

Procédure pilote COMBINE phase I :

Recommandations nationales relatives à la procédure pilote COMBINE

Date	Version
	V1.

La France participe à la procédure pilote COMBINE « all in One » mise en place par le Groupe de travail européen COMBINE.

Cette procédure est relative aux études combinées entendues comme des recherches qui comportent une partie portant sur un médicament et une partie portant sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV).

La recherche s'envisage comme une seule recherche mais il est nécessaire de donner des informations sur les deux versants de l'étude, c'est-à-dire conformément à la fois au Règlement 2014/536¹ relatif aux essais cliniques de médicament (REC) et au Règlement 2017/746² relatif aux DIV (RDIV). Il est donc possible de déposer un dossier de demande d'autorisation d'une étude combinée en France conformément à cette procédure.

En concertation, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le Ministère de la Santé ont acté que la France pourra, dans un premier temps, évaluer ces dossiers seulement en tant que « Etat membre concerné » (EMC) [en anglais « Member State Concerned » (MSC)]. Il ne sera donc pas possible de solliciter la France pour devenir « Etat membre rapporteur » (EMR) [en anglais « Reporting Member State » (RMS)] pour les premiers dossiers déposés dans le cadre de la procédure pilote.

Cette solution est temporaire, à court terme la France pourra être sollicitée pour devenir RMS.

L'ensemble des documents relatifs à cette procédure pilote sont consultables sur la page [Combine studies](#) du site internet de la Commission européenne.

¹ Règlement (UE) n° 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 ;

² Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission.

Recommandations relatives au dépôt de la demande initiale (J0)

Le promoteur doit constituer un dossier comportant deux parties :

- une portant sur l'essai clinique de médicament conformément au REC,
- une portant sur l'étude des performances du DIV conformément au RDIV.

L'ensemble des documents (qu'ils traitent de la partie médicament ou de la partie DIV doit être **déposé en même temps sur le Système d'information sur les essais cliniques de médicaments (CTIS)** et les communications entre les évaluateurs (ANSM/Comité de protection des personnes - CPP-) et le promoteur s'effectuent par ce seul canal pour l'ensemble de la demande d'autorisation. L'ensemble du dossier ainsi déposé est évalué dans les délais prévus dans le cadre de la procédure pilote.

Afin de simplifier l'évaluation et de clarifier l'information délivrée au participant, il est demandé de ne déposer sur le CTIS **qu'une seule lettre d'information et de consentement** regroupant les informations relatives à la partie liée au médicament et à la partie liée au DIV de la recherche clinique. A ce titre, vous êtes invités à vous référer au document « [Outil d'aide à la rédaction d'un document d'information RIPH](#) » disponible sur la page internet de la [CNRIPH](#), notamment en ce qui concerne la volumétrie de ces lettres d'information.

Le dépôt des documents relatifs à la partie « essai clinique »

L'ensemble des documents relatifs à la partie portant sur le médicament de la recherche doit être déposé conformément au REC.

Les recommandations disponibles sur la page internet de la [Commission européenne](#), de [l'ANSM](#) et de la [CNRIPH](#) s'appliquent.

Le dépôt des documents relatifs à la partie « étude des performances »

L'ensemble des documents relatifs à la partie portant sur le DIV doit être déposé sur le CTIS conformément aux dispositions du RDIV relatives aux études des performances.

Les recommandations disponibles sur la page internet de la [Commission européenne](#), de [l'ANSM](#) et de la [CNRIPH](#) s'appliquent.

Dans le cadre de la procédure pilote COMBINE et afin de simplifier le dépôt de la demande initiale, des adaptations ont été prévues concernant les exigences nationales applicables à la demande d'autorisation de la partie portant sur les DIV.

Ces adaptations sont reprises ci-dessous et peuvent être mises en place par le promoteur au moment de la demande

Exigences nationales	Adaptations possibles dans le cadre du dépôt des dossiers de demande initiales d'une étude combinée
La liste des investigateurs, la preuve d'aptitude des investigateurs cliniques et d'aptitude des sites d'études et de l'équipe d'étude	Dans la mesure où les informations sont identiques à celles enregistrées dans le CTIS, il n'est pas nécessaire de transmettre cette liste dans le cadre de la partie portant sur le DIV. Toutefois, une deuxième liste devra être déposée pour la seule partie de la recherche liée au DIV si un investigateur et/ou un site n'est impliqué que dans le cadre de la partie liée au DIV. Ces informations devront être clairement identifiables au moment de la demande initiale.
L'autorisation de lieu	Dans la mesure où les informations sont identiques à celles enregistrées sur le CTIS dans le cadre de la demande portant sur le médicament, il n'est pas nécessaire de transmettre ces autorisations dans le cadre de la demande portant sur le DIV. Toutefois, si la partie liée à la partie DIV de l'étude est réalisée dans un autre lieu que la partie liée au médicament, il convient de déposer l'autorisation de lieu liée à cette partie dans le cadre dédié au sein du CTIS. Cette information devra être clairement identifiable au moment de la demande initiale
L'attestation d'importation de médicament utilisés pour les besoins de la partie liée au DIV	Pas nécessaire
Copie de l'autorisation délivrée par le tiers au promoteur de communiquer les données relatives au DMDIV concerné et d'utiliser la BI	Pas nécessaire
Si applicable, l'avis d'un groupe d'experts indépendant du promoteur	Pas nécessaire dans le cadre de la phase I de la procédure pilote. Un seul document peut être fourni pour la partie liée au médicament et pour la partie liée au DIV. Il faudra que cette information soit précisée.
Résumé du plan de l'étude de performance en Français	Obligatoire

Le dépôt d'une demande d'autorisation d'étude de performance (Jour 69)

Conformément aux recommandations européennes relatives à la procédure pilote COMBINE Phase I, une demande nationale doit être effectuée à J69 pour la seule partie liée au DIV.

Dans le cadre du dépôt de cette demande, le promoteur doit déposer un dossier de demande d'autorisation d'une étude des performances conformément aux règles applicables encadrant la procédure de dépôt de ces dossiers.

En ce sens, le promoteur doit déposer cette demande auprès de l'ANSM et du CPP de manière habituelle de sorte que :

Le promoteur dépose sa demande d'autorisation de l'étude de performance auprès de l'ANSM à l'adresse mail suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr. **Cette demande doit préciser :**

- **que le dossier est déposé dans le cadre de la procédure pilote COMBINE et**
- **le numéro d'enregistrement UE du dossier de l'essai déposé sur le CTIS.**

Le promoteur dépose sa demande d'autorisation de l'étude des performances auprès du CPP au moyen du [SIRIPH2G](#). **Cette demande doit préciser :**

- **que le dossier est déposé dans le cadre de la procédure pilote COMBINE et**
- **le numéro d'enregistrement UE du dossier de l'essai déposé sur le CTIS.**

Le promoteur doit laisser son dossier en mode « brouillon » sur le SI RIPH2G et contacter la DGS à l'adresse suivante DGS-plateforme-RIPH@sante.gouv.fr afin qu'elle procède à l'attribution de la demande au CPP en charge de l'évaluation de l'étude combinée.

- **Aucune information nouvelle ne peut être déposée dans le cadre de la soumission de la demande nationale déposée à J69.**

RECEVABILITE DES DOSSIERS

Les directions concernées de l'ANSM évaluent la recevabilité des deux composantes du dossier de la recherche mixte de manière synchrone.

Ainsi, lors de l'étape d'évaluation de la demande, la DMDIV transmettra au promoteur le « courrier intermédiaire » de questions relatives à la partie DM ou DIV le même jour que la direction de l'ANSM en charge du dossier médicament transmet sur le CTIS les considérations, « Request For Information » (RFI) pour la partie médicament. De la même façon, le courrier de validation ou de non-validation pour la partie DM/DIV sera envoyé en même temps que la partie médicament sera déclarée recevable ou non recevable sur le CTIS.

AVIS ET AUTORISATION DES DOSSIERS

Les avis déposés par les CPP sur le CTIS et le SIRIPH2G doivent être identiques. En effet, bien que la recherche soit composée d'une partie médicament et d'une partie DM ou DIV, il s'agit d'un seul et même projet de recherche qui doit donc être évalué comme tel et faire l'objet d'un avis et d'une autorisation unique. Dans la mesure du possible, le CPP concerné s'efforce de traiter ce dossier simultanément. Ainsi, lorsque le CPP émet une demande d'information sur l'une des parties du dossier, il doit également le faire sur l'autre partie du dossier.

Lorsque le promoteur répond à ces demandes d'information et qu'il modifie des documents, il doit le faire également sur les deux parties. Enfin, un seul et même avis du CPP doit être rendu mais déposé sur le CTIS et sur le SI RIPH2G.

Concernant les autorisations transmises par l'ANSM, l'autorisation du dossier médicament sera déposée *via* le CTIS et l'autorisation du dossier DM ou DIV sera transmise, le même jour, *via* un courrier « recherche mixte ». Ces autorisations seront signées par les deux directions pilotes de chaque dossier.

Par ailleurs, lorsque le promoteur soumet une demande de modification substantielle (MS), il doit la soumettre sur le CTIS et sur le SI RIPH2G. Attention, lorsque la MS ne concerne que des aspects portant sur le DM/DIV sans impact sur les documents propres à la partie médicament, alors la MS n'est pas à soumettre sur le CTIS : les documents modifiés seront à mettre à jour sur le CTIS après que la MS « DM/DIV » ait été autorisée (la soumission du dossier de demande de MS devant alors se faire à l'adresse mail EC.DM-COS@ansm.sante.fr).