

Saint-Denis, le 21 décembre 2004

<p><b>INFORMATIONS ET PROCEDURES CONCERNANT LA PHASE PILOTE D'EVALUATION PAR L'AFSSAPS D'ESSAIS CLINIQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX</b></p>
---

Version 01	
------------	--

Cette version de la procédure entre en vigueur à la date de sa publication.

Toutefois, compte tenu de son caractère Pilote et exploratoire, elle pourra être modifiée selon les commentaires apportés.

Tout commentaire au sujet de la phase Pilote peut être adressé :

– par courrier à :

AFSSAPS  
Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM)  
Unité de veille et d'évaluations cliniques (UVEC)  
143/147, boulevard Anatole France  
93285 SAINT-DENIS CEDEX

– par télécopie au : +33 (0) 1 55 87 37 62

– par courriel à : dedim.dm@afssaps.sante.fr

# TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	3
1.1/ Préambule : .....	3
1.2/ Dispositions proposées dans l'attente de la publication des décrets d'application : .....	3
1.3/ Dispositions applicables après la publication des décrets d'application de la nouvelle loi .....	4
II CHAMP D'APPLICATION DE LA PHASE PILOTE .....	4
2.1. Champ d'application de la phase Pilote .....	4
2.2. Situations non concernées par cette phase Pilote .....	5
III. PROCEDURE DE MISE EN PLACE, DE DEROULEMENT ET DE FIN D'UN ESSAI DE DISPOSITIFS MEDICAUX ET DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO DANS LA PHASE PILOTE .....	5
3.1. Commencement de l'essai .....	5
3.1.1. Modalités d'envoi des dossiers / destinataire .....	6
3.1.2. Contenu / format des dossiers de demande d'évaluation d'essai clinique .....	7
3.1.3. Quand déposer un dossier à l'Afssaps ? .....	10
3.1.4. Courrier / courriel accusant réception du dossier à l'Afssaps .....	11
3.1.5. Recevabilité de la demande .....	11
3.1.6. Délai d'évaluation des dossiers .....	13
3.1.7. Réponses des promoteurs aux questions éventuellement formulées par l'Afssaps .....	14
3.1.8. Cas particulier des essais portant sur des DM incorporant un produit d'origine biologique, ou dans la fabrication desquels il est fait appel à de tels produits .....	15
3.2. Déroulement de l'essai .....	16
3.2.1. Date effective de début de l'essai .....	16
3.2.2. Modifications substantielles .....	16
3.2.3. « Vigilance » .....	17
3.3. Fin de l'essai .....	18
V. ANNEXES .....	19
annexe 1 : .....	19
Phase Pilote – Liste des documents requis par l'Afssaps pour une demande d'évaluation d'un essai clinique de dispositif médical dans le cadre de la phase Pilote simulant une demande d'autorisation d'essai clinique portant sur un dispositif médical selon les modalités prévues par la loi relative à la politique de santé publique et à ses décrets d'application .....	19
annexe 2 : .....	19
Phase Pilote – Demande d'évaluation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et demande d'avis du comité de protection des personnes (CPP) pour un essai clinique portant sur un dispositif médical en France .....	19
annexe 3 : .....	19
Phase Pilote – Demande d'évaluation de modification substantielle d'un essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et auprès du comité de protection des personnes (CPP) .....	19
annexe 4 : .....	19
Phase Pilote – Déclaration de fin d'essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et auprès du comité de protection des personnes (CPP) - Fin d'un essai normal ou fin d'essai prématuré .....	19
annexe 4bis : .....	19
Phase Pilote – Déclaration d'arrêt temporaire d'essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et auprès du comité de protection des personnes (CPP) .....	19
annexe 5 : .....	19
Phase Pilote – Lettre de demande d'évaluation d'essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Afssaps - Accusé de réception .....	19

## I. INTRODUCTION

### 1.1/ Préambule :

Dans le cadre de la transposition en droit interne de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil sur la conduite des essais cliniques de médicaments à usage humain, certaines dispositions législatives ont été modifiées en France, d'autres dispositions de la directive seront transposées par voie réglementaire.

Afin d'harmoniser entre elles les dispositions relatives aux recherches biomédicales des produits de santé des nouvelles dispositions législatives spécifiques aux dispositifs médicaux tels que définis par l'article L.5211-1 du code de la santé publique ont été également apportées et sont explicitées dans ce document. D'autres mesures d'application seront prévues par voie réglementaire.

Les dispositions de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique n'entreront en vigueur qu'à partir du moment où les décrets nécessaires à son application seront publiés (ordonnance n° 2004-164 du 20 février 2004 relative aux modalités et effets de la publication des lois et de certains actes administratifs). La loi Huriet et les dispositions législatives et réglementaires françaises actuelles continuent donc à s'appliquer tant que les textes d'application de la nouvelle loi ne sont pas publiés, au moins pour les dispositions nécessitant des textes d'application. Dans l'attente de la parution des décrets, des mesures transitoires sont proposées par l'Afssaps permettant ainsi aux promoteurs qui le souhaitent, de mener les essais cliniques de dispositifs médicaux selon des modalités proches de celles prévues par ces dispositions.

A noter que dans ce document on entend par DM, les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

### 1.2/ Dispositions proposées dans l'attente de la publication des décrets d'application :

Pour les essais cliniques des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro débutant<sup>1</sup> en France à partir de la mise en place de la phase pilote trois options sont laissées au choix du promoteur :

A/ Le promoteur peut appliquer le régime actuel fixé par la loi Huriet et les dispositions législatives et réglementaires françaises encore en vigueur relatives aux essais cliniques, pour le commencement (lettre d'intention), le déroulement (qui recouvre les déclarations de modifications (amendements) apportées au protocole ainsi que la « vigilance » au cours des essais), et la fin de l'essai.

B/ Le promoteur peut choisir d'appliquer les nouvelles modalités établies pour la phase Pilote proposée par l'Afssaps et décrite dans ce document.

Ainsi, si le promoteur choisit cette 2<sup>ème</sup> option, la totalité de l'essai peut suivre le régime de la phase Pilote (commencement, déroulement et fin d'essai), il convient de le signaler à l'Afssaps avant le commencement de l'essai.

Dans ce cas, en ce qui concerne le commencement de l'essai, après une évaluation du dossier initial, l'Afssaps adressera un courrier au promoteur lui précisant ses conclusions. L'essai pourra néanmoins débuter dès que l'avis favorable du CCPPRB aura été donné et transmis à l'Afssaps, même si celle-ci n'a pas encore adressé ses conclusions au

---

<sup>1</sup>On entend ici par début d'essai, le début administratif, c'est-à-dire la date de réception à l'Afssaps du dossier de demande d'évaluation de l'essai ou de la déclaration de l'essai.

promoteur, à l'exception des recherches entrant dans le cadre de l'article L. 1125-3 pour lesquelles un délai de 60 jours suivant la transmission du dossier à l'Afssaps doit être respecté.

C/ Le promoteur peut choisir d'appliquer :

- d'une part, le régime prévu par la loi Huriet pour le commencement, les modifications (à savoir les déclarations d'amendements au protocole), et la fin de l'essai ;
- et d'autre part, appliquer pour la "vigilance" la procédure décrite dans ce document . Dans ce cas, le promoteur suivra la totalité des prescriptions en termes de « vigilance » (déclarations de faits nouveaux, déclaration des effets indésirables graves et événements graves pouvant être liés à la mise en œuvre du dispositif médical, en France et à l'étranger).

Si le promoteur choisit cette 3<sup>ème</sup> option, il est recommandé qu'il le signale à l'Afssaps lors de la déclaration initiale de l'essai et qu'il l'applique pour toute la durée de l'essai.

### **1 3/ Dispositions applicables après la publication des décrets d'application de la nouvelle loi**

- Pour les essais cliniques qui débiteront après l'entrée en vigueur des décrets et des arrêtés : la nouvelle réglementation s'appliquera dès la publication des décrets et des arrêtés.
- Pour les essais cliniques ayant débuté avant la publication des décrets d'application, il est envisagé de prévoir dans le décret une période transitoire pour les essais cliniques en cours et qui auraient été initiés selon la loi Huriet. En revanche, au terme de cette période transitoire, tous les essais cliniques se déroulant sur le territoire français devront être menés conformément aux dispositions de la nouvelle réglementation.

## **II CHAMP D'APPLICATION DE LA PHASE PILOTE**

### **2.1. Champ d'application de la phase Pilote**

- Tous les essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- tous les promoteurs d'essais cliniques, qu'ils soient institutionnels ou privés ;
- l'ensemble des étapes de l'essai, c'est-à-dire :
  - le commencement de l'essai : évaluation d'essai clinique (l'évaluation est cependant indicative et ne peut pas conduire à un refus puisque le régime d'autorisation préalable n'est pas applicable. Toutefois, en application du régime actuel, une suspension ou une interdiction d'essai peut être prononcée en cas de risque pour la santé publique ou de non respect des dispositions relatives à la protection des personnes dans la recherche biomédicale.
  - le déroulement de l'essai :
    - \* déclaration de modifications substantielles (évaluation indicative) ;
    - \* déclaration de faits nouveaux ;

- \* déclarations immédiates des effets indésirables graves et des évènements indésirables graves pouvant être liés à la mise en œuvre du dispositif médical ;
  - \* déclaration d'arrêt temporaire de l'essai.
- la fin de l'essai :
- \* déclaration d'arrêt prématuré ;
  - \* déclaration de fin prévue de l'essai ;
  - \* résumé du rapport final de l'essai sur demande de l'Afssaps.

Toutes les questions relatives à cette phase Pilote, doivent être adressées à l'Afssaps à l'adresse suivante :

[dedim.dm@afssaps.sante.fr](mailto:dedim.dm@afssaps.sante.fr)

Il est très important de bien compléter le champ « objet » du courriel par la mention suivantes : Question / Phase Pilote

## **2.2. Situations non concernées par cette phase Pilote**

- les essais portant sur des produits de santé autres que les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- les essais ne portant pas sur des produits de santé (notamment physiologie, physiopathologie, sciences du comportement, génétique), essais relevant de la compétence de la Direction générale de la santé.

## **III. PROCEDURE DE MISE EN PLACE, DE DEROULEMENT ET DE FIN D'UN ESSAI DE DISPOSITIFS MEDICAUX ET DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO DANS LA PHASE PILOTE**

Au cours de la phase pilote les documents proposés par l'Afssaps pour une demande d'évaluation d'un essai clinique de DM simulent la demande d'autorisation d'essai clinique.

### **3.1. Commencement de l'essai**

La nouvelle loi prévoit qu'une autorisation soit délivrée par l'Afssaps avant la mise en œuvre des essais cliniques de dispositifs médicaux ou de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

En France, ces dispositions impliquent que l'Afssaps évaluera les demandes d'autorisations d'essais cliniques, préalablement à leur commencement et vraisemblablement dans un délai de 60 jours maximum (le délai pouvant être réduit pour certains essais). Ce régime d'autorisation va donc se substituer au régime déclaratif actuellement en vigueur pour l'ensemble des essais.

Dans l'attente des décrets d'application de la loi, par cette phase pilote, un système de « demande d'évaluation » est mis en place au lieu du système de « demande d'autorisation » à venir. L'objectif de cette phase pilote est de simuler les dispositions futures tout en respectant les dispositions de la loi Huriet restant en vigueur.

### 3.1.1. Modalités d'envoi des dossiers / destinataire

Les dossiers de demande d'évaluation doivent être adressés à l'Afssaps :

- soit par courrier postal en recommandé avec avis de réception ;
- soit par coursier ;
- soit par courriel.

#### 3.1.1.1 Dossiers adressés par courrier postal ou par coursier :

Les dossiers transmis par courrier postal ou par coursier doivent être adressés à :

AFSSAPS  
Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM)  
Unité de veille et d'évaluations cliniques (UVEC)  
143/147, boulevard Anatole France  
93285 SAINT-DENIS CEDEX

NB : Il est très important de bien faire apparaître clairement les mentions « DEDIM » et « UVEC », sur les enveloppes et / ou cartons contenant les dossiers adressés.

#### 3.1.1.2 Dossiers envoyés par courriel :

Les dossiers transmis par courriel doivent être adressés à : [dedim.dm@afssaps.sante.fr](mailto:dedim.dm@afssaps.sante.fr).

Cette adresse est celle qui doit être utilisée pour tous les envois de documents relatifs à un essai clinique avec un dispositif médical (déclaration initiale, déclaration complémentaire déclaration de faits nouveaux etc.....)

Dans ce cas, il est très important de bien compléter le champ « objet » du courriel par les mentions suivantes :

	Objet du courriel
<b>Déclaration Initiale</b>	<b>Première demande d'évaluation / Dossier<sup>(a)</sup> / Phase Pilote</b> ex : déclaration initiale/ Dossier allégé / Phase Pilote
<b>Déclaration complémentaire n°<sup>(b)</sup></b>	<b>Demandes de modifications substantiels / amendements / Réf. Afssaps<sup>(c)</sup> / Phase Pilote</b> ex : déclaration complémentaire n°2 / Réf Afssaps 2004-11-001 / Phase Pilote
<b>Réponses aux questions<sup>(d)</sup></b>	<b>Réponses / Réf. Afssaps<sup>(c)</sup> / Phase Pilote</b> ex : Réponses / Réf Afssaps 2004-11-001 / Phase Pilote

(a) préciser complet ou allégé

(b) préciser le numéro de la déclaration complémentaire et le cas échéant

(c) préciser la référence attribuée par l'Afssaps pour le dossier initial

(d) éventuellement formulées par l'Afssaps suite à l'évaluation de demandes initiales (DMEC) ou de modifications

NB : L'usage de la boîte aux lettres [dedim.dm@afssaps.sante.fr](mailto:dedim.dm@afssaps.sante.fr) est strictement limité :

- aux demandes d'évaluation d'essais cliniques (initiales et modifications) déposées dans le cadre de la phase Pilote selon les modalités décrites par cette procédure ;
- aux réponses apportées aux questions éventuellement formulées par l'Afssaps sur des dossiers (initiaux ou amendements) qu'ils aient ou non été initialement déposés par courriel ;
- à la déclaration des données de vigilance (c.f 3.2.3);
- à la déclaration de la fin de l'essai (cf. 3.3.) ;
- à la transmission des résultats d'essais (cf. 3.3.).

ainsi qu'aux questions d'ordre général relatives à la phase Pilote.

### 3.1.2. Contenu / format des dossiers de demande d'évaluation d'essai clinique

#### 3.1.2.1. **Contenu (cf Annexe I)**

A la lettre d'intention actuellement établie sur le formulaire Cerfa 65-0042 se substitue un dossier de demande d'évaluation d'essai clinique.

Ce dossier de demande, dont le contenu exact est détaillé en annexe 1, comprend 5 parties :

#### 1. Un courrier de demande

NB : il est recommandé d'utiliser le modèle de courrier de demande (annexe 5).

Le courrier de demande doit préciser :

- le nom du promoteur ;
- le titre de l'essai ;
- le numéro de code du protocole attribué par le promoteur ;
- s'il s'agit d'un produit incorporant un produit d'origine biologique ou dans la fabrication duquel intervient un produit d'origine biologique ;
- s'il s'agit d'un produit contenant un médicament ;
- s'il s'agit d'un produit contenant un OGM ;
- s'il s'agit d'un produit contenant un élément radiopharmaceutique ;
- si le dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro est marqué CE ;
- s'il s'agit d'un essai avec dossier « allégé » en justifiant ce point le cas échéant ;
- la date prévue de début de l'essai en France ;
- le demandeur recevra l'accusé de réception de l'Afssaps, précisant également la recevabilité du dossier, par courrier postal ou par courriel. Dans ce dernier cas, il est alors nécessaire de mentionner l'adresse électronique du destinataire.

#### 2. Le formulaire de demande

Il s'agit du formulaire de demande d'évaluation phase pilote  
Ce formulaire est en annexe 2.

### 3. Un dossier administratif (DA)

Ce dossier comporte des informations générales sur l'essai (cf. annexe 1).

### 4. Un dossier relatif à l'essai clinique (DEC)

Le dossier relatif à l'essai clinique (DEC) comporte notamment le protocole, la brochure pour l'investigateur ainsi que les autres éléments pertinents (notamment les éventuels addenda à la brochure pour l'investigateur et aux informations délivrées aux personnes qui se prêtent à l'essai, préalablement à l'obtention du consentement.)

### 5. Un dossier relatif au dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro faisant l'objet de l'essai clinique

#### 5.1 lorsque le promoteur est le fabricant :

L'attestation de conformité aux exigences essentielles (article R 5211-38 de la sous-section 3 du Code de la Santé Publique et de l'annexe VIII de la Directive 93/42) documentée par les résultats de l'analyse des risques et la liste des référentiels appliqués.

#### 5.2 lorsque le promoteur n'est pas le fabricant :

Les données permettant d'établir que les risques éventuels générés par l'utilisation envisagée ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté pour les personnes qui se prêtent à la recherche.

#### 5.3 pour l'ensemble des promoteurs :

5.3.1 Un volet relatif aux données non cliniques du (des) DM (s) sur lequel (lesquels) porte l'essai clinique comprenant le cas échéant, les données relatives à la sécurité virale, les données relatives aux OGM ou aux radio éléments du(des) dispositif(s) médical(aux).

5.3.2 Un volet relatif aux données cliniques du (des) DM (s) sur lequel (lesquels) porte l'essai clinique.

Ces différentes parties doivent être physiquement séparées pour en faciliter l'expertise.

#### Rappel :

- a) Le terme DM sur lequel (s) porte l'essai clinique concerne aussi bien le DM étudié, que le comparateur ou le placebo. Pour ces trois catégories de produits, un dossier relatif au DM est demandé.
- b) Dans les cas suivants, le dossier peut être simplifié ou allégé,
  - DM de classe I et IIa à l'exception des DM de classe IIa invasifs à long terme.
  - DM bénéficiant d'une certification CE et utilisé dans l'essai dans la même destination que celle prévue par le marquage CE.

Dans le cas des dossiers allégés, les documents décrits dans la partie 5 peuvent être allégés ou simplifiés.

### 3.1.2.2. Support

Les dossiers doivent être adressés à l'Afssaps dans l'une des versions suivantes :

- électronique : (supports acceptés : disquettes et CD-rom) ;
- papier : impérative ;
- courriel : quelle que soit la version, il est demandé de mentionner l'adresse postale à laquelle l'Afssaps accusera réception du dossier.

### 3.1.2.3. Nombre d'exemplaire(s) à fournir

Le dossier à déposer doit comprendre :

- un seul exemplaire papier, si le dossier est transmis par courriel ;
- deux exemplaires papier, si une version électronique (disquettes ou CD-rom) de l'ensemble du dossier est soumise ;
- 3 exemplaires papier, si seul ce format est utilisé.

Les différents exemplaires papier fournis sont destinés :

- à être archivés : un exemplaire « source » sera ainsi conservé aux archives de l'Afssaps ;
- à servir de documents de travail : ces exemplaires seront partagés entre les différents secteurs de la DEDIM (Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux) impliqués dans l'évaluation des dossiers d'essais cliniques « technico-administratif », non clinique, sécurité virale, et clinique, voire avec des experts externes à l'Afssaps.

### 3.1.2.4. Présentation des documents

#### 3.1.2.4.1. Documents électroniques

Supports acceptés : disquettes / CD-rom / courriel

- Pour le formulaire de demande d'évaluation :
  - o une version Word, ou pdf ou scannée destinée aux différents secteurs de l'Afssaps impliqués dans l'évaluation, le formulaire de demande constituant un document de synthèse de l'essai utile à l'ensemble des experts.
- Pour les autres parties du dossier :
  - o format :
    - Word et/ou Excel et /ou pdf pour l'ensemble des documents ;
    - Il est possible également de scanner certains documents, notamment certaines pièces « administratives » qui devront alors être enregistrées au format pdf.

Il est impératif que chacune des pièces du dossier apparaisse dans des fichiers et des sous fichiers distincts présentés selon l'arborescence et la nomenclature suivantes, et conformément à l'annexe 1 :

1. Courrier de demande
2. Formulaire de demande
3. Dossier Administratif
4. Dossier relatif à l'essai clinique (DEC)
5. Dossier relatif au DM faisant l'objet de l'essai clinique

#### 3.1.2.4.2. Documents papier :

Il est recommandé :

- de présenter ces documents dans des classeurs, chaque classeur comportant si possible un seul exemplaire du dossier soumis. La présentation en classeur permet d'isoler, si besoin selon les cas, les parties destinées aux différents secteurs impliqués dans l'évaluation du dossier à l'Afssaps (cf. 3.1.2.4.1.) ;
- de séparer et identifier les différentes parties (courrier, formulaire, DA, DEC, dossier relatif au DM et ses parties) du dossier par des intercalaires ;
- de prévoir une table des matières listant les différentes parties constitutives du dossier.

Il est déconseillé d'utiliser des documents reliés (thermocollage, spirales.).

#### 3.1.2.5. Langue

Les documents en anglais sont acceptés, hormis les informations délivrées à la personne qui se prête à la recherche préalablement à l'obtention de son consentement et le formulaire de consentement ainsi que tout document susceptible d'être remis aux personnes qui se prêtent à la recherche.

#### 3.1.3. *Quand déposer un dossier à l'Afssaps ?*

##### 3.1.3.1. Chronologie de dépôt des dossiers à l'Afssaps et au CCPPRB

Le promoteur peut déposer son dossier à l'Afssaps :

- parallèlement à la demande d'avis au CCPPRB.

ou après avoir obtenu l'avis du CCPPRB.

Il est néanmoins recommandé aux promoteurs de déposer ce dossier à l'Afssaps en même temps que la demande d'avis sur l'essai est formulée auprès du CCPPRB, ceci afin de permettre une évaluation parallèle par le CCPPRB et l'Afssaps.

Dans tous les cas, dans le cadre de la phase Pilote, il convient de rappeler que l'essai ne peut débuter qu'après réception à l'Afssaps de l'avis favorable du CCPPRB conformément aux dispositions de la loi Huriet encore en vigueur. Pour les DM de classe II b, III et DMIA, le promoteur doit attendre 60 jours suivant la transmission du dossier à l'Afssaps conformément à l'article L.1125.3 du Code de Santé Publique pour débuter son essai

### 3.1.3.2. Calendrier de dépôt des dossiers à l'Afssaps

#### 3.1.3.2.1. Calendrier des dates d'évaluation

Des dates de début de la procédure d'évaluation des dossiers par l'Afssaps (J1) durant la phase Pilote ont été fixées afin d'optimiser cette évaluation. L'évaluation de la complétude du dossier (recevabilité administrative) ainsi que son évaluation technique sont initiées simultanément au jour désigné J1.

Ainsi, l'évaluation (= J1) des dossiers sera déclenchée tous les lundis.

#### 3.1.3.2.2. Dates limites de dépôt des dossiers

Compte-tenu des dates prévues pour les J1 de la procédure d'évaluation, les dossiers doivent être reçus à l'Afssaps au plus tard le vendredi (à 12h00), à l'exception des dossiers transmis par courriel qui doivent avoir été envoyés au plus tard le vendredi à 8 h 00 (impératif) (pour les dossiers transmis par courriel, seule la date de réception du courriel sera prise en compte et non la date de réception de la version papier adressée par courrier postal).

#### 3.1.4. *Courrier / courriel accusant réception du dossier à l'Afssaps*

Un courrier accusant réception de la demande d'évaluation est adressé par l'Afssaps aux promoteurs d'essais dans un délai de 5 jours qui suit la date du J1 fixée par le calendrier. Ce courrier précise si la demande est :

- i) recevable,
- ii) recevable sous réserve,
- iii) non recevable.

Le courrier confirme ainsi que la date de début d'évaluation du dossier correspond bien au J1 de la procédure.

Ce courrier est adressé par voie postale en recommandé avec avis de réception.

Si le format de courrier utilisé pour formuler la demande d'autorisation correspond à celui préconisé à l'annexe 5, ce document pourra également servir d'accusé de réception.

#### 3.1.5. *Recevabilité de la demande*

##### **3.1.5.1. Critères de recevabilité (cf Annexe I)**

Dans le cadre de l'évaluation de la recevabilité d'un dossier, les points suivants sont examinés par l'Afssaps :

- nombre d'exemplaires reçus ;
- pièces jointes nécessaires à l'évaluation scientifique menée par l'Afssaps en adéquation :
  - avec le type de produit (ex : dossier de sécurité virale à fournir s'il s'agit d'un DM incorporant un produit d'origine biologique ou dans la fabrication duquel intervient un tel produit, documentation relative à un OGM s'il s'agit d'un OGM), données relatives aux radio-éléments.
  - avec le type de dossier (ex : s'il s'agit d'un dossier « allégé »).

### **3.1.5.2. Délai d'évaluation de la recevabilité**

La recevabilité d'une demande est examinée dans les 5 jours qui suivent la date fixée par le calendrier.

### **3.1.5.3. Notification de la recevabilité des dossiers**

La recevabilité ou non des dossiers est précisée dans le courrier ou courriel de l'Afssaps accusant réception du dossier (cf. 3.1.4).

Pour optimiser la procédure, il est à noter que l'évaluation technique débute en même temps que l'évaluation de la recevabilité. Celle-ci est stoppée si le dossier se révèle non recevable.

### **3.1.5.4. Dossiers recevables**

Pour les dossiers recevables, l'évaluation technique débute à compter du jour J1 fixé par le calendrier.

### **3.1.5.5. Dossiers recevables sous réserve**

Bien qu'à l'issue de l'examen de la recevabilité administrative le dossier soit considéré comme incomplet, l'évaluation technique de ces dossiers (initiée dès J1) est généralement poursuivie, tandis qu'une demande de transmission des pièces manquantes est adressée. Néanmoins, en l'absence de réception sous 10 jours des pièces manquantes ou des informations complémentaires demandées, ou s'il s'avérait, au vu de ces informations complémentaires, que le dossier reçu demeure incomplet, la demande serait considérée comme non recevable et l'évaluation arrêtée.

Le dossier complété étant considéré comme un nouveau dépôt, la procédure d'évaluation débutera à un J1, fixé par le calendrier.

Lors de la réception des informations / pièces complémentaires demandées, un courrier accusant réception de ces pièces et précisant le caractère recevable ou non de la demande, est adressé au demandeur.

### **3.1.5.6. Dossiers non recevables**

Si la demande n'est pas recevable (absence de pièces majeures ...), le promoteur est informé des motifs de non-recevabilité et est invité à soumettre une nouvelle demande complète, contenant notamment les pièces manquantes telles qu'identifiées lors de ce premier dépôt. Une copie du courrier initial de demande d'évaluation sera jointe à cette demande.

L'évaluation technique est alors arrêtée dans l'attente de la transmission d'un dossier en bonne et due forme. La transmission de ces données n'est pas soumise à un délai déterminé dans la mesure où le dossier n'est pas recevable.

Le dossier complété étant considéré comme un nouveau dépôt, la procédure d'évaluation débutera à un J1, fixé par le calendrier.

### **3.1.5.7. Evaluation des dossiers par l'Afssaps**

#### 3.1.5.7.1 Objet de l'évaluation

L'évaluation est faite pour s'assurer de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai et utilisant le ou les produits prévus. Ce sont donc principalement surtout les données documentant la conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performances qui sont évaluées (analyse de risques, données non cliniques et cliniques) au regard de l'utilisation prévue dans l'essai clinique.

L'évaluation est focalisée sur l'essai clinique concerné et, dans ce cadre, sur les points majeurs de sécurité.

L'évaluation ne tient compte que des points bloquants c'est-à-dire ceux pour lesquels une réponse satisfaisante doit être apportée.

Les autres remarques qui auront pu être soulevées au cours de l'évaluation seront signalées aux promoteurs en annexe du courrier, sans que la liste soit exhaustive et ne préjuge pas de l'acceptabilité du dossier d'un autre essai clinique.

L'évaluation du protocole et des informations délivrées à la personne qui se prête à la recherche préalablement à l'obtention du consentement se limite à s'assurer de la sécurité des personnes, tenant compte des données disponibles et porte principalement sur les critères d'inclusion / non inclusion, les modalités de surveillance des personnes, les critères d'arrêt de l'essai, la conformité à la notice d'utilisation si le dispositif médical a le marquage CE (modalités d'utilisation, effets indésirables).

#### 3.1.5.7.2. Organisation

L'évaluation par l'Afssaps repose sur :

- une unité veille et évaluations cliniques composée des évaluateurs pour lesquels l'attribution des dossiers est menée en fonction des domaines médicaux. D'autres unités de l'Afssaps peuvent être sollicitées avec possibilité d'expertise externe individuelle ou par le biais de groupes d'experts existant à l'Afssaps, dans la limite des délais fixés,
- la mise en place de sessions de travail hebdomadaires,
- la saisine du groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le dispositif médical dans le cas, notamment, de problèmes soulevés nécessitant une discussion multidisciplinaire.

#### *3.1.6.. Délai d'évaluation des dossiers*

##### **3.1.6.1. Délais d'évaluation**

S'agissant d'une phase expérimentale de mise en place d'une nouvelle procédure, il est probable qu'au début de la phase Pilote, les délais effectifs d'évaluation et de réponse de l'Afssaps pourront être plus longs que les délais annoncés ci-après. Toutefois, il est rappelé que dans le cadre de la phase Pilote, l'avis formel de l'Afssaps n'est pas requis pour démarrer les essais pour lesquels un dossier de demande d'évaluation aura été soumis à l'Afssaps et le retard éventuel de réponse de l'Afssaps ne fait pas obstacle à la mise en place de l'essai.

##### **3.1.6.2. Dossiers allégés**

L'objectif final est de mener une première évaluation dans un délai de 14 jours maximum (période de recevabilité comprise), le 1<sup>er</sup> jour d'évaluation, pour les dossiers recevables, correspondant au jour J1 fixé par le calendrier.

Suite à cette première évaluation, en cas de demande d'informations complémentaires de la part de l'Afssaps, le promoteur est invité à répondre aux questions avant le 24<sup>ème</sup> jour pour une évaluation finale et une réponse de l'Afssaps au 30<sup>ème</sup> jour.

Toutefois, seuls les dossiers signalés dans le courrier de demande d'évaluation d'essai comme étant des dossiers allégés sont susceptibles d'être évalués dans les délais sus-cités.

### **3.1.6.3. Délai d'évaluation des autres essais**

Pour les dossiers complets (à l'exception donc des dossiers allégés), l'objectif est de mener une première évaluation à J30, de requérir une réponse du promoteur en cas de demande d'informations complémentaires à J44 et dans ce cas de formuler la réponse finale de l'Afssaps à J60.

Ainsi, si l'évaluation n'a donné lieu à aucune question, la réponse finale de l'Afssaps pourrait être donnée en 30 jours pour les dossiers complets et en 14 jours pour les dossiers allégés.

### **3.1.6.4. Réponse de l'Afssaps**

Durant cette phase Pilote, au terme de son évaluation, l'Afssaps transmettra ses conclusions au promoteur concerné, par courrier en recommandé avec avis de réception.

Ces conclusions devront être considérées comme des avis et conseils pour l'amélioration du dossier ou du projet d'essai clinique.

Comme annoncé plus haut, elles n'auront pas de caractère contraignant et ne pourront pas faire obstacle à la mise en place de l'essai. Cependant, si une situation qui justifie une suspension de l'essai, pour des raisons de santé publique ou de non respect de la réglementation, venait à être rencontrée, celle-ci pourrait toujours être envisagée.

Dans la mesure où l'Afssaps a connaissance du CCPPRB sollicité, une copie des conclusions de l'évaluation menée par l'Afssaps est transmise au CCPPRB pour information. L'Afssaps précisera alors au CCPPRB les points sur lesquels elle a fait porter son évaluation dans le cadre de la phase Pilote.

Il est évident que l'avis favorable du CCPPRB reste requis pour le démarrage de l'essai, dans le respect des conditions prévues par le code de la santé publique.

## **3.1.7. Réponses des promoteurs aux questions éventuellement formulées par l'Afssaps**

### **3.1.7.1. Délais de réponse**

Afin de permettre une évaluation finale dans les délais prévus, il est important que le promoteur réponde aux questions éventuellement formulées par l'Afssaps dans les plus brefs délais et si possible :

- avant le 24<sup>ème</sup> jour pour les essais concernés par des dossiers « allégés »,
- avant le 44<sup>ème</sup> jour (à compter du J1 de la procédure) pour les autres essais.

Il n'est pas prévu de calendrier de dépôt des réponses. Les réponses sont examinées sans délai, à réception de celles-ci.

### 3.1.7.2. Support

Les réponses doivent être adressées selon un format électronique et papier, à l'exception des réponses transmises par courriel ( support fortement recommandé ) pour lesquelles un exemplaire papier n'est pas requis.

**NB :**

1. Les réponses aux éventuelles questions de l'Afssaps peuvent être adressées par courriel (Mode de communication à privilégier pour les réponses aux questions), que les déclarations initiales aient été, ou non, adressées par courriel.
2. Il est important de bien compléter l'objet du courriel comme requis (cf. 3.1.1.2).

### 3.1.7.3. Nombre d'exemplaires à fournir

Les réponses sont à adresser :

- sans aucun exemplaire papier, lors d'une transmission par courriel ;
- en deux exemplaires papier, si une version électronique de l'ensemble des réponses est soumise ;
- en trois exemplaires papier, si seul ce format est utilisé.

### 3.1.7.4. Présentation des documents

Les documents doivent être présentés de façon groupée selon la thématique abordée, en fonction des questions posées :

- recevabilité ;
- aspects technico-réglementaire ;
- données sécurité virale , OGM ou radio élément si nécessaire ;
- données non cliniques ;
- données cliniques.

3.1.8. Cas particulier des essais portant sur des DM incorporant un produit d'origine biologique, ou dans la fabrication desquels il est fait appel à de tels produits

Avant la phase pilote, la procédure réglementaire en vigueur prévoit que le promoteur soumette le dossier de sécurité virale pour avis de l'Afssaps avant le dépôt de la demande d'avis au CCPPRB.

Le dossier de sécurité virale est un sous-ensemble du dossier du dispositif médical à l'essai (cf. 3.1.2.1.).

Les dispositifs médicaux utilisés dans les essais cliniques qui doivent faire l'objet d'une évaluation par l'Afssaps au regard du risque de contamination virale sont ceux :

- a. contenant un produit d'origine biologique étant entendu que les produits « d'origine biologique » sont ceux :
  - extraits ou préparés à partir d'un produit d'origine humaine ou animale,
  - fabriqués à partir d'un produit d'origine humaine ou animale ;
- b. ou pour lesquels un produit d'origine biologique intervient dans le procédé de fabrication (adjuvant de fabrication).

Lorsqu'un DM incorpore un produit d'origine biologique ou lorsque la fabrication de ce produit fait appel à de telles substances, le dossier documentant la sécurité virale du produit, doit englober à la fois des données sur les virus conventionnels et des données sur les agents transmissibles non conventionnels (ATNC ou prions) responsables d'encéphalopathies spongiformes.

Il est à noter que l'avis de sécurité virale de l'Afssaps n'est valable que pour un essai clinique mené avec un dispositif médical faisant l'objet de l'essai clinique.

### Modalités des demandes d'avis de sécurité virale dans le cadre de la phase Pilote

Dans le cadre de la phase Pilote, deux modalités sont proposées aux promoteurs :

A/ soit de demander à l'Afssaps un avis de sécurité virale avant la soumission au CCPPRB et avant la demande d'évaluation de l'essai à l'Afssaps dans le cadre de la phase Pilote; dans ce cas, dès obtention de l'avis favorable de sécurité virale, la procédure de la phase Pilote de dépôt de dossier parallèlement à la demande d'avis au CCPPRB peut commencer ;

B/ soit de demander à l'Afssaps un avis de sécurité virale en même temps que le dépôt du dossier de demande d'évaluation d'essai dans le cadre de la phase Pilote mais avant le dépôt de la demande au CCPPRB.

Dans ces deux cas A et B, avant de pouvoir débiter un tel essai, les promoteurs devront disposer :

- de l'avis favorable d'un CCPPRB,
- d'un avis favorable de sécurité virale formulé par écrit par l'Afssaps.

## **3.2. Déroulement de l'essai**

### *3.2.1. Date effective de début de l'essai*

Le promoteur doit informer l'Afssaps, par courrier, de la date effective du début de l'essai qui correspond à la date de la signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

### *3.2.2. Modifications substantielles*

- Tout projet de modification substantielle, concernant les informations fournies par le promoteur lors de la demande d'évaluation initiale à l'Afssaps, fait l'objet d'une demande d'évaluation accompagnée des justifications appropriées.

La demande d'évaluation comprend notamment les modifications souhaitées, leurs motivations et les documents modifiés, le cas échéant.

- Le formulaire à utiliser est celui prévu en annexe 3.
- Hormis les situations d'urgence pour lesquelles le dépôt des dossiers n'est pas soumis à un calendrier déterminé, les demandes d'avis sur des modifications substantielles doivent être déposées selon les mêmes modalités et selon les mêmes calendriers de dépôt que les demandes d'évaluation initiales fixées par la procédure (cf. 3.1.3.2.1).

- Les questions ou objections éventuelles sont formulées sous 2 semaines suivant la réception de l'amendement recevable. Après évaluation des éventuelles réponses du promoteur, l'avis de l'Afssaps est finalisé dans un délai maximal de 35 jours. Ce délai peut être plus court dans la majorité des cas lorsque la modification ne suscite pas de question ou réserve.

La survenue d'un fait nouveau peut entraîner dans certains cas la mise en place par le promoteur de mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur informe sans délai l'Afssaps de ces faits nouveaux et éventuellement des mesures prises. Les mesures urgentes de sécurité peuvent être suivies soit d'une demande de modification substantielle, soit d'une déclaration concernant la fin de la recherche, le cas échéant.

Il est à noter qu'il n'est pas prévu que les promoteurs informent l'Afssaps d'amendements non substantiels.

### 3.2.3. « Vigilance »

- les mesures relatives à la « vigilance » des essais comprennent :
  - o déclaration immédiate des effets indésirables graves et des événements indésirables graves pouvant être liés à la mise en œuvre du dispositif médical ;
  - o déclarations de faits nouveaux ;
  - o déclarations d'événements graves susceptibles d'être liés à la recherche, déclarés ici sous forme de faits nouveaux.

#### 3.2.3.1. Rappel des définitions

Effet indésirable d'un dispositif médical ou d'un dispositif médical de diagnostic in vitro, toute réaction nocive et non désirée à un dispositif médical ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du dispositif médical ou tout effet lié à une défaillance ou une altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro et néfaste pour la santé de la personne qui se prête à la recherche.

- Événement indésirable d'un produit de santé : toute manifestation nocive chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale portant sur un produit de santé et qui n'est pas nécessairement lié à ce produit ;
- Événement indésirable grave ou effet indésirable grave d'un produit de santé : événement indésirable ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

#### 3.2.3.2. Déclaration immédiate

Dans le cadre de la phase Pilote, le promoteur déclare immédiatement à l'Afssaps :

- l'effet indésirable grave et tout événement indésirable grave pouvant être lié à la mise en œuvre du dispositif médical faisant l'objet de l'essai ;
- tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes.

3.2.3.2.1. Effets indésirables graves (EIG) et événements indésirables graves pouvant être liés à la mise en œuvre du DM (EVIG).

Il s'agit des EIG et EVIG associés :

- au(x) DM (s) sur lequel (lesquels) porte l'essai qu'il s'agisse des dispositifs médicaux étudiés ou des comparateurs et qui surviennent en France ou à l'étranger au cours de l'essai clinique concerné.

Dans le cas d'effets indésirables graves ou d'événements indésirables graves pouvant être liés à la mise en œuvre du dispositif médical ayant entraîné la mort ou mettant la vie en danger, la notification pourra être faite dès que possible et si possible dans un délai maximum de 7 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois.

Tous les autres effets indésirables graves ou événements indésirables graves pouvant être liés à la mise en œuvre du dispositif médical pourront être notifiés à l'Afssaps dès que possible et si possible dans un délai maximum de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour la première fois.

Le promoteur pourra recueillir et déclarer sous forme d'un rapport de suivi adressé à l'Afssaps le plus rapidement possible les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables graves ou événements indésirables graves liés à la mise en œuvre du dispositif médical déclarés initialement. Dans le cas d'effets ayant entraîné la mort ou mettant la vie en danger, ces informations complémentaires pertinentes seront si possible notifiées dans un délai de huit jours supplémentaires. Dans les autres cas d'effets indésirables graves ou événements graves correspondants et en cas de faits nouveaux, les informations complémentaires pertinentes pourront être transmises dès que possible.

#### 3.2.3.2.2. Faits nouveaux

Tout fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du dispositif médical faisant l'objet de l'essai lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes participant à un essai clinique, est notifié à l'Afssaps sans délai.

### 3.3. Fin de l'essai

**Les modalités complètes de déclaration de fin d'essai ou d'arrêt temporaire sont décrites dans les annexes 4 et 4 bis.**

Le promoteur déclare à l'Afssaps la fin de l'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche.

La fin de l'essai correspond généralement à la date de la dernière visite de la dernière personne qui se prêter à la recherche. Dans le cas contraire, la définition doit être précisée dans le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique si elle n'a pas été reportée dans le protocole de l'essai.

Si la recherche biomédicale doit être arrêtée de façon anticipée, le promoteur informe l'Afssaps, dans un délai de 15 jours de l'arrêt prématuré de la recherche et des raisons qui le motivent. Dans tous les cas, il communique les informations relatives à la fin de la recherche

selon les modalités décrites dans l'indication détaillée correspondante et utilise les formulaires prévus à cet effet (annexe 4 : arrêt définitif et annexe 4 bis : arrêt temporaire).

Le promoteur sera invité à transmettre sur demande de l'Afssaps les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport de l'essai dans un délai d'un an après la fin de l'ensemble de la recherche.

## **V. ANNEXES**

### **annexe 1 :**

Phase Pilote – Liste des documents requis par l'Afssaps pour une demande d'évaluation d'un essai clinique de dispositif médical dans le cadre de la phase Pilote simulant une demande d'autorisation d'essai clinique portant sur un dispositif médical selon les modalités prévues par la loi relative à la politique de santé publique et à ses décrets d'application

### **annexe 2 :**

Phase Pilote – Demande d'évaluation auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et demande d'avis du comité de protection des personnes (CPP) pour un essai clinique portant sur un dispositif médical en France

### **annexe 3 :**

Phase Pilote – Demande d'évaluation de modification substantielle d'un essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et auprès du comité de protection des personnes (CPP)

### **annexe 4 :**

Phase Pilote – Déclaration de fin d'essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et auprès du comité de protection des personnes (CPP) - Fin d' un essai normal ou fin d'essai prématuré

### **annexe 4bis :**

Phase Pilote – Déclaration d'arrêt temporaire d'essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et auprès du comité de protection des personnes (CPP)

### **annexe 5 :**

Phase Pilote – Lettre de demande d'évaluation d'essai clinique portant sur un dispositif médical auprès de l'Afssaps - Accusé de réception