



**HAL**  
open science

# Cadre juridique et aspects pratiques de l'investigation clinique d'un système connecté pour l'administration d'un médicament

Gaëlle Le Provost

► **To cite this version:**

Gaëlle Le Provost. Cadre juridique et aspects pratiques de l'investigation clinique d'un système connecté pour l'administration d'un médicament. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01829862

**HAL Id: dumas-01829862**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01829862>**

Submitted on 4 Jul 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2018

N° 51

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Gaëlle LE PROVOST

Née le 27 septembre 1990 à Nice

Le 22 juin 2018 à Bordeaux

Titre de la thèse

Cadre juridique et aspects pratiques de l'investigation clinique d'un système connecté pour  
l'administration d'un médicament

Directeur de thèse

Madame le Docteur Céline PULON

Jury

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT  
Professeur de Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux  
Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Président de thèse

Madame le Docteur Céline PULON  
Docteur en Pharmacie  
Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Emmanuel AMAN  
Docteur en Pharmacie  
Affaires Règlementaires, Novartis

Membre du jury

## Remerciements

A mes parents,

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de mes études (et encore maintenant !), surtout dans les moments moins faciles, et aussi pour n'avoir jamais désespéré que je passe un jour ma thèse. Merci pour vos relectures et corrections.

A Guireg,

Merci d'être toujours de bonne humeur.

A mes amis,

A Agnès, Marine, Audrey, Lucie, Rachel,

Merci pour vos encouragements.

A mes colocataires de Haltingerstrasse et Feldbergstrasse,

Merci pour le respect et la tranquillité quand je travaillais.

To Wim Dartee,

Regulatory Affairs, Novartis

Thank you very much for your comments!

A mes Juges,

Madame le Docteur Céline PULON

Docteur en Pharmacie

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et d'avoir bien voulu travailler à distance avec moi. Je vous remercie également pour votre patience et pour avoir gardé ma thèse en rayon même si elle commençait à « prendre la poussière ».

Monsieur le Docteur Emmanuel AMAN

Docteur en Pharmacie

Affaires Règlementaires, Novartis

Je te remercie d'avoir bien voulu faire le déplacement jusqu'à Bordeaux pour faire partie de mon jury de thèse. J'espère que tu pourras en profiter pour découvrir la région bordelaise.

A mon Président de Thèse,

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT

Professeur de Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux

Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

## Table des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BI	Brochure Investigateur
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CE	Commission Européenne
CEE	Communauté Economique Européenne
CEN	Comité Européen de Normalisation
CNEDiMTS	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
DM	Dispositif Médical
DME	Dossier du Médicament Expérimental
EC	Essai Clinique
EM	Etat Membre
FDA	Food and Drug Administration (Etats-Unis)
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	International Council for Harmonisation
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
ISO	International Organization for Standardization
JO	Journal Officiel
LEEM	Les Entreprises du Médicament
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PME	Petites et Moyennes Entreprises
R&D	Recherche et Développement

RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS	Reference Member State
TPE	Très Petites Entreprises
UE	Union Européenne

## Table des illustrations

Figure 1	Schématisation d'un système connecté.....	12
Figure 2	Cycle de vie d'un médicament.....	16
Figure 3	Système qualité du développement d'un dispositif médical.....	17
Figure 4	Dépenses en R&D d'entreprises du secteur de la pharmacie, du dispositif médical et des technologies .....	18
Figure 5	Parallèle entre cycle de vie du médicament et du dispositif médical.....	19
Figure 6	Cycle de vie d'une application mobile.....	20
Figure 7	Diagramme décisionnel donnant la classe de DM – règle 5 pour les DM invasifs .....	48
Figure 8	Diagramme décisionnel donnant la classe de DM – règle 20 pour les DM pour inhalation .....	49
Figure 9	Diagramme décisionnel donnant la classe de DM – règle 11 pour les logiciels.....	50
Figure 10	Schéma de la procédure législative dans l'Union Européenne .....	53
Figure 11	Applications pour patients asthmatiques les plus téléchargées en 2017 .....	55
Figure 12	Répartition des patients atteints de maladies chroniques en fonction de l'âge .....	57
Figure 13	Schéma classique de déroulement d'un essai clinique .....	59
Figure 14	Processus d'évaluation du dossier de demande d'essai clinique prévu par le règlement 536/2014 .....	63
Tableau 1	Eléments de comparaison du médicament, du dispositif médical et de l'application mobile .....	21
Tableau 2	Comparaison des documents requis par la réglementation actuelle (directive 2001/20/CE) et future (règlement 536/2014).....	33
Tableau 3	Exigences de documentation du règlement 2017/745 pour les dispositifs médicaux expérimentaux .....	36
Tableau 4	Préparation d'une demande d'essai clinique de médicament et fonctions responsables. ....	67

## Table des matières

Remerciements .....	1
Introduction .....	10
1. Cadre juridique applicable.....	14
a. Environnement de l’investigation clinique .....	14
i. Comparaison du cycle de vie des éléments du système connecté .....	14
ii. Importance de l’investigation clinique dans le développement du médicament et du dispositif médical .....	22
iii. Place du patient dans l’investigation .....	25
b. Statut et règles de classification des éléments du système connecté .....	27
i. Médicament .....	27
ii. Dispositif médical.....	29
iii. Application mobile .....	30
c. Exigences de documentation.....	31
i. Médicament .....	31
ii. Dispositif médical.....	35
iii. Application mobile .....	37
d. Eléments relatifs aux bonnes pratiques cliniques.....	38
i. Bonnes pratiques cliniques pour le médicament et le dispositif médical .....	38
ii. Design de l’investigation clinique .....	39
iii. Question de la protection des données .....	40
2. Investigation clinique : aspects pratiques et perspectives .....	46
a. Choix de la classification des éléments du système connecté.....	46
i. Dispositif médical.....	46
ii. Application mobile .....	49

iii. Historique de la réglementation sur les dispositifs médicaux .....	51
b. Contexte de l'investigation clinique.....	54
i. Intérêt de l'investigation clinique pour la mise sur le marché.....	54
ii. Interaction entre le patient et la technologie pendant l'investigation clinique.....	56
iii. Aspects pratiques de la demande d'investigation clinique et évolution de la réglementation .....	61
c. Mise en pratique des exigences de documentation .....	64
i. Comment combiner les deux types de documentation exigées ? .....	64
ii. Conséquences sur l'organisation interne de l'entreprise et les procédures en place ...	65
iii. Exemple de document concerné : la brochure investigateur .....	67
d. Application des Bonnes Pratiques Cliniques .....	69
i. Réponses aux problématiques de design de l'investigation clinique .....	69
ii. Mise en pratique de la protection des données .....	72
iii. Evolution de la réglementation et perspectives .....	76
Conclusion.....	78
Bibliographie.....	80
Annexes.....	87
Serment de Galien .....	104

## Introduction

D'apparition récente les objets connectés font désormais partie de notre quotidien.

Du simple smartphone à la domotique pour une « maison intelligente », en passant par les équipements sportifs permettant de suivre et d'enregistrer les performances d'un individu, ces objets connectés sont de plus en plus nombreux.

Il n'existe pas de définition officielle d'un objet connecté. Cependant, la Haute Autorité de Santé (HAS) dans son référentiel de Bonnes Pratiques sur les applications et les objets connectés en santé, publié en octobre 2016, définit les objets connectés comme des « *dispositifs connectés à l'Internet pouvant collecter, stocker, traiter et diffuser des données ou pouvant accomplir des actions spécifiques en fonction des informations reçues* ». [1] Un système connecté comprend alors cet objet connecté et une application mobile installée sur une tablette ou un smartphone. C'est l'application mobile qui matérialise le lien entre l'objet et la tablette ou smartphone auquel l'objet est connecté.

L'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) a publié en 2015 une liste des pays du monde les plus connectés : la Corée du Sud arrive en tête puis le Danemark et la Suisse. La France entre de justesse dans le top 10 à la 8<sup>e</sup> place. [2] En France justement, les objets connectés ont représenté un marché de 340 millions d'euros en 2015, contre 150 millions en 2014. En 2015, les objets connectés correspondaient à un peu plus de 2% des ventes de produits électroniques. [3] Parmi eux, les « wearables », c'est-à-dire les objets connectés qui peuvent se porter, tels que les bracelets et montres intelligents, ont été vendus au nombre de 1,2 millions, représentant un chiffre d'affaires équivalent aux deux-tiers du chiffre d'affaires total des objets connectés en France.

Cette augmentation exponentielle résulte de la confluence réussie d'un certain nombre de révolutions technologiques (miniaturisation informatique et explosion des moyens de communication), où les acteurs sont des entreprises de taille mondiale, avec autour d'eux une floraison d'entreprises innovantes sur un seul créneau, les « start-ups ». Le domaine de la santé est lui aussi concerné : des innovations voient le jour régulièrement. L'ensemble de ces innovations est regroupé sous le terme générique de « santé mobile », définie par l'Organisation Mondiale de

la Santé (OMS) comme « *les pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que téléphones portables, systèmes de surveillance des patients, assistants numériques personnels et autres appareils sans fil* ». [4]

Il apparaîtrait que 6 millions de dispositifs médicaux connectés ont été vendus dans le monde en 2015, mais seulement 5% d'un échantillon de patients interrogés lors d'une étude sur la santé connectée se sont vus prescrire un tel dispositif médical. La marge de progression est donc très importante. [5]

Les laboratoires pharmaceutiques se retrouvent dans un contexte où ils sont dans l'obligation de suivre ce mouvement pour plusieurs raisons :

- Leur métier traditionnel de producteur, devient de plus en plus difficile ; les médicaments dits « blockbusters », avec des ventes dépassant le milliard de dollars, se font rares et nécessitent des efforts de recherche et développement colossaux.
- Les Etats, en difficulté avec leurs systèmes de protection sociale deviennent de plus en plus exigeants sur le service rendu par le médicament, dans l'appréciation du prix et du remboursement.

De nombreuses entreprises pharmaceutiques se lancent alors dans le développement de systèmes connectés (dispositif médical connecté à une application mobile installée sur une tablette ou un smartphone). Le dispositif médical peut servir à l'administration d'un médicament (inhalateur, seringue, etc) et étant relié à l'application mobile, il permet un suivi au niveau de l'acte thérapeutique lui-même soit à l'hôpital, soit au domicile du patient. Ce système semble bien adapté au suivi du traitement de nombreuses maladies chroniques, qui augmentent fortement avec le vieillissement de la population et pour lesquelles il y a un véritable problème d'observance. Aujourd'hui, 70% des décès sont imputables à des maladies chroniques et l'OMS a évalué à seulement 50% la proportion de malades chroniques qui respectaient leur traitement. [6] [7]

Ainsi l'ensemble médicament/dispositif médical/application mobile semble pouvoir apporter une véritable valeur ajoutée. C'est un exemple représentatif de la volonté des acteurs du système de santé de recentrer leurs activités sur l'utilisateur final qu'est le patient.

Un tel système connecté est le sujet d'étude de cette thèse. Le dispositif médical est connecté à l'application mobile. Les données recueillies par cette application sont stockées sur un serveur

auquel peut accéder le professionnel de santé, qui pourra ainsi analyser les données de santé de chacun de ses patients utilisant le dispositif médical connecté. Le système est conçu de façon à ce que l'application notifie le patient lorsque ce dernier n'est pas observant c'est-à-dire s'il ne respecte pas la posologie prescrite par le professionnel de santé.

La Figure 1 schématise de façon simplifiée un système connecté équivalent à celui dont il est question dans cette thèse.



Figure 1 Schématisation d'un système connecté

Source : <http://www.maddyness.com/innovation/2015/03/26/sante-connectee>

Afin d'envisager la mise sur le marché de ce système, une investigation clinique est mise en place et a pour but d'évaluer l'impact des informations émises par le système connecté à l'attention du patient dans le cas où celui-ci ne respecte pas la prescription médicamenteuse qui lui a été faite.

Cette thèse s'intéresse aux aspects réglementaires à considérer en amont de la mise en place d'une telle investigation clinique.

La première section s'intéressera au cadre juridique applicable dans l'Union Européenne aux différents éléments du système connecté. Nous présenterons le cycle de vie des composantes du système, et nous nous intéresserons plus particulièrement à la place réglementaire de l'investigation clinique. Puis nous définirons chaque élément du système en fonction de son statut et des règles de classification qui lui sont applicables au regard de la législation. Nous détaillerons les exigences de documentation qui en découlent pour une demande d'investigation clinique. Enfin, nous évoquerons les aspects relatifs aux Bonnes Pratiques Cliniques.

Dans la deuxième section, nous présenterons les aspects pratiques de la demande d'investigation clinique et l'historique de l'évolution de la réglementation. Nous détaillerons le raisonnement qui a conduit au choix de la classification de chacun des éléments concernés. Nous expliciterons l'intérêt stratégique de la mise en place d'une investigation clinique. Nous mettrons en lumière les difficultés liées à la compilation des documents nécessaires au dossier de demande d'investigation clinique et nous attarderons sur les situations qui ne sont pas prévues par la réglementation et les solutions qui peuvent être mises en place. Enfin, nous évaluerons les conséquences de l'évolution du cadre juridique actuel.

## 1. Cadre juridique applicable

Cette première section s'intéresse au cadre juridique applicable à l'investigation clinique et aux différents éléments du système connecté. Pour cela, il est intéressant de comprendre la place et l'importance de l'investigation clinique pour chacun des éléments, c'est-à-dire, le médicament, le dispositif médical et l'application mobile. Cela nécessite d'abord une compréhension globale du cycle de vie des composants du système, du développement jusqu'au suivi après la mise sur le marché.

### a. Environnement de l'investigation clinique

#### *i. Comparaison du cycle de vie des éléments du système connecté*

Reprenons d'abord le schéma de construction du système connecté. Un dispositif médical (DM) qui permet l'administration d'un médicament est connecté à une application mobile installée sur un hub (terme générique pouvant désigner soit une tablette numérique soit un smartphone). Le DM enregistre les heures de prises du médicament et envoie ces informations à l'application mobile. L'objectif de ce système connecté est de suivre la prise médicamenteuse du patient et donc l'observance de celui-ci au traitement. Si l'observance thérapeutique se révèle insuffisante, le système est conçu de telle façon qu'il sera capable d'en avertir le patient par l'intermédiaire de l'application mobile. Un serveur stocke les données reçues par l'application et celles-ci sont alors disponibles pour consultation par un professionnel de santé, par exemple le médecin traitant du patient.

Voyons maintenant le cycle de vie de chacun des éléments du système connecté : le cycle de vie du médicament est certainement le plus connu : après une longue période de recherche puis des essais précliniques, des essais cliniques sous forme de plusieurs phases, I à III sont réalisés chez l'Homme. Vient alors la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) déposée auprès des autorités de santé compétentes. Le dossier d'AMM contient les données recueillies tout au long du développement, à savoir les données précliniques, cliniques et les données de qualité. L'évaluation se base sur l'ensemble de ces données pour déterminer si le rapport bénéfice/risque du médicament est positif et permet la mise sur le marché.

Si tout se passe bien, le médicament est alors autorisé à être mis sur le marché. Il faut compter environ 12 ans pour la mise au point d'un médicament des premières phases de recherche jusqu'à

son lancement. Cette durée ne cesse de s'accroître et le budget consacré à la recherche et au développement augmente de façon similaire. Il faut aujourd'hui au moins 1 milliard d'euros pour parvenir à mettre sur le marché un médicament. Selon Les Entreprises du Médicament (LEEM), « *en dix ans, les coûts principaux du développement, incluant le nombre d'essais cliniques requis et le nombre de patients dans chaque essai, compte tenu d'exigences légitimement accrues, ont plus que doublé* ». Ce budget de recherche représentait en 2013 en moyenne 9.8% du chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques, faisant de l'industrie pharmaceutique un des secteurs investissant la plus grande part de son chiffre d'affaires en recherche. Les entreprises de construction aéronautique et spatiale investissent en moyenne 7,9% de leur chiffre d'affaires et les entreprises du secteur automobile 5%. [8] L'investissement financier et matériel est donc considérable. Cependant, celui-ci ne garantit pas l'obtention de résultats positifs. D'une part, environ une molécule sur 10 000 molécules criblées pendant les phases de recherche exploratoire devient un médicament à proprement parler. Ensuite, la recherche et la vie du médicament ne s'arrêtent pas à l'obtention de l'AMM. Le médicament est soumis à des procédures d'évaluation pour pouvoir envisager un remboursement. L'avis des autorités compétentes est crucial et aura de grandes conséquences sur la rentabilité du médicament une fois sur le marché. La surveillance et l'accumulation de données continuent ensuite grâce à la pharmacovigilance et éventuellement des études de phase IV. Et il arrive que des données de sécurité défavorables entraînent un retrait du médicament du marché.

Le système de brevet permet une protection de l'innovation et maximise le retour sur investissement des frais engagés lors de la phase de recherche et développement. Afin de préparer la perte du brevet et l'entrée des médicaments génériques sur le marché, les laboratoires dits princeps utilisent le concept du « *life cycle management* ». Il s'agit de se différencier par rapport aux autres médicaments en modifiant par exemple la forme pharmaceutique, en obtenant une ou plusieurs nouvelles indications ou le statut de médicament à prescription facultative. Lors de l'entrée des génériques sur le marché, les bénéfices liés au médicament princeps chutent. Le laboratoire peut alors considérer le maintien de son médicament sur le marché, la cession à une autre entreprise ou alors le retrait du marché. La Figure 2 représente ces étapes du cycle de vie.

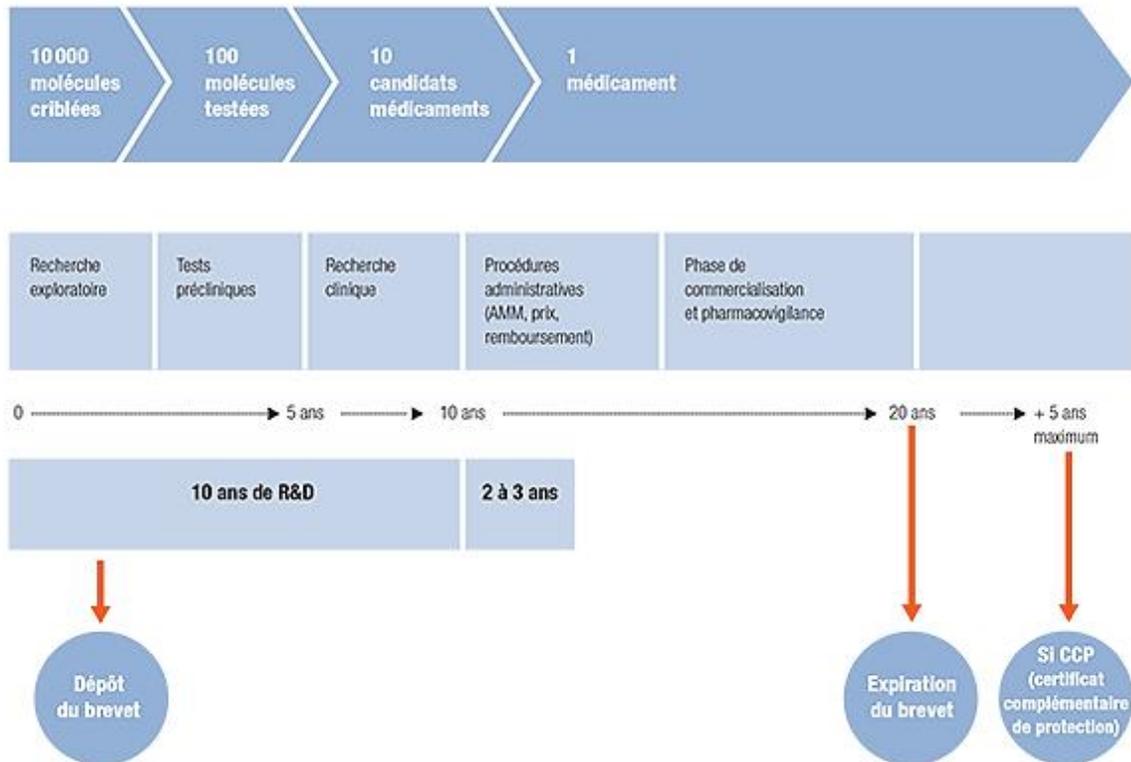


Figure 2 Cycle de vie d'un médicament

Source : <http://www.leem.org/article/recherche-developpement>

En conclusion, le développement d'un médicament est une activité économique à très haut risque. Le processus est long, coûteux et complexe.

Contrairement au médicament où le développement se base sur des hypothèses et des vérifications expérimentales et où les indications thérapeutiques se définissent au fur et à mesure du développement en fonction des résultats obtenus (parfois même de nouvelles indications sont ajoutées après la mise sur le marché initiale), le développement d'un dispositif médical répond souvent à un besoin clinique précis. Celui-ci peut être généré par un utilisateur, professionnel de santé ou patient. D'une manière générale, le développement du dispositif médical utilise des prototypes, des tests et une ou plusieurs vagues de design si nécessaire. Ceci est en lien direct avec la définition du médicament dont le mécanisme d'action est « *pharmacologique, immunologique ou métabolique* » par opposition au dispositif médical dont « *l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue* » par ces moyens.

Le dispositif médical doit posséder le marquage Conformité Européenne (CE) pour être mis sur le marché : il est soit apposé directement par le fabricant pour les classes de DM à risque faible, soit par l'intermédiaire de l'évaluation par un organisme notifié pour les autres classes de DM. L'auto-évaluation ou l'évaluation par l'organisme notifié selon les cas permet de vérifier la conformité aux « exigences générales en matière de sécurité et de performances » [9] qui doit également intégrer une analyse de risques. Cette gestion de risque sous-tend la totalité du développement du dispositif médical puis sa vie sur le marché. Un système qualité doit être mis en place dès la première phase de conception du DM. Le système qualité applicable au cycle de vie des dispositifs médicaux est représenté dans la Figure 3. Il s'agit d'un modèle en cascade constitué d'une suite logique d'étapes, où le passage à l'étape suivante n'est possible qu'une fois la précédente close.

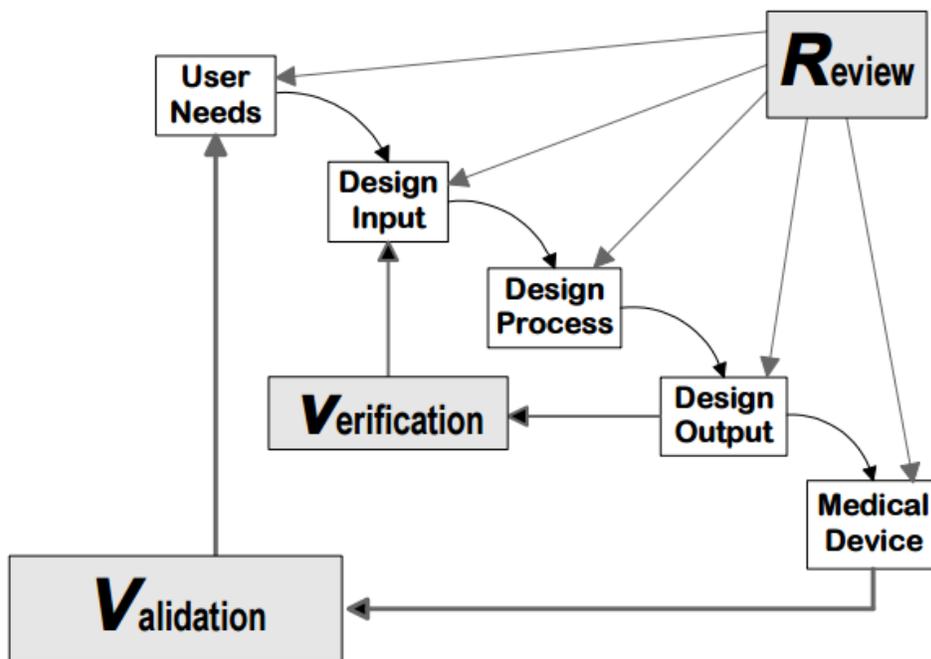


Figure 3 Système qualité du développement d'un dispositif médical

Source : <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070627.htm>

La première étape nécessite de définir les besoins de l'utilisateur (« *user needs* »). Il faut ensuite imaginer un design pour le dispositif médical qui correspond aux besoins de l'utilisateur (« *design process* »). Le résultat du design (« *design output* ») est alors comparé au projet de design initial (« *design input* ») : c'est l'étape de vérification. L'étape de validation confronte le design final aux besoins énoncés par l'utilisateur. La validation peut comporter une évaluation clinique du dispositif médical. [10]

Ce cycle est reproduit à chaque fois qu'un nouveau besoin de l'utilisateur est identifié. De nouvelles versions du dispositif médical voient alors le jour. On considère cependant que dans 70% des cas, l'innovation est incrémentale et correspond à une simple évolution de gamme que propose le fabricant. [11] Il s'agit là d'une différence majeure avec le médicament car le retour d'expérience des utilisateurs du DM influence fortement son cycle de vie.

Pour le médicament, les innovations sont dépendantes de la recherche scientifique. Il est excessivement rare que le médicament soit modifié pendant son développement. Par la suite, il est par exemple possible de développer une forme pharmaceutique dont l'administration est plus aisée mais il ne s'agit souvent pas de la considération principale lors de la première mise sur le marché du médicament.

Le développement d'un dispositif médical est généralement considéré comme présentant moins de risques que le développement d'un médicament. Cela peut s'expliquer par le montant investi en recherche et développement nettement plus faible pour les dispositifs médicaux que pour les médicaments chimiques ou biologiques. Ceci est bien visible sur la Figure 4 qui représente le pourcentage des dépenses en recherche et développement (R&D) et des dépenses associées à la vente et à l'administration générale (S,G&A) d'entreprises du secteur de la pharmacie, du dispositif médical et des technologies.

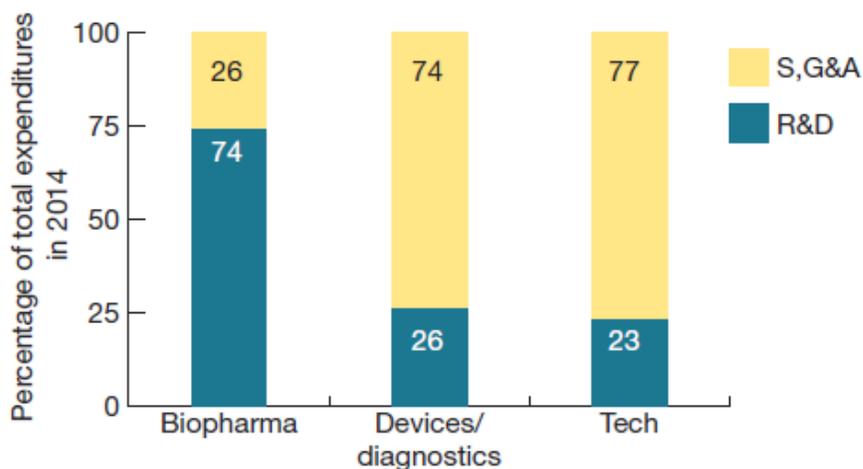


Figure 4 Dépenses en R&D d'entreprises du secteur de la pharmacie, du dispositif médical et des technologies

Source : <http://www.nature.com/nbt/journal/v33/n9/full/nbt.3339.html>

La Figure 5 présente en parallèle le volume des ventes au cours du temps d'un médicament et d'un dispositif médical. Le dispositif médical possède un cycle de vie accéléré par rapport au médicament, les versions se succédant rapidement.

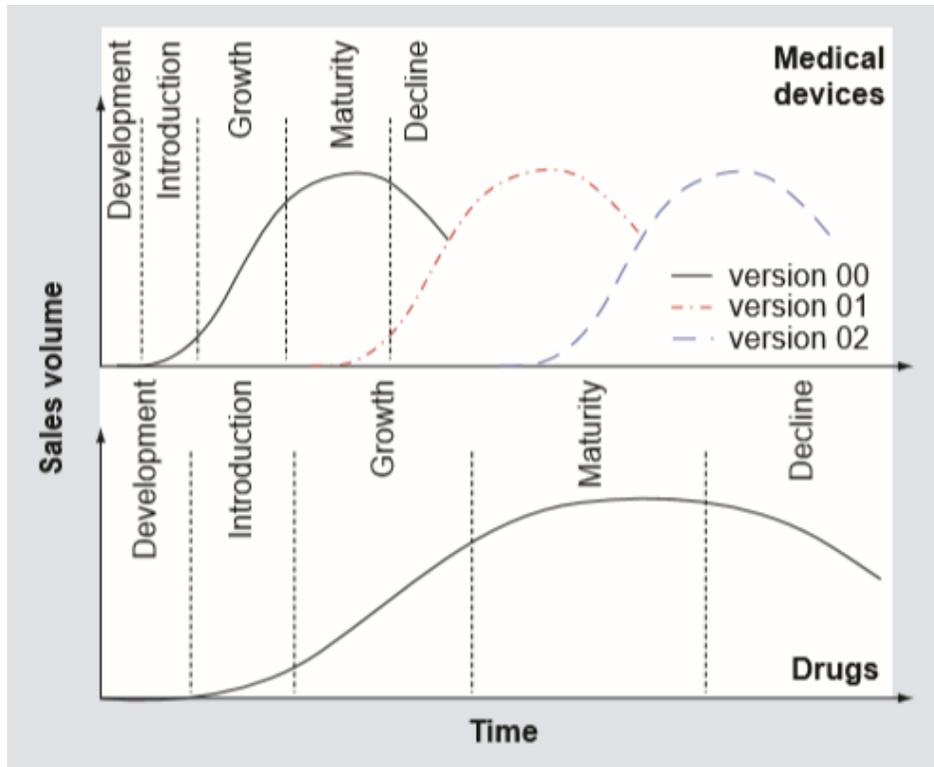


Figure 5 Parallèle entre cycle de vie du médicament et du dispositif médical

Source : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22702261>

Le type d'entreprise présente sur le marché du dispositif médical est également très différent de celui des médicaments. Les « big pharma » dont le nombre d'employés peut dépasser le chiffre de 100 000 au niveau mondial ne sont pas comparables aux entreprises du dispositif médical. En effet, 48% de ces entreprises sont des TPE (Très Petites Entreprises) de moins de 10 employés et 46% sont des PME (Petites et Moyennes Entreprises) de moins de 250 salariés. [12]

Enfin, l'application mobile, troisième élément du système connecté possède elle aussi son propre cycle de vie, comme l'illustre la Figure 6. Si l'application mobile répond à la définition de dispositif médical alors elle devra aussi incorporer les étapes de conception que sont le développement, la vérification et la validation décrites précédemment. Mais en règle générale, n'importe quel individu qui a accès à Internet et possède assez de connaissances pour mettre au point une application a la

possibilité de le faire et de la mettre à disposition de millions de personnes directement par l'intermédiaire des plateformes de téléchargement d'applications en quelques jours ou quelques mois. Ceci est bien éloigné du développement d'un médicament qui prend au moins une dizaine d'années, nécessite l'implication de très nombreux experts et est régulé de manière très stricte par des contraintes scientifiques et réglementaires complexes. L'environnement lié aux applications mobiles est aussi beaucoup plus vaste et donc beaucoup plus difficile à contrôler.

La HAS estimait à environ 50 000 le nombre d'applications santé disponibles en novembre 2016. [13] D'autres sources avancent le chiffre de 75 000 dont plus de la moitié n'atteignent pas les 500 téléchargements. [14]

Le coût de développement d'une application mobile est extrêmement variable, pouvant aller d'un millier jusqu'à plusieurs centaines de milliers d'euros, dépendant des fonctionnalités qui seront intégrées à l'application. Evidemment, plus une application a de fonctionnalités, plus elle sera longue et coûteuse à développer. [15]

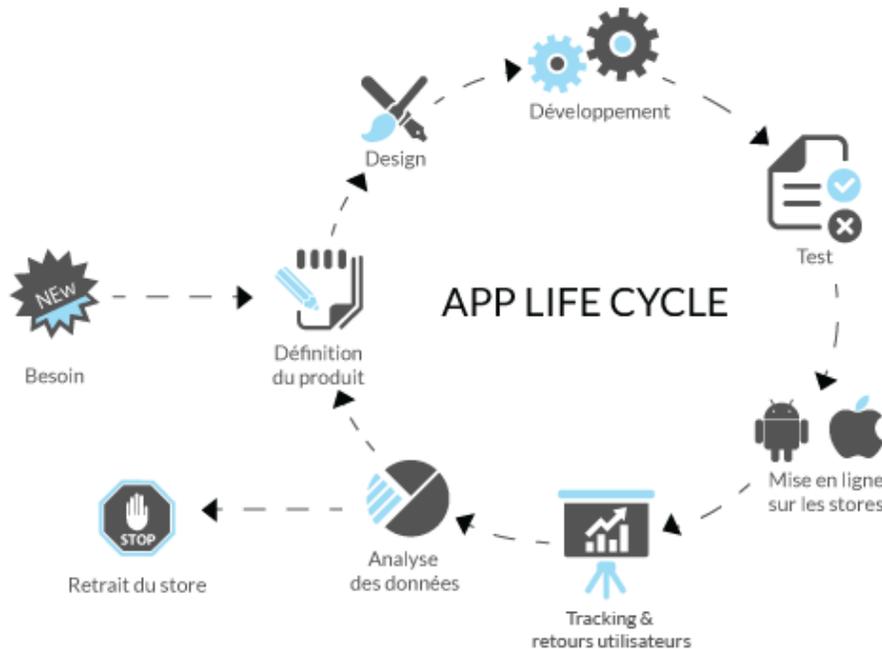


Figure 6 Cycle de vie d'une application mobile

Source : <http://www.mobelite.fr/methodologie>

Le Tableau 1 ci-dessous résume quelques caractéristiques des différentes composantes du système connecté. [16]

Tableau 1 Eléments de comparaison du médicament, du dispositif médical et de l'application mobile

	<b>Médicament</b>	<b>Dispositif médical</b>	<b>Application mobile</b>
<b>Coût de développement</b>	Au moins 1 milliard d'euros	De 30 à 100 millions d'euros en fonction de la catégorie de risque du dispositif médical	De 1 000 à plusieurs centaines de milliers d'euros
<b>Délais de développement</b>	Au moins 10 ans	De 3 à 7 ans	De quelques semaines à plusieurs mois
<b>Procédure réglementaire pour la mise sur le marché</b>	Autorisation de mise sur le marché pour tous les types de médicaments	Marquage CE par auto-certification pour certaines classes de dispositifs médicaux, ou via un organisme notifié pour les autres classes	Marquage CE si l'application est considérée comme un dispositif médical ; pas de procédure réglementaire particulière pour les autres types d'applications
<b>Nombre disponible sur le marché français</b>	2 800 substances actives différentes correspondant à 11 000 spécialités	Entre 800 000 et 2 millions de dispositifs médicaux utilisés	50 000 applications de santé
<b>Risque lié au développement</b>	Risque très élevé	Risque moyen	Risque faible -moyen

Nous pouvons déjà entrevoir les difficultés posées par l'association des éléments du système connecté tant leurs cycles de vie et caractéristiques sont différents. Nous allons maintenant évoquer la place d'une investigation clinique dans le cycle de vie de ces éléments.

## *ii. Importance de l'investigation clinique dans le développement du médicament et du dispositif médical*

Comme nous l'avons dit précédemment, l'essai clinique permettra de déterminer si les rappels faits aux patients par l'intermédiaire de l'application mobile ont un impact sur leur observance au traitement. Il s'agira pour cela de comparer l'observance des patients ayant accès au système connecté par rapport à celle des patients qui n'y ont pas accès. L'essai clinique qui sera mis en place est donc considéré comme interventionnel puisque les patients seront soumis à une intervention correspondant à l'utilisation du dispositif médical connecté. Le règlement 536/2014<sup>1</sup> oppose la notion d'« *étude non interventionnelle* » à la notion d'« *essai clinique* ». L'essai clinique sera également un essai avec bénéfice individuel direct car conçu pour déterminer si le dispositif médical connecté apporte un bénéfice significatif au patient dans le traitement de sa pathologie. Nous verrons dans le paragraphe 2.d.i les détails du design de l'essai clinique en termes de randomisation et d'aveugle.

Voyons maintenant quelques généralités sur la place de l'investigation clinique dans le cycle de vie d'un médicament et d'un dispositif médical.

Dans ce paragraphe, par souci de simplification, nous considérons que l'application mobile répond à la même législation que le dispositif médical. De façon générale, médicaments et dispositifs médicaux sont soumis à une investigation clinique dans un cadre distinct. En effet, la logique qui sous-tend leurs développements respectifs est tout à fait différente. Du côté du médicament, on se trouve, dans la majorité des cas, dans le cadre de l'essai clinique (EC) obligatoire. Ainsi, fournir des données cliniques lors de la demande d'AMM est obligatoire sauf exceptions. Selon la directive 2001/83/CE<sup>2</sup>, « *aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre* » et le dossier de demande d'AMM doit contenir, entre autres, les « *résultats des essais*

---

<sup>1</sup> Règlement 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (JOUE du 27 mai 2014)

<sup>2</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JOCE du 28 novembre 2001)

*cliniques* ». Les exceptions au cas général existent, comme par exemple pour les génériques où « *le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence* ». [17] Il en est de même pour un médicament dont la substance active est d'un usage bien établi dans la Communauté Européenne. Pour tous les autres cas, un ou des essais cliniques sont requis afin d'obtenir les résultats nécessaires à la construction du dossier d'AMM et à la démonstration d'un rapport bénéfice/risque positif.

Du côté du dispositif médical, notamment dans le cas de dispositifs médicaux à faible risque, on se trouve plutôt dans le cadre de l'investigation clinique facultative. En effet, une investigation clinique chez l'Homme n'a pas toujours lieu d'être. Néanmoins le dispositif médical doit respecter les exigences générales de sécurité et de performance définies par le règlement 2017/745<sup>3</sup> : « *Les dispositifs atteignent les performances prévues par leur fabricant et sont conçus et fabriqués de telle manière que, dans des conditions normales d'utilisation, ils soient adaptés à leur destination. Ils sont sûrs et efficaces et ne compromettent pas l'état clinique ou la sécurité des patients ni la sécurité ou la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard des bénéfices pour le patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis* ».

Il s'agit donc du même concept que le rapport bénéfice/risque utilisé pour le médicament. La démonstration des exigences générales du dispositif médical passe toujours par une « *évaluation clinique* » qui n'est toutefois pas synonyme d'essai clinique chez l'Homme. En effet, les données cliniques définies dans le règlement sont des « *informations relatives à la sécurité ou aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif et qui proviennent des sources suivantes* :

— *la ou les investigations cliniques du dispositif concerné,*

— *la ou les investigations cliniques ou d'autres études citées dans des publications scientifiques d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,*

---

<sup>3</sup> Règlement 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (JOUE du 05 mai 2017)

— *les rapports figurant dans des publications scientifiques à comité de lecture relatifs à toute autre expérimentation clinique du dispositif concerné ou d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée,*

— *des informations pertinentes sur le plan clinique provenant de la surveillance après commercialisation, en particulier le suivi clinique après commercialisation* ». [9]

De plus, d'autres aspects de cette recherche clinique diffèrent entre le médicament et le dispositif médical.

La typologie des recherches est différente. Pour le médicament, il existe différentes phases d'essais cliniques, comme nous l'avons évoqué précédemment, pour lesquelles le nombre de patients augmente progressivement. La phase I comprend généralement quelques dizaines de volontaires sains. La phase II inclut plusieurs centaines de patients, alors que la phase III peut compter plusieurs milliers de patients. Chacune de ces phases a des objectifs bien précis : la phase I est consacrée à l'étude de la tolérance et de la sécurité ; la phase II est axée sur la tolérance à court terme et l'efficacité ; enfin, la phase III vise à évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament. De manière générale, les investigations cliniques de dispositifs médicaux sont réalisées sur de plus petit groupes de patients, ne dépassant pas quelques centaines. Il n'y a pas de phases comme pour le médicament avec des groupes de patients de plus en plus importants. Mais si une investigation clinique est menée, son objectif est d'évaluer la sécurité et les performances du dispositif testé. [18]

Les acteurs des essais cliniques pour le médicament et le dispositif médical possèdent maintenant des dénominations communes. Le promoteur et l'investigateur sont définis à la fois dans le règlement 536/2014 pour le médicament et dans le règlement 2017/745 pour le dispositif médical.

Dans le règlement 536/2014, un promoteur est « *une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique* » et un investigateur est « *une personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique* ».

Dans le règlement 2017/745, un promoteur est « *une personne physique, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'investigation clinique* » et un investigateur est « *une personne physique responsable de la conduite d'une investigation clinique sur un site d'investigation clinique* ».

Bien sûr le comité d'éthique et l'autorité compétente sont également communs au médicament comme au dispositif médical. L'autorité compétente est l'organisation à laquelle le promoteur doit présenter une demande d'autorisation d'essai clinique dans le cas du médicament ou bien une demande d'investigation clinique dans le cas du dispositif médical.

En 2016, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé 756 essais cliniques de médicaments et 227 investigations cliniques de dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [19] Plus du tiers des essais cliniques de médicaments concernait l'aire thérapeutique oncologique et hémato-oncologique. Parmi ceux-ci, l'industrie représentait 68% des promoteurs. [20] En ce qui concerne les dispositifs médicaux, 18% des investigations cliniques concernaient le domaine thérapeutique cardiologique, et 11% la cancérologie.

De nombreux éléments mettent donc en lumière une approche différente du monde du médicament et du monde du dispositif médical. Nous avons vu que le cycle de vie, le marché et les entreprises qui le constituent diffèrent fondamentalement. Ce contraste pose la question de l'intégration des éléments caractéristiques du dispositif médical dans une entreprise traditionnellement pharmaceutique telle que celle qui envisage la mise en place de l'investigation clinique présentée ici. Ce point sera discuté dans le paragraphe 2.c.ii.

### *iii. Place du patient dans l'investigation*

Pour des raisons qui seront exposées dans le paragraphe 2.b.i, une investigation du système connecté sera mise en place. Lorsque l'on veut mettre en place une investigation avec un dispositif médical, un médicament ou l'ensemble des deux, le patient a bien évidemment une place particulière. Nous allons voir dans ce paragraphe quels textes encadrent la protection du patient qui se soumet à un essai clinique.

Le règlement 2017/745 mentionne que « *les dispositions régissant les investigations cliniques devraient être conformes aux lignes directrices internationales bien établies dans ce domaine, telles que la norme internationale ISO 14155:2011 sur les bonnes pratiques cliniques en matière d'investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains, afin que les résultats des investigations cliniques menées dans l'Union puissent être plus facilement acceptés ailleurs comme documentation et que les résultats des investigations cliniques menées hors de l'Union conformément aux lignes directrices internationales puissent être plus facilement acceptés dans*

*l'Union. En outre, ces dispositions devraient être alignées sur la dernière version de la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale sur les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ».*

Pour rappel, les principes de la déclaration d'Helsinki sont que la recherche clinique doit toujours s'appuyer sur des justifications scientifiques et éthiques, où le risque encouru par le patient est proportionnel au bénéfice attendu. Le patient sujet de la recherche doit impérativement donner son consentement et la recherche doit être encadrée par des professionnels considérés comme compétents dans le domaine étudié. [21] L'implication d'un comité d'éthique lors de la demande d'investigation clinique est donc obligatoire, comme elle le serait avec un essai clinique du seul médicament.

Quant à la norme ISO 14155 : 2011, elle « *traite les bonnes pratiques cliniques pour la conception, la conduite, l'enregistrement et l'établissement des rapports des investigations cliniques menées sur des sujets humains en vue d'évaluer la sécurité ou les performances des dispositifs médicaux à des fins réglementaires* ». [22]

Elle indique que l'investigateur est en charge au quotidien de la protection du patient sur le lieu de recherche ; c'est lui qui doit obtenir le consentement éclairé du patient. Le promoteur quant à lui doit mettre en place tous les éléments qui permettent la protection du patient ; il doit superviser l'investigateur et lui donner les moyens de protéger le patient. Enfin, l'autorité compétente se base sur la documentation fournie par le promoteur pour autoriser une investigation qui respecte les critères qu'elle a établis. [18]

Le risque éthique lié à la thérapeutique peut ici être considéré comme assez faible. En effet, le médicament administré au cours de cette investigation clinique possède déjà une AMM. Nous verrons les implications sur le statut du médicament dans le prochain paragraphe 1.b.i. L'investigation clinique a pour but d'évaluer l'effet de l'utilisation du système connecté. On peut donc en déduire que les principales problématiques éthiques lui sont liées. Le paragraphe 2.d.ii sera consacré à la mise en pratique de la protection des données dont la théorie est exposée dans le paragraphe 1.d.iii. La protection des données est probablement l'aspect éthique le plus préoccupant de cette investigation clinique.

Mis à part les aspects réglementaires, l'investigation clinique est aussi le premier contact du patient avec la thérapeutique. Dans notre cas, c'est le premier contact avec l'ensemble connecté du médicament, du dispositif médical et de l'application mobile.

Nous verrons dans le paragraphe 2.b.ii les principaux enjeux de l'interaction entre le patient et la technologie du système connecté.

## b. Statut et règles de classification des éléments du système connecté

### i. Médicament

Cette partie est consacrée au statut et aux règles de classification qui existent pour chacun des éléments du système connecté. Leur statut conditionnera les documents qui seront nécessaires pour le dossier de demande d'investigation clinique dont nous verrons les détails dans la partie suivante 1.c.

Le cadre juridique applicable à un médicament utilisé dans une investigation clinique est énoncé dans la directive 2001/20/CE<sup>4</sup> et dans le règlement 536/2014. Le règlement 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain abroge la directive 2001/20/CE. Rappelons ici que les législations européennes désignent les structures qui disposent de pouvoir pour prendre des mesures de police sanitaire, c'est-à-dire les mesures nécessaires lorsque la santé de la population est menacée ou pour préserver la santé humaine. Au niveau européen il s'agit de la Commission Européenne et au niveau national de l'Autorité Compétente. Ainsi, en France, l'ANSM est dotée des pouvoirs de police administrative en matière de produits de santé destinés à l'Homme, ce qui dans le cadre d'un essai clinique se traduit par le fait que l'ANSM est en charge d'autoriser, de surveiller et d'inspecter les essais cliniques. [23]

Les nouvelles modalités du règlement 536/2014 et leurs conséquences sur notre exemple d'investigation clinique seront exposées en détail dans le paragraphe 2.b.iii de cette thèse. Cependant, les concepts fondamentaux sont énoncés ici.

Le règlement a pour objectif de renforcer les capacités d'innovation en Europe et de faciliter l'accès aux traitements innovants tout en garantissant la transparence de la conduite des essais cliniques.

---

<sup>4</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JOCE du 01 mai 2001)

L'un des points essentiels du règlement est la mise en place d'une évaluation coordonnée des demandes d'autorisations d'essais cliniques et de leurs modifications au niveau européen. Un dossier de demande d'autorisation unique est déposé sur le portail de l'Union Européenne avec désignation d'un Etat membre rapporteur, tel qu'il existe aujourd'hui lors d'une demande d'autorisation de mise sur le marché centralisée. [24] Mais les pouvoirs de police administrative évoqués plus haut restent au niveau des autorités de santé nationales puisque le processus aboutit à une décision nationale unique d'autorisation prononcée par chaque Etat membre. Le règlement 536/2014 est entré en vigueur le 16 juin 2014 mais ne pourra s'appliquer qu'au plus tôt courant 2019. [25] Cette date d'application est dépendante de la mise en place des outils informatiques prévus par le règlement. L'application interviendra 6 mois après la publication d'un document relatif au fonctionnement de ces nouveaux outils et une période de transition entre la directive et le règlement existera pendant 3 ans. [26]

Pour revenir au cas particulier décrit dans cette thèse, nous nous intéressons à la définition du médicament expérimental donnée dans le règlement. Un médicament expérimental est un « *médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique* ». [27] Cette définition ne diffère que très peu de la définition telle qu'énoncée dans la directive, où un médicament expérimental est un « *principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée* ». [28] De façon similaire à la directive, dans le règlement également, soit « *le médicament expérimental est autorisé ou fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans un pays ICH (International Council for Harmonisation) et il est utilisé pour l'essai clinique dans les conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit* », soit « *en dehors des conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit* ». [27]

Dans notre exemple, le médicament du système connecté est utilisé en combinaison avec le dispositif médical. Le médicament possède déjà une AMM et il possède dans son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) la mention spécifique du dispositif médical original qui permet son administration. Cela signifie que le type de dispositif médical fait partie des conditions de

l'AMM du médicament. L'investigation clinique a pour objectif l'utilisation du même médicament avec un dispositif médical différent, le dispositif médical connecté à l'application mobile. Ainsi, le fait d'utiliser le médicament avec un dispositif médical différent signifie que le médicament est utilisé en dehors des conditions de son RCP, l'assimilant à un médicament expérimental tel que défini à la fois dans la directive et le règlement qui la remplace.

## *ii. Dispositif médical*

Pour le dispositif médical connecté à l'application mobile et permettant l'administration du médicament, la base réglementaire en Europe est constituée par le règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE.

Le dispositif médical du système connecté est le même que le dispositif médical qui existe actuellement sur le marché auquel un composant électronique, qui enregistre l'heure et la date de prise du traitement et permet la communication avec l'application mobile, a été rajouté. Le dispositif original, commercialisé, possède le marquage CE. Mais ce marquage CE n'est pas valide pour le dispositif médical utilisé dans l'investigation clinique puisque ses fonctions et son aspect ont été modifiés. Le règlement 2017/745 définit un dispositif faisant l'objet d'une investigation comme « *un dispositif évalué dans le cadre d'une investigation clinique* » et une investigation clinique comme « *toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif* ». [9]

Nous détaillerons plus amplement dans le paragraphe 2.b.i les objectifs de l'investigation clinique menée ici, mais nous pouvons déjà dire que le dispositif médical est bien destiné à une investigation clinique qui permettra de vérifier ses performances et éventuels effets secondaires indésirables.

Le règlement précise également que les dispositifs médicaux sont groupés en 4 classes, de I à III (I, IIa, IIb, III), en fonction de critères exposés dans l'annexe VIII. La démarche permettant d'attribuer une classe au dispositif médical de cette investigation clinique sera décrite dans le paragraphe 2.a.i.

Comme représenté dans l'annexe du règlement, il faudra tenir compte du caractère invasif ou non, de la durée d'exposition du patient et de la localisation anatomique du dispositif médical. [29] Ces critères définissent des niveaux de risque qui forment les 4 classes, la classe I étant celle avec le

risque le plus faible et III celle avec le risque le plus élevé. Le guide MEDDEV 2.4/1 qui pouvait être utilisé pour faciliter l'interprétation de la législation sur les dispositifs médicaux devra être mis à jour pour correspondre au contenu du nouveau règlement. [30] C'est un outil utile qui présente sous forme de schéma les règles de classification aboutissant au choix d'une classe de dispositif médical. Cependant, en attendant sa mise à jour, il faudra directement faire référence au contenu de l'annexe VIII du règlement.

Les guides MEDDEV émettent des recommandations basées sur la réflexion de différentes parties prenantes : les autorités nationales, les associations industrielles, les associations de professionnels de santé, les organismes notifiés et les organismes de standardisation européens. Il est à noter que comme toute recommandation, le contenu de ces guides n'est pas réglementairement opposable, cependant ils offrent une interprétation précieuse des réglementations européennes.

### *iii. Application mobile*

Enfin, le troisième élément du système connecté est l'application mobile. Seules certaines applications mobiles sont considérées comme des dispositifs médicaux et obéissent à la législation correspondante. La définition de dispositif médical dans le règlement 2017/745 inclut, en effet, les logiciels : un dispositif médical est défini comme « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:*

- *diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,*
- *diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,*
- *investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,*
- *communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,*

*et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens* ». [9] Ces logiciels sont alors considérés comme des dispositifs médicaux actifs.

Cette notion a été ajoutée par la directive 2007/47/CE<sup>5</sup> modifiant la directive 93/42/CEE qui a ensuite été abrogée par le règlement.

Il y aurait bien évidemment à la fois des avantages et des inconvénients à ce qu'une application mobile de santé soit considérée comme un DM. Le fait de devoir obéir au règlement sur les dispositifs médicaux impose des principes réglementaires beaucoup plus stricts que si l'application mobile n'est pas considérée comme un DM. En revanche, ce cadre assure également une certaine reconnaissance à l'application mobile qui est considérée comme contrôlée et fiable.

Nous verrons quelles règles de classification existent pour les logiciels considérés comme des dispositifs médicaux dans le paragraphe 2.a.ii.

### c. Exigences de documentation

#### i. Médicament

Nous avons vu dans le paragraphe 1.b.i que le médicament de cette investigation clinique est considéré comme un médicament expérimental. Ce paragraphe s'intéresse aux exigences de documentation applicables dans ce cas pour un dossier de demande d'EC. Le règlement 536/2014 décrit en détail, dans son annexe I, les documents à fournir pour le dossier de demande initiale. [27]

L'ANSM a également rédigé un guide en vue d'une phase pilote qui simule l'application du nouveau règlement. En effet, l'entrée en application du règlement était initialement prévue pour mai 2016, cependant celle-ci ne sera effective qu'au moment où le portail européen et la base de données européenne seront disponibles. Les dernières informations estiment leur disponibilité à la deuxième moitié de 2018. [31] En attendant la mise à disposition de ces outils, l'ANSM a mis en place depuis septembre 2015 une phase pilote qui est optionnelle c'est-à-dire que les demandeurs peuvent continuer à appliquer le régime actuel de la directive 2001/20/CE. Pour les autorités compétentes, il s'agit d'anticiper le mode de fonctionnement qui sera instauré. Comme expliqué dans le guide pratique d'information pour les demandeurs rédigé par l'ANSM, « *l'application de ce règlement impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les Comités*

---

<sup>5</sup> Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (JOUE du 21 septembre 2007)

*d'éthique des Etats membres. Afin de s'y préparer, notamment en ce qui concerne les délais d'évaluation des dossiers et l'organisation de la coordination avec les 39 Comités de Protection des Personnes (CPP) existants, l'ANSM en concertation avec les CPP propose aux promoteurs qui le souhaitent de participer à une « phase pilote » afin d'anticiper les prochaines conditions d'organisation et de coordination des évaluations réalisées par les CPP volontaires et elle-même ».* [32] L'ANSM a publié en avril 2016, un premier bilan 6 mois après la mise en place de cette phase pilote. Il apparaît que 51 demandes d'autorisation d'essais cliniques ont été reçues dans le cadre de la phase pilote, ce qui correspond à 11% du nombre total de demandes d'autorisation sur cette même période. Parmi ces 51 demandes, environ les deux tiers étaient pour des essais cliniques impliquant des centres de recherches internationaux. La majorité des demandes (90%) concernaient des essais de phase I à III, en nombre relativement similaire pour chaque phase. Parmi les 51 demandes, 26 avaient été clôturées au moment du bilan avec un délai moyen de notification de 57,4 jours, sachant que le délai maximal d'évaluation imposé par la réglementation actuelle est de 60 jours. Sur les 26 demandes, 21 ont obtenu une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP. [33] Le Tableau 2 ci-dessous s'inspire du guide publié par l'ANSM et résume les éléments à fournir pour le dossier de demande initiale d'essai clinique tout en mentionnant ceux qui ne seront plus requis avec le règlement 536/2014.

Tableau 2 Comparaison des documents requis par la réglementation actuelle (directive 2001/20/CE) et future (règlement 536/2014)

Référence de l'annexe I du règlement 536/2014	Documents	Demandé par la réglementation actuelle et ne sera plus requis avec le règlement 536/2014	Demandé par la réglementation actuelle et requis par le règlement 536/2014
B	Lettre d'accompagnement		X
C	Formulaire de demande		X
D	Protocole de l'essai, ainsi que : Résumé du protocole Charte du comité de surveillance indépendant		X
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit		X
F	Documents relatifs aux BPF <sup>6</sup> pour le médicament expérimental		X
G	Dossier du médicament expérimental		X
H	Dossier du médicament auxiliaire <sup>7</sup>		X
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		X
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux		X
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux	X	
	Avis rendu par le Comité de Protection des Personnes concerné	X	

Source : [http://ansm.sante.fr/content/download/78615/996253/version/5/file/EC\\_Guide-Phase-Pilote\\_Septembre-2015.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/78615/996253/version/5/file/EC_Guide-Phase-Pilote_Septembre-2015.pdf)

<sup>6</sup> Bonnes Pratiques de Fabrication

<sup>7</sup> Désigné par le terme « médicament non expérimental » dans la réglementation actuelle

Les documents clés de ce dossier sont le protocole (ligne D), la brochure investigateur (ligne E) et le dossier du médicament expérimental (ligne G). Le protocole décrit l'objectif, la justification, la conception, la méthodologie et l'organisation de l'étude. Le protocole est en quelque sorte le « manuel d'utilisation » de l'essai clinique et permet de garantir que celui-ci est conduit de la même façon quel que soit le centre de recherche. Il est en effet très important que les décisions soient cohérentes notamment lorsque les essais sont multicentriques, afin d'assurer la qualité des résultats. L'Annexe 1 présente un plan type de protocole.

La brochure investigateur quant à elle, contient l'ensemble des données cliniques et non-cliniques relatives au médicament qui fait l'objet de l'essai clinique. Selon l'ICH Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), la brochure investigateur doit fournir les informations qui permettront de comprendre notamment le choix de la dose, la posologie et la méthode d'administration du médicament expérimental qui sont énoncés dans le protocole. [34] La brochure investigateur doit aussi donner un aperçu de la gestion clinique des patients pendant l'essai. L'Annexe 2 présente un plan type de brochure investigateur.

Le promoteur, généralement le laboratoire pharmaceutique est celui qui rédige le protocole et la brochure investigateur. Au sein du laboratoire, les équipes cliniques et médicales affectées au projet conduiront la rédaction des deux documents mais le département réglementaire sera impliqué dans la revue.

Enfin, le Dossier du Médicament Expérimental (DME) doit, dans le cas général, contenir les données relatives à la qualité, les données pharmacologiques et toxicologiques non cliniques, les données relatives aux précédents essais cliniques et expériences chez l'Homme, l'évaluation globale des risques et des bénéfices, comme énoncé dans le règlement 536/2014. [27] L'Annexe 3 présente un plan type de DME.

Dans certains cas, le DME peut être remplacé par un DME simplifié. C'est notamment le cas lorsque le médicament expérimental est déjà autorisé par une AMM, alors « *le demandeur peut présenter la version du résumé approuvé des caractéristiques du produit en vigueur à la date de la demande, à titre de DME* ». [27] Le règlement précise aussi que si le médicament expérimental est utilisé « *en dehors des conditions stipulées dans le résumé approuvé des caractéristiques du produit* », les données sur la qualité peuvent être remplacées par le RCP, et les données non-cliniques et cliniques sont fournies si nécessaire en fonction de l'impact de l'utilisation en dehors

des conditions de l'AMM. Le DME est généré par le promoteur, cependant sa cible principale est l'autorité compétente qui évalue la demande d'autorisation d'essai clinique. Les autres documents tels que le protocole et la brochure investigateur font également partie du dossier de demande et sont donc revus par l'autorité compétente mais leur cible reste les investigateurs qui participeront à l'essai clinique.

## *ii. Dispositif médical*

Le règlement 2017/745 présente dans son annexe XV les documents à fournir pour une demande d'investigation clinique d'un dispositif médical à l'autorité compétente. [29] Le Tableau 3 ci-dessous reprend les éléments de documentation listés dans le règlement.

Tableau 3 Exigences de documentation du règlement 2017/745 pour les dispositifs médicaux expérimentaux

<b>Exigences du règlement 2017/745</b>	<b>Correspondance avec la documentation du médicament</b>
Formulaire de demande	Formulaire de demande
Brochure pour l'investigateur	Brochure investigateur
Protocole d'investigation clinique	Protocole
Déclaration signée par la personne physique ou morale responsable de la fabrication du dispositif faisant l'objet d'une investigation, selon laquelle le dispositif en question est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances indépendamment des aspects relevant de l'investigation clinique et selon laquelle, en ce qui concerne ces aspects, toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité du participant	Non applicable
Lorsque le droit national le prévoit, copie du ou des avis du ou des comités d'éthique concernés Lorsque le droit national n'exige pas l'avis ou les avis du ou des comités d'éthique au moment de la présentation de la demande, une copie du ou des avis est transmise dans les plus brefs délais	Avis rendu par le CPP concerné (demandé par la directive 2001/20/CE mais ne sera plus requis avec le règlement 536/2014)
Preuve de la souscription d'une assurance ou de l'affiliation à un régime d'indemnisation des participants en cas de blessure	Protocole
Documents à utiliser aux fins de l'obtention d'un consentement éclairé, y compris la fiche d'information du patient et le document relatif au consentement éclairé	Protocole
Description des dispositions prises pour respecter les règles en matière de protection et de confidentialité des données à caractère personnel	Protocole
Description complète de la documentation technique disponible, par exemple celle relative à la gestion/l'analyse des risques ou des rapports d'essais spécifiques, à présenter sur demande à l'autorité compétente chargée de l'examen d'une demande	Non applicable

La brochure investigateur doit comporter, entre autres, la description du dispositif médical d'un point de vue technique et des explications quant à son fonctionnement. La particularité de ce dispositif médical est qu'il contient des composants électroniques qui lui permettent de mémoriser

l'heure de prise du traitement par le patient et de la communiquer à l'application mobile sur le hub (dans le cas de l'investigation clinique, la tablette). La communication des données du dispositif médical à la tablette se fait par des ondes. Le dispositif médical doit donc se conformer aux exigences de la directive 2014/53/UE<sup>8</sup> relative à l'harmonisation des législations des États membres concernant la mise à disposition sur le marché d'équipements radioélectriques. La documentation technique que le fabricant est en obligation de fournir selon cette directive « réunit l'ensemble des informations ou des précisions utiles concernant les moyens employés par le fabricant pour garantir la conformité des équipements radioélectriques aux exigences essentielles ». [35] Ces exigences ne seront pas détaillées ici, mais il est nécessaire de garder en mémoire que cette directive est applicable aux fabricants de dispositifs médicaux connectés. D'autres législations, non-pharmaceutiques, telles que la directive 2006/66/CE<sup>9</sup> relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles et d'accumulateurs, sont également applicables au dispositif médical utilisé ici.

### *iii. Application mobile*

Si l'application mobile est considérée comme un dispositif médical, alors le règlement 2017/745 s'applique. Les principes de développement incorporant le système qualité exposé dans le paragraphe 1.a.i doivent être suivis.

Il existe cependant quelques spécificités. Les exigences du cycle de vie des logiciels de dispositifs médicaux sont définies dans la norme IEC 62304. [36] On peut aussi faire référence à ce qui est utilisé dans l'industrie du développement des applications mobiles. Par exemple, les instructions d'utilisation peuvent être représentées sous forme de capture d'écran si celles-ci se trouvent sous forme électronique à l'intérieur de l'application. Le codage de l'application doit aussi être détaillé dans la documentation. [37]

Le règlement 2017/745 précise même que les logiciels « *qui sont destinés à être utilisés en combinaison avec des plateformes informatiques mobiles sont conçus et fabriqués en tenant compte des caractéristiques spécifiques de la plateforme mobile (par exemple, taille et rapport de contraste*

---

<sup>8</sup> Directive 2014/53/UE du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relative à l'harmonisation des législations des États membres concernant la mise à disposition sur le marché d'équipements radioélectriques et abrogeant la directive 1999/5/CE (JOUE du 22 mai 2014)

<sup>9</sup> Directive 2006/66/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 septembre 2006 relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles et d'accumulateurs et abrogeant la directive 91/157/CEE (JOUE du 26 septembre 2006)

de l'écran) et des facteurs externes liés à leur utilisation (variation du niveau sonore ou de la luminosité dans l'environnement) ». Il faudra aussi documenter cet aspect de façon appropriée.

d. Éléments relatifs aux bonnes pratiques cliniques

i. *Bonnes pratiques cliniques pour le médicament et le dispositif médical*

L'écriture de la brochure investigateur et du protocole, deux documents clés de la demande d'investigation clinique, doit incorporer les notions de Bonnes Pratiques Cliniques et cela doit être prévu bien en amont de la mise en place de l'investigation elle-même. On appelle « Bonnes Pratiques » l'ensemble des « *recommandations qui font office de standard de qualité éthique ou scientifique* », par exemple dans le domaine des essais cliniques chez l'Homme. [38] Il s'agit alors des « Bonnes Pratiques Cliniques ». En ce qui concerne les bonnes pratiques cliniques qui doivent être respectées pour cette investigation clinique, nous allons dans ce paragraphe comparer les attentes différentes des recommandations ISO (International Organization for Standardization) et ICH (International Council for Harmonisation). Bien entendu, comme précisé plus haut, quelques éléments essentiels sont valables quel que soit le produit qui est testé dans l'investigation. L'investigation clinique doit toujours être justifiée, se dérouler de façon éthique et évaluer le rapport bénéfice/risque.

Cependant, les normes ISO et ICH possèdent des approches qui leur sont propres. ISO est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, qui rassemble les organismes de normalisation de 162 pays. [39] Des experts contribuent à la création par consensus de normes pour leur secteur d'activité garantissant une qualité, efficacité et sécurité équivalentes entre les produits qui respectent ces normes. Il existe des normes ISO dans de nombreux domaines mais la norme ISO 14155 se concentre sur les « Bonnes Pratiques Cliniques » lors d'une « *investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains* ». [40] La première version de cette norme date de 2003 et la dernière de 2011. Les normes ISO étant réévaluées tous les cinq ans, la norme de 2011 est actuellement en cours d'examen et sera remplacée par la norme ISO/CD 14155.

De l'autre côté, il existe les normes ICH, spécifiquement destinées aux produits pharmaceutiques ; ICH étant l'acronyme de Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'Homme. Créée en 1990 grâce à une coopération internationale entre les autorités de régulation et l'industrie pharmaceutique, ICH

regroupe aujourd'hui 17 pays. [41] Comme son nom l'indique, l'un des objectifs majeurs de ce groupe est d'harmoniser l'interprétation et l'application des directives pour la mise sur le marché des médicaments. La norme ICH qui nous intéresse particulièrement ici est la E6(R1) sur les Bonnes Pratiques Cliniques, complétée par l'addendum E6(R2).

Pour comprendre les différences entre ISO et ICH, il faut revenir un peu en arrière à la version précédente de l'ISO 14155, à savoir ISO 14155 : 2003. ISO et ICH étaient alors perçues de manière complètement différente. L'ICH BPC avait été adoptée par de très nombreux pays alors que l'ISO 14155 était plus critiquée notamment par certains pays comme les Etats-Unis voire complètement rejetée par le Japon par exemple. De ce fait, la norme ISO était considérée comme insuffisante par rapport à ICH. La norme ISO 14155 : 2003 fut alors mise à jour pour devenir ISO 14155 : 2011 et cette mise à jour a inclus de nombreux éléments ICH, notamment concernant les aspects de la conduite de l'essai et des responsabilités. Aujourd'hui la norme ISO 14155 est fortement alignée avec ICH et de ce fait beaucoup plus largement adoptée. Il subsiste néanmoins encore des différences qui prennent en compte les différences intrinsèques à l'investigation clinique des dispositifs médicaux. Par exemple, quant à la description des qualifications requises pour l'investigateur, les termes utilisés par ISO sont plus larges représentant la diversité des professionnels pouvant être amenés à utiliser le dispositif médical, par opposition au terme « médecin » qui se trouve dans la norme ICH. La norme ISO est donc aujourd'hui considérée comme harmonisée avec la norme ICH : ISO pour les dispositifs médicaux, ICH pour le médicament. [42]

#### *ii. Design de l'investigation clinique*

La guideline de l'Agence Européenne du Médicament « *Note for guidance on general considerations for clinical trials* » décrit les principes qui gouvernent la conduite d'un essai clinique de médicament : l'objectif de l'étude, la sélection des sujets, la sélection du groupe de contrôle, le nombre de sujets, les variables, et les méthodes permettant de réduire le biais telles que la randomisation et l'aveugle. [43] L'ensemble de ces éléments doit se retrouver dans le protocole rédigé et soumis à l'autorité compétente avant le début de l'étude.

L'objectif de l'étude doit être clairement expliqué et le design doit être conçu afin d'obtenir les informations recherchées. Le design englobe à la fois le type d'étude comme par exemple

l'utilisation de groupes parallèles ou croisés, mais aussi les comparateurs, placebo ou traitement de référence, les critères de jugement et leurs plans d'analyse, les méthodes de contrôle des effets indésirables et les procédures qui permettent le suivi des patients qui arrêteraient prématurément l'étude.

Les recommandations de la guideline peuvent être résumées comme suit :

- La sélection des sujets doit se faire selon le stade de développement et l'indication étudiée. Les critères de sélection peuvent être plus ou moins stricts en fonction du stade de développement et s'élargissent généralement au fur et à mesure jusqu'à correspondre à la population cible pour la mise sur le marché. Le nombre de sujets doit être calculé en fonction de l'indication, de l'objectif de l'étude et des critères de jugement choisis.
- Le choix du comparateur dépend du type d'étude mais aussi de l'objectif de l'essai clinique.
- Les critères de jugement, quant à eux, doivent être définis en amont du début de l'étude. Tant que possible, la guideline recommande des critères mesurables de façon objective.
- Enfin, le biais devrait être minimisé et pour cela, la randomisation et l'aveugle sont les deux moyens les plus couramment utilisés.

Le guide MEDDEV 2.7/4 reprend également ces points, et bien que ce guide soit destiné aux dispositifs médicaux, il ne met pas en avant les difficultés éventuelles que pourrait avoir le promoteur de l'investigation clinique lorsqu'il souhaite réaliser par exemple un essai en double aveugle avec un DM. [44] Nous verrons dans le paragraphe 2.d.i pourquoi ces problématiques peuvent surgir et comment tenter d'y remédier.

### *iii. Question de la protection des données*

Nous venons de voir les textes juridiques qui régissent les investigations cliniques pour les différents éléments du système connecté, mais aussi les bonnes pratiques à respecter. Nous nous intéressons ici à un autre versant de l'aspect éthique décrit plus haut : la question de la protection des données.

Tout d'abord, pour rappeler le contexte de cette investigation clinique, l'objectif est de récupérer les données d'utilisation du médicament administré avec le dispositif médical. Pour cela, les données recueillies et mémorisées par le dispositif médical sont envoyées automatiquement à l'application mobile ; celle-ci présente les données au patient et affiche des rappels et conseils

relatifs à son observance. Les données sont stockées par un serveur central auquel a accès le professionnel de santé.

Le règlement 2017/745 fait référence à la protection des données de façon très succincte : « *les fabricants énoncent les exigences minimales concernant le matériel informatique, les caractéristiques des réseaux informatiques et les mesures de sécurité informatique, y compris la protection contre l'accès non autorisé, qui sont nécessaires pour faire fonctionner le logiciel comme prévu* ».

Mais la législation clé de la protection des données dans l'Union Européenne est le règlement 2016/679<sup>10</sup> relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Comme le titre l'indique, il s'agit de trouver un équilibre entre un niveau élevé de protection des données et la libre circulation de ces informations dans l'Union Européenne. Le règlement s'applique à la fois aux données traitées de façon automatisée mais également de façon non automatisée. Ce règlement publié le 4 mai 2016 abroge la directive 95/46/CE<sup>11</sup> et est applicable depuis le 25 mai 2018.

Le règlement comporte pour la première fois la notion de données de santé expressément définie. Jusqu'à présent, seule la jurisprudence européenne proposait une définition. [45]

Le règlement définit donc les données concernant la santé comme « *les données à caractère personnel relatives à la santé physique ou mentale d'une personne physique, y compris la prestation de services de soins de santé, qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne* ». [46]

Les données personnelles sont définies comme des « *informations relatives à une personne physique directement ou indirectement identifiée ou identifiable* ». [47]

Les points clés du règlement qui nous intéressent dans le cadre de cette investigation clinique sont les suivants :

---

<sup>10</sup> Règlement 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (JOUE du 4 mai 2016)

<sup>11</sup> Directive 95/46/CE du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (JOUE du 23 novembre 1995)

*« Les données à caractère personnel doivent être :*

- a) traitées de manière licite, loyale et transparente au regard de la personne concernée (licéité, loyauté, transparence) ;*
- b) collectées pour des finalités déterminées, explicites et légitimes, et ne pas être traitées ultérieurement d'une manière incompatible avec ces finalités ; le traitement ultérieur à des fins archivistiques dans l'intérêt public, à des fins de recherche scientifique ou historique ou à des fins statistiques n'est pas considéré comme incompatible avec les finalités initiales (limitation des finalités) ;*
- c) adéquates, pertinentes et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées (minimisation des données) ;*
- d) exactes et, si nécessaire, tenues à jour ; toutes les mesures raisonnables doivent être prises pour que les données à caractère personnel qui sont inexactes, eu égard aux finalités pour lesquelles elles sont traitées, soient effacées ou rectifiées sans tarder (exactitude) ;*
- e) conservées sous une forme permettant l'identification des personnes concernées pendant une durée n'excédant pas celle nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées ; les données à caractère personnel peuvent être conservées pour des durées plus longues dans la mesure où elles seront traitées exclusivement à des fins archivistiques dans l'intérêt public, à des fins de recherche scientifique ou historique ou à des fins statistiques pour autant que soient mises en œuvre les mesures techniques et organisationnelles appropriées requises par le présent règlement afin de garantir les droits et libertés de la personne concernée (limitation de la conservation) ;*
- f) traitées de façon à garantir une sécurité appropriée des données à caractère personnel, y compris la protection contre le traitement non autorisé ou illicite et contre la perte, la destruction ou les dégâts d'origine accidentelle, à l'aide de mesures techniques ou organisationnelles appropriées (intégrité et confidentialité) ;*

*Le traitement n'est licite que si, et dans la mesure où, au moins une des conditions suivantes est remplie :*

- a) *la personne concernée a consenti au traitement de ses données à caractère personnel pour une ou plusieurs finalités spécifiques ;*
- b) *le traitement est nécessaire à l'exécution d'un contrat auquel la personne concernée est partie ou à l'exécution de mesures précontractuelles prises à la demande de celle-ci ;*
- c) *le traitement est nécessaire au respect d'une obligation légale à laquelle le responsable du traitement est soumis ;*
- d) *le traitement est nécessaire à la sauvegarde des intérêts vitaux de la personne concernée ou d'une autre personne physique ;*
- e) *le traitement est nécessaire à l'exécution d'une mission d'intérêt public ou relevant de l'exercice de l'autorité publique dont est investi le responsable du traitement ;*
- f) *le traitement est nécessaire aux fins des intérêts légitimes poursuivis par le responsable du traitement ou par un tiers, à moins que ne prévalent les intérêts ou les libertés et droits fondamentaux de la personne concernée qui exigent une protection des données à caractère personnel, notamment lorsque la personne concernée est un enfant.*

*1. Dans les cas où le traitement repose sur le consentement, le responsable du traitement est en mesure de démontrer que la personne concernée a donné son consentement au traitement de données à caractère personnel la concernant.*

*2. Si le consentement de la personne concernée est donné dans le cadre d'une déclaration écrite qui concerne également d'autres questions, la demande de consentement est présentée sous une forme qui la distingue clairement de ces autres questions, sous une forme compréhensible et aisément accessible, et formulée en des termes clairs et simples. Aucune partie de cette déclaration qui constitue une violation du présent règlement n'est contraignante.*

*3. La personne concernée a le droit de retirer son consentement à tout moment. Le retrait du consentement ne compromet pas la licéité du traitement fondé sur le consentement effectué*

*avant ce retrait. La personne concernée en est informée avant de donner son consentement. Il est aussi simple de retirer que de donner son consentement.*

*4. Au moment de déterminer si le consentement est donné librement, il y a lieu de tenir le plus grand compte de la question de savoir, entre autres, si l'exécution d'un contrat, y compris la fourniture d'un service, est subordonnée au consentement au traitement de données à caractère personnel qui n'est pas nécessaire à l'exécution dudit contrat ».*

Le règlement définit la notion de « *traitement de données à caractère personnel* » (« *process* ») comme « *toute opération ou tout ensemble d'opérations effectuées ou non à l'aide de procédés automatisés et appliquées à des données ou des ensembles de données à caractère personnel, telles que la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la structuration, la conservation, l'adaptation ou la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication par transmission, la diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, le rapprochement ou l'interconnexion, la limitation, l'effacement ou la destruction* ».

Le règlement définit également les acteurs du traitement des données que sont le « *responsable du traitement* » (« *data controller* ») et le « *sous-traitant* » (« *data processor* »).

Le « *responsable du traitement* » est « *la personne physique ou morale, l'autorité publique, le service ou un autre organisme qui, seul ou conjointement avec d'autres, détermine les finalités et les moyens du traitement; lorsque les finalités et les moyens de ce traitement sont déterminés par le droit de l'Union ou le droit d'un État membre, le responsable du traitement peut être désigné ou les critères spécifiques applicables à sa désignation peuvent être prévus par le droit de l'Union ou par le droit d'un État membre* ».

Le « *sous-traitant* » est « *la personne physique ou morale, l'autorité publique, le service ou un autre organisme qui traite des données à caractère personnel pour le compte du responsable du traitement* ». [46]

La CNIL a résumé les objectifs du règlement ci-après : « *renforcer les droits des personnes, notamment par la création d'un droit à la portabilité des données personnelles et de dispositions propres aux personnes mineures ; responsabiliser les acteurs traitant des données (responsables de traitement et sous-traitants) ; crédibiliser la régulation grâce à une coopération renforcée entre*

*les autorités de protection des données, qui pourront notamment adopter des décisions communes lorsque les traitements de données seront transnationaux et des sanctions renforcées* ». [48]

Le responsable du traitement des données doit s'enregistrer avant toute activité et les données doivent toujours être traitées de manière légale et juste, tout en garantissant la sécurité et la confidentialité de leur traitement. Collecter les données de manière juste signifie que les patients doivent savoir qui collecte les données, le but de la collection, le détail des tierces parties à qui les données seront dévoilées ; ils doivent avoir un droit d'accès et de rectification de ces données. Le consentement doit être donné pour affirmer que la collection des données se fait de manière légitime.

L'ensemble de ces contraintes ne s'applique pas uniquement aux développeurs de l'application mobile mais aussi au fabricant du smartphone ou de la tablette et du système d'exploitation. En effet ces derniers ont beau ne pas être concernés par le règlement sur les dispositifs médicaux, ils sont considérés comme responsables du traitement des données au regard du règlement sur la protection des données. [49]

Bien évidemment, ce règlement s'applique entièrement aux laboratoires pharmaceutiques. Le LEEM possède un groupe de travail relatif au traitement des données de santé qui recommande la mise en place des dispositions suivantes en vue de l'application du règlement : « *politiques de protection des données et procédures vertueuses, formation et sensibilisation des collaborateurs et désignation d'un Délégué à la protection des données* ». [50] Tous les services d'une entreprise pharmaceutique sont concernés, des Ressources Humaines jusqu'aux équipes cliniques.

Dans cette première section, nous avons détaillé chacun des éléments du système connecté : le médicament, le dispositif médical et l'application mobile. Nous avons vu que ce sont des éléments par nature très différents qui répondent à des législations spécifiques. Nous avons également exposé le cadre juridique d'un essai clinique et les types de documentation nécessaires à chaque élément du système. Nous avons développé quelques principes essentiels à une investigation clinique tels que le respect des bonnes pratiques cliniques et la protection des données.

## 2. Investigation clinique : aspects pratiques et perspectives

Dans cette deuxième section, nous nous intéresserons aux aspects pratiques qui découlent du cadre juridique imposable à la situation décrite ici. Un laboratoire pharmaceutique international souhaite réaliser un essai clinique pour mesurer l'efficacité d'un système connecté sur l'observance du patient à son traitement. Le système connecté comprend un médicament administré grâce à un dispositif médical, qui est lui-même lié à une application mobile. Tout d'abord, en se basant sur les éléments décrits dans la première section, nous définirons la classe à laquelle appartient le dispositif médical et l'application mobile. Nous rappellerons brièvement l'histoire de la réglementation des dispositifs médicaux dans l'Union Européenne. Nous exposerons l'intérêt de l'investigation clinique particulièrement dans le cas de systèmes connectés tels que celui décrit ici. Nous verrons les aspects pratiques d'une demande d'essai clinique combinant à la fois un dispositif médical et un médicament. La partie suivante sera consacrée spécifiquement aux documents contenus dans le dossier de demande d'essai clinique. Enfin, la dernière partie s'intéressera à quelques aspects pratiques liés aux Bonnes Pratiques Cliniques.

### a. Choix de la classification des éléments du système connecté

#### i. Dispositif médical

Nous verrons tout d'abord comment déterminer la classification du dispositif médical qui sert à l'administration du médicament, puis la classification de l'application mobile.

Pour rappel, le médicament du système connecté est un médicament expérimental comme présenté dans le paragraphe 1.b.i.

Ensuite, concernant la classification du dispositif médical, le règlement 2017/745 contient, dans son annexe VIII, les différentes règles qui existent. Il faut aussi faire référence aux définitions énoncées au début de ce même règlement. [9] Un dispositif invasif est défini comme « *tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps* ». Un orifice du corps est défini comme « *toute ouverture naturelle du corps, ainsi que la surface externe du globe oculaire, ou toute ouverture artificielle permanente, par exemple une stomie* ». Un dispositif actif est « *tout dispositif dont le fonctionnement dépend d'une source d'énergie autre que celle générée par le corps humain à cette fin ou par la pesanteur et agissant par modification de la densité de cette énergie ou par conversion* ».

*de celle-ci. Les dispositifs destinés à la transmission d'énergie, de substances ou d'autres éléments, sans modification significative, entre un dispositif actif et le patient ne sont pas réputés être des dispositifs actifs. Les logiciels sont aussi réputés être des dispositifs actifs* ». Ce dernier point sera discuté dans le paragraphe suivant. Il faut aussi tenir compte de la durée d'utilisation : une utilisation temporaire signifie que le dispositif médical est « *normalement destiné à une utilisation en continu pendant moins de soixante minutes* », court terme signifie « *normalement destiné à une utilisation en continu entre soixante minutes et trente jours* » et long terme signifie « *normalement destiné à une utilisation en continu pendant plus de trente jours* ». [9]

Nous pouvons dire que le dispositif médical dont il est question ici (inhalateur) est considéré comme invasif car il pénètre partiellement à l'intérieur du corps par un orifice du corps. Il est également considéré comme actif car il y a une source d'énergie électrique (batterie). Néanmoins, la fonction principale de ce DM (délivrance du médicament) est indépendante du système électrique qui ne sert qu'à transmettre les informations à l'application mobile.

Dans le chapitre III de l'annexe VIII du règlement, la partie 5 est consacrée aux règles de classification des dispositifs invasifs. Les règles 6 et 7 ne s'appliquent pas car elles concernent les « *dispositifs invasifs de type chirurgical* ». La règle 8 ne s'applique pas non plus car elle se rapporte aux « *dispositifs implantables et dispositifs invasifs de type chirurgical* ». La règle 5 pourrait s'appliquer au dispositif médical du système : « *tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe I* :

- *relèvent de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,*
- *relèvent de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale, auxquels cas ils relèvent de la classe I, et*
- *relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils relèvent de la classe IIa.*

*Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe IIa, IIb ou III, relèvent de la classe IIa ».*

La règle 5 n'a pas été modifiée dans le règlement par rapport à l'ancienne directive, nous pouvons donc utiliser le schéma du guide MEDDEV 2.4/1 représenté dans la Figure 7 ci-dessous. [30]

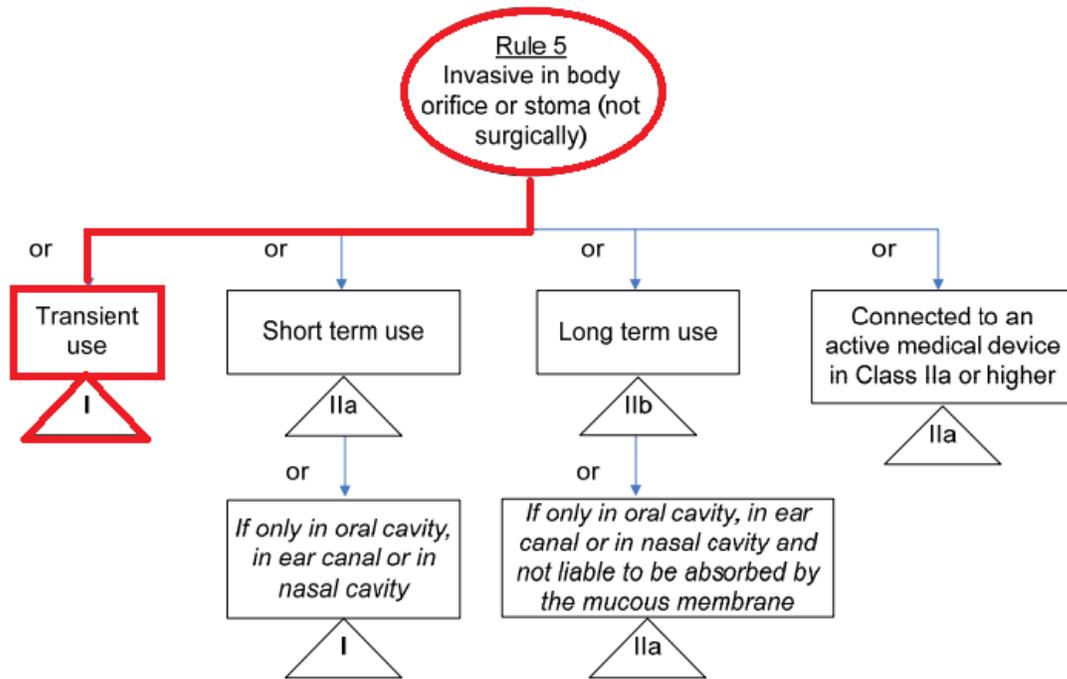


Figure 7 Diagramme décisionnel donnant la classe de DM – règle 5 pour les DM invasifs

Source : <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10337/attachments/1/translations/en/renditions/native>

Cependant, il existe aussi une règle spécifique aux dispositifs destinés à administrer des médicaments par inhalation. La règle 20 énonce : « *tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à administrer des médicaments par inhalation relèvent de la classe IIa, sauf si leur mode d'action a une incidence essentielle sur l'efficacité et la sûreté du médicament administré ou s'ils sont destinés à traiter une affection susceptible de mettre la vie en danger, auquel cas ils relèvent de la classe IIb* ».

Cette règle n’existait pas dans la directive qui sera remplacée par le règlement, il n’ existe donc pas de schéma correspondant dans le guide MEDDEV. Cependant, sur le même principe que les schémas dans ce guide, il est possible de créer un diagramme illustrant la règle 20 du règlement tel que présenté dans la Figure 8.

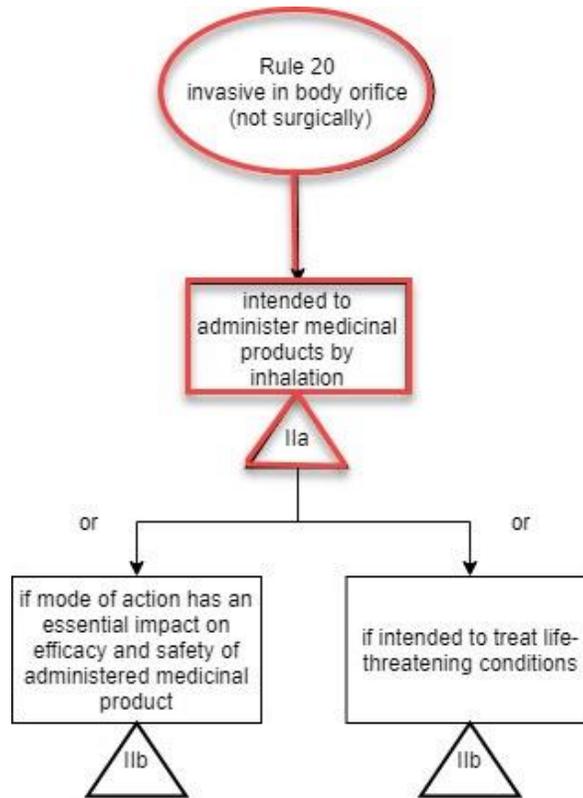


Figure 8 Diagramme décisionnel donnant la classe de DM – règle 20 pour les DM pour inhalation

Ainsi on peut en conclure que le DM relève de la classe IIa, la classe dont le risque est considéré comme intermédiaire.

#### ii. Application mobile

Comme pour le dispositif médical, l’annexe VIII du règlement 2017/745 présente dans sa partie 6 les règles s’appliquant aux dispositifs actifs. Nous avons vu dans le paragraphe 1.b.iii que les logiciels sont effectivement considérés comme des dispositifs actifs. Spécifiquement, c’est la règle 11 énoncée dans le règlement qu’on utilise pour les logiciels : « *les logiciels destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques relèvent de la classe IIa, sauf si ces décisions ont une incidence susceptible de causer:*

- la mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé d'une personne, auxquels cas ils relèvent de la classe III, ou
- une grave détérioration de l'état de santé d'une personne ou une intervention chirurgicale, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Les logiciels destinés à contrôler des processus physiologiques relèvent de la classe IIa, sauf s'ils sont destinés à contrôler des paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb. Tous les autres logiciels relèvent de la classe I ».

On peut considérer que l'application mobile est destinée à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques puisqu'elle sert à suivre l'observance du patient et le professionnel de santé agira en fonction de ces informations. L'application mobile pourrait également être considérée comme favorisant un changement sur le long terme du comportement du patient vis-à-vis de son traitement, ce qui a bien sûr un intérêt thérapeutique. En suivant le diagramme présenté dans la Figure 9, on peut donc en déduire que l'application mobile relève de la classe IIa.

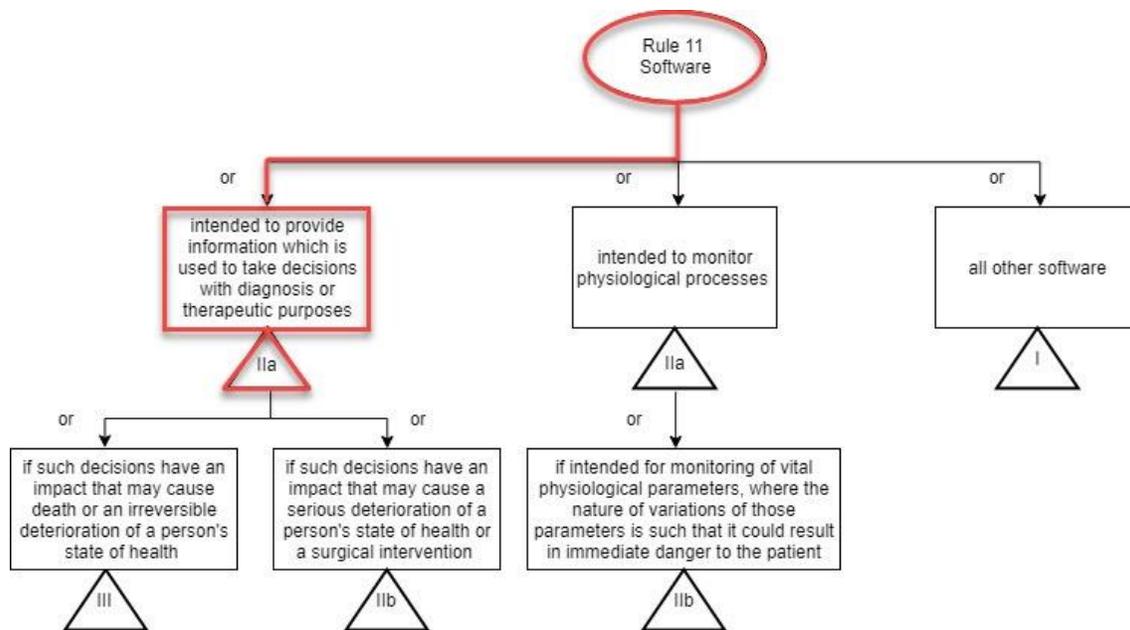


Figure 9 Diagramme décisionnel donnant la classe de DM – règle 11 pour les logiciels

L'application mobile répond donc au règlement sur les dispositifs médicaux. Ce n'est pas le cas des autres éléments du système connecté. La tablette tactile n'est pas considérée comme un

dispositif médical bien qu'elle contienne l'application mobile. De même, la connexion internet et le système de télécommunication ne sont pas couverts par le règlement sur les dispositifs médicaux. Le serveur central qui stocke les données n'est pas non plus sujet au règlement.

### *iii. Historique de la réglementation sur les dispositifs médicaux*

Nous avons discuté dans la première partie du règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux. Ce règlement a abrogé les directives en vigueur jusque-là, à savoir les directives 90/385/CEE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux implantables actifs et 93/42/CEE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux.

Ces directives existaient depuis les années 90 et comme leur statut juridique le définit, les Etats membres de l'Union Européenne ont transposé la directive dans leur législation nationale. Cette transposition a amené des divergences d'interprétation de la directive en fonction des Etats membres. Le principe des directives avait été élaboré pour permettre la libre circulation des produits en Europe tout en garantissant le respect des exigences générales de sécurité et de performance lors de leur mise sur le marché et leur mise en service. [51]

Ce cadre juridique avait démontré sa valeur, cependant, il devait évoluer au regard des innovations techniques des produits couverts par ce champ réglementaire. La réglementation était jugée trop générale et trop peu harmonisée. Les organismes notifiés des Etats membres ne communiquaient pas ou peu entre eux, rendant le système opaque. L'évaluation clinique manquait également de spécifications techniques communes aux autorités compétentes des Etats membres.

La Commission Européenne a préféré mettre à jour les directives sur les dispositifs médicaux en les transformant en règlements plutôt que d'opérer un changement fondamental des principes qui régissent actuellement les DM. Le document de travail de la Commission Européenne détaille ce choix et expose l'analyse de l'impact des différentes options qui étaient disponibles. [52] L'Union Européenne n'avait pas la possibilité de laisser en l'état la réglementation puisqu'une évolution était nécessaire. D'un autre côté, un changement radical avec la mise en place d'une autorisation de mise sur le marché pour le dispositif médical telle qu'il existe aujourd'hui pour le médicament n'aurait pas été réalisable car il aurait fallu que les autorités compétentes des Etats Membres assument l'entière responsabilité de l'évaluation des dispositifs médicaux. Ainsi c'est l'option d'une « *évolution du régime actuel combinée au maintien des mêmes principes juridiques* » qui a

été retenue. Il s'agit d'harmoniser les évaluations des Etats membres garantissant le même degré de protection à tous les patients quel que soit l'Etat membre et quelle que soit l'autorité de l'Union Européenne qui a évalué le dossier du DM. [53] Un des points qui nous concerne particulièrement et qui sera abordé plus en détail dans le paragraphe 2.b.iii, se rapporte à l'évaluation des investigations cliniques réalisées dans plusieurs Etats membres.

Les discussions du nouveau règlement ont débuté en 2008 lorsque la Commission Européenne a organisé une consultation publique sur la nécessité d'une révision du cadre juridique des dispositifs médicaux. Les réponses fournies lors de cette consultation provenaient pour la plus grande part d'industriels (45%) mais également des autorités compétentes (14%) et professionnels de santé (16%). Les autres réponses étaient réparties entre les organismes notifiés, les associations de patients, les organismes de normalisation et les organismes de sécurité sociale. Les Etats Membres qui ont fourni le plus de réponses ont été le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France, la Belgique, les Pays-Bas et la Suède. Un certain nombre de réponses ont été fournies par des organismes qui opèrent à l'échelle européenne et les Etats-Unis ont également contribué aux réponses. L'ensemble des avis convergait de façon unanime vers l'option d'une évolution de la réglementation actuelle telle que proposée par la Commission.

Après plusieurs consultations de ce type, la Commission a publié en 2012 une première proposition de règlement. Il s'ensuivit une navette parlementaire, où les institutions réglementaires européennes revirent tour à tour le texte proposé. Le retard pris dans l'adoption du règlement serait dû à des divergences d'opinions entre Etats membres. Un accord a finalement été trouvé entre le Conseil et le Parlement le 15 juin 2016 et le règlement a été adopté le 5 avril 2017. Il a ensuite été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 5 mai 2017, et sera applicable 3 ans plus tard, c'est-à-dire en mai 2020. [54]

La Figure 10 représente les différentes étapes de la procédure législative dans l'Union Européenne, de la proposition législative présentée au Parlement Européen puis au conseil de l'Union Européenne par la Commission Européenne, jusqu'à l'adoption de la proposition, en passant par les différentes lectures auxquelles sont la plupart du temps soumises les propositions de lois.

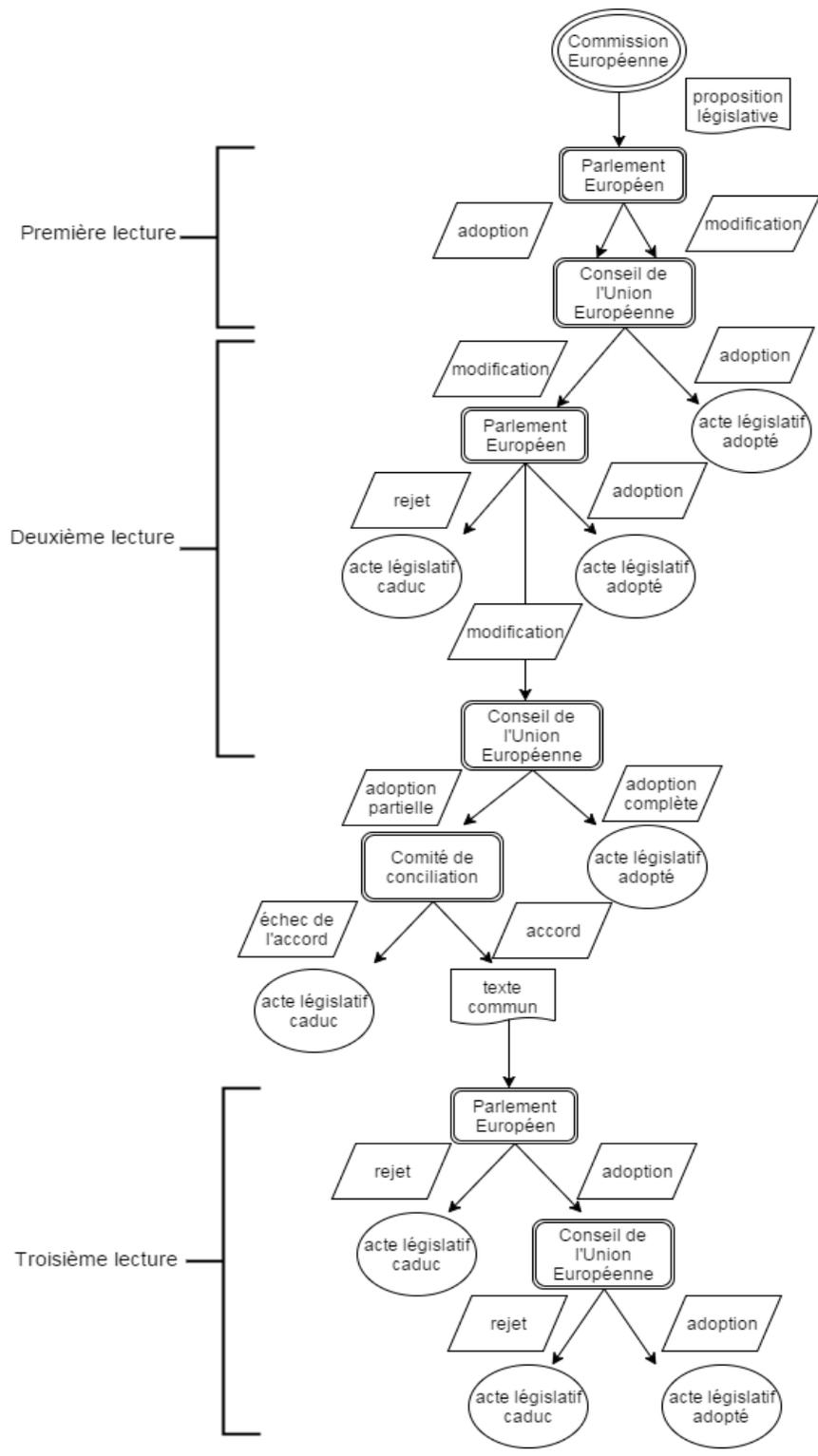


Figure 10 Schéma de la procédure législative dans l'Union Européenne

Source : [http://www.europarl.europa.eu/external/appendix/legislativeprocedure/europarl\\_ordinarylegislativeprocedure\\_howitworks\\_fr.pdf](http://www.europarl.europa.eu/external/appendix/legislativeprocedure/europarl_ordinarylegislativeprocedure_howitworks_fr.pdf)

Le règlement contient une définition révisée de ce qu'est un dispositif médical par rapport à l'ancienne directive. Par exemple, certains « *produits n'ayant pas de destination médicale* » tels que les lentilles de contact de couleur ou les seringues pré-remplies pour le comblement des rides entrent maintenant dans le champ d'application du règlement. [55] Les règles de classification ont également été modifiées et rendues plus contraignantes. Le règlement comprend une approche globale du cycle de vie des dispositifs médicaux et n'est plus seulement centrée sur la phase de mise sur le marché avec le marquage CE. Ainsi, le règlement englobe les notions présentes dans les guides MEDDEV en ce qui concerne l'évaluation clinique, la matériovigilance, le suivi clinique post-mise sur le marché. Les organismes notifiés seront soumis à une supervision plus stricte, et ils devront eux-mêmes être plus exigeants quant aux données et preuves cliniques des dispositifs médicaux qu'ils évalueront, tout en respectant une obligation accrue de transparence des délais d'évaluation. [56]

Pour les entreprises pharmaceutiques qui possèdent également des dispositifs médicaux, l'impact du règlement est probablement moindre que pour les entreprises qui ne commercialisent que des dispositifs médicaux. En effet, dans le cas des entreprises pharmaceutiques, un système qualité qui répond à des exigences strictes et un suivi post-commercialisation poussé sont déjà en place pour les médicaments. Il faudra donc les adapter aux particularités du dispositif médical.

#### b. Contexte de l'investigation clinique

##### *i. Intérêt de l'investigation clinique pour la mise sur le marché*

A minima, l'autorité compétente évaluera le bénéfice/risque du système proposé basé sur une évaluation clinique qui ne comporte pas forcément d'investigation clinique chez l'Homme. A contrario, rien n'interdit de réaliser une investigation avec un DM de classe I, du moment que les règles éthiques évoquées plus haut sont respectées.

L'investigation permet de recueillir un ensemble de données sur l'utilisation du système. Nous avons déjà mentionné que cette investigation sera le premier contact du patient avec le système connecté. Les données recueillies lors de l'investigation permettront d'envisager des fonctions supplémentaires à ajouter au système connecté, permettant une amélioration continue de la valeur et du service rendu du système.

Cette investigation clinique présente également un avantage commercial car elle permet d’apporter la preuve de l’intérêt du système.

Le marché des dispositifs médicaux est un marché très compétitif. Nous avons vu précédemment que le cycle de vie d’un dispositif médical est plutôt court, l’échelle se calculant en mois. Les modifications incrémentales sont fréquentes et rapides. Le marché des applications mobiles dites de santé l’est encore plus. Leur accès aux utilisateurs qui peuvent aussi être des patients n’est pas réglementé. Les plateformes de téléchargement d’applications propres à chaque système d’exploitation mobile qui existent aujourd’hui, tel Android ou iOS, sont accessibles par tous et aucune régulation des applications n’existe.

Il existe aujourd’hui de nombreuses applications pouvant être utilisées dans le cadre de maladies respiratoires telles que l’asthme. La Figure 11 ci-dessous présente les applications pour l’asthme les plus téléchargées en 2017.

## TOP 10 ASTHMA APPS: RISING NICHE MARKET THAT HAS NOT YET BEEN DOMINATED BY A LEADING ASTHMA APP

*Top 10 Core Asthma Apps in 2017 (iOS and Android)*

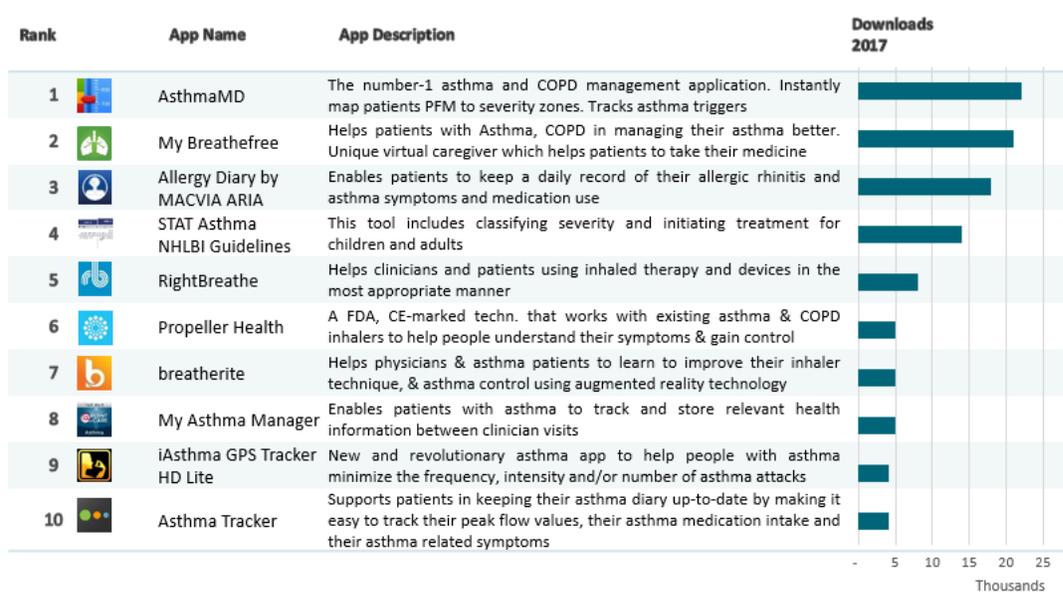


Figure 11 Applications pour patients asthmatiques les plus téléchargées en 2017

Source : <https://research2guidance.com/why-do-asthma-apps-only-capture-less-than-1-of-the-addressable-market-top-10-asthma-apps/>

Mais parmi les nombreuses applications disponibles, peu font l'objet d'un marquage CE, par exemple. Quelques études ont mis en évidence la faible qualité de nombre de ces applications.

C'est pourquoi une investigation clinique permet de mettre en valeur l'application mobile et de donner confiance aux utilisateurs, qu'ils soient patients ou professionnels de santé.

Cependant, comment est-il possible de faire la différence entre une application mobile régulée comme un dispositif médical et une application mobile mise à disposition directement après un développement non contrôlé ? Ce point a été discuté dans le livre vert de la Commission Européenne sur la santé mobile, et les experts de la Commission Européenne s'accordent à dire qu'il serait possible de « *garantir la sécurité des utilisateurs en recourant à des normes de sécurité d'utilisation ou à des labels de qualité spécifique* ». [4]

Des groupes de patients européens ont créé un répertoire des applications mobiles de santé ; d'autres organismes tels que le NHS (National Health Service) au Royaume-Uni ont développé des bibliothèques d'applications considérées comme sûres. [4] En France, il existe un processus de labellisation appelé mHealth Quality qui recommande les applications mobiles en fonction de leur pertinence médicale et valeur d'usage mais aussi après avoir effectué un audit juridique et réglementaire du développeur. Il s'agit du premier programme scientifique européen de validation de la qualité des applications mobiles de santé. [57] Toutefois, ces listes d'applications mobiles ou recommandations ne sont valables que si le patient recherche cette information. Il ne sera pas indiqué sur la plateforme de téléchargement usuelle accessible depuis son smartphone ou sa tablette quelles applications mobiles ont été développées suivant les normes en vigueur et lesquelles ont été scientifiquement validées. Ainsi aucune différenciation ne sera visible sur la plateforme de téléchargement entre ces applications validées et celles qui ne le sont pas.

#### *ii. Interaction entre le patient et la technologie pendant l'investigation clinique*

Au-delà des risques inhérents au DM qui sont contrôlés pendant le développement grâce aux différentes étapes que nous avons évoqué dans la section 1, les risques extérieurs au DM notamment relatifs à son utilisation sont décrits ici, et sont pour une grande part liés à l'interaction entre le patient et la technologie.

Nous venons de le dire, l'investigation clinique permettra de tester l'interaction du patient avec le système. En quoi va consister cette interaction ? Qu'attend-on du contact entre le patient et la

technologie ? Quels en sont les bénéfices prévisibles et les écueils auxquels s'attendre ? Ce paragraphe tente de répondre à ces questions.

Tout d'abord, il est indéniable qu'un système tel que celui présenté ici possède des avantages, comme pourra l'être la santé mobile dans son ensemble. La Commission Européenne résume dans son livre vert que « *la santé mobile peut contribuer à la responsabilisation des patients, lesquels pourraient ainsi prendre leur santé plus activement en charge, vivre de façon plus autonome dans leur cadre familial grâce à des solutions d'autoévaluation ou de télésurveillance* ». [4]

Mais bien entendu, il s'agit là d'un système nouveau dont les patients doivent apprendre à se servir. C'est toujours le cas lorsqu'une nouvelle thérapeutique est proposée cependant l'aspect technologique est ici particulièrement important. La Figure 12 représente le nombre de patients atteints de maladies chroniques en fonction de la tranche d'âge. Il est à noter que le nombre de patients malades chroniques explose à partir de 50 ans. Il est possible que certains de ces patients n'utilisent pas d'outils technologiques dans leur vie de tous les jours.

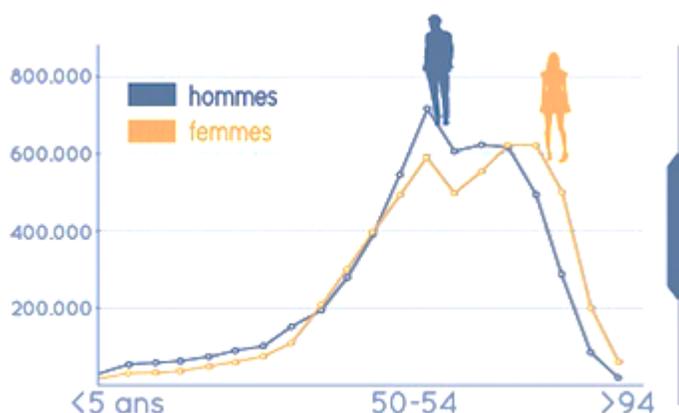


Figure 12 Répartition des patients atteints de maladies chroniques en fonction de l'âge

Source : [http://www.fondationroche.org/home/medias/actu\\_chiffres\\_cles\\_maladies\\_chroniques.html](http://www.fondationroche.org/home/medias/actu_chiffres_cles_maladies_chroniques.html)

Il est estimé que 47% des Français, tous patients confondus, n'ont jamais utilisé aucun outil de e-santé, site d'information sur internet ou application mobile. [58] [59]

Précédant l'investigation clinique, le dispositif médical en développement est généralement soumis à une ou plusieurs études de faisabilité. L'investigation clinique n'est pas destinée à remplacer ces études. Mais il s'agit là d'un cas où les 2 types d'études sont intrinsèquement liées ; l'efficacité du

système reposant en grande partie sur la capacité du patient à utiliser le système et sa volonté à l'utiliser. C'est toujours le cas : en effet si le système est facile il sera mieux utilisé, mais il s'agit d'un critère encore plus important lors de l'utilisation des systèmes connectés destinés à améliorer l'observance.

Nous allons donc voir quels éléments au-delà de la conception même du dispositif médical devront être couverts par l'investigation clinique pour assurer un accompagnement adéquat du patient.

Le rôle du professionnel de santé, ici l'investigateur et le personnel soignant de l'investigation clinique, doit être renforcé. Comme le souligne la Commission Européenne, « *la santé mobile n'est pas destinée à remplacer les professionnels de santé qui restent indispensables pour prodiguer les soins* ». [4] Les patients qui participent à l'investigation seront bien sûr informés du fonctionnement du système connecté, mais il est important que cette formation au nouveau système fasse partie d'un programme d'éducation des patients comprenant les différents aspects de leur maladie et de leur traitement. Une partie intégrante de la formation à l'utilisation du système consiste également à éduquer le patient quant aux potentiels risques liés au système. Le patient devra savoir comment réagir dans les cas suivants : que se passe-t-il si la tablette ou le système de transmission s'arrête de fonctionner ? Le patient doit savoir que cela n'affectera pas l'administration du médicament par le dispositif médical. Que se passe-t-il si le système n'a pas enregistré l'administration du médicament pour la journée et notifie au patient le fait de prendre son traitement une deuxième fois au cours de la même journée ? Le patient doit savoir impérativement que la posologie définie par le médecin prime sur les recommandations émises par le système.

Certaines investigations cliniques demandent aux patients de démontrer leur compréhension globale du fonctionnement du système avant de pouvoir l'emporter à leur domicile. Par exemple, le patient doit être capable d'utiliser les fonctions essentielles de l'application telles que la mise à jour de son profil ou la navigation au sein des fenêtres. Bien entendu, un point de contact doit être disponible pour tous les problèmes techniques ou autres que le patient pourrait rencontrer au cours de l'investigation, entre les visites prévues avec l'investigateur.

La Figure 13 rappelle le schéma classique de déroulement d'un essai clinique.

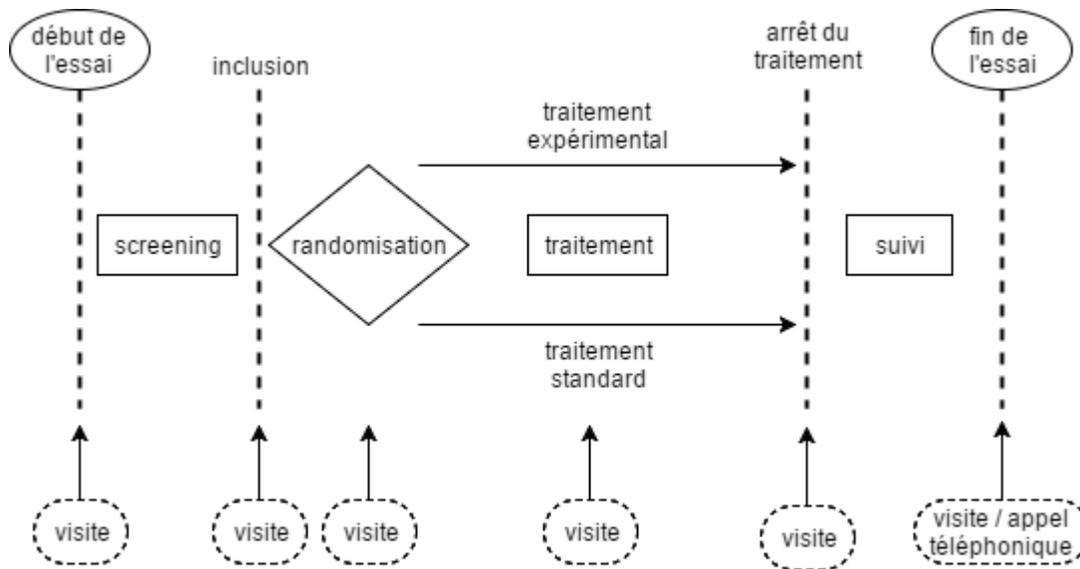


Figure 13 Schéma classique de déroulement d'un essai clinique

Source : <http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/03/DIU-INF-TEC-Sreening-et-Inclusion-05-02-2016-V.-JOUIS.pdf>

La décision de mettre en place un ou plusieurs essais cliniques est le plus souvent prévue dans le plan de développement clinique, créé très en amont du développement du médicament et qui doit anticiper les attentes des autorités de santé. Ainsi, lorsque le processus de décision interne à l'entreprise amène à l'approbation de la mise en place d'un essai clinique, les différentes équipes doivent commencer à préparer la documentation nécessaire. Lorsque l'ensemble des documents a été finalisé, vient la soumission aux autorités compétentes, autorités de santé et comités d'éthique. Lorsque l'essai clinique est approuvé, celui-ci peut alors débiter et les premiers patients sont inclus dans l'étude, en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion énoncés dans le protocole approuvé par les autorités compétentes. Leur consentement est requis et quand celui-ci est reçu, les premières activités liées à l'étude peuvent débiter. Le patient peut être randomisé dans un des bras de l'étude si l'essai clinique est randomisé et recevoir un traitement non identifiable si l'essai est réalisé en aveugle. Au cours de l'essai, à intervalles réguliers définis dans le protocole, des visites de suivi avec l'investigateur sont prévues avec les patients. La dernière visite est généralement considérée comme un jalon essentiel de l'essai puisque ce dernier prend généralement fin après la dernière visite du dernier patient (le terme utilisé est LPLV correspondant à l'anglais « Last Patient Last Visit ») sauf si une indication contraire existe dans le protocole. Une fois l'essai terminé, une analyse statistique aura lieu et cette analyse sera incluse dans le rapport d'essai clinique qui sera

ensuite soumis à l'autorité de santé. En fonction de la phase correspondant à l'essai clinique, un autre essai d'une phase plus avancée pourra être réalisé, ou alors il s'agira de préparer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché qui sera ensuite soumis à l'autorité compétente.

Pour revenir au cas particulier du système connecté, un point important à noter est que le système ne pourra être efficace que si le patient est motivé et impliqué, c'est pourquoi il sera nécessaire d'évaluer la raison de la non-observance lors du recrutement des patients dans l'investigation clinique. Nous verrons plus en détail les problématiques de design dans le paragraphe 2.d.i. Des études comportementales s'intéressent à la perception de la maladie et du traitement par le patient. [60] Ces études se basent sur le fait que chaque patient construit une représentation mentale de sa maladie qui influencera ensuite son comportement vis-à-vis de celle-ci et par conséquent vis-à-vis de son traitement. [61] L'outil le plus utilisé à l'heure actuelle est le Questionnaire de perception de la maladie, dont il existe également une version abrégée, plus facile d'utilisation dans un environnement clinique. Ce questionnaire évalue plusieurs dimensions : ce que le patient connaît de sa maladie incluant le nom et les symptômes, ce qu'il pense en être la ou les causes, ce qu'il ressent comme impact sur sa vie et enfin, sa perception de la durée de la maladie et de la façon dont celle-ci peut être traitée. Le questionnaire comprend un ou plusieurs items correspondant à chacune de ces dimensions et une échelle de notation de 0 à 10. Le patient utilise alors cette échelle pour indiquer sa perception pour chacun des items proposés. [62] Les outils d'auto-motivation doivent être adaptés à chaque patient ou du moins à une classe de patients dont les caractéristiques comportementales vis-à-vis du traitement sont similaires. Ainsi un patient responsable et sensibilisé devrait être généralement plus attentif à son état général incluant alimentation et activité physique.

La formation est donc très importante, à la fois pour le professionnel de santé mais aussi pour le patient. Les documents tels que les instructions d'utilisation le sont également. Elles pourront être sous forme électronique directement dans l'application mobile. Il pourra y avoir aussi des ressources telles que des vidéos permettant au patient de perfectionner sa technique de prise médicamenteuse. Ces ressources devront aussi contenir les réponses aux problèmes potentiels lors de l'utilisation du dispositif médical. Par exemple, il sera indiqué que le fonctionnement par ondes sans fil entre le dispositif médical et l'application peut être temporairement perturbé par d'autres

ondes. Mais qu'il n'y aura, en aucun cas, d'impact sur le mécanisme d'administration du médicament et sur le stockage des données dans le dispositif médical lui-même.

En dehors du cadre de l'investigation clinique se posera aussi la question de la responsabilité. Qui sera responsable en cas d'atteinte à la santé du patient ? Le professionnel de santé pour avoir recommandé ou prescrit ce dispositif médical, ou le concepteur de l'application s'il s'avère qu'il y a eu un défaut initialement passé inaperçu lors du développement ?

Enfin, le design du DM doit être étudié afin de ne pas rajouter des fonctions qui ne feraient que compliquer l'interaction entre le patient et la technologie. Les fonctions doivent toujours rester suffisamment épurées pour être utilisables de manière efficace par le patient mais doivent tout de même être assez complexes pour présenter une valeur ajoutée au système.

De plus, comme il peut exister aujourd'hui avec les professionnels de santé qui subissent trop d'alarmes par exemple dans les services d'urgence hospitaliers et n'y prêtent plus l'attention nécessaire, le même effet pourrait survenir chez le patient.

### *iii. Aspects pratiques de la demande d'investigation clinique et évolution de la réglementation*

Venons-en maintenant aux aspects pratiques de la demande d'investigation clinique. A l'heure actuelle dans l'Union Européenne, un dossier de demande d'investigation clinique est déposé dans chaque Etat membre où l'investigation aura lieu. Dans chaque pays, un comité d'éthique revoit également le dossier de demande en plus de l'autorité de santé compétente. Le dossier de demande est globalement identique si ce n'est l'ajout de quelques spécificités pour certains Etats membres qui sont le plus souvent gérées de façon locale par le demandeur. Le processus d'évaluation par l'autorité de santé et le comité d'éthique se fait soit en parallèle soit de façon séquentielle. L'évaluation faite par chaque Etat membre signifie que chaque pays peut opter pour une décision différente en terme d'autorisation de l'investigation clinique. Si cela est rarement le cas, ce sont surtout les délais d'autorisation qui varient d'un Etat membre à l'autre et impactent fortement la stratégie de lancement de l'investigation clinique. Une communication efficace avec les filiales locales dans chaque Etat membre est primordiale. La directive 2001/20/CE spécifie que l'examen d'une demande d'autorisation d'essai clinique ne doit pas dépasser pas 60 jours que ce soit pour l'autorité compétente ou pour le comité d'éthique. Cependant, la période de validation du dossier

ainsi que les arrêts du calendrier pour les réponses aux questions peuvent considérablement modifier ce délai. Il apparaît que la Belgique est le seul pays de l'Union Européenne qui possède un calendrier d'évaluation du dossier d'essai clinique de 4 semaines à la fois pour l'autorité compétente et le comité d'éthique. Dans la plupart des autres pays de l'Union Européenne, l'évaluation par l'autorité compétente prend en moyenne de 6 à 9 semaines. Ce délai est raccourci à 2 semaines aux Pays-Bas, 4 semaines en Estonie et 5 semaines en Autriche. Il peut cependant être allongé à 14 semaines en République Tchèque, en Allemagne, en Hongrie ou encore en Italie. Les délais pour ce qui est de l'évaluation par le comité d'éthique sont généralement de 9 semaines au maximum. Ils sont réduits à 4 semaines en Croatie, mais peuvent aller jusqu'à 13 semaines en Bulgarie ou même 18 semaines aux Pays-Bas. [63]

Le règlement 536/2014 met en place une demande d'autorisation clinique centralisée avec une phase d'évaluation par un Etat membre rapporteur qui transmet son avis aux autres Etats membres ; la période de cette première phase centralisée a une durée fixe de 45 jours. La deuxième phase se déroule au niveau national et a également une durée fixe de 45 jours. La Figure 14 présente le processus d'évaluation du dossier de demande d'essai clinique tel que prévu par le règlement. Comme indiqué dans le schéma, la soumission du dossier de demande d'essai clinique via le portail prévu à cet effet représente le début de la procédure, à savoir le jour 0. La validation se fait en 10 jours. En même temps que la validation, le choix de l'Etat membre de référence ou « Reference Member State » (RMS) est confirmé. En effet, le demandeur inclut dans sa demande d'essai clinique initiale sa préférence en terme de choix d'Etat membre de référence. Une fois le dossier validé, la phase d'évaluation commence : de façon parallèle ou séquentielle, l'Etat membre de référence réalise la partie de l'évaluation centralisée, l'ensemble des Etats membres (EM) revoient quant à eux les aspects locaux de l'essai clinique. Ces deux phases durent chacune 45 jours. Un rapport d'évaluation est disponible au jour 55. Chacun des Etats membres doit accepter le rapport d'évaluation de la phase centralisée. Si des questions sont envoyées au demandeur, le délai pour la réponse, l'évaluation de la réponse et la consolidation du rapport est de 31 jours. Chaque Etat membre doit ensuite rendre sa décision via le portail où le demandeur a envoyé son dossier dans un délai de 5 jours après la disponibilité du rapport d'évaluation initial ou consolidé. Ainsi, le délai d'évaluation réglementaire le plus court, si les deux phases, centralisée et nationale, sont réalisées en parallèle et si le demandeur ne reçoit aucune question sur son dossier, est de 45 jours. Le délai

peut considérablement s’allonger si les deux phases ont lieu l’une à la suite de l’autre puisqu’il peut y avoir jusqu’à 2 ans entre l’évaluation centralisée et nationale.

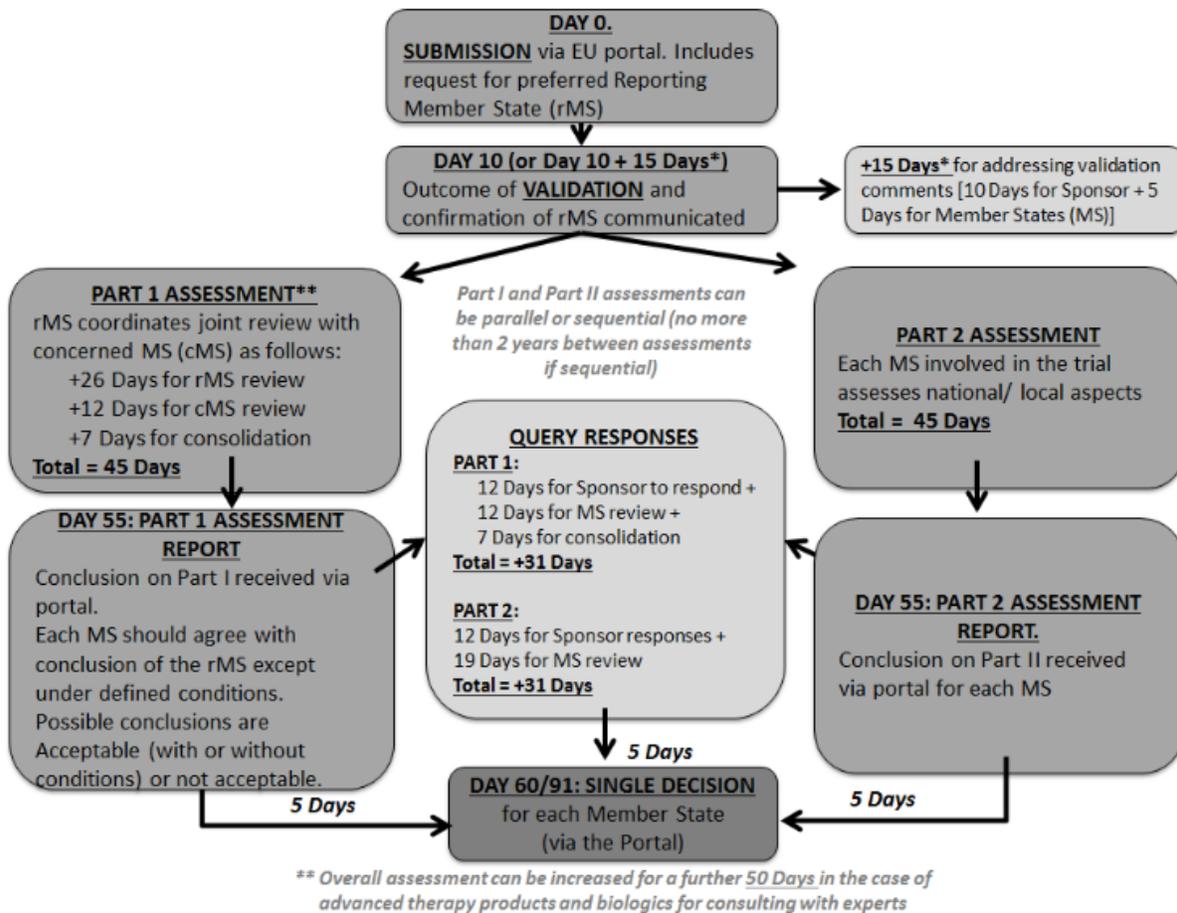


Figure 14 Processus d’évaluation du dossier de demande d’essai clinique prévu par le règlement 536/2014

Source : <http://blog.ispe.org/eu-clinical-trials-application-process>

Pour les laboratoires pharmaceutiques, cette réglementation comporte de nombreux points positifs : elle devra permettre en théorie une meilleure prévisibilité quant à l’évaluation des dossiers de demande d’essai clinique, à la fois en terme de délais mais aussi en terme d’aboutissement. En effet, auparavant, les divergences de réglementation nationale pouvaient aboutir à des décisions contradictoires pour le même essai clinique, entraînant des surcoûts pour les entreprises.

Ainsi, il sera normalement plus aisé de réaliser des essais cliniques dans plusieurs Etats Membres de l’Union Européenne. En 2014, 75% de tous les essais cliniques réalisés dans l’UE ne l’étaient que dans un seul Etat Membre.

Il faudra par contre que la stratégie du laboratoire concernant l'essai clinique dont il fera la demande soit mieux clairement définie. La documentation pour la partie II nationale devra également être disponible plus en amont qu'avant. Et le délai raccourci à 12 jours pour répondre aux questions des autorités devra être pris en compte dans le processus.

Le nouveau règlement ne modifie pas fondamentalement l'examen fait par les comités d'éthique puisque cette étape fait partie de la partie II de l'évaluation du dossier de demande d'essai clinique réalisée au niveau national. Toutefois, il faudra que chacun des Etats Membres adapte ses délais à ceux prévus par le règlement.

Pour le dispositif médical, il n'y a pas de coordination de l'évaluation entre les Etats membres lors d'une demande d'investigation clinique. La révision du cadre réglementaire contient, sur un principe similaire au médicament, une demande d'investigation clinique unique. De façon tout à fait comparable au règlement sur les essais cliniques de médicaments, le règlement sur les dispositifs médicaux propose la démarche suivante : *« Lorsqu'une investigation clinique doit être conduite dans plusieurs États membres, le promoteur devrait avoir la possibilité d'introduire une demande unique de manière à réduire la charge administrative. Pour permettre le partage des ressources et garantir la cohérence de l'évaluation des éléments liés à la santé et à la sécurité que présente le dispositif faisant l'objet d'une investigation ainsi que du modèle scientifique sur lequel repose cette investigation clinique, la procédure d'évaluation de cette demande unique devrait être coordonnée entre les États membres sous la direction d'un État membre coordonnateur. Cette évaluation coordonnée ne devrait pas englober l'évaluation des aspects intrinsèquement nationaux, locaux et éthiques de l'investigation clinique, comme le consentement éclairé »*. [53]

#### c. Mise en pratique des exigences de documentation

##### i. Comment combiner les deux types de documentation exigées ?

Nous avons vu les exigences de documentation pour le médicament dans le paragraphe 1.c.i et pour le dispositif médical dans le paragraphe 1.c.ii. Même si le vocabulaire utilisé peut parfois différer, certains documents sont les mêmes. La brochure investigateur à laquelle nous nous intéresserons en détail dans le paragraphe 2.c.iii devra comporter les éléments relatifs au médicament et au dispositif médical. Nous prendrons ce document pour exemple. Cependant, d'autres documents devront comprendre les deux éléments car ceux-ci sont exigés par les deux législations. Le

protocole en est un autre exemple. Il convient donc de préparer en amont du lancement de l'étude les documents et de définir leur format. Ceci nécessite une collaboration entre équipes dont nous exposerons quelques problématiques dans le paragraphe suivant. Il est souvent utile de rassembler régulièrement les parties prenantes autour d'une même table (ou au téléphone) et de discuter de la progression de la rédaction et du recueil des pièces à soumettre aux autorités.

## *ii. Conséquences sur l'organisation interne de l'entreprise et les procédures en place*

L'inclusion de la composante « dispositif médical » dans une entreprise traditionnellement pharmaceutique pose un problème d'organisation. Comme évoqué dans les parties précédentes, il s'agit de deux mondes dont les philosophies sont tout à fait différentes.

Les entreprises du médicament sont de taille variable. Les « big pharma » peuvent employer plus d'une centaine de milliers de personnes dans le monde et sont pour la plupart nées de la chimie. D'autres entreprises sont qualifiées de « mid-size » avec un nombre réduit de ressources et de produits tandis que les start-ups conçoivent à petite échelle des produits dans des domaines spécifiques comme les biotechnologies par exemple.

Les entreprises du dispositif médical sont généralement de petite taille, avec également des start-ups spécialisées. Elles sont souvent issues de l'ingénierie notamment mécanique.

Quant aux entreprises développant des applis mobiles, il apparaît que 30% d'entre elles sont des sociétés unipersonnelles tandis que 34% sont des entreprises de moins de 10 employés. [4]

Incorporer les éléments du monde du DM dans une « big pharma » ne paraît donc pas si simple. Il faudra par exemple réorganiser les équipes pour individualiser le DM au sein de la structure. La mise en avant de la pluridisciplinarité nécessaire à la combinaison DM-médicament devra être enclenchée. En effet, le monde du médicament et celui du dispositif médical emploient traditionnellement des professionnels à l'expérience et à la formation très différentes. Le développement du médicament fait le plus souvent appel à des chimistes, des biologistes, des médecins et des pharmaciens. Le dispositif médical est plutôt le domaine de scientifiques du non-vivant, tels que des ingénieurs mécaniques ou informatiques.

De plus, pour certains aspects du système connecté, tel que le développement de l'application mobile ou de la technologie permettant la communication entre les différents éléments du système, il sera nécessaire de faire appel à un partenaire externe, par exemple une entreprise de télécommunication qui possède l'expertise nécessaire au développement des éléments techniques non réalisés habituellement par une entreprise de tradition chimique.

Combiner le développement chimique ou biologique au développement informatique passe nécessairement par des partenariats et collaborations, chaque entreprise apportant son savoir-faire dans un domaine précis. Les compétences clés du développement du DM pourront être recherchées à l'extérieur de l'entreprise par l'intermédiaire de partenariats ou de sous-traitance, en fonction du degré d'intégration recherché par l'entreprise.

Au niveau opérationnel, l'écriture de nouvelles procédures et la mise à jour de celles existantes devra accélérer l'incorporation de ces nouveaux éléments. Les entreprises pharmaceutiques doivent adapter leur organisation pour implémenter par exemple un système qualité qui pourra couvrir les exigences requises pour le dispositif médical. Le système qualité mis en place pour le médicament pourra être adapté en fonction.

Il faudra également repenser la composition des équipes « projet » afin d'inclure les experts du dispositif médical et ainsi renforcer la collaboration avec les fonctions dédiées au dispositif médical.

Le lien entre la maison-mère et les filiales devra être renforcé. Il s'agira d'avoir un flux de communication cohérent pour le médicament et le dispositif médical en parallèle ou bien via une personne désignée comme point de contact unique. Les filiales offriront un retour d'information capital quant à l'interprétation des recommandations ou obligations légales pour les produits constitués d'un dispositif médical et d'un médicament dans chaque pays. Pour cela, on pourra regrouper les questions reçues des autorités de santé dans une base de données puis en extraire des rapports sur les questions qu'ont tendance à poser les autorités de chaque pays ou région. Les filiales pourront aussi orienter la stratégie au niveau global en proposant des approches innovantes pour des situations où l'entreprise a peu d'expérience et pour lesquelles l'autorité de santé n'a pas encore mis en place de voie réglementaire définie. On pourra aussi penser à impliquer les filiales plus en amont dans le processus d'écriture des documents de soumission. Même si le centre

décisionnel de la stratégie globale reste au niveau de la maison-mère, une étroite collaboration avec les filiales est absolument nécessaire.

Le Tableau 4 ci-dessous présente un exemple de processus pour la préparation d'une demande d'essai clinique de médicament qu'il faudra ajuster en fonction des contraintes énoncées précédemment.

Tableau 4 Préparation d'une demande d'essai clinique de médicament et fonctions responsables

<b>Fonction(s) responsable(s)</b>	<b>Activité</b>
Clinique, réglementaire, Safety	Discussion de la stratégie clinique avec l'équipe projet
Clinique maison-mère	Préparation des documents à inclure dans le dossier de demande d'essai clinique (Protocole, Brochure Investigateur etc)
Réglementaire maison-mère	Revue des documents Distribution du dossier aux filiales concernées
Réglementaire filiales	Revue des documents reçus de la maison-mère Adaptation en fonction de la législation locale, et inclusion des documents locaux Soumission aux autorités locales Quand l'autorisation/une liste de questions est reçue, information de la maison-mère

Intégrer ces deux « business models » tout à fait différent n'est donc pas aisé et il faudra des équipes multidisciplinaires stables et robustes mais aussi un management au plus haut niveau en accord avec cette démarche.

*iii. Exemple de document concerné : la brochure investigateur*

La brochure investigateur (BI) est un document clé d'un dossier de demande d'investigation clinique, que celle-ci concerne un médicament ou un dispositif médical. La brochure investigateur présente les données recueillies sur le médicament ou DM avant la conduite de l'essai clinique et

représente le niveau de connaissances actuelles sur le produit qui fera l'objet de l'investigation clinique.

L'ISO 14155 : 2011 décrit le contenu de la brochure investigateur pour un dispositif médical ; l'ICH BPC pour un médicament. L'Annexe 4 et l'Annexe 5 présentent les sommaires détaillés du contenu de la brochure investigateur selon ICH et ISO, respectivement.

La question du format se pose donc pour pouvoir combiner les exigences de ces deux réglementations. Elle se pose également par rapport aux exigences internes lorsque l'entreprise dispose déjà d'une brochure investigateur pour le médicament seul depuis plusieurs années.

Trois formats sont possibles et représentent les options parmi lesquelles choisir afin de mettre à jour la procédure de travail et avoir une démarche harmonisée pour tous les autres cas de produits où la combinaison avec un dispositif médical se présentera.

Il est possible de créer 2 brochures investigateurs séparées : l'une pour le médicament et l'autre pour le dispositif médical, ou bien de conserver la brochure investigateur du médicament et de rajouter simplement une section pour le dispositif médical. La dernière option serait de créer une brochure investigateur entièrement nouvelle qui combinerait à la fois le médicament et le dispositif médical.

Chacune de ces options présente des avantages et des inconvénients :

- La première option où on aurait deux documents séparés, l'un pour le médicament, l'autre pour le dispositif médical, permet de garder une version individuelle de la BI pour le médicament pour tous les cas où le médicament seul est soumis à un essai clinique, et une version individuelle de la BI pour le DM. Il est plus aisé de mettre à jour les documents séparément si par exemple la BI du médicament est plus fréquemment mise à jour que la BI du DM. Nous l'avons vu précédemment, les équipes du médicament et du DM appartiennent généralement à des groupes différents au sein d'une même entreprise. Cependant, la multiplication du nombre de documents peut potentiellement augmenter le risque d'erreur quant aux documents à inclure dans une soumission.
- La deuxième option qui consiste à rajouter une section pour le dispositif médical pourrait être difficile à gérer, car les deux parties ne seraient pas forcément mises à jour au même moment, et pourtant pour pouvoir finaliser le document, il faudrait faire vérifier la partie

qui n'a pas été mise à jour par l'équipe concernée afin de prévenir toute erreur. De plus, la lecture pourrait s'avérer peu agréable, les deux parties étant relativement interdépendantes, les séparer pourrait entraîner un certain nombre de répétitions.

- La dernière option avec un seul document nouvellement créé prendrait beaucoup plus de temps. Il faudrait repenser l'écriture de la totalité du document afin d'intégrer les éléments correspondant au dispositif médical. De même que pour l'option précédente, à chaque mise à jour de la BI, il faudrait alors faire appel aux équipes du DM pour approuver le document bien que le document n'ait été modifié que dans sa partie médicament.

Dans tous les cas, il y aurait sans doute deux versions différentes de la BI pour le DM : l'une pour le DM connecté et l'autre pour le DM original à utiliser dans les pays où on ne souhaiterait pas commercialiser le DM connecté (pas d'intérêt des consommateurs dans ce pays, autorité de santé nationale réfractaire, moyens disponibles sur le marché non compatibles avec l'ensemble du système connecté).

#### d. Application des Bonnes Pratiques Cliniques

##### i. Réponses aux problématiques de design de l'investigation clinique

Nous l'avons vu dans le paragraphe 1.d.ii le design de l'investigation clinique est un élément important de l'évaluation du dossier de demande. L'autorité nationale compétente évaluera ce design comme une partie intégrante des critères à respecter.

Tout d'abord, le design passe par le choix des critères d'évaluation, à la fois principaux et secondaires. Selon ICH E9, « *la variable primaire (variable «cible», critère primaire) est la variable capable de fournir l'information la plus pertinente et la plus probante cliniquement qui se rapporte directement à l'objectif premier de l'essai. Normalement, il ne doit y avoir qu'une seule variable primaire; ce sera le plus souvent une variable d'efficacité, car l'objectif premier de la plupart des essais confirmatoires est de démontrer scientifiquement de façon probante l'efficacité d'un médicament* ». [64]

Le critère principal est ici l'observance. L'observance est complexe à définir ; il n'y a pas de consensus universel sur sa définition. Nous définirons donc ici l'observance comme « *une prise médicamenteuse respectant à la fois la posologie et les recommandations du professionnel de santé mais aussi respectant le cadre que s'était fixé le patient* ». Le patient définit lui-même l'horaire de

prise de son médicament avant le début de l'investigation clinique. Cet horaire est en fait une marge horaire de quelques heures, qui donne au patient une fenêtre de liberté. Mais le but reste que le patient respecte cet horaire de façon relativement stricte, c'est pourquoi l'observance définie de la façon énoncée précédemment a été choisie comme critère principal. Il est à noter cependant que pour le médicament étudié, il n'a pas été démontré que le fait de prendre le médicament dont la posologie est journalière, tous les jours à la même heure, influe sur son efficacité thérapeutique. Cette deuxième catégorie d'observance, définie comme la prise journalière du médicament en dehors de la fenêtre de temps choisie par le patient, fait donc partie des critères secondaires. De plus, concernant l'observance, si les résultats de l'investigation clinique sont positifs avec le critère principal d'observance stricte, on pourra alors en conclure que le système connecté est très efficace pour l'amélioration de l'observance. Il faudra aussi prendre en compte la prise trop fréquente du médicament, une overdose est également considérée comme une non-observance même s'il est souvent plus fréquent que le patient rate des doses plutôt que l'inverse.

Deuxième élément essentiel du design, le type d'aveugle (ou insu) : *« L'insu vise à limiter l'introduction d'un biais volontaire ou involontaire dans la conduite des essais cliniques et l'interprétation des résultats; ce biais découlerait de l'influence que peut avoir la connaissance du traitement sur le recrutement et l'affectation des sujets, les soins à leur donner, l'attitude des sujets à l'égard des traitements, l'évaluation des paramètres, le traitement des cas de retrait, l'exclusion de données de l'analyse, et ainsi de suite. L'objectif essentiel de l'insu est d'empêcher l'identification des traitements jusqu'à ce que tous les risques d'erreur systématique soient levés. L'essai à double insu est une épreuve où ni le sujet, ni le personnel du chercheur ou du promoteur affecté au traitement ou à l'évaluation clinique du sujet ne connaissent le traitement administré. Cela comprend les personnes chargées de déterminer l'admissibilité du sujet, de mesurer les paramètres ou d'évaluer la conformité au protocole. Dans un essai à simple insu, le chercheur (et/ou son personnel) est au courant du traitement, mais non le sujet, ou vice versa. Dans un essai ouvert, l'identité du traitement est connue de tous »*. Un essai clinique en double aveugle est souvent considéré comme largement préférable pour atténuer les biais. Or ici un double aveugle n'est clairement pas possible. Le professionnel de santé verra la différence entre les patients auxquels est proposé le système connecté et ceux auxquels il n'est pas proposé. La meilleure option sera donc de faire en sorte que le patient ne sache pas dans quel bras de l'étude il se trouve, mais le respect de l'aveugle au niveau du patient n'étant pas garanti, on considère que l'aveugle est partiel.

L'étude sera randomisée. « *La randomisation introduit expressément un élément de hasard dans le processus d'affectation des traitements durant un essai clinique. À l'étape de l'analyse des données, la randomisation offre un cadre statistique objectif pour l'évaluation quantitative de l'information relative aux effets du traitement. Elle tend aussi à produire des groupes de traitement pour lesquels les distributions des facteurs pronostiques, connus et inconnus, sont semblables. Avec l'insu (aveugle), la randomisation permet d'éliminer les biais de sélection et de répartition des sujets qui découlent de la prévisibilité des affectations de traitements. Le plan de randomisation d'un essai clinique décrit l'affectation aléatoire des traitements entre les sujets* ». Certains patients se verront attribuer le système connecté correspondant à un des bras de l'étude ; les autres feront partie de l'autre bras.

Enfin, le recrutement est également un élément majeur de l'investigation. « *Comme le stipule le protocole, on doit conserver les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion durant toute la période de recrutement des sujets. On peut parfois modifier des critères, par exemple dans des essais de longue durée, lorsque le suggèrent les nouvelles connaissances médicales issues des recherches extérieures ou des analyses intermédiaires. Des changements sont aussi possibles lorsque les préposés à la surveillance se rendent compte que l'on passe outre régulièrement aux critères d'admissibilité ou que le taux de recrutement est extrêmement faible à cause de critères trop restrictifs* ». Pour que le système puisse démontrer son efficacité, il faut que les patients recrutés dans l'essai présentent un problème d'observance de leur traitement. Toutefois, il est difficile de se baser uniquement sur les déclarations du patient étant donné que celui-ci pourrait tout à fait minimiser ou au contraire exagérer son observance mettant potentiellement en péril la valeur des résultats de l'essai clinique. Il faudra donc mesurer pendant une certaine durée l'observance réelle du patient, avant que celui-ci ne puisse être intégré à l'investigation clinique s'il répond aux critères d'observance définis.

Bien sûr, il faudra aussi déterminer le nombre de patients à inclure dans l'essai. De manière générale, le nombre de patients doit être suffisant pour mettre en évidence l'effet du traitement faisant l'objet de l'essai clinique. Mais d'un autre côté, il ne serait pas acceptable éthiquement d'inclure un trop grand nombre de patients puisque ceux-ci sont exposés à un traitement qui n'a pas encore été approuvé par l'autorité de santé compétente. Des méthodes de calculs statistiques permettent de définir ce nombre de patients. Il n'est pas à prévoir qu'il faille tenir compte de

particularités dans le calcul du nombre de patients à inclure dans l'essai clinique qui aura lieu avec le système connecté.

Comme mentionné précédemment, l'essai clinique a pour but de démontrer que les notifications qui sont envoyées au patient via le système connecté permettent d'améliorer son observance au traitement. Il s'agira donc de comparer le taux d'observance, qui est un critère quantitatif, des patients entre les deux bras de l'étude : ceux randomisés dans le bras où le système connecté sera utilisé et ceux randomisés dans le bras où le système connecté ne sera pas utilisé. L'essai clinique sera un essai de supériorité puisque l'intérêt de cet essai est bien de démontrer qu'il y a une différence lorsque le système connecté est utilisé.

L'essai sera également un essai multicentrique puisque le but est de recruter des patients dans plusieurs pays.

#### *ii. Mise en pratique de la protection des données*

Le système connecté présenté ici est conçu pour recueillir les données provenant du dispositif médical et les intégrer à l'application mobile. Les données sont stockées sur un serveur auquel le professionnel de santé a accès. Ces données sont très utiles car elles permettront de comprendre les habitudes de chacun des patients et dans le contexte présent, ce qui freine leur observance. Le professionnel de santé, par exemple le médecin traitant du patient, y aura accès et pourra donc agir en temps voulu sur le comportement du patient par l'intermédiaire d'un suivi renforcé ou de conseils appropriés. Un tel système pourrait aider le professionnel de santé à aller aux devants des attentes du patient, si par exemple ce dernier a du mal à exprimer ses difficultés à être observant. Si l'on considère un cadre plus large, ces données peuvent aussi servir de base à l'évolution des pratiques médicales et de recherche. Elles donneraient une vision à grande échelle plus précise des affections dans leur ensemble, de l'arsenal thérapeutique à disposition, du comportement des patients face à ces maladies et leur traitement. Les données seraient plus fiables puisque directement collectées sans intervention du patient pour les modifier. Il s'agit du « big data ». [65]

Toutefois, stocker des données personnelles présente un risque, notamment en cas de perte ou de vol de ces données. C'est encore plus vrai pour les données de santé qui sont considérées comme des données sensibles. Sans moyens adéquats de protection des données, ni les professionnels de

santé ni les patients ne feront confiance à ces nouveaux systèmes de santé mobile et cela entacherait leur développement.

Il faudra absolument mettre en place un système qui les protégera de la perte, du vol, du piratage ou de l'utilisation à des fins non autorisées préalablement. Cependant, les données qui seront recueillies ici pendant l'investigation clinique sont plus faciles à protéger que celles qui seront générées une fois le système connecté commercialisé, puisque le cadre de l'investigation clinique est un cadre relativement strict et contrôlé.

Concernant le fonctionnement du système connecté, en classant du moins risqué au plus risqué, il existe deux hypothèses : soit le serveur stocke les données mais n'est utilisé qu'à des fins de sauvegarde, soit les données sont stockées sur le serveur et le professionnel de santé peut y avoir accès. Cette deuxième option est celle qui présente le plus d'intérêt comme évoqué précédemment, mais il s'agit aussi de la plus contraignante. Le professionnel de santé devra avoir un système d'identification qui lui donnera accès aux données des patients qu'il suit. Ce système d'identification ne devra pas pouvoir être utilisé par d'autres personnes que celles autorisées par le patient à avoir accès à ses données personnelles. De plus, le professionnel de santé ne devra avoir accès qu'aux données des patients relevant de sa responsabilité. Dans un but de comparaison avec l'ensemble des patients utilisant le système, le professionnel de santé pourra observer les données d'autres patients, mais celles-ci devront avoir été anonymisées auparavant. Aucun élément ne permettant la reconnaissance de la personne dont il s'agit ne doit transparaître. Des techniques similaires sont utilisées lorsque des résultats d'études cliniques sont publiés.

Les systèmes des professionnels de santé devront être adaptés pour recevoir des données de ce type et de cette quantité. Il devra y avoir des mécanismes d'authentification renforcés pour l'accès à ces données sensibles et bien sûr la communication de ces données entre différents appareils ou systèmes sera cryptée. Et le patient doit dans tous les cas donner son consentement au recueil des données, à leur partage avec le professionnel de santé et à leur exploitation si cela est prévu.

Le transfert de données entre différents systèmes suppose une interopérabilité de ces systèmes. Il s'agit de pouvoir faire en sorte que différents systèmes communiquent entre eux alors qu'ils ont été créés par différentes entreprises ou personnes. Les comités de normalisation travaillent sur le sujet mais il est tout à fait possible de mettre sur le marché un produit ne répondant pas à ces normes d'interopérabilité. Par exemple, le Comité Européen de Normalisation (CEN) est une association

regroupant les organismes de standardisation de 34 pays européens. Ce comité est responsable du développement de standards au niveau européen dans des domaines aussi variés que la santé, l'aéronautique ou les transports.

Le règlement 2017/745 inclut également plusieurs définitions s'appliquant aux logiciels : la compatibilité, définie comme « *la capacité d'un dispositif, y compris un logiciel, lorsqu'il est utilisé avec un ou plusieurs autres dispositifs conformément à sa destination, à fonctionner sans perte ni altération de sa capacité à fonctionner comme prévu; et/ou s'intégrer et/ou fonctionner sans nécessité d'une modification ou d'une adaptation de toute partie du dispositif combiné; et/ou être utilisé avec un autre dispositif sans conflit/interférence ni effet indésirable* » et l'interopérabilité comme « *la capacité de deux dispositifs ou plus, y compris des logiciels, du même fabricant ou de fabricants différents, à échanger des informations et utiliser les informations qui ont été échangées aux fins de l'exécution correcte d'une fonction particulière sans modifier le contenu des données; et/ou communiquer l'un avec l'autre; et/ou fonctionner ensemble comme prévu* ».

Le cryptage des données se révèle indispensable, en complément de systèmes d'authentification appropriés. Accéder à l'application serait alors plus complexe que par exemple pour une autre application telle que la consultation des journaux, du fait du système d'authentification. Mais il est à penser que le patient serait prêt à accepter ce procédé pour garantir la sécurité de ses données de santé. L'utilisateur d'une application bancaire trouve par exemple justifié d'avoir recours à un système d'authentification poussé.

De plus, dans la vie quotidienne, d'autres applications installées sur la tablette pourraient avoir accès aux informations de l'application reliée au dispositif médical et mettre en danger la sécurité des informations. Il faudra tenir compte de l'interaction de l'application avec les autres éléments pour garantir sa mise sur le marché en toute sécurité. Le règlement 2017/745 fait aussi référence à ce point : « *Les dispositifs sont conçus et fabriqués de manière à éliminer ou à réduire autant que possible tout risque associé à une éventuelle interaction négative entre les logiciels et l'environnement informatique dans lequel ceux-ci fonctionnent et avec lequel ils interagissent* ».

Au-delà de la protection des données dans le cadre normal d'utilisation, il faut aussi prévoir la potentialité d'un vol de la tablette ou du smartphone, et les mesures à mettre en place pour éviter la fuite et la dissémination des données si un tel événement venait à se produire.

La composante du signal sans fil doit aussi être prise en compte dans la protection des données. Si le patient utilise son système connecté dans plusieurs réseaux wifi, par exemple chez lui, lorsqu'il part en vacances etc, il faut s'assurer que le niveau de protection du transfert est toujours le même.

Il est généralement admis que le responsable du traitement des données dans un essai clinique est le sponsor de l'essai puisque le protocole rédigé par le sponsor définit le but et les moyens de collecter les données. Le sous-traitant des données est alors l'investigateur. Dans la santé mobile, le responsable du traitement des données peut être le fabricant du dispositif mobile, ou l'entreprise offrant le service de santé mobile. Les opérations de traitement des données devront être détaillées notamment si l'informatique en nuage est utilisée en certains points. Il faudra faire attention à l'utilisation future de ces données ; l'anonymisation complète devra être effectuée même si les données sont utilisées dans un but de recherche et de développement par exemple pour améliorer le dispositif médical actuel.

Il est souvent considéré de la responsabilité du développeur de l'application de protéger les données de l'utilisateur. Le risque est évalué en fonction du mode de fonctionnement du système connecté et du type et de la destination des données. Cependant, pour ce faire, il faut que le développeur collabore avec les autres parties prenantes tels que le fabricant du dispositif mobile ou le fabricant du système d'exploitation sous lequel l'application fonctionne. Tous les acteurs doivent pouvoir fournir le même degré de protection des données.

Comme évoqué plus haut, le règlement 2016/679 s'applique également aux laboratoires pharmaceutiques. En pratique, cela veut dire qu'ils devront nommer un délégué à la protection des données, qui doit assurer la conformité en matière de protection des données dans l'entreprise. L'impact des nouvelles contraintes sur les systèmes et les processus devra être évalué, afin de pouvoir mettre en place les actions appropriées.

Au niveau national, le règlement signifie que la plupart des formalités par exemple au niveau de la CNIL en France disparaîtront. Cependant, une certaine « *marge de manœuvre* » nationale est prévue par le règlement, quant aux données de santé par exemple. [66] Un projet de loi qui intégrera les dispositions du règlement va modifier la loi Informatique et Libertés. [67]

### *iii. Evolution de la réglementation et perspectives*

Nous avons détaillé tout au long de cette thèse la multiplicité des réglementations qui s'appliquent à l'investigation clinique du système connecté dont il est question ici. Chacun des éléments de ce système se différencie par la réglementation à laquelle il répond. Le médicament, tout d'abord, dont la législation est bien connue et évolue de façon régulière avec par exemple, le cadre juridique des essais cliniques qui a récemment été modifié ; le dispositif médical dont la réglementation est en plein changement, les directives qui datent des années 1990 sont remplacées par un règlement qui bien que ne modifiant pas la philosophie fondamentale du développement des dispositifs médicaux nécessitera des adaptations de la part des entreprises, des agences de santé et autres organismes évaluateurs ; les discussions autour de ce règlement ont été nombreuses et le chemin pour parvenir à un accord sur le contenu très long ; enfin, l'application mobile est elle aussi considérée comme un dispositif médical et la réglementation qui lui est applicable évolue en conséquence.

Nous pouvons observer une tendance à la transformation de nombreuses directives en règlements au niveau de l'Union Européenne, ayant pour but une harmonisation des exigences sur le marché commun. Il est certainement peu probable qu'il y ait à nouveau des évolutions majeures de la législation dans les quelques prochaines années puisque les nouveaux règlements seront à peine applicables. La plupart d'entre eux le seront en effet à partir de 2018 ou 2019.

De plus, il existe une volonté de convergence des réglementations applicables au médicament et au dispositif médical. Là encore, l'objectif est de permettre un niveau équivalent de sécurité pour les patients européens au travers d'exigences harmonisées.

L'expérience pourra dire si ces modifications de la législation auront été bénéfiques, et si des modifications majeures sont à apporter, il faudra certainement encore attendre plusieurs années afin de pouvoir les inscrire dans le cadre juridique européen.

Enfin, en ce qui concerne les applications mobiles, le cadre juridique est encore en développement et le nombre de médicaments liés à des applications mobiles est en constante augmentation. Les approches réglementaires pourront potentiellement être plus innovantes que pour les médicaments à la fois du côté des entreprises mais aussi des autorités de santé. Par exemple, la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis propose de développer un programme de pré-certification

des logiciels. L'idée serait de certifier une entreprise plutôt que de certifier tous les produits ou toutes les modifications d'un produit pour cette même entreprise. En septembre 2017, la FDA a sélectionné 9 entreprises qui participeront au développement de ce programme. [68]

## Conclusion

Cette thèse avait pour objectif de démontrer la combinaison difficile des deux composantes que sont le monde du médicament et le monde du dispositif médical, pourtant associés dans un système connecté composé d'un médicament, d'un dispositif médical et d'une application mobile. La complexité qui en résulte se trouve à tous les niveaux, à la fois sur le plan réglementaire mais également organisationnel et répond à une différence fondamentale de philosophie entre ces deux mondes. S'ajoute également l'évolution du cadre juridique dont les parties prenantes doivent prendre connaissance et intégrer au développement de leur produit.

Afin que de tels systèmes connectés puissent devenir une partie intégrante du système de soins, il faut nécessairement que les patients puissent utiliser les technologies composantes de la santé mobile en toute efficacité et sécurité. Cela passe obligatoirement par un effort continu d'harmonisation de la législation tout d'abord au niveau européen. Les différents acteurs pourraient alors se reposer sur une base juridique solide. La question reste aujourd'hui de savoir si la nouvelle législation répondra aux attentes. Freinera-t-elle l'innovation dans un secteur émergent et foncièrement différent du monde pharmaceutique issu de la chimie et de la biologie ? Ou au contraire donnera-t-elle une raison supplémentaire aux patients de pouvoir faire confiance à ces nouvelles technologies entraînant un déploiement exponentiel ?

Plus généralement, il faudra faire attention aux conséquences de ces innovations techniques. Le professionnel de santé ne devra pas être remplacé par la technologie mais soutenue par celle-ci. La santé mobile reste complémentaire au système de santé classique et n'a pas vocation à le remplacer à l'heure actuelle. De même, la technologie ne pourra pas remplacer le bon sens ou les connaissances du patient sur sa maladie et son traitement, bien au contraire.

Pour que ces nouvelles technologies fonctionnent comme il est prévu, il faut que les patients comprennent leur fonctionnement et cela passera par une éducation thérapeutique et « technologique » renforcée. Reste à savoir si le plus grand nombre de patients en sera capable.

Enfin, la question du remboursement par les assurances privées ou organismes publics reste pour l'instant sans réponse et pourrait à l'avenir complètement changer la donne si une forme de remboursement émergeait pour certains systèmes de santé mobile et certaines pathologies. En juillet 2016, pour la première fois en France, une application mobile de santé a reçu un avis

favorable de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMETS) pour l'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables par l'assurance maladie. Il s'agit de l'application Diabeo développée par le laboratoire Sanofi et l'éditeur Voluntas. Cette application est utilisée dans le suivi et l'accompagnement des patients adultes diabétique de type 1. Elle contient un carnet de suivi glycémique et propose d'ajuster les doses d'insuline. Cette application mobile est considérée comme un dispositif médical de classe IIb. [69] D'autres applications pourront certainement être inscrites sur cette liste dans le futur et bénéficier d'un remboursement.

On peut même imaginer à long terme une évolution où une application mobile revendiquerait par exemple, de pouvoir prédire un aggravement de l'état du patient ou conseiller un changement dans la thérapeutique.

Dans le cadre de la mondialisation, une harmonisation des définitions et principes autour des dispositifs médicaux tend elle aussi à se mettre en place. C'est la compétence dévolue au Forum International des autorités de Réglementation des Dispositifs Médicaux (IMRDF). C'est un groupe constitué des autorités de réglementation des dispositifs médicaux du monde entier qui se sont regroupés pour construire les bases de la réglementation mondiale des dispositifs médicaux et accélérer l'harmonisation des exigences actuelles. [70]

Toutefois, il faudra être vigilant à ce que l'utilisation qui sera faite des informations collectées par le biais des systèmes connectés ne contrevienne aux principes éthiques de la médecine. Ainsi, pourra-t-on refuser une chirurgie à un patient dont on sait qu'il n'a pas été observant au traitement qui devait lui permettre d'éviter les complications qui nécessiteraient une opération ? De même pourra-t-on diminuer voire supprimer la part remboursée d'un traitement onéreux d'un patient peu observant ?

Il s'agit donc d'une période de nombreux changements qui peuvent être à la fois une source d'opportunités pour les entreprises mais qui peuvent également présenter des risques si ces transformations n'ont pas été suffisamment anticipées.

## Bibliographie

- [1] HAUTE AUTORITE DE SANTE, “Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et les objets connectés en santé (Mobile Health ou mHealth) [en ligne]. Octobre 2016. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/has\\_ref\\_apps\\_oc.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/has_ref_apps_oc.pdf) (consulté le 22.01.2017).”
- [2] R. Gaetan., “IoT, qu’est-ce que c’est ? Définition, chiffres, usages et marché [en ligne]. Disponible sur : <http://www.objetconnecte.com/iot-definition-chiffres-usages-marches/> (consulté le 22.01.2017).”
- [3] ARNULF Sylvain, “Produits connectés : un marché de 340 millions d’euros en France en 2015 [en ligne]. Février 2016. Disponible sur : <http://www.usine-digitale.fr/article/produits-connectes-un-marche-de-340-millions-d-euros-en-france-en-2015.N378989> (consulté le 22.01.2017).”
- [4] COMMISSION EUROPEENNE, “Livre vert sur la santé mobile du 10 avril 2014 [en ligne]. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/newsroom/dae/document.cfm?doc\\_id=5187](http://ec.europa.eu/newsroom/dae/document.cfm?doc_id=5187) (consulté le 06.03.2016).”
- [5] KOLOVRATEK Thomas, GILMANT Quentin, BILLET Matthieu, MORISSET Nicolas, “Les objets connectés médicaux [en ligne]. Octobre 2015. Disponible sur : <http://apleb.univ-lyon1.fr/files/2015/09/Article-Projet-objets-connect%C3%A9s-juin-2015-.pdf> (consulté le 22.01.2017).”
- [6] WORLD HEALTH ORGANIZATION, “Adherence to long-term therapies, Evidence for action [en ligne]. 2003. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf> (consulté le 22.01.2017).”
- [7] ALPEROVITCH Annick, “Maladies chroniques et vieillissement [en ligne]. Janvier 2010. Disponible sur : [http://www.sante-2025.org/wp-content/uploads/2010/03/Sante\\_2025-fiche-43.pdf](http://www.sante-2025.org/wp-content/uploads/2010/03/Sante_2025-fiche-43.pdf) (consulté le 22.01.2017).”
- [8] LEEM, “L’économie du médicament, Recherche et développement [en ligne]. Septembre 2016. Disponible sur : <http://www.leem.org/article/recherche-developpement-0> (consulté le 22.01.2017).”
- [9] PARLEMENT EUROPEEN, CONSEIL DE L’UNION EUROPEENNE, “Règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE [en ligne]. Journal officiel de l’Union Européenne, n° L 117/1 du 05 mai 2017. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR> (consulté le 15.10.2017).”
- [10] FDA, “Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070627.htm> (consulté le 25.05.2016).”
- [11] BEAUDET Thierry, COUTY Edouard., “La place des dispositifs médicaux dans la stratégie nationale de santé [en ligne]. 2015. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/154000090.pdf> (consulté le 27.03.2016).”
- [12] QUALITISO, “Dispositifs médicaux: les chiffres en France [en ligne]. Février 2015. Disponible sur : <http://www.qualitiso.com/dispositifs-medicaux-chiffres-france/> (consulté le 22.01.2017).”

- [13] HAUTE AUTORITE DE SANTE, “Applis santé : la HAS établit 101 règles de bonne pratique [en ligne]. Novembre 2016. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2682685/fr/applis-sante-la-has-etablit-101-regles-de-bonne-pratique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2682685/fr/applis-sante-la-has-etablit-101-regles-de-bonne-pratique) (consulté le 22.01.2017).”
- [14] LAHLOU Yassine, “Développement d’application mobiles pour la santé [en ligne]. Mai 2015. Disponible sur : <https://fr.yeeply.com/blog/developpement-applications-mobiles-sante/> (consulté le 22.01.2017).”
- [15] LA TREEBU, “Combien coûte une application mobile ? [en ligne]. Avril 2016. Disponible sur : <http://www.latreebu.com/blog/combien-coute-une-application-mobile-comme/> (consulté le 22.01.2017).”
- [16] STEINBERG David, HORWITZ Geoffrey, ZOHAR Daphne., “Building a business model in digital medicine. Naure biotechnology [en ligne]. 2015, vol. 33, n°9, pp. 910-920. Disponible sur : <http://www.nature.com/nbt/journal/v33/n9/full/nbt.3339.html> (consulté le 06.03.2016).”
- [17] PARLEMENT EUROPEEN, CONSEIL DE L’UNION EUROPEENNE, “Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [en ligne]. Journal officiel des Communautés Européennes, n° L311 du 28 novembre 2001. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf) (consulté le 27.03.2016).”
- [18] LA LIGUE CONTRE LE CANCER, “Les essais cliniques et le comité de patients : Les différentes phases des essais cliniques [en ligne]. Juillet 2016. Disponible sur : [https://www.ligue-cancer.net/article/37840\\_les-differentes-phases-des-essais-cliniques](https://www.ligue-cancer.net/article/37840_les-differentes-phases-des-essais-cliniques) (consulté le 05.02.2017).”
- [19] ANSM, “Rapport d’activité 2016 de l’ANSM [en ligne]. Septembre 2017. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/8c5a443c987ce404048ed5af9d1b73cc.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8c5a443c987ce404048ed5af9d1b73cc.pdf) (consulté le 09.04.2018).”
- [20] ANSM, NADJARIAN Valérie, “Les essais cliniques : un pas dans l’accès aux nouvelles thérapeutiques Bilans et perspectives [en ligne]. Juin 2014. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/690f358d82ea40be7e4c0ee5233c9d1c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/690f358d82ea40be7e4c0ee5233c9d1c.pdf) (consulté le 22.01.2017).”
- [21] ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE, “Déclaration d’Helsinki, Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [en ligne]. Disponible sur : [http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/17c\\_fr.pdf](http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/17c_fr.pdf) (consulté le 25.05.2016).”
- [22] ISO, “Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques. ISO 14155 2011, Genève : ISO, 2011, 61 p.”
- [23] UNIVERSITE DE LILLE 2, EUROPHARMAT, SNITEM, “Le marquage CE des dispositifs médicaux [en ligne]. Disponible sur : [http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/7\\_2\\_PoliceSanitaire.html](http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/7_2_PoliceSanitaire.html) (consulté le 22.01.2017).”
- [24] ANSM, “Essais cliniques : publication d’un nouveau règlement européen - Point d’Information [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information> (consulté le 06.03.2016).”
- [25] EUROPEAN MEDICINES AGENCY, “Delivery time frame for the EU portal and EU database [en ligne]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/12/WC500199078.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199078.pdf) (consulté le 16.05.2016).”

- [26] ANSM, “Règlement (UE) 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Les points essentiels [en ligne]. 29 juin 2015. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2613b6f060f27c8a5c4dbd7ee73dcc6e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2613b6f060f27c8a5c4dbd7ee73dcc6e.pdf) (consulté le 09.04.2018).”
- [27] PARLEMENT EUROPEEN, “Règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE [en ligne]. Journal officiel de l’Union Européenne, n° L 158 du 27 mai 2014. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR> (consulté le 10.01.2016).”
- [28] PARLEMENT EUROPEEN, CONSEIL DE L’UNION EUROPEENNE, “Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l’application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d’essais cliniques de médicaments à usage humain [en ligne]. Journal officiel des Communautés Européennes, n° L121/34 du 1er mai 2001. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:fr:PDF> (consulté le 06.03.2016).”
- [29] CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES, “Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux [en ligne]. Journal officiel de l’Union Européenne, n° L 169 du 12 juillet 1993. Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=FR> (consulté le 11.01.2016).”
- [30] EUROPEAN COMMISSION, “Guidelines relating to the application of the council directive 93/42/EEC on medical devices - MEDDEV 2.4/1 [en ligne]. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10337/attachments/1/translations/en/renditions/native> (consulté le 25.05.2016).”
- [31] EUROPEAN MEDICINES AGENCY, “Clinical Trial Regulation [en ligne]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000629.jsp&mid=WC0b01ac05808768df](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp&mid=WC0b01ac05808768df) (consulté le 09.04.2018).”
- [32] ANSM, “Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l’ANSM et au CPP, Guide pratique d’information pour les demandeurs [en ligne]. Janvier 2017. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/78615/996253/version/8/file/Q16PDOC009\\_AEC\\_MED\\_PHASE\\_PILOTE\\_v05\\_18012017-guide-pratique.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/78615/996253/version/8/file/Q16PDOC009_AEC_MED_PHASE_PILOTE_v05_18012017-guide-pratique.pdf) (consulté le 23.01.2017).”
- [33] ANSM, “Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments : bilan à six mois de la phase pilote - Point d’information [en ligne]. Avril 2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-six-mois-de-la-phase-pilote-Point-d-information> (consulté le 23.01.2017).”
- [34] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, “ICH Harmonised Tripartite Guideline - Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)[en ligne]. Juin 1996. Disponible sur : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf) (consulté le 07.02.2017).”

- [35] PARLEMENT EUROPEEN, CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, "Directive 2014/53/UE du 16 avril 2014 relative à l'harmonisation des législations des Etats membres concernant la mise à disposition sur le marché d'équipements radioélectriques et abrogeant la directive 1999/5/CE [en ligne]. Journal Officiel de l'Union Européenne, n° L153/62 du 22 Mai 2014. Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014L0053&from=FR> (consulté le 18.05.2016)."
- [36] ISO, "Logiciels de dispositifs médicaux - Processus du cycle de vie du logiciel. IEC 62304:2006, Genève : ISO, 2006, 151p."
- [37] WEST OF ENGLAND HEALTH SCIENCE NETWORK, UNIVERSITY OF BRISTOL, "The Regulation of Medical Device Apps [en ligne]. Disponible sur : <http://www.weahsn.net/wp-content/uploads/The-Regulation-of-Medical-Device-Apps-CS-Jan15.pdf> (consulté le 25.05.2016)."
- [38] HAUSLER Jean-Marc, "Introduction aux bonnes pratiques cliniques (Good Clinical Practice). Forum Med Suisse [en ligne]. 2009, vol. 9, n° 24, pp. 431-435. Disponible sur : <http://medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2009/2009-24/2009-24-358.pdf> (consulté le 23.01.2017)."
- [39] ISO, "[en ligne]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/structure.html> (consulté le 15.10.2017)."
- [40] ISO, "Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice. ISO 14155 2011, Genève : ISO, 2011, 58 p."
- [41] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION, "About ICH - History [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ich.org/about/history.html> (consulté le 23.01.2017)."
- [42] WELCH Sandra, "ISO 14155 & ICH GCP : the differences and similarities highlighted. In : 33rd Annual Conference & Exhibition 2012, Clinical Research Sans Frontières, 1<sup>er</sup>-15 mai 2012, London [en ligne]. Disponible sur : <http://www.icr-global.org/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=11076&type=Full&servicetype=Attachment> (consulté le 18.05.2016)."
- [43] EUROPEAN MEDICINES AGENCY, "Note for guidance on general considerations for clinical trials [en ligne]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002877.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf) (consulté le 18.05.2016)."
- [44] EUROPEAN COMMISSION, "Guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies - MEDDEV 2.7/4 [en ligne]. Disponible sur : <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10336/attachments/1/translations/en/renditions/native> (consulté le 25.05.2016)."
- [45] CNIL, "Qu'est-ce qu'une donnée de santé? [en ligne]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-ce-quune-donnee-de-sante> (consulté le 09.04.2018)."
- [46] PARLEMENT EUROPEEN, CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, "Règlement (UE) No 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 158 du 27 mai 2016. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR> (consulté le 26.05.2016)."
- [47] PARLEMENT EUROPEEN, CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE, "Directive 95/46/CE du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n°L 281 du 23 novembre 1995. Disponible sur :

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:fr:HTML>  
(consulté le 18.05.2016).”

- [48] CNIL, “Règlement européen sur la protection des données: ce qui change pour les professionnels [en ligne]. Juin 2016. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-sur-la-protection-des-donnees-ce-qui-change-pour-les-professionnels> (consulté le 09.04.2018).”
- [49] ARTICLE 29 DATA PROTECTION WORKING PARTY., “Opinion 02/2013 on apps on smart devices [en ligne]. Disponible sur : [http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2013/wp202\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/justice/data-protection/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2013/wp202_en.pdf) (consulté le 06.03.2016).”
- [50] LEEM, “RGPD : règlement général sur la protection des données [en ligne]. Disponible sur : <http://www.leem.org/rgpd-reglement-general-sur-protection-des-donnees> (consulté le 09.04.2018).”
- [51] ANSM, “DM et DMIA - Principaux textes législatifs et réglementaires [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-et-DMIA-Principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-et-DMIA-Principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires/(offset)/2) (consulté le 19.05.2016).”
- [52] COMMISSION EUROPEENNE, “Document de travail des services de la Commission - résumé de l’analyse d’impact sur la révision du cadre réglementaire applicable aux dispositifs médicaux accompagnant la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux, et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [en ligne]. Septembre 2012. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012SC0274&from=EN> (consulté le 31.01.2017).”
- [53] COMMISSION EUROPEENNE, “Document de travail des services de la Commission. Résumé de l’analyse d’impact sur la révision du cadre réglementaire applicable aux dispositifs médicaux du 26 septembre 2012. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012SC0274&from=FR> (consulté le 06.03.2016).”
- [54] EMERGO, CHARLETY V, “Commission européenne : entrée en vigueur de la RDM et RDIV prévue fin mai 2017 [en ligne]. Décembre 2016. Disponible sur : <https://www.emergogroup.com/fr/blog/2016/12/commission-europeenne-entree-en-vigueur-de-la-rdm-et-rdiv-prevue-fin-mai-2017> (consulté le 31.01.2017).”
- [55] QUALITISO, “Règlement 2017/745 – Annexe XVI – dispositifs non médicaux [en ligne]. Août 2016. Disponible sur : <http://www.qualitiso.com/dispositifs-esthetique-reglement-dispositifs-medicaux/> (consulté le 09.04.2018).”
- [56] EMERGO, “Understanding Europe’s New Medical Devices Regulation (MDR) [en ligne]. Juillet 2016. Disponible sur: <https://www.emergogroup.com/fr/resources/articles/whitepaper-understanding-europes-medical-devices-regulation> (consulté le 07.02.2017).”
- [57] DMD SANTE, “mHealth Quality - notre méthodologie [en ligne]. Disponible sur : <http://www.mhealth-quality.eu/pages/method> (consulté le 31.01.2017).”
- [58] SVP, “E-santé: quelle perception des français ? [en ligne]. Septembre 2015. Disponible sur : <http://www.svp.com/article/e-sante-quelle-perception-des-francais-100007589> (consulté le 22.01.2017).”
- [59] PATIENTS & WEB, “A la recherche du ePatient. Les Français et l’internet santé. Maladie chronique et numérique attitude [en ligne]. Avril 2013. Disponible sur :

- <http://www.patientsandweb.com/wp-content/uploads/2013/04/A-la-recherche-du-ePatient-externe.pdf> (consulté le 09.04.2018).”
- [60] SCHNEIDER Marie Paule, HERZIG Lilli, HUGENTOBLE HAMPAL Denise, BUGNON Olivier, “Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire. *Rev Med Suisse* [en ligne]. 2013, 1032-1036. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-386/Adhesion-therapeutique-du-patient-chronique-des-concepts-a-la-prise-en-charge-ambulatoire> (consulté le 08.02.2017).”
- [61] PETRIE Keith J., WEINMAN John, “Patients’ Perceptions of Their Illness: The Dynamo of Volition in Health Care. *Current Directions in Psychological Science* [en ligne]. 2012, vol.21, n°1, pp. 60–65. Disponible sur : <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0963721411429456> (consulté le 08.02.2017).”
- [62] BROADBENT Elizabeth, WILKESA Carissa, KOSCHWANEZA Heidi, WEINMAN John, NORTON Sam, PETRIE Keith J., “A systematic review and meta-analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire. *Psychology & Health* [en ligne]. 2015, vol. 30, n°11, pp. 1361–1385. Disponible sur : <https://www.fmhs.auckland.ac.nz/assets/fmhs/som/psychmed/petrie/docs/2015%20Systematic%20review%20of%20Brief%20IPQ.pdf> (consulté le 08.02.2017).”
- [63] BOLLWAGE Brian D., “Regularizing Regulatory Requirements In Clinical Research: 25 years Of Harmonization And The Path Forward [en ligne]. Avril 2015. Disponible sur : <https://www.clinicalleader.com/doc/regularizing-regulatory-requirements-in-clinical-research-years-of-harmonization-and-the-path-forward-0001> (consulté le 08.02.2017).”
- [64] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL, REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN, and USE, “ICH Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials E9 [en ligne]. Février 1998. Disponible sur : [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf) (consulté le 09.04.2018).”
- [65] JOURNAL DU NET, “Définition : Qu’est-ce que le Big Data ? [en ligne]. Juillet 2016. Disponible sur : <http://www.journaldunet.com/solutions/dsi/1094615-definition-qu-est-ce-que-le-big-data/> (consulté le 08.02.2017).”
- [66] CONTEXTE NUMERIQUE, “« Il ne faut pas voir le RGPD comme un couperet en 2018 », Isabelle Falque-Pierrotin [en ligne]. Juin 2017. Disponible sur : [https://www.contexte.com/article/numerique/rgpd-cnild-falque-pierrotin\\_71510.html](https://www.contexte.com/article/numerique/rgpd-cnild-falque-pierrotin_71510.html) (consulté le 09.04.2018).”
- [67] CNIL, “Règlement européen : que vont devenir les dispenses, normes simplifiées et autorisations uniques de la CNIL ? [en ligne]. Disponible sur : <https://www.cnil.fr/cnil-direct/question/1256?visiteur=part> (consulté le 09.04.2018).”
- [68] FDA, “Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) Program [en ligne]. Mars 2018. Disponible sur : <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DigitalHealth/UCM567265> (consulté le 09.04.2018).”
- [69] TICPHARMA, “Diabeo ouvre la voie au remboursement des applications mobiles de santé [en ligne]. Septembre 2016. Disponible sur : <https://www.ticpharma.com/story.php?id=28> (consulté le 09.04.2016).”
- [70] INTERNATIONAL MEDICAL DEVICE REGULATORS FORUM, “About IMDRF [en ligne]. Disponible sur : <http://www.imdrf.org/about/about.asp> (consulté le 16.02.2017).”

[71] ANSM, “Essais cliniques - avis promoteurs - annexe 5 [en ligne]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f639c8a0537060ac1eb77e04efa85151.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f639c8a0537060ac1eb77e04efa85151.pdf) (consulté le 09.04.2018).”

## Annexes

Annexe 1 : Plan type d'un protocole .....	88
Annexe 2 : Plan type d'une Brochure Investigateur.....	91
Annexe 3 : Plan type d'un Dossier du Médicament Expérimental (DME).....	94
Annexe 4 : Contenu de la Brochure Investigateur (ICH).....	100
Annexe 5 : Contenu de la Brochure Investigateur (ISO) .....	101

## Annexe 1

### Plan type d'un protocole

#### 1. Introduction

##### 1.1 Background

##### 1.2 Purpose

#### 2. Study objectives and endpoints

##### 2.1 Primary objectives

##### 2.2 Secondary objectives

##### 2.3 Exploratory objectives

##### 2.4 Objectives and related endpoints

#### 3. Investigational plan

##### 3.1 Study design

##### 3.2 Rationale for study design

##### 3.3 Rationale for dose/regimen, route of administration and duration of treatment

##### 3.4 Rationale for choice of comparator

##### 3.5 Purpose and timing of interim analyses/design adaptations

##### 3.6 Risks and benefits

#### 4. Population

##### 4.1 Inclusion criteria

##### 4.2 Exclusion criteria

#### 5. Intervention

##### 5.1 Control arm

##### 5.2 Study arm

- 5.3 Assignment of intervention and randomization
- 5.4 Blinding
- 5.5 Treating and monitoring the subject
- 5.6 Study completion and discontinuation
- 6. Visit schedule and assessments
  - 6.1 Information to be collected on screening failures
  - 6.2 Subject demographics/other baseline characteristics
  - 6.3 Treatment exposure and adherence
  - 6.4 Efficacy
  - 6.5 Safety
  - 6.6 Other assessments
- 7. Safety monitoring
  - 7.1 Adverse events
  - 7.2 Serious adverse events
  - 7.3 Liver safety monitoring
  - 7.4 Renal safety monitoring
  - 7.5 Pregnancy reporting
  - 7.6 Prospective suicidality assessment
- 8. Data review and database management
  - 8.1 Site monitoring
  - 8.2 Data collection
  - 8.3 Database management and quality control
  - 8.4 Data Monitoring Committee

## 8.5 Adjudication Committee

## 9. Data analysis

### 9.1 Analysis sets

### 9.2 Subject demographics and other baseline characteristics

### 9.3 Intervention

### 9.4 Analysis of the primary variable(s)

### 9.5 Analysis of the secondary variable(s)

### 9.6 Analysis of exploratory variables

### 9.7 Interim analyses

### 9.8 Sample size calculation

## 10. Ethical considerations

### 10.1 Regulatory and ethical compliance

### 10.2 Informed consent procedures

### 10.3 Responsibilities of the investigator and IRB/IEC

### 10.4 Publication of study protocol and results

### 10.5 Quality Control and Quality Assurance

## 11. Protocol adherence

### 11.1 Protocol amendments

## Annexe 2

### Plan type d'une Brochure Investigateur

#### 1. Summary

#### 2. Introduction

#### 3. Physical, chemical and pharmaceutical properties

##### 3.1 Drug Substance – physical and chemical properties

##### 3.2 Drug Product – pharmaceutical properties

###### 3.2.1 Description and composition

###### 3.2.2 Storage condition

###### 3.2.3 Device/administration kit

###### 3.2.4 Hazards and precautions

#### 4. Non-clinical studies

##### 4.1 Pharmacology

###### 4.1.1 Primary pharmacodynamics

###### 4.1.2 Pharmacodynamic drug interactions

##### 4.2 Non-clinical pharmacokinetics and metabolism

###### 4.2.1 Bioanalytical methods

###### 4.2.2 Absorption

###### 4.2.3 Distribution

###### 4.2.4 Metabolism

###### 4.2.5 Excretion/elimination

###### 4.2.6 Drug-drug interactions

##### 4.3 Toxicology

- 4.3.1 Secondary pharmacology
- 4.3.2 Safety pharmacology
- 4.3.3 Single dose toxicity studies
- 4.3.4 Repeated dose toxicity studies
- 4.3.5 Genotoxicity/mutagenicity studies
- 4.3.6 Carcinogenicity studies
- 4.3.7 Reproductive toxicity studies
- 4.3.8 Juvenile toxicity studies
- 4.3.9 Other toxicity studies

#### 4.4 Overall assessment of non-clinical studies

### 5. Human studies

#### 5.1 Pharmacokinetics, metabolism and pharmacodynamics in humans

- 5.1.1 Biopharmaceutical properties
- 5.1.2 Absorption and distribution
- 5.1.3 Metabolism
- 5.1.4 Excretion/elimination
- 5.1.5 Drug-drug interactions
- 5.1.6 Pharmacokinetics in special patient populations
- 5.1.7 Pharmacodynamics
- 5.1.8 Immunogenicity
- 5.1.9 Exposure-response relationship

#### 5.2 Safety and efficacy in humans

- 5.2.1 Summaries of clinical trials

5.2.2 Investigator notifications

5.3 Post-marketing exposure

5.3.1 Exposure

5.3.2 Benefit risk profile

5.4 Publications

6. Reference Safety Information

7. Summary of the data and guidance for the investigator

7.1 Contraindications

7.2 Warnings and precautions

7.3 Interactions

7.3.1 Anticipated interactions resulting in concomitant use not being recommended

7.3.2 Observed interactions to be considered

7.4 Women of child-bearing potential, pregnancy and breast-feeding

7.5 Overdosage

8. References

## Annexe 3

### Plan type d'un Dossier du Médicament Expérimental (DME) [71]

#### Partie 1 - Données relatives à la qualité pharmaceutique, chimique et biologique

##### 3.2.S Substance active

###### 3.2.S.1 Informations générales

###### 3.2.S.1.1 Nomenclature

###### 3.2.S.1.2 Structure

###### 3.2.S.1.3 Propriétés générales

###### 3.2.S.2 Fabrication

###### 3.2.S.2.1 Fabricant(s)

###### 3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours

###### 3.2.S.2.3 Contrôles des matières

###### 3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires

###### 3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation de procédé

###### 3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication

###### 3.2.S.3 Caractérisation

###### 3.2.S.3.1 Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques

###### 3.2.S.3.2 Impuretés

###### 3.2.S.4 Contrôle de la substance active

###### 3.2.S.4.1 Spécifications

###### 3.2.S.4.2 Procédures analytiques

###### 3.2.S.4.3 Validation de procédures analytiques

###### 3.2.S.4.4 Analyses de lot(s)

3.2.S.4.5 Justification des spécifications

3.2.S.5 Etalons et substances/préparations de référence

3.2.S.6 Système de fermeture du conditionnement

3.2.S.7 Stabilité

3.2.P Produit fini

3.2.P.1 Description et composition du produit fini

3.2.P.2 Développement pharmaceutique

3.2.P.2.1 Constituants du produit fini

3.2.P.2.1.1 Substance active

3.2.P.2.1.2 Excipients

3.2.P.2.2 Formulation

3.2.P.2.2.1 Développement de la formulation

3.2.P.2.2.2 Surdosages

3.2.P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques

3.2.P.2.3 Description du développement du procédé de fabrication

3.2.P.2.4 Systèmes de fermeture du conditionnement

3.2.P.2.5 Attributs de la qualité microbiologique

3.2.P.2.6 Compatibilité

3.2.P.3 Fabrication

3.2.P.3.1 Fabricant(s)

3.2.P.3.2 Composition

3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations

3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires

3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation de procédé

3.2.P.4 Contrôle des excipients

3.2.P.4.1 Spécifications

3.2.P.4.2 Procédures analytiques

3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques

3.2.P.4.4 Justification des spécifications

3.2.P.4.5 Excipients d'origine animale ou humaine

3.2.P.4.6 Excipients nouveaux

3.2.P.5 Contrôle du produit fini

3.2.P.5.1 Spécifications

3.2.P.5.2 Procédures analytiques

3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques

3.2.P.5.4 Analyses de lots

3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés

3.2.P.5.6 Justification des spécifications

3.2.P.6 Etalons et substances/préparations de référence

3.2.P.7 Système de fermeture du conditionnement

3.2.P.8 Stabilité

3.2.A Annexes

3.2.A.1 Installations et équipements

3.2.A.2 Evaluation de la sécurité virale au regard des virus non conventionnels

3.2.A.3 Excipients nouveaux

Partie 2 - Données non cliniques

#### 4.2.1 Pharmacologie

4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire

4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire

4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité

4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques

#### 4.2.2 Pharmacocinétique

4.2.2.1 Méthodes analytiques et rapports de validation

4.2.2.2 Absorption

4.2.2.3 Distribution

4.2.2.4 Métabolisme

4.2.2.5 Excrétion

4.2.2.6 Interactions pharmacocinétiques

4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques

#### 4.2.3 Toxicité

4.2.3.1 Toxicité par administration unique

4.2.3.2 Toxicité par administration réitérée

4.2.3.3 Génotoxicité

4.2.3.4 Carcinogénicité, y compris des évaluations toxicocinétiques d'appui

4.2.3.5 Toxicité de la reproduction et du développement

4.2.3.6 Tolérance locale

4.2.3.7 Autres études de toxicité si disponibles

#### 4.2.4 Analyse critique des données non cliniques disponibles

### Partie 3 - Données cliniques

### 5.3.1 Rapport d'études biopharmaceutiques

#### 5.3.1.1 Rapport d'études de biodisponibilité

#### 5.3.1.2 Rapports d'études de biodisponibilité comparative et de bioéquivalence

#### 5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation in vitro-in vivo

#### 5.3.1.4 Rapports de méthodes bioanalytiques et analytiques

### 5.3.2 Rapports d'études pharmacocinétiques pertinentes utilisant des biomatériaux humains

#### 5.3.2.1 Rapports d'études sur la fixation aux protéines plasmatiques

#### 5.3.2.2 Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interactions

#### 5.3.2.3 Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains

### 5.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques

#### 5.3.3.1 Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance initiale chez des sujets sains

#### 5.3.3.2 Rapports d'études pharmacocinétiques et de tolérance chez des patients

#### 5.3.3.3 Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs intrinsèques

#### 5.3.3.4 Rapports d'études pharmacocinétiques de facteurs extrinsèques

#### 5.3.3.5 Rapports d'études pharmacocinétiques de population

### 5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie

5.3.4.1 Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des sujets sains

5.3.4.2 Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/pharmacodynamie chez des patients

### 5.3.5 Rapports d'études d'efficacité et de sécurité

#### 5.3.5.1 Rapports d'études cliniques comparatives pertinentes pour l'indication revendiquée

#### 5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non comparatives

5.3.5.3 Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude, y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais

5.3.5.4 Autres rapports d'études

5.3.6 Rapports sur l'expérience après mise sur le marché

5.3.7 Références dans la littérature scientifique

Partie 4 – Analyse critique

## Annexe 4

### Contenu de la Brochure Investigateur (ICH) [34]

Confidentiality Statement (optional)

Signature Page (optional)

1 Table of Contents

2 Summary

3 Introduction

4 Physical, Chemical, and Pharmaceutical Properties and Formulation

5 Nonclinical Studies

5.1 Nonclinical Pharmacology

5.2 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Animals

5.3 Toxicology

6 Effects in Humans

6.1 Pharmacokinetics and Product Metabolism in Humans

6.2 Safety and Efficacy

6.3 Marketing Experience

7 Summary of Data and Guidance for the Investigator

NB: References on 1. Publications 2. Reports These references should be found at the end of each chapter Appendices (if any)

## Annexe 5

### Contenu de la Brochure Investigateur (ISO) [40]

#### B.1 General

##### B.1.1 Introduction

If the required information of the IB is provided in other documentation (e.g. the CIP or instructions for use), such documents shall be referenced in the IB and shall be made available upon request.

The content of the IB shall contain, as a minimum, all topics listed in this annex.

##### B.1.2 Identification of the IB

- a) Name of the investigational device.
- b) Document reference number, if any.
- c) Version or date of the IB.
- d) Confidentiality statement, if appropriate.
- e) Summary of the revision history in the case of amendments, if appropriate.
- f) A version/issue number and reference number, if any, with the page number and the total number of pages on each page of the IB.

##### B.1.3 Sponsor/manufacturer

Name and address of the sponsor or manufacturer of the investigational device.

#### B.2 Investigational device information

- a) Summary of the literature and evaluation supporting the rationale for the design and intended use of the investigational device.
- b) Statement concerning the regulatory classification of the investigational device, if relevant.
- c) General description of the investigational device and its components including materials used.
- d) Summary of relevant manufacturing processes and related validation processes.

e) Description of the mechanism of action of the investigational device, along with supporting scientific literature.

f) Manufacturer's instructions for installation and use of the investigational device, including any necessary storage and handling requirements, preparation for use and any intended re-use (e.g. sterilization), any pre-use safety or performance checks and any precautions to be taken after use (e.g. disposal), if relevant.

g) Description of the intended clinical performance.

### B.3 Preclinical testing

Summary of the preclinical testing that has been performed on the investigational device, together with an evaluation of the results of such testing justifying its use in human subjects.

The summary shall include or, where applicable, refer to the results of

a) design calculations,

b) in vitro tests,

c) mechanical and electrical tests,

d) reliability tests,

e) validation of software relating to the function of the device,

f) any performance tests,

g) ex vivo tests, and

h) an evaluation of biological safety.

### B.4 Existing clinical data

a) Summary of relevant previous clinical experience with the investigational device and with medical devices that have similar characteristics, including such characteristics that relate to other indications for use of the investigational device.

b) Analysis of adverse device effects and any history of modification or recall.

### B.5 Risk management

- a) Summary of the risk analysis, including identification of residual risks.
- b) Result of the risk assessment.
- c) Anticipated risks, contra-indications, warnings, etc. for the investigational device.

#### B.6 Regulatory and other references

- a) List of International Standards, if any, complied with in full or in part.
- b) Statement of conformity with national regulations, where appropriate.
- c) List of references, if relevant.

## Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

## **Cadre juridique et aspects pratiques de l'investigation clinique d'un système connecté pour l'administration d'un médicament**

Dans la vie de tous les jours comme dans le monde de la santé, de plus en plus d'objets connectés font leur apparition. Le système connecté décrit dans cette thèse est constitué d'un dispositif médical relié à une application mobile et servant à l'administration d'un médicament. Afin de réaliser une investigation clinique qui permettra de démontrer l'efficacité de ce système pour l'amélioration de l'observance des patients, il faudra prendre en compte la réglementation qui s'applique à chacun des éléments du système: la directive sur les essais cliniques de médicaments et le règlement bientôt applicable, la directive sur les dispositifs médicaux et le règlement publié récemment, mais aussi les bonnes pratiques cliniques, le règlement récent sur la protection des données. Quelques aspects pratiques liés à ces obligations réglementaires sont détaillés comme par exemple, la documentation à fournir ou les questions à se poser quant au design de l'étude clinique.

## **Regulatory framework and practical aspects of the clinical investigation of a connected system used to administer a medicinal product**

In our daily life as well as in the healthcare environment, more and more so-called connected objects are put on the market. A medical device used to administer a medicinal product and linked to a mobile application form the connected system described in this thesis. To demonstrate that using the system improves the adherence of the patients to their treatment, a clinical investigation is planned to be conducted. The regulatory framework corresponding to each piece of the connected system needs to be taken into account: the directive on clinical trials and the regulation soon to be applicable, the directive on medical devices and the regulation just published, and also the good clinical practice, the regulation on data protection. Some more practical aspects are also described such as the documents to provide or the points to consider when designing the clinical study.

**DISCIPLINE** Pharmacie

**MOTS-CLES** Application mobile, dispositif médical, essai clinique, réglementaire

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE**

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux

UFR des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX CEDEX