

# Les impacts du RDM sur la recherche clinique : deux exemples concrets

Odile Capronnier  
et Christophe Clément  
du groupe AFCROs-DM

Le groupe DM de l'AFCROs effectue ici une synthèse de la 10<sup>ème</sup> Journée de la Recherche clinique qui s'est tenue en mars dernier. L'événement incluait notamment un atelier lors duquel les participants ont pu réfléchir à la mise en place d'une stratégie clinique dans deux cas concrets de DM de classe III.

La 10<sup>ème</sup> Journée de la recherche clinique a été l'occasion pour les industriels de bénéficier des conseils des experts de l'AFCROs.



Source : AFCROs

Le 17 mars dernier s'est tenue la 10<sup>ème</sup> Journée de la Recherche Clinique de l'AFCROs<sup>1</sup> au cours de laquelle un atelier animé par le groupe de travail « Dispositif Médical » portait sur l'impact de l'entrée en vigueur du Règlement Européen du Dispositif Médical (MDR - 2017/745), effective au 26 mai 2021. Si ce nouveau contexte réglementaire s'impose à tous les acteurs du secteur, les expériences des uns et des autres sont diverses et variées. Une première partie de l'atelier s'est donc attachée à partager un retour d'expérience de deux industriels du secteur, avec l'intervention de Cécile Fouret, Directrice Affaires Scientifiques chez Medtronic, et Solange Van de Mortelee, Responsable Affaires Cliniques chez Teknimed.

## Le MDR remplace la loi Jardé

Dans son intervention, Cécile Fouret a rappelé le contexte juridique et réglementaire applicable à la recherche clinique. Jusqu'en mai 2021, la loi Jardé et ses arrêtés étaient les textes de référence du Code de la Santé Publique (CSP) pour les recherches impliquant la personne humaine. Pour les dispositifs médicaux (DM), depuis le 26 mai 2021, le texte de référence en application est le MDR et notamment

le chapitre VI - Evaluation clinique et investigations cliniques. Cependant, ce qui n'est pas couvert par le MDR relève du CSP. L'impact pour les investigations cliniques soumises à compter de cette date reste limité puisque les grands principes sont identiques. Il est à noter néanmoins, entre autre :

- une nouvelle catégorisation des recherches,
- l'instauration de la notion de « procédure additionnelle invasive ou lourde » (à justifier et documenter),
- des délais et périmètres de vigilance précisés selon les articles 80 à 90 du MDR (selon le type d'investigations cliniques) en complément de l'avis aux promoteurs de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) « Partie IV Vigilance »
- l'information de la fin de l'investigation clinique selon l'article 77 du MDR.

Malgré la mise en application du MDR, il est constaté une hétérogénéité dans l'interprétation des procédures à suivre entre les pays de l'Union Européenne, par exemple la notification des cas d'Événements Indésirables Graves ou les procédures d'autorisation par les Autorités Compétentes ou les Comités d'éthique. On peut cependant considérer que ces différences s'atténueront avec le temps, l'intégration du MDR, et la mise en œuvre prochaine de la base de données Eudamed, outil fort attendu pour la standardisation des procédures et des revues.

## Un niveau d'exigence accru des organismes notifiés

De son côté, Solange Van de Mortelee a présenté une synthèse des impacts de l'entrée en vigueur



Odile Capronnier

Source : AFCROs



Christophe Clément

Source : AFCROs

<sup>1</sup>Association Française des CROs  
<sup>2</sup>Summary of Safety and Clinical Performance  
<sup>3</sup>Organisme notifié  
<sup>4</sup>Periodic Safety Updated Report  
<sup>5</sup>Post-Marketing Clinical Follow-Up Plan  
<sup>6</sup>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
<sup>7</sup>Comité de Protection des Personnes  
<sup>8</sup>Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux

## Suggestions à retenir pour établir sa stratégie clinique

	Cas 1 : DM innovant	Cas 2 : Legacy device
Plan de développement clinique	Le fabricant doit envisager une étude type preuve de concept, ou de 1 <sup>ère</sup> utilisation chez l'homme, orientée sur la sécurité du DM, avant de mener une étude confirmatoire pour démontrer la performance et le bénéfice clinique pour le marquage CE, le service attendu, l'accès au remboursement. Il doit également prévoir un plan de SAC <sup>9</sup> et de SCAC <sup>10</sup> . L'ANSM exigera une brochure investigateur solide et un plan d'évaluation clinique établi selon le MDR.	Le fabricant doit mener une étude en vie réelle, pour confirmer la conformité du DM en pratique courante sur ses propres données cliniques. Il doit donc entreprendre une investigation clinique SCAC <sup>11</sup> (ou PMCF <sup>12</sup> ), et prévoir un plan SAC <sup>13</sup> (ou PMS <sup>14</sup> ). Il peut également envisager une enquête de pratique, ou une étude sur bases de données médico-administratives (SNDS <sup>15</sup> ) selon les conclusions de son évaluation clinique.
Design des études / investigations	L'étude preuve de concept est souvent ouverte, non comparative. En revanche, un design comparatif, randomisé, en aveugle est idéal (mais pas toujours réalisable) pour obtenir une amélioration du service attendu de bon niveau par la CNEDIMTS. Des mesures spécifiques à la sécurité sont nécessaires (recrutement échelonné, RBM <sup>16</sup> , DSMB <sup>17</sup> ...)	Des études descriptives portant sur le seul DM peuvent suffire. Une comparaison par rapport à une cohorte historique peut aussi être envisagée, en contrôlant au mieux les biais de sélection.
Population cible	Les critères de sélection doivent être restrictifs pour assurer la sécurité des patients, mais il faut également prévoir de couvrir tous les groupes revendiqués pour le marquage CE.	Il faut bien couvrir toutes les indications du DM, tous les groupes de patients, ainsi que tous les variants / taille du DM le cas échéant, pour ne pas avoir de gap de données et voir le marquage CE restreint.
Organisation	Une gestion interne d'une étude est possible en fonction des ressources internes. Le soutien d'une CRO <sup>18</sup> peut s'avérer utile, voire indispensable, pour un niveau élevé de qualité des données qui facilitera l'accès au marché et le maintien.	

<sup>9</sup> Surveillance après commercialisation<sup>10</sup> Suivi clinique après commercialisation<sup>11</sup> Suivi clinique après commercialisation<sup>12</sup> Post-market clinical follow-up<sup>13</sup> Surveillance après commercialisation<sup>14</sup> Post-market surveillance<sup>15</sup> Système national des données de santé<sup>16</sup> Risk-based monitoring<sup>17</sup> Data safety monitoring board<sup>18</sup> Clinical research organisation, ou prestataire de recherche clinique

du MDR sur les documents constitutifs du dossier de marquage CE, et notamment sur l'évaluation clinique.

Les grands principes et les documents restent les mêmes, avec cependant quelques nouvelles parties/sections à couvrir :

- le SSCP<sup>2</sup>, dont le but est de présenter un résumé des données de sécurité et de performance à destination des ON<sup>3</sup> et/ou des patients.
- le PSUR<sup>4</sup>, dont le but est de présenter une synthèse régulière des données de sécurité,
- le PMCF Plan<sup>5</sup>, dont la finalité est de présenter le plan de surveillance clinique du dispositif médical après sa commercialisation.

Le retour d'expérience, partagé entre les intervenants, fait état d'un niveau d'exigence réglementaire accru des ON, qui impacte les partenaires (CROs, consultants...) et les médecins prescripteurs. Par exemple, toute revendication d'utilisation d'un DM dans une indication ou une population particulière doit désormais s'appuyer sur des données cliniques.

On note également une exigence accrue de cohérence entre tous les documents constitutifs du dossier technique tels que :

- la notice d'utilisation,
- le Rapport d'évaluation clinique (CER),
- ou l'analyse de gestion des risques.

En cas d'incohérence entre les documents, notamment sur les risques résiduels, un ON peut demander une mise en conformité. De même, les objectifs envisagés dans le plan de PMCF doivent correspondre aux revendications du DM. Il s'agit donc d'aligner les données cliniques et les revendications du dossier technique afin de disposer d'une cohérence générale.

## Un exercice d'application quant à la meilleure stratégie clinique à adopter

Dans la seconde partie de l'atelier, des mises en situation ont été proposées aux participants. Il s'agissait ici de se mettre dans la peau du Responsable des Affaires Cliniques devant mettre en place une stratégie clinique adaptée à son DM implantable de classe III pour répondre aux attentes des instances de contrôle :

- l'ANSM<sup>6</sup> et le CPP<sup>7</sup> pour l'autorisation des investigations,
- l'ON pour l'évaluation clinique et l'obtention du marquage CE,
- la CNEDiMTS<sup>8</sup> pour le remboursement.

Le premier cas pratique était celui d'un DM innovant, développé par une start-up. Les enjeux consistaient ici à obtenir le marquage CE sous le MDR 2017/745, se conformer aux obligations de surveillance et suivi clinique post-marché, et obtenir l'inscription sur la LPPR (liste des produits et prestations remboursables) en nom de marque.

Le second cas étudié était celui d'un Legacy Device, c'est-à-dire un DM commercialisé depuis plusieurs années et ayant obtenu son marquage CE selon la Directive 93/42 sur la base de l'équivalence. L'enjeu était de maintenir son remboursement sur sa ligne générique.

Les participants à l'atelier ont réfléchi aux divers aspects de la stratégie clinique, avec l'appui des membres du groupe DM de l'AFCROs qui les orientaient à chacune des tables, avant qu'une restitution collective soit faite par les animateurs.

Les principales idées à retenir sont résumées dans le tableau ci-dessus. eg

[www.afcros.com](http://www.afcros.com)

## INFO

Le groupe AFCROs-DM adresse tous ses remerciements à Cécile Fouret et Solange Van de Mortelee pour leurs interventions et les échanges avec les participants.