

Bonnes pratiques relatives au dépôt et à l'évaluation d'une recherche mixte

| Version du document | Date |
|---------------------|------------|
| V1 | 17/07/2025 |

Ce document fournit à l'attention des promoteurs des recommandations nationales pour la bonne gestion des dossiers de demande d'autorisation d'une « recherche mixte », afin d'harmoniser et de simplifier les procédures de dépôt des demandes de recherche.

En l'absence de recommandations européennes, ces recommandations nationales tendent à s'appliquer.

Ces recommandations s'appliquent indépendamment de la procédure pilote COMBINE « All in one » mise en place au niveau européen (cf. bonnes pratiques relatives au dépôt et à l'évaluation d'un essai combiné »).

Qu'est-ce qu'une recherche mixte ?

On entend par recherche mixte, une recherche au cours de laquelle sont étudiés à la fois :

- un médicament et,
- un dispositif médical (DM) ou un dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV).

Sont des recherches mixtes :

- **Les recherches mixtes médicament et DM** : Si un seul et même protocole de recherche prévoit d'évaluer :
 - un ou plusieurs DM tels que définis à l'article 2 du Règlement 2017/745 (RDM)¹ et qu'au moins l'un de ces DM n'est pas marqué CE ou est utilisé dans une destination différente de celle de son marquage et,
 - un médicament expérimental (ou plusieurs),alors c'est une recherche mixte.

C'est-à-dire composée :

- D'une Investigation Clinique (IC) pour chaque DM concerné devant faire l'objet de demandes soumises conformément au chapitre VI du RDM et selon les modalités décrites dans l'Avis aux promoteurs publié sur le [site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(ANSM\) pour la partie de l'essai mixte portant sur le DM](#),
 - Et d'un essai clinique de médicament (EC) devant faire l'objet d'une demande soumise conformément au règlement 536/2014 (REC)² sur le Système d'information sur les essais cliniques de médicaments (CTIS).
- **Les recherches mixtes médicament et DIV** : Si un seul et même protocole de recherche prévoit d'évaluer :
 - un ou plusieurs DIV tels que définis à l'article 2 du Règlement 2017/746³ (RDIV) et qu'au moins l'un de ces DIV n'est pas marqué CE ou qu'il est utilisé dans une destination différente de celle de son marquage et,
 - un médicament expérimental (ou plusieurs),alors c'est une recherche mixte.

¹ 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) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE ;

² 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 ;

³ 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.

C'est-à-dire composée :

- D'une étude des Performances (EP) pour chaque DI concerné devant faire l'objet de demandes soumises conformément au chapitre VI du RDIV et selon les modalités décrites dans l'Avis aux promoteurs publié sur le [site internet de l'ANSM](#).
- D'un EC devant faire l'objet d'une demande soumise conformément au REC sur le CTIS.

Nota bene : Concernant les DIV, le guide MDCG 2022-10 intitulé « Q&A on the interface between Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR) » précise que les DIV utilisés au cours des recherches mixtes ne sont pas nécessairement des tests compagnons tels que définis au point 7 de l'article 2 du RDIV. Il rappelle aussi qu'un produit répondant à la définition d'un DIV, mentionnée au point 2 de l'article 2 du RDIV, utilisé dans un EC de médicament doit être conforme au RDIV. Cela implique soit que le DIV porte le marquage CE pour l'usage prévu dans l'EC de médicament, soit qu'il s'agit d'un DIV répondant aux exigences de l'article 5.5 du RDIV (à savoir dispositif fabriqué et utilisé exclusivement dans les établissements de santé établis dans l'Union Européenne, dits « test in-house »), soit qu'il s'agit d'un DIV faisant l'objet d'une EP menée en parallèle de l'EC conformément au RDIV. Les « tests in-house » et les DIV utilisés dans une EP ne sont pas tenus de porter le marquage CE.

Ne sont pas des recherches mixtes :

- Les recherches comportant un médicament et prévoyant l'utilisation d'un ou plusieurs DM conformément à leurs destinations prévues dans leur marquage CE et pour lesquelles il n'y a aucun objectif pour le DM, que le DM n'a aucun impact sur l'orientation des soins/la prise en charge des patients, et que les données de cette recherche ne seront pas utilisées pour le dossier d'obtention du marquage CE du DM (plus précisément dossier de validation de la conception). Les recommandations décrites ci-dessous ne s'appliquent pas pour ces recherches. Il s'agit dans ce cas d'un essai clinique médicamenteux au cours duquel un DM est utilisé.
- Les recherches prévoyant l'utilisation d'un ou plusieurs DIV conformément à leurs destinations prévues dans leur marquage CE et pour lesquelles il n'y a aucun objectif pour le DM, que le DM n'a aucun impact sur l'orientation des soins/la prise en charge des patients, et que les données de cette recherche ne seront pas utilisées pour le dossier d'obtention du marquage CE du DM. Les recommandations décrites ci-dessous ne s'appliquent pas pour ces recherches. Dans le cas où le DIV est marqué CE, utilisé dans l'EC de médicament dans les mêmes conditions que celles de son marquage CE, ou qu'il correspond à un « test in-house » (Article 5.5 du RDIV), il s'agit d'un essai clinique de médicament au cours duquel un DIV est utilisé.

Attention : les promoteurs peuvent aussi déposer leurs recherches mixtes dans le cadre de la procédure pilote européenne COMBINE. On parle pour ces recherches d'« essai combiné » et non de « recherche mixte ». Les recommandations décrites ci-dessous ne s'appliquent pas pour ces recherches.

Remarque : Si le promoteur n'est pas sûr de la qualification réglementaire de sa recherche, il peut solliciter l'avis de l'ANSM en amont de la soumission de sa demande (via le guichet innovation et orientation de l'ANSM (GIO) accessible sur la page internet du site de l'ANSM suivante : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/guichet-innovation-et-orientation-gio>)

Recommandations relatives à la procédure de dépôt d'une recherche mixte

En l'absence de recommandations européennes, une recherche mixte est considérée, en France, comme étant un seul et même dossier. Cela signifie que la partie relevant du médicament et la partie relevant du DM ou DIV doivent être soumises et évaluées en même temps.

Le promoteur doit déposer le même jour et en premier lieu sur le CTIS la partie du projet de recherche portant sur le médicament (la notion de recherche mixte est alors impérativement mentionnée dans la « cover letter »), puis la partie du dossier portant sur le DM ou le DIV est déposée sur le SIRIPH2G sous forme d'une demande d'autorisation d'IC ou d'EP comme suit :

- Lorsqu'il s'agit d'un essai mixte impliquant un DIV, le promoteur doit déposer la partie relevant du DIV sous forme d'une demande d'EP sur le SIRIPH 2G en précisant le numéro du dossier médicament (N°EUCT dans le CTIS) auquel l'EP doit être rattachée, afin que ce dossier soit attribué au même Comité de protection des personnes (CPP) que le dossier EC médicament.
- Lorsque qu'il s'agit d'un essai mixte impliquant un DM, le promoteur doit déposer la partie relevant du DM sous forme d'une demande d'IC dans le SIRIPH 2G et le laisser au statut « brouillon ». Il doit transmettre le numéro du dossier attribué à l'IC par le SIRIPH 2G à dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr afin que la DGS attribue le dossier d'IC au CPP qui a reçu le dossier médicament.
- Dans les 2 cas, le promoteur doit déposer **le même jour** la partie de son dossier relevant du DM (soit l'IC) DMDIV (soit l'EP) auprès de l'ANSM à l'adresse mail suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

Attention, pour les études mixtes avec un dossier IC pour un DM, nous invitons les promoteurs à contacter dgs-plateforme-riph@sante.gouv.fr pour que nous puissions demander au CPP désigné pour la partie DM de faire une demande de réaffectation et que nous puissions attribuer la partie DM au CPP traitant la partie portant sur le médicament.

Recommandations relatives à l'évaluation d'une recherche mixte

Attention, le calendrier d'instruction de la demande d'une recherche mixte suivie par l'ANSM et les CPP sera le même pour les deux parties du dossier. Ce sont les délais fixés par le REC qui s'appliquent pour l'ensemble du dossier.

Ainsi, les délais mis en place par le RDM ou RDIV ne seront pas applicables sauf dans le cadre de la recevabilité en cas de demande de délais supplémentaires par le promoteur. En ce sens, la direction des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) de l'ANSM en charge de l'évaluation du dossier DM ou DIV n'aura pas la possibilité d'ajouter les jours supplémentaires prévus pour l'instruction des dossiers dans le RDM et le RDIV.

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 pour conserver un seul et même dossier.