

Rencontre AFCROs & DM

En collaboration avec l'ISIFC

COMPTE-RENDU

MARDI 15 NOVEMBRE 2022

L'AFCROs a organisé le 15 novembre 2022, sa rencontre annuelle consacrée aux Dispositifs médicaux, coordonné par son groupe de travail dédié. Ce rendez-vous des fabricants, des institutionnels, des sous-traitants et des CROs, permet de suivre l'actualité de l'évaluation clinique et des évolutions juridiques concernant les dispositifs médicaux.

Premier point de cette journée : l'actualité de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPIH), portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM-DMDIV). Depuis 2006, les recherches cliniques sur ce type de DM sont soumises à un avis de la CNRIPIH via ses Comités de Protection des Personnes (CPP) régionaux. Un chantier est en cours sur cette thématique à l'échelle de l'Union européenne, dans le cadre des essais cliniques décentralisés. Pour rappel, ces essais comportent des opérations ou des investigations auprès du participant, réalisées à distance du centre (lieu de recherche), par exemple des soins, des prélèvements ou encore la collecte de données. Les essais dématérialisés sont ceux conduits via le recours à des outils numériques comme la téléconsultation, l'information et le recueil du consentement ou encore le recueil de données par questionnaire numérique. Quant aux essais hybrides, ils combinent les techniques classiques et décentralisées. « Le développement de ce type d'essais se déroule dans un contexte d'évolution des pratiques de soins, dont l'amélioration du parcours patient, la coordination entre la ville, l'hôpital et le domicile, le développement de la téléconsultation, la télésurveillance, le machine learning, l'intelligence artificielle ou encore le déploiement du dossier médical électronique, a rappelé lors de cette journée Pierre-Henri Bertoye, président de la CNRIPIH. Ces évolutions sont catalysées par le contexte de la crise sanitaire, économique et sociétale, et la problématique de démographie médicale, qui impliquent une volonté d'améliorer la connectique, le déplacement des médicaux et des paramédicaux, et conduisent vers un système de décentralisation». Ces technologies permettent d'inclure et de faire bénéficier de l'innovation thérapeutique à davantage de patients vivant dans les « déserts médicaux ». Ainsi, au niveau de la Commission européenne, les Etats membres travaillent à l'élaboration de recommandations communes concernant la tenue des essais décentralisés, car « certaines dispositions nationales bloquent la réalisation de ce type d'essais, a fait savoir Pierre-Henri Bertoye. L'objectif est de les aplanir afin de tendre vers une harmonisation des pratiques. » Aujourd'hui, le groupe de travail a rédigé la version finale du texte, actuellement en consultation auprès des différents groupes de travail. Le document final devrait être accessible début 2023.

A l'échelle nationale, un groupe de travail sur les essais décentralisés a été mis en place, piloté par la CNRIPIH. « Pour poursuivre ses travaux, les membres du groupe de travail attendent les avancées du travail européen, a indiqué Pierre-Henri Bertoye. L'objectif consiste à élaborer des recommandations plus précises par rapport à celles émises à l'échelle européenne ». Trois sous-groupes de travail vont ainsi réfléchir aux bonnes pratiques, aux données personnelles ainsi qu'aux outils et méthodes.

Enfin, la CNRIPIH tient également un projet en phase pilote pour des essais incluant des composantes décentralisées, l'objectif étant d'accompagner les problématiques rencontrées lors d'essais soit en projet, soit dans le cadre de l'inclusion d'une composante décentralisée pour des essais en cours.

La réglementation en vigueur

Les essais portant sur les DM reposent aujourd'hui sur le règlement européen d'avril 2017 (2017-745) relatif aux DM, entré en vigueur en France le 26 mai 2021. « Ce texte vise à encadrer les DM dans leur globalité afin de tendre vers une diminution de l'hétérogénéité des règles à l'échelle européenne, pour une meilleure traçabilité », a rappelé Maître David Simhon, vice-président de la CNRIPH et avocat au barreau de Paris. Et de poursuivre : « Ce règlement est composé d'une vingtaine d'articles dédiés aux évaluations et investigations cliniques donc à la recherche sur les DM. » En raison de la primauté du droit européen, la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite loi Jardé ne s'applique donc plus aux DM. « Le changement de philosophie entre la loi Jardé et le règlement européen est notable et doit être pris en compte par les Comités de protection des personnes (CPP) », a soutenu l'avocat. La loi Jardé avait adopté une approche en fonction du risque de la recherche avec une procédure adaptée à la catégorie (risque, risque minime, recherche non interventionnelle). Le règlement a quant à lui une approche en fonction du risque du DM avec des procédures variant en fonction l'objet de l'investigation clinique. Le règlement impose également une obligation accrue d'investigation clinique sur les DM, préalable au marquage CE et post marquage CE.

La réglementation sur les investigations cliniques

Depuis l'entrée en application du règlement DM, « un travail de mise en conformité a été effectué pour que la réglementation nationale française soit davantage adaptée », a poursuivi Julie Oheix Tiravy, responsable juridique Affaires Réglementaires au Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM). L'ordonnance du 20 avril 2022 a permis une mise en conformité du Code de la Santé Publique (CSP) pour la partie législative. La partie réglementaire de ce même Code sera quant à elle ultérieurement modifiée par décret.

Parmi les changements notables : l'investigation clinique systématique applicables aux Recherches impliquant la personne humaine (RIPH) 1, 2 et 3 (chapitre 5 du règlement). « Les RIPH soumises avant le 26 mai 2021 restent sous la réglementation Jardé, a précisé Julie Oheix Tiravy. En revanche, pour les aspects liés à la vigilance, le règlement DM s'applique, même pour les dépôts antérieurs au 26 mai 2021. « La recevabilité des dossiers n'est pas modifiée et passe nécessairement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et les CPP pour toutes les investigations cliniques », a fait savoir la juriste. Dans le cas d'une procédure invasive ou lourde, l'ANSM donne son avis puis l'envoie au CPP, qui se prononce sur l'intégralité de la recherche.

Pour les formalités préalables, le texte prévoit de nouveaux délais d'examens, identiques pour tous les pays membres concernant l'examen scientifique, mais propres à chacun d'eux pour l'examen clinique.

En résumé, le CSP est partiellement mis à jour. « Il faut donc se référer au règlement pour toutes questions n'ayant pas de réponse dans l'ordonnance », a conseillé Julie Oheix Tiravy.

L'actualité de la HAS sur les DM

Le numérique en santé est un véritable enjeu pour le système de santé, et la Haute Autorité de santé (HAS), l'a intégrée dans ses travaux. Lors de cette journée, Corinne Collignon, cheffe de service, mission numérique en santé à la Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins de la HAS, est d'ailleurs venue partager quatre actualités dans le domaine.

Tout d'abord, la mise en place du guichet numérique d'ici la fin de l'année. Avant la loi de financement pour la sécurité sociale (LFSS) de 2022, il existait un cadre pérenne pour la prise en charge des DM à savoir la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Ce cadre pérenne cohabite avec un fast track pour les dispositifs innovants avec un forfait innovation et une prise en charge transitoire offrant une voie d'accès rapide au remboursement. Dans le cadre de la LFSS 2022, deux nouvelles mesures ont été adoptées spécifiquement pour les DM numériques. Tout d'abord, un cadre pérenne de prise en charge pour les DM numériques de télésurveillance, avec une nouvelle liste prévue au L162-52 du Code de la sécurité sociale. Un décret d'application est attendu pour la fin de l'année 2022 pour la création d'une voie de remboursement dans le droit commun. Puis, la prise en charge anticipée pour deux types de DM numériques : toujours ceux dédiés à la télésurveillance médicale auxquels s'ajoutent ceux à visée thérapeutique. Ces DM restent éligibles au forfait innovation mais ne le sont plus à la prise en charge transitoire puisqu'ils pourront désormais bénéficier d'une prise en charge anticipée d'un an non renouvelable. « Cela participe à une amélioration des voies d'accès au remboursement », a indiqué Corinne Collignon.

Par ailleurs, l'un des enjeux de la HAS est d'adapter ses méthodes d'évaluation en tenant compte de l'impact organisationnel (IO) dans les critères d'évaluation de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (Cnedimts), avec une démarche destinée aux industriels. Le guide de dépôt auprès de la Cnedimts a donc été mis à jour. Ainsi, depuis début 2021, la revendication d'un IO dépend de la fonctionnalité du DM et de la finalité de son utilisation. Si l'IO est revendiqué, un argumentaire est à construire avec le critère et le choix de l'indicateur, la portée de l'IO à l'échelle individuelle et collective, ainsi que le choix de la méthode de mesure de l'IO revendiqué selon la dimension exploitée. Un plan de développement est également à prévoir pour la démonstration de l'IO, à adapter selon le cycle de diffusion de la technologie.

En outre, deux décisions cadres ont été prises pour l'éligibilité des DM numérique à l'évaluation médico-économique par la HAS. Désormais, lorsque le chiffre d'affaires annuel du produit pour l'indication revendiquée sera supérieur ou égal à 20 millions d'euros la deuxième année pleine de commercialisation, avec ou sans IO revendiqué, il en sera tenu compte HT et non TTC. Une décision a également été prise pour lancer une expérimentation sur les DM numériques.

Enfin, « des nouveaux travaux débutent concernant un champ échappant jusqu'à présent à une évaluation par la HAS, à savoir, les DM numériques à usage professionnel », a souligné Corinne Collignon. « Nous allons nous focaliser sur les solutions numériques ayant une finalité médicale, relevant du statut du DM, mais qui ne font pas l'objet d'évaluation ou de travaux par la HAS », a-t-elle précisé. La HAS va probablement produire des guides d'aides aux choix, des guides méthodologiques, afin d'accompagner les parties prenantes pour construire l'évaluation. « Nous souhaitons mettre en place un cadre de confiance vis-à-vis de ce marché », a-t-elle précisé. Sont visés, à titre d'exemple, les systèmes d'aide à la décision, l'aide au diagnostic, l'aide à l'interprétation d'images, au dépistage, etc.

La réflexion de Pfizer sur le e-consentement

Après un point législatif et réglementaire, l'AFCROs a donné la parole aux acteurs du terrain. Delphine Berzin, responsable des projets post-AMM pour la filiale France de Pfizer a partagé son retour d'expérience sur un projet en cours de réflexion : la mise en place du e-consentement, comprenant la note d'information ainsi que la signature électronique, fortement encouragé dans le cadre de la digitalisation du système de santé. Le consentement du patient se doit, pour être valable, d'être libre, éclairé, spécifique et univoque. Il peut être recueilli en version manuscrite ou électronique. Dans le cadre du consentement électronique, l'objectif n'est en aucun cas d'effectuer une retranscription d'un consentement papier mais de rendre l'information compréhensible par les patients. « Ce consentement donne la possibilité de valider la compréhension des patients avec par exemple un système de cases à cocher, a souligné Delphine Berzin. Il peut ainsi participer à améliorer les échanges entre les patients et les médecins, à renforcer la décision des patients. » Et de poursuivre : « Il s'agit aussi d'une manière de faire participer des populations plus vulnérables ou isolées, tout en leur laissant un temps de réflexion avant la signature, ce qui était moins possible avec le papier. » Pour les investigateurs, le e-consentement permet d'améliorer la qualité des essais avec des contrôles des erreurs et des oublis, contrôle également facilité pour les autorités.

Dans la pratique, la mise en œuvre du e-consentement implique de nombreuses démarches, pour certaines déjà mises en œuvre par Pfizer, à commencer par la consultation d'experts en data privacy, de juristes, d'avocats ou encore d'équipes digitales. Un travail a également été réalisé sur le serveur, l'accès aux données ou encore leur archivage. « Nous avons aussi sollicité des centres investigateurs, des établissements de santé et des associations de patients », a indiqué Delphine Berzin. D'un point de vue technique, un travail reste à mener sur l'ergonomie, la communication et le transfert de l'information. De même que des points de discussion ne sont pas encore tranchés, notamment la rédaction d'une Analyse d'Impact relative à la Protection des Données (AIPD) ou encore le dépôt d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil). « La Méthodologie de Référence (MR) mentionnent l'obtention d'un consentement écrit alors que l'écrit électronique détient la même force probante que l'écrit sur support papier sous réserve de respecter les conditions de l'article 1366 du Code civil, a rappelé Delphine Berzin. De fait, pour être conforme à la MR, le consentement peut être obtenu via un support papier ou électronique avec la e-signature. Si toutes les autres dispositions de la MR sont respectées, une autorisation de la Cnil n'est alors pas nécessaire, une AIPD avec une étude consolidée sur le processus de consentement électronique pouvant être suffisantes. » Autre point de réflexion : le type de signature électronique (simple, avancée et qualifiée) à mettre en place. « Nous avons un vrai positionnement à prendre à la fois pour les études interventionnelles et observationnelles », a-t-elle conclu.

Le contrôle des organismes notifiés

Autre thématique abordée lors de cette journée, le contrôle de l'évaluation clinique des DM par les organismes notifiés (ON), passage obligé pour les industriels. Consultante chez Nexialist, Morgane Perrotte a effectué un point sur les exigences de trois d'entre eux (TUV, BSI et le GMED) concernant l'évaluation clinique des DM. Une dizaine de dossiers ont été sélectionnés par l'intervenante afin de présenter une analyse des non-conformités selon le Medical device coordination group (MDCG) 2020-13. Dans la majorité des cas, les non-conformités reposent sur la section C (description du DM, équivalence, état de l'art et plan d'évaluation clinique). Viennent ensuite la section E (investigation clinique et documents associés) et la section A (Renseignements administratifs). « Ces trois sections ressemblent 90 % des non-conformités », a fait savoir Morgane Perrotte.

De manière plus détaillée, pour la section C, Nexialist a constaté qu'un tiers des non-conformités se rapportent à la description du produit, puis au bénéfice clinique et au plan d'évaluation clinique. « Nous avons observé des confusions entre les performances techniques, les performances cliniques et les bénéfices cliniques du DM », a souligné Morgane Perrotte. Un point de vigilance également concernant les revendications du produit avec des descriptions incohérentes avec la documentation technique. « Quant à l'état de l'art, il ne faut pas sous-estimer cette partie, a-t-elle prévenu. Souvent, des sections sont manquantes. Or, il ne faut pas oublier les normes et les guides applicables. » Il faut prêter une attention particulière à la description de chaque indication, penser à identifier les alternatives, et se référer au guide MEDDEV 2.7.

Enfin, s'agissant des protocoles et des rapports de recherche bibliographiques, toutes les sources, les raisons de l'inclusion, de l'exclusion, la pertinence des termes de recherche, ainsi que les recherches sur le dispositif doivent être justifiées. « Certaines non-conformités sont prévisibles et évitables », a-t-elle pointé du doigt.

Pauline André, Clinical & Medical Director chez Peters Surgical, est venue témoigner de la prise en compte des exigences d'un ON - le GMED - dans le cadre d'une Well Established Technology (WET). Cette société française, qui intervient sur deux aires thérapeutiques, à savoir le cardiovasculaire et le digestif uro-gynécologique, a soumis le Sinusorb, une suture résorbable de classe 3 marquée CE en 2005, au GMED en juillet 2021, avec six autres documentations techniques, dans le cadre d'une stratégie clinique. « Notre stratégie clinique était basée sur la marque de distributeur, en revendiquant l'équivalence avec des concurrents et des activités de Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC) via des questionnaires », a fait savoir Pauline André. Les premiers retours de l'ON, réceptionnés en janvier 2022, sont sans appel : 169 non-conformités dont 102 majeures. Parmi elles, 39 non-conformités cliniques dont 30 majeures. « Nous avons trois mois pour répondre et la plus grande non-conformité reposait sur la remise en cause de l'équivalence, donc sur l'ensemble du contenu de notre évaluation clinique », a-t-elle pointé du doigt. Dans un premier temps, l'équipe a pensé fournir des données sur leurs produits. « J'ai contacté des CRO afin de savoir s'il fallait mettre en place des registres, mais les budgets étaient trop conséquents », a-t-elle reconnu. Après réflexion, « nous avons repris nos guides, approfondi la lecture du MDCG 2020-6, qui définit précisément le WET, a-t-elle rapporté. Une nouvelle stratégie clinique a été élaborée non plus autour de l'équivalence mais sur la base de la notion de similarité avec les concurrents sur les bases techniques, biologiques et cliniques. » Les retours de l'ON ont cette fois-ci fait état de 13 non-conformités mineures pour les cliniques et de 10 non-conformités majeures mais aucune sur la clinique. Cette stratégie a donc été adoptée pour toutes les sutures.

Les exigences du Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC)

Deux entreprises ont ensuite partagé leur retour d'expérience sur la mise en œuvre d'un SCAC. Tout d'abord HRA Pharma, qui a racheté la marque Compeed fin 2017, avec un produit marqué CE sous l'ancienne entreprise. « Nous avons dû soumettre de nouveaux nos produits, même ceux déjà marqués CE », a expliqué Cécile Artus-Arduise, responsable des affaires médicales. S'en est suivie une discussion avec leur ON sur le post-market. « Dans le cadre du règlement européen sur les DM, nous avons porté une réflexion, afin de remplir les exigences dans une volonté de ne pas subir le SCAC mais de le considérer comme une opportunité de collecter des données sur nos produits et nos consommateurs », a-t-elle fait savoir. HRA Pharma s'est tourné vers une CRO, ICTA, afin de lancer une réflexion conjointe. « Nous lui avons donné une page blanche pour construire le SCAC ensemble afin d'élaborer les dossiers techniques de onze pansements dans le but d'évaluer le soulagement de la douleur », a-t-elle fait savoir. Pour mener l'étude clinique, l'industriel a dû rechercher des personnes susceptibles d'avoir des ampoules. « Nous nous sommes orientés, sur les conseils de Rémi Gauchoux, Head of Business Operations chez ICTA et membre du groupe AFCROs-DM, sur les personnes participant à des trails, a-t-elle précisé. Deux études SCAC ont pu être menées. « Nous avons fait appel à de nombreux partenaires pour mener l'étude, dont un réseau d'infirmières libérales, pour le questionnaire », a indiqué Rémi Gauchoux. Les résultats, « très encourageants », ont permis « de colliger des données portant sur des remontées utilisateurs que nous disposions sans pour autant détenir de preuve », s'est félicité Cécile Artus-Arduise.

Du côté de 3D Matrix, trois SCAC majeurs ont été effectués pour trois indications sur l'usage de technologies d'auto-assemblage peptidique. « Notre SCAC a été imposé par notre ON, le BSI », a rapporté Florian Rebeca, responsable des affaires cliniques chez 3D Matrix. Leur défi : convaincre les chirurgiens et les patients de participer à l'étude. Le design de l'étude reposait sur un simple bras avec 80 à 100 patients pour chaque indication. L'entreprise s'est tournée vers l'Angleterre, l'Espagne et la Belgique. « Nous avons visé des chirurgiens utilisant nos produits, mais nous avons été confrontés à des problèmes de recrutement de patients et à des problématiques de ressources humaines », a reconnu Florian Rebeca. Les études leur ont toutefois permis de consolider leurs données. « Il faut faire attention de garder l'intérêt des investigateurs jusqu'à l'issue de l'étude clinique, notamment pour la publication, a prévenu Maurice Bagot d'Arc, président du CRO BluePharm Consulting et membre du groupe AFCROs-DM, qui a accompagné 3D Matrix.

Pour l'une des études en chirurgie cardiaque, nous n'avons pas pu aller jusqu'à la publication, car le chef de service s'est rétracté. » Et d'ajouter : « Le SCAC est certes une exigence, mais il doit être considéré comme une parfaite opportunité pour les industriels car ce travail leur apporte des données dont ils ne pourraient pas disposer sans qu'il soit mené. »

Contracter avec les sites investigateurs

La journée de l'AFCROs s'est achevée par un focus sur la convention unique. La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, modifie l'article L.1121-16-1 du Code de la santé publique et instaure la convention unique. Celle-ci associe, pour un même lieu de recherche, le promoteur industriel, l'établissement, la maison ou centre de santé investigateur (établissement coordonnateur), les établissements associés et les structures tierces destinataires de contreparties. Elle a vocation à être utilisée à l'identique par tous les établissements participant à une même Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) 1 et 2 à visée commerciale. « La volonté a été d'accroître l'attractivité de la France au niveau de la recherche », a expliqué Gaëtan Levillain, responsable de l'information médicale et scientifique au sein de la CRO Axelys Santé. Les tutelles ont donc joué sur un levier de simplification des démarches administratives afin notamment d'accélérer les démarches de signature et ainsi réduire les délais de contractualisation, non sans conséquence sur le lancement de la recherche. Cette convention unique est dotée d'annexes homogénéisant la rémunération des coûts et surcoûts (Annexe 2) pour tous les centres participants et permettant, de plus, l'introduction de contreparties modulées en fonction de la qualité attendue et délivrée par chacun d'eux. En mars 2022, un arrêté a conduit à la publication d'une nouvelle convention avec l'introduction de mesures liées au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et la modification de la grille des coûts et surcoûts (revalorisation de certains postes).

L'enjeu du contrat unique est réel, pour les centres hospitaliers (CH) notamment. « Il est une source de rémunération importante pour les établissements, il doit donc être rédigé en respectant les formes pour que nous puissions être rémunérés, sinon, il est retoqué par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), a insisté Samia Mouffak, pharmacien responsable des Essais cliniques au sein du Groupe Hospitalier de La Rochelle-Ré-Aunis, et représentante du Réseau de Recherche et d'Innovation en Centre Hospitalier (RICH). Il est nécessaire de respecter la grille de surcoûts au risque qu'elle ne soit plus éligible au contrat unique, et aux aides de la DGOS. » Cet enjeu est d'autant plus important que la rémunération des CH se fait notamment par l'intermédiaire des contractualisations avec les laboratoires industriels.

« La convention unique est également un instrument de sécurité, a ajouté Alexandre Regniault, avocat à la Cour, associé chez Simmons & Simmons. Elle crée un environnement plus favorable pour que les industriels et les CRO choisissent la France pour mener des études. Il s'agit d'un enjeu de compétitivité pour le maintien du niveau d'excellence de la France. »