Technico-Réglementaires du SNITEM, a également noté que le nouveau MEDDEV présentait des évolutions très importantes par rapport à sa précédente version. Si les modifications concernant l'équivalence permettent une clarification attendue, elles n'en sont pas moins jugées violentes et les demandes relatives à la qualification des évaluateurs changent les pratiques du secteur. La mise en conformité va donc nécessiter un travail important. Néanmoins, 80 % des demandes formulées dans ce MEDDEV figurant aussi dans le nouveau règlement sur les DM, il faut aussi y voir une opportunité.

GLOSSAIRE :

ASA : amélioration du service attendu

CEREES : Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé

CCTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

Cnedimts : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux, des actes et des technologies de santé

CNRIPH : Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine

CPP : comité de protection des personnes (CPP)

DM : dispositif médical

HAS : Haute Autorité de Santé

INDS : Institut National des Données de Santé

LPPR : liste des produits et prestations remboursables

RIPH : recherches impliquant la personne humaine

SA : service attendu