

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 07 octobre 2024.

Par Mme SCREPEL Augustine.

**Études « combinées » impliquant un médicament et un dispositif
médical : quelle articulation entre les règlements (EU) n°536/2014 et (EU)
n°2017/745 ?**

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Éric, Professeur, Université de Lille, Faculté des sciences pharmaceutiques, département Droit et Économie pharmaceutique

Directeur de thèse : MAKONNEN Amélie, Docteur en Pharmacie, Spécialiste Affaires Réglementaires, Bayer.

Assesseur : BARRE Guillemette, Docteur en Pharmacie, Spécialiste Affaires Réglementaires, Bayer.

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources humaines	Bertrand DÉCAUDIN
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85
----	---------	--------	------------------	----

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Sergheraert,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité. Je garde de très bons souvenirs de cette année de master AREIPS (2016/2017).

A Amélie,

Un grand merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Ton expertise, ta pédagogie et ta bienveillance ont été essentielles à l'aboutissement de ce travail.

A Guillemette,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. J'en profite également pour te remercier pour tous les moments partagés chez Bayer ou ailleurs.

A ma famille et mes amis,

Je vous remercie pour votre soutien sans faille durant les bons et les difficiles moments de ces six (+1) années d'études. Merci également d'avoir arrêté de me demander quand est-ce que je passerai ma thèse.

A tous mes amis, merci pour tous les moments partagés que ce soit avant, pendant ou après ces années d'études.

Et un merci tout particulier à **Etienne, Timothée et Martin**. Merci pour votre amour et votre joie de vivre au quotidien.

Table des matières

INTRODUCTION	15
I. DEFINITIONS ET CONTEXTE	16
A. MEDICAMENT ET ESSAI CLINIQUE	16
1. MEDICAMENT	16
2. ÉTUDE CLINIQUE	17
3. ESSAI CLINIQUE	17
B. DISPOSITIF MEDICAL ET INVESTIGATION CLINIQUE	19
1. DISPOSITIF MEDICAL	19
2. INVESTIGATION CLINIQUE	20
C. DISPOSITIF MEDICAL DE DIAGNOSTIC <i>IN VITRO</i> (DMDIV) ET ETUDE DES PERFORMANCES	21
1. DISPOSITIF MEDICAL DE DIAGNOSTIC IN VITRO (DMDIV)	21
2. ÉTUDE DES PERFORMANCES	21
D. ÉTUDES « COMBINEES »	22
E. ATTRACTIVITE DE L'EUROPE EN MATIERE DE RECHERCHE CLINIQUE	23
II. ÉTAT DES LIEUX DES DIFFERENTES REGLEMENTATIONS EN VIGUEUR	25
A. MEDICAMENT ET LE REGLEMENT (UE) N°536/2014	25
1. CONTEXTE	25
2. CONSTITUTION ET SOUMISSION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (AEC)	26
3. ÉVALUATION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AEC	29
B. DISPOSITIF MEDICAL ET LE REGLEMENT (UE) N°2017/745	29
1. CONTEXTE	29
2. ARTICLE 62 - EXIGENCES GENERALES RELATIVES AUX INVESTIGATIONS CLINIQUES CONDUITES POUR ETABLIR LA CONFORMITE DES DISPOSITIFS (3)	32
3. ARTICLE 74.1. - INVESTIGATIONS CLINIQUES CONCERNANT LES DISPOSITIFS PORTANT LE MARQUAGE CE	32
4. ARTICLE 82 - EXIGENCES RELATIVES A D'AUTRES INVESTIGATIONS CLINIQUES	32
5. VOIE REGLEMENTAIRE POUR UNE INVESTIGATION CLINIQUE DE DISPOSITIF MEDICAL	33
6. DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'INVESTIGATION CLINIQUE	35
7. PROCEDURE D'EVALUATION DE LA DEMANDE D'INVESTIGATION CLINIQUE	43

III. <u>ÉTUDES « COMBINÉES » IMPLIQUANT UN MÉDICAMENT ET UN DISPOSITIF MÉDICAL : QUELLE ARTICULATION ENTRE LES RÉGLEMENTS (UE) N°536/2014 ET (UE) N°2017/745 ?</u>	45
A. PROBLÉMATIQUE	45
B. CAS DE LA FRANCE	51
C. CAS DU DANEMARK	55
D. PERSPECTIVE RÉGLEMENTAIRE : PROJET COMBINÉ	57
IV. <u>CONCLUSION</u>	66
<u>REFERENCES</u>	68
<u>ANNEXES</u>	72

Liste des abréviations

ACT EU : *Accelerating Clinical Trials* in the EU
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
CTR : *Clinical Trial Regulation* (= REC : Règlement Essais Cliniques)
CTCG : *Clinical Trial Coordination Group*
CPP : Comité de Protection des personnes
CTIS : *Clinical Trial Information System*
DKMA : *Danish Medicines Agency*
DM : Dispositif Médical
DME : Dossier du Médicament Expérimental
DGS : Direction Générale de la Santé
DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
DSMB : *Data and Safety Monitoring Boards*
EM : État Membre
EMC : État Membre Concerné
EMR : État Membre Rapporteur
EMA : Agence Européenne du Médicament
EP : Études des Performances
EUDAMED : *European Database on Medical Devices*
MDR : *Medical Device Regulation*
IC : Investigation Clinique
IFU : *Instructions For Use* (Instructions d'utilisation)
IVDR : *In Vitro Diagnostic Regulation*
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
MREC : *Danish Medical Research Ethics Committee*
UE : Union Européenne
RGPD : Règlement Général de Protection des Données
SNC : Système Nerveux Central
SAWP : Scientific Advice Working Party

Table des illustrations

Tableau 1: Catégories d'investigations cliniques	35
Tableau 2 : Liste des documents nécessaires lors d'une demande d'autorisation d'investigation clinique	42
Tableau 3 : Dépôt et délai d'évaluation en France d'un dossier d'investigation clinique	44
Tableau 4 : Classification des problématiques	60
Tableau 5 : Description des catégories des problématiques	60
Figure 1: Les différentes phases des essais cliniques	18
Figure 2 : Délais médians d'autorisation et de mise en place d'un essai clinique en France	24
Figure 3 : Investigation clinique des dispositifs médicaux - voie réglementaire	34
Figure 4 : Calendrier de la procédure de coordination nationale (Danemark)	57
Figure 5 : Nombre moyen de demandes relatives à des études « combinées » par an et par État Membre.	63

Introduction

Les essais cliniques jouent un rôle essentiel dans l'innovation médicale et apportent une première voie d'accès à de nouveaux traitements innovants. Les patients atteints de pathologies graves comme le cancer (42% des essais initiés en France), les maladies auto-immunes (18%) ou encore les maladies du système nerveux central (SNC) (13%) sont notamment concernés (1).

Depuis quelques années, la réglementation encadrant la recherche clinique a évolué au sein de l'Union Européenne (UE) : les différentes directives européennes et leurs transpositions nationales ont été progressivement abrogées et remplacées par trois nouveaux règlements applicables dans tous les États Membres de l'UE.

Ainsi :

- Le **règlement (UE) n°536/2014** du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (REC), est entré en application le 31 janvier 2022. Il a abrogé la directive 2001/20/CE (2).
- Le **règlement (UE) n°2017/745** du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux (DM), encadrant les investigations cliniques, est entré en application le 26 mai 2021. Il a notamment abrogé la Directive 93/42/CEE sur les dispositifs médicaux et la Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (3).
- Le **règlement (UE) n°2017/746** du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), encadrant les études des performances, est entré en application le 26 mai 2022. Il a notamment abrogé la directive 98/79/CE relative aux DMDIV (4).

Ces 3 règlements partagent des objectifs communs. Ils visent à renforcer la sécurité des patients, à harmoniser la réglementation avec une application commune au sein des États Membres et à améliorer la transparence et l'accès à l'information (2-4).

Néanmoins, ce cadre est également source de complexité car il implique de naviguer simultanément entre différents règlements lorsque des études « combinées » impliquant un médicament et un DM ou un DMDIV sont à mettre en place. Ces études sont en pratique rencontrées dans le développement de certains traitements innovants.

Ainsi, l'articulation entre ces règlements pose actuellement des défis majeurs aux différents acteurs (Laboratoires/Promoteurs, Autorités de Santé) impliqués dans la

recherche clinique en Europe. Cela pourrait entraîner des retards dans le démarrage de ces recherches, et à terme avoir un impact sur l'innovation, l'attractivité de la région pour la recherche clinique, ainsi que sur la disponibilité de nouveaux traitements pour les patients européens.

Ce travail a pour objectif de faire un état des lieux des différentes réglementations en vigueur, afin de mettre en évidence leur influence sur la mise en place des études « combinées ». Nous nous concentrerons sur l'articulation entre les règlements (UE) n°536/2014 et (UE) n°2017/745, et en particulier dans le cas d'études impliquant un médicament expérimental et un dispositif médical. Nous présenterons plusieurs initiatives nationales et européennes mises en place pour répondre à ces défis et les perspectives réglementaires, visant à préserver l'attractivité de l'Europe, vis-à-vis d'autres grandes régions.

I. Définitions et contexte

A. Médicament et essai clinique

1. MÉDICAMENT

Au niveau européen, selon l'article 1 de la directive 2001/83/CE, un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament » (5).

En France, l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique définit le médicament à usage humain comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments,

mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments » (6).

2. ÉTUDE CLINIQUE

L'article 2 du règlement (UE) n°536/2014 définit une « étude clinique » comme toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- À mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
- À identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ; ou
- À étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments ;

dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments (2).

3. ESSAI CLINIQUE

L'article 2 du règlement (UE) n°536/2014 définit un « essai clinique » comme une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes :

- L'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État Membre concerné ;
- La décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ; ou
- Outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants (2).

L'article 3 du règlement (UE) n°536/2014 prévoit qu'un essai clinique ne peut être conduit que :

- Si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment tout autre intérêt ; et
- S'il a pour but de produire des données fiables et robustes (2).

Il existe 4 phases, distinctes les unes des autres et successives, afin d'évaluer cliniquement la sécurité et l'efficacité d'un nouveau médicament. Chaque phase donne lieu à un essai différent.

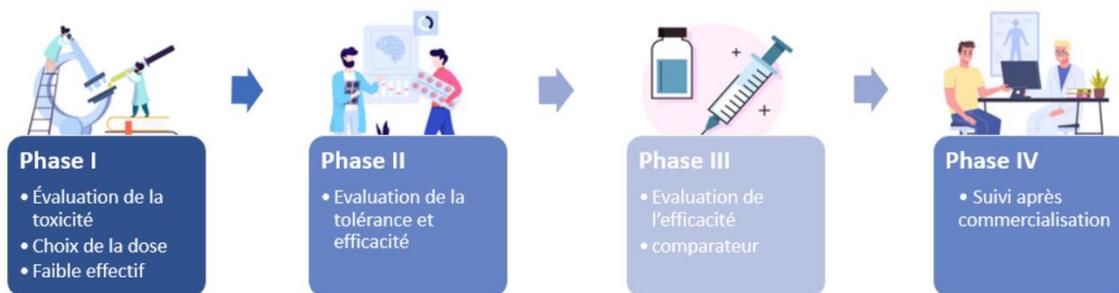


Figure 1: Les différentes phases des essais cliniques (7).

a) **Les essais de phase I** : ces essais correspondent généralement à la première administration d'un médicament expérimental à l'homme, incluant un petit nombre de malades (10 à 40). Ces essais visent principalement à étudier la tolérance du médicament et à définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les essais suivants. Un essai de phase I dure habituellement entre 1 et 2 ans.

Ainsi la dose maximale tolérée, le profil de toxicité et l'activité pharmacologique du médicament seul ou parfois en association avec un autre médicament, sont déterminés à la fin de l'essai. L'essai se déroule en général en deux temps : tout d'abord, une phase d'escalade de dose avec la participation d'un nombre limité de malades par palier de dose (classiquement de 3 à 6 malades), ensuite une phase d'extension au cours de laquelle plusieurs dizaines, voire une centaine de malades (pour les essais de phases I/II, au cours de la partie de phase II de l'essai) sont inclus pour confirmer l'activité clinique et tolérance préliminaires (8).

b) **Les essais de phase II** : ces essais ont pour objectif de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament expérimental à la dose recommandée à l'issue de la phase I, incluant un nombre limité de malades (40 à 80 en moyenne). Certains essais de phase II comparent 2 traitements. Un essai de phase II dure généralement entre 2 et 3 ans, en fonction de la pathologie et du nombre de malades (8).

- c) **Les essais de phase III** : ce sont des essais comparatifs destinés à comparer le médicament expérimental à un traitement standard afin de déterminer son efficacité. Ces essais incluent plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de malades, et peuvent durer 4 à 5 ans, en fonction de la pathologie et de l'effet attendu. Les données de ces essais « pivots » sont généralement soumises aux Autorités de Santé, dans le cadre des dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament (8).
- d) **Les essais post AMM (phase IV)** : après leur commercialisation, ces essais permettent de suivre l'utilisation du médicament à long terme, dans des conditions réelles d'utilisation, dans le cadre de la surveillance post-AMM, afin d'identifier tout effet secondaire rare, grave et/ou inattendu lié à son administration (8).

B. Dispositif médical et investigation clinique

1. DISPOSITIF MEDICAL

L'article 2 du règlement (UE) n°2017/745 définit un « dispositif médical » 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 (3).

Classification des dispositifs médicaux :

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction du niveau de risque lié à leur utilisation (durée d'utilisation, partie du corps exposée, à l'intérieur ou à l'extérieur du corps) et des risques potentiels liés à leur utilisation pour la santé publique (9). Chaque classe est soumise à des exigences réglementaires spécifiques en termes de conception, de fabrication et de contrôle qualité (45).

Afin de déterminer la classe de son dispositif médical, le fabricant doit suivre les règles de classification établies à l'annexe VIII du règlement (UE) 2017/745 (3).

Les classes des dispositifs médicaux sont les suivantes :

- Les dispositifs de **classe I**, qui présentent le plus faible niveau de risque : tels que les compresses, les lunettes...
- Les dispositifs de **classe IIa**, qui présentent un risque potentiel modéré/mesuré : tels que les lentilles de contact, les appareils d'échographie...
- Les dispositifs de **classe IIb**, qui présentent un risque potentiel élevé/important : tels que les produits de désinfection pour lentilles, pompes à perfusion...
- Les dispositifs de **classe III**, qui constituent la classe de risque la plus élevée : tels que les prothèses de hanche, les stents...(9)

2. INVESTIGATION CLINIQUE

L'article 2 du règlement (UE) n°2017/745 définit une « investigation clinique » comme toute investigation systématique impliquant un ou plusieurs participants humains destinée à évaluer la sécurité ou les performances d'un dispositif (3).

Il existe plusieurs catégories d'investigations cliniques, auxquelles correspondent des procédures d'évaluation spécifiques, en fonction notamment de (10) :

- La finalité de l'investigation clinique,
- La classe du dispositif à évaluer,
- Son caractère invasif,
- La présence ou non d'un marquage CE.

Celles-ci seront détaillées dans la section suivante II.B.5) *Voie Réglementaire Pour Une Investigation Clinique De Dispositif Médical.*

C. Dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et étude des performances

Les projets de recherche visant à évaluer un DMDIV sont appelés « études des performances (EP) » (cf définition, ci-dessous) et doivent se conformer depuis le 26 mai 2022 aux dispositions du règlement (UE) n°2017/746. **Les études des performances ne seront pas développées dans la suite de ce travail, néanmoins la problématique liée aux études « combinées » impliquant un médicament et un DMDIV est globalement similaire à celle des études « combinées » impliquant un médicament et un DM.**

1. DISPOSITIF MEDICAL DE DIAGNOSTIC IN VITRO (DMDIV)

L'article 2 du règlement (UE) n°2017/746 définit un « dispositif médical de diagnostic *in vitro* » comme : tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement, un logiciel ou un système, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons du sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir des informations sur un ou plusieurs des éléments suivants :

- Concernant un processus ou état physiologique ou pathologique ;
- Concernant des déficiences congénitales physiques ou mentales ;
- Concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie ;
- Permettant de déterminer si un traitement donné est sûr pour des receveurs potentiels et compatible avec eux ;
- Permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement ;
- Permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques (4).

2. ETUDE DES PERFORMANCES

Le chapitre VI du règlement (UE) n°2017/746 est dédié aux « études des performances » d'un DMDIV.

Celles-ci sont définies à l'article 2 *Définitions* du règlement, il s'agit d'une étude destinée à établir ou à confirmer les performances analytiques ou cliniques d'un dispositif.

Les performances analytiques correspondent à la capacité d'un dispositif de déceler ou mesurer correctement un analyte donné. Les performances cliniques correspondent à la capacité d'un dispositif de produire des résultats en corrélation avec une affection clinique donnée ou un processus ou état physiologique ou pathologique donné en fonction de la population cible et de l'utilisateur auquel le dispositif est destiné (4).

Il existe plusieurs cas d'études des performances notamment en fonction du risque pour le participant lié à l'étude, en particulier au prélèvement de l'échantillon ou à un éventuel impact sur les décisions relatives à la prise en charge du participant, et en fonction de la présence ou non d'un marquage CE du DMDIV (11).

D. Études « combinées »

Actuellement, aucun texte réglementaire n'a donné de définition officielle d'une étude dite « combinée » ou « mixte ».

Cependant, dans le cadre du projet COMBINE, initié en juin 2023 par le Commission Européenne, les études « combinées » ont été définies, dans le rapport d'analyse daté de mai 2024, comme des études impliquant l'investigation simultanée d'un médicament, d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* et/ou d'un dispositif médical soumis aux exigences du règlement (UE) n°536/2014, n°2017/746 et/ou n°2017/745, c'est-à-dire :

- Un essai clinique de médicament conduit en parallèle d'une étude des performances sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* ;
- Un essai clinique de médicament conduit en parallèle d'une investigation clinique sur un dispositif médical ;
- Une investigation clinique sur un dispositif médical conduite en parallèle d'une étude des performances sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* ;
- Un essai clinique de médicament conduit en parallèle d'une étude des performances d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* et d'une investigation clinique sur un dispositif médical (en pratique, ce type d'étude n'a encore jamais été rapporté) (12).

A noter, en France, une première définition avait été apportée par la Direction Générale de la Santé, en décembre 2023, dans une lettre adressée aux promoteurs de recherche impliquant la personne humaine : on entend par essai « mixte » une

recherche clinique au cours de laquelle sont étudiés à la fois un médicament et un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (13).

E. Attractivité de l'Europe en matière de recherche clinique

Les essais cliniques jouent un rôle essentiel en tant que voie d'accès à l'innovation dans le domaine médical.

En effet, ils offrent un premier accès à des traitements innovants pour les patients. Ils sont particulièrement importants pour les patients atteints de pathologies graves, telles que le cancer (42 % des essais initiés en France), les maladies auto-immunes (18 %) et les maladies du système nerveux central (13 %) (1).

Par ailleurs, le Leem a souligné en janvier 2024 que la personnalisation des traitements conduit à une évolution des essais cliniques, dont 77 % intègrent désormais une recherche de biomarqueur(s) et 13 % présentent une nouvelle approche (design et méthodologies innovantes, décentralisation) (14).

Au niveau mondial, l'Europe se classe au 3^{ème} rang en matière de recherche clinique, mais fait face à une concurrence croissante des États-Unis et de la Chine, notamment dans les domaines d'innovation les plus prometteurs (tels que la cancérologie, les maladies du SNC, les maladies métaboliques ou bien encore les maladies auto-immunes) (14).

Au niveau européen, la France se situe en 3^{ème} position : elle participe à 50% des essais initiés sur le territoire européen derrière l'Espagne et l'Allemagne. Dans l'objectif de maintenir et d'accroître l'attractivité de la recherche clinique sur le territoire européen, l'un des défis est de réduire le délai de démarrage des études (le début d'étude est dans la plupart des cas considéré comme l'inclusion du premier patient dans l'étude) (14).

Pour exemple, en 2022 en France, le délai médian d'inclusion est de 160 jours.

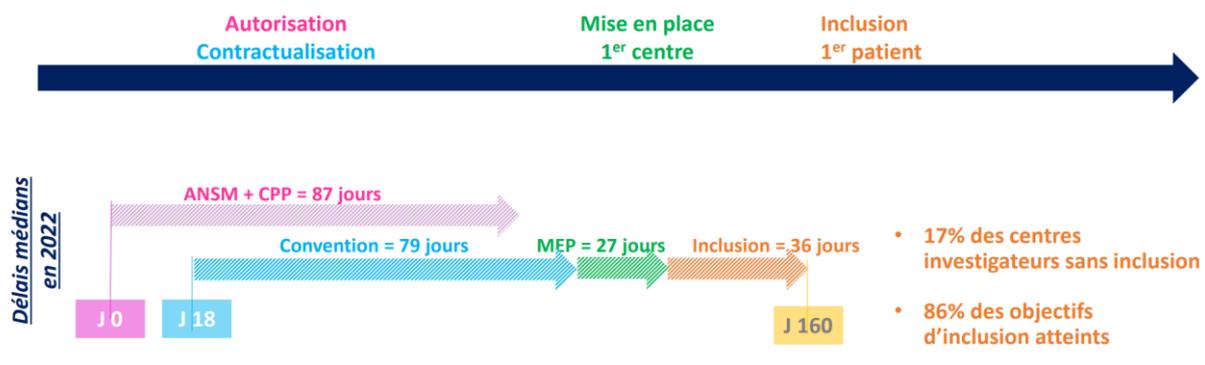


Figure 2 : Délais médians d'autorisation et de mise en place d'un essai clinique en France

En moyenne, il faut 87 jours en France pour obtenir les autorisations des Autorités françaises, c'est-à-dire de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP).

En Espagne, ce délai est en moyenne de 53 jours (14).

A titre de comparaison, aux États-Unis, une demande d'*Investigational New Drug* (IND) est évaluée par l'Autorité américaine *Food and Drug Administration* (FDA) en 30 jours (15).

Nous pouvons constater que ces délais peuvent varier d'un pays à l'autre au sein de l'Union Européenne et qu'ils apparaissent plus longs que les délais réglementaires aux États-Unis. Ces délais peuvent être un facteur déterminant dans le choix des régions et pays, dans lesquels un promoteur décide de mener un essai clinique.

Par ailleurs, l'enjeu actuel est de préserver l'attractivité de l'Europe malgré les changements réglementaires et de composer avec les délais d'évaluation définis dans les règlements (UE) n°536/2014, n°2017/746 et/ou n°2017/745. Un nombre croissant de défis a été identifié ces derniers mois, en particulier dans le cadre de la mise en place d'études « combinées ». Ainsi, la mise en œuvre harmonisée de ces réglementations au sein des États Membres apparaît essentielle, et toute spécificité locale ou différence d'interprétation éventuelle est une source potentielle de complexité (par exemple, interprétation de l'article 82 du règlement (UE) n°2017/745) lors de la mise en place de ces études.

La coordination entre les différentes parties prenantes sera clé pour relever ces défis. Dans ce contexte, l'initiative *Accelerating Clinical Trials in the EU* (ACT EU) a été

initiée le 13 janvier 2022. C'est une collaboration entre la Commission Européenne, les Chefs d'Agences de Médicaments (HMA) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Son but est d'améliorer l'environnement pour la conduite d'essais cliniques au sein de l'Union Européenne, en se concentrant sur l'harmonisation, l'innovation et la collaboration entre les parties prenantes, notamment les régulateurs et les comités d'éthique. En soutenant des innovations réglementaires, technologiques et procédurales, ACT EU vise à favoriser l'innovation et la recherche clinique, au bénéfice des patients et des systèmes de santé européens. L'initiative cherche également à optimiser la manière dont les essais sont conçus et menés, pour le développement de médicaments sûrs et efficaces. A noter, ces dernières années, ACT EU a particulièrement soutenu la mise en œuvre du règlement (UE) n°536/2014, et, récemment en juin 2024, deux pilotes (avis scientifiques SAWP/CTCG et avis techniques/réglementaires pré-dépôt) ont également été initiés pour renforcer l'accompagnement des promoteurs (16, 17, 18, 19).

II. État des lieux des différentes réglementations en vigueur

A. Médicament et le règlement (UE) n°536/2014

1. CONTEXTE

Le règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil est adopté le 16 avril 2014 et concerne les essais cliniques de médicaments à usage humain. Il abroge la directive 2001/20/CE et vise à simplifier et harmoniser les dispositions administratives relatives aux essais cliniques dans l'Union Européenne. Ce règlement s'applique à toutes les recherches interventionnelles nationales et multinationales sur les médicaments, y compris les médicaments de thérapie innovante (MTI). Il fixe les exigences et procédures d'autorisation, et a impliqué la création d'un système d'information des essais cliniques. Depuis le **31 janvier 2022**, ce nouveau règlement est en vigueur dans toute l'UE. Une période de transition est prévue par l'article 98 du règlement jusqu'au 31 janvier 2025. Durant cette période, les autorisations d'essais cliniques délivrées conformément à la directive 2001/20/CE restent en vigueur.

Son objectif principal est l'harmonisation des processus de soumission, évaluation et surveillance des essais cliniques dans l'ensemble de l'UE tout en garantissant les droits, la sécurité et le bien-être des participants et tout en assurant la fiabilité et la robustesse des données obtenues (2).

Les nouveautés de ce règlement sont :

- La création d'un système d'information des essais cliniques (nommé CTIS, *Clinical Trial Information System*) dont l'interface web devient le portail unique pour les informations sur les essais cliniques dans l'UE (<https://euclinicaltrials.eu/home>). Ce système prend en charge les procédures administratives des Autorités et des promoteurs tout au long du cycle de vie des essais cliniques, grâce à des outils de collaboration et de communication pour les promoteurs et les Autorités ainsi que pour les Autorités entre elles. Il propose également des fonctions de flux de travail, de gestion de documents et de rapport. Enfin, le CTIS renforce la transparence pour le grand public sur les données des essais cliniques menés dans l'UE grâce à un site web public (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>) ;
- Une procédure harmonisée et coordonnée pour l'évaluation des demandes d'essais cliniques, qui est divisée en deux parties. La partie I (scientifique) est évaluée conjointement par tous les États Membres concernés. La partie II (éthique) reste réalisée au niveau national ;
- Le principe d'une **décision unique** (regroupant la décision relative à la partie scientifique et à la partie éthique) rendue par chaque État Membre (2, 20).

2. CONSTITUTION ET SOUMISSION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE (AEC)

Depuis l'entrée en vigueur du règlement (UE) n°536/2014, un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique est désormais soumis sur la plateforme CTIS, que cet essai ait lieu dans un seul ou plusieurs État(s) Membre(s) de l'UE.

Conformément à l'annexe I du règlement, le dossier est constitué des documents listés ci-dessous. En France, l'examen scientifique relève de la compétence de l'ANSM et l'examen éthique de celle du CPP.

- **Partie scientifique (partie I)**

Dans le cas d'essais cliniques qui seraient menés dans plusieurs États Membres de l'UE, l'évaluation scientifique du dossier initial de demande d'autorisation d'essai clinique est coordonnée par un État Membre rapporteur (EMR). Celui-ci est désigné parmi tous les États Membres concernés (EMC) par la demande.

La partie I du dossier, commune à tous les États Membres concernés, est constituée des documents suivants : (21)

- Une lettre d'accompagnement attirant notamment l'attention sur toute caractéristique particulière de l'essai clinique. Le cas échéant, elle doit comporter **la liste des dispositifs médicaux** devant faire l'objet d'une investigation dans le cadre de l'essai clinique mais ne faisant pas partie du ou des médicaments expérimentaux. Elle est accompagnée d'une déclaration précisant si les dispositifs médicaux disposent d'un marquage CE pour l'usage auquel ils sont destinés (2).
- Le formulaire de demande de l'Union. Celui-ci est à renseigner directement dans CTIS, en anglais, sauf pour les champs destinés à être rendus publics en français.
- Le protocole de l'essai clinique accompagné d'un résumé du protocole (en français pour un essai clinique mené en France) et, le cas échéant, de la charte du DSMB (*Data and Safety Monitoring Boards*).
- La Brochure pour l'Investigateur (ou Résumé des Caractéristiques du Produit – RCP, si le médicament expérimental est autorisé et utilisé conformément aux conditions de son AMM).
- Les documents relatifs au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour le médicament expérimental.
- Le Dossier du Médicament Expérimental (DME), qui fournit des informations sur la qualité de tout médicament expérimental, sur sa fabrication et son contrôle ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament.
Le cas échéant, un DME simplifié peut être présenté.
- Le Dossier du Médicament Auxiliaire, le cas échéant.
- L'avis scientifique concernant l'essai clinique (si disponible) et/ou le Plan d'Investigation Pédiatrique (si l'essai clinique s'inscrit dans un Plan d'Investigation Pédiatrique - PIP - approuvé).
- Le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux devant notamment garantir la protection de la personne qui se prête à l'essai clinique et la traçabilité du médicament expérimental. Cet étiquetage doit être en français (sauf cas particulier) dans le cas d'un essai clinique mené en France.

Dans la partie scientifique de ce dossier, nous pouvons noter que, si l'essai clinique implique l'utilisation d'un dispositif médical, il n'est pas demandé de fournir de dossier technique spécifique relatif à ce dispositif médical.

- **Partie éthique (partie II)**

Cette partie du dossier contient des informations propres à chaque État Membre concerné, et l'évaluation est réalisée de façon indépendante dans chaque État Membre concerné. En France, la partie II du dossier est constituée des documents suivants : (21)

- Les modalités de recrutement,
- L'information des participants, le formulaire de consentement éclairé et la procédure de consentement éclairé,
- L'aptitude des investigateurs, comprenant notamment la liste des sites prévus et une description des qualifications des investigateurs,
- L'adéquations des équipements,
- La preuve d'affiliation à une assurance ou à un mécanisme d'indemnisation,
- Les dispositions financières,
- Le cas échéant, la preuve du paiement de droits pour la soumission de la demande d'AEC (non requis en France, aucune redevance),
- La preuve de la conformité du traitement des données avec le Règlement Général de Protection des Données (RGPD).

Une fois le dossier constitué, le promoteur peut soumettre sa demande dans CTIS :

- Pour un essai clinique mononational, la demande est soumise à l'État Membre concerné uniquement : dans ce cas, l'évaluation de la partie I est réalisée par l'Autorité Compétente de celui-ci.
- Pour un essai clinique multinational, la demande est soumise à tous les États Membres concernés : dans ce cas, l'évaluation de la partie I est réalisée selon une procédure coordonnée (voir ci-dessus).

3. ÉVALUATION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AEC

L'instruction d'une demande d'autorisation d'essai clinique se déroule en 3 étapes : la validation de la demande, l'évaluation de la demande, et la notification de la décision.

Les délais d'évaluation du dossier sont décomposés de la manière suivante : (2,21)

- **J0** : celui-ci correspond au jour de soumission du dossier dans CTIS ;
- **Validation** : 10 jours maximum de validation (à compter du J0) ;
- **Evaluation** : en cas de dossier complet, l'évaluation des 2 parties du dossier est réalisée en parallèle dans un délai de de **45 jours** et peut être rallongé de **31 jours** en cas de demande d'informations supplémentaires ou « *RFI, Request for Information* » (ce qui fait un total de 76 jours maximum).
 - A noter : pour les essais cliniques multinationaux, l'évaluation de la partie I se déroule en 3 étapes : une phase d'évaluation initiale par l'EMR (26 jours), une phase d'évaluation coordonnée impliquant tous les EMC (12 jours) et une phase de consolidation effectuée par l'EMR (7 jours).
- **Décision finale** : la décision unique et finale est notifiée au promoteur par chaque État Membre concerné via CTIS, dans un délai maximum de 5 jours suivant la date la plus tardive entre la date du rapport d'évaluation sur la partie I ou sur la partie II.

B. Dispositif médical et le règlement (UE) n°2017/745

1. CONTEXTE

Ce règlement a été adopté par le parlement européen le 5 avril 2017 et abroge la notamment la Directive 90/385/CEE (relative aux dispositifs médicaux implantables actifs) et la Directive 93/42/CEE (relative aux dispositifs médicaux). Il vise à renforcer et à harmoniser dans l'Union Européenne l'ensemble de la réglementation relative aux dispositifs médicaux (22).

Même s'il est applicable depuis le 26 mai 2021, sa mise en œuvre se poursuit et s'étendra sur plusieurs années jusqu'en 2030 (3).

Les principaux points clés de ce règlement sont notamment les suivants : (3,21,23).

- **Un champ d'application étendu** : la définition de « dispositif médical » a été adaptée et élargie :
 - Les dispositifs médicaux pourront être fabriqués à l'aide de dérivés de

tissus ou de cellules d'origine humaine non viables ou rendus non viables ;

- Les produits destinés à nettoyer, désinfecter ou stériliser les dispositifs médicaux sont considérés comme des dispositifs médicaux ;
- Des produits similaires à des dispositifs médicaux mais n'ayant pas de destination médicale rentrent dans le périmètre du règlement. Ces produits sont listés dans l'annexe XVI, par exemple les lentilles de contact ou autres articles destinés à être introduits dans l'œil ou posés sur l'œil...

A noter, les pro-biotiques sont exclus de ce règlement.

- **Pour les dispositifs à haut risque** : le règlement impose des contrôles plus stricts, notamment pour ce type de dispositif, via un nouveau mécanisme d'examen préalable à la mise sur le marché, avec la participation d'un groupe d'experts au niveau UE.
- **Un renforcement de la traçabilité** : avec la mise en place de l'identification unique des dispositifs (IUD) qui vise à permettre une meilleure traçabilité tout au long de la chaîne de distribution. Cet IUD doit permettre également de faciliter les rappels et de lutter contre la contrefaçon.
- **Une transparence accrue** : avec la mise en place de la base EUDAMED (pour *European Database on Medical Devices*). C'est une base composée de 6 modules et dont certaines données seront accessibles au public. Elle permet un échange d'information plus efficace entre les autorités compétentes et une centralisation de toutes les informations.

Les 6 modules seront les suivants :

- Acteurs : identification des acteurs économiques (fabricant, représentant autorisé et importateur). Ces acteurs devront s'y enregistrer avant de mettre leurs dispositifs médicaux sur le marché.
- Dispositifs : enregistrement des dispositifs médicaux. Les Identifiants Uniques des dispositifs médicaux (IUD) seront également intégrés dans ce module.
- Certificats : enregistrement des organismes notifiés et des certificats délivrés par ceux-ci.

- **Études cliniques : enregistrement des investigations cliniques et des études des performances.**
- Vigilance : tous les rapports de vigilance et de surveillance post-commercialisation.
- Surveillance du marché : coordination des actions de surveillance de marché entre les différentes Autorités compétentes.

A ce jour, seul les 3 premiers modules sont accessibles (acteurs, dispositifs et certificats), les 3 autres modules sont encore en cours de développement. Jusqu'à la mise en place complète d'EUDAMED (prévue en 2027), l'enregistrement dans cette base reste facultatif. Cela sera obligatoire une fois tous les modules opérationnels.

- **Une surveillance du marché coordonnée** : les fabricants doivent collecter et analyser les données de fonctionnement des dispositifs après leur mise sur le marché, et une régulation du secteur est mise en place à l'échelon européen.
- **La désignation obligatoire d'une personne responsable de veiller au respect de la réglementation** chez chaque fabricant et chaque mandataire.
- **L'évaluation clinique** : le règlement est plus exigeant notamment en matière de preuves cliniques. L'encadrement **des investigations cliniques** converge vers celui applicable aux médicaments pour les essais cliniques.

Pour rappel, il existe plusieurs catégories d'investigations cliniques auxquelles correspondent des procédures d'évaluation spécifiques, en fonction notamment de (10) :

- La finalité de l'investigation clinique,
- La classe du dispositif à évaluer,
- Son caractère invasif,
- La présence ou non d'un marquage CE.

Ces différentes investigations cliniques sont décrites dans les articles 62, 74.1 et 82 du règlement (UE) n°2017/745, et sont détaillées ci-après.

2. ARTICLE 62 - EXIGENCES GENERALES RELATIVES AUX INVESTIGATIONS CLINIQUES CONDUITES POUR ETABLIR LA CONFORMITE DES DISPOSITIFS (3)

Ces investigations cliniques ont pour but :

- D'établir et vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, un dispositif est conçu, fabriqué et conditionné de manière à convenir à l'une ou plusieurs des fins énumérées à l'article 2, point 1) (→ *définition du dispositif médical*), et qu'il atteint **les performances prévues**, telles qu'elles sont spécifiées par son fabricant,
- D'établir et vérifier les **bénéfices cliniques** d'un dispositif, tels qu'ils sont spécifiés par son fabricant,
- D'établir et vérifier la **sécurité clinique** du dispositif et détecter les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation du dispositif et évaluer si ceux-ci constituent un risque acceptable au regard des bénéfices attendus du dispositif concerné.

3. ARTICLE 74.1. - INVESTIGATIONS CLINIQUES CONCERNANT LES DISPOSITIFS PORTANT LE MARQUAGE CE

Les dispositifs concernés pour ce type d'investigation clinique sont des dispositifs disposant d'un marquage CE mais dont le but est **d'approfondir leur évaluation** dans la limite de leur destination prévue (c'est-à-dire DM marqué CE, utilisé dans sa destination), et lorsque cette investigation implique de soumettre les participants à des **procédures supplémentaires lourdes et invasives** par rapport à celles déjà menées dans des conditions normales d'utilisation du dispositif.

A noter, si une investigation clinique doit être conduite sur un dispositif disposant d'un marquage CE, en dehors des limites de sa destination prévue, ce sont les articles 62 à 81 du règlement qui s'appliquent (3).

4. ARTICLE 82 - EXIGENCES RELATIVES A D'AUTRES INVESTIGATIONS CLINIQUES

Sont concernées par cet article, toutes les investigations cliniques qui sont conduites à des **fins autres** que celles prévues à l'article 62 (paragraphe 1), c'est-à-dire qui ne visent **pas** à :

- Établir et vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, un dispositif est conçu, fabriqué et conditionné de manière à convenir à l'une ou plusieurs des fins énumérées à l'article 2, point 1) (→ *définition du dispositif médical*) et

qu'il atteigne les performances prévues, telles qu'elles sont spécifiées par son fabricant,

- Établir et vérifier les bénéfices cliniques d'un dispositif, tels qu'ils sont spécifiés par son fabricant,
- Établir et vérifier la sécurité clinique du dispositif et détecter les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation du dispositif et évaluer si ceux-ci constituent un risque acceptable au regard des bénéfices attendus du dispositif concerné.

Il est précisé dans cet article que pour ce type d'investigation clinique, **chaque État Membre peut établir si nécessaire des exigences supplémentaires** afin de protéger les droits, la sécurité, la dignité et le bien être des participants et l'intégrité scientifique et éthique de ces investigations (3).

Ainsi, malgré une volonté d'harmonisation via la mise en place de ce règlement, nous pouvons noter que les dispositions relatives à cet article 82 sont à l'origine de spécificités et exigences locales, voire de différences d'interprétation potentielles entre les États Membres.

5. VOIE RÉGLEMENTAIRE POUR UNE INVESTIGATION CLINIQUE DE DISPOSITIF MEDICAL

Les différentes catégories d'investigations cliniques, et les procédures applicables correspondantes en France, sont résumées dans la figure ci-dessous.

L'évaluation de la classification de l'investigation clinique est une étape essentielle, et conditionne le contenu du dossier de demande d'autorisation requis par l'ANSM et le CPP, et la procédure d'évaluation par les Autorités. Dans l'attente de la mise à disposition du module EUDAMED pour les investigations cliniques, les modalités alternatives d'échange entre les promoteurs et les Autorités en France, sont décrites dans l'Avis aux Promoteurs de l'ANSM. En cas de doute concernant la classification de la recherche, le promoteur peut solliciter l'ANSM pour avis notamment via le Guichet Innovation et Orientation (GIO). Néanmoins, malgré la mise en place du règlement, il ne peut être exclu que, dans certains cas, l'interprétation de la classification par les États Membres concernés puisse différer.

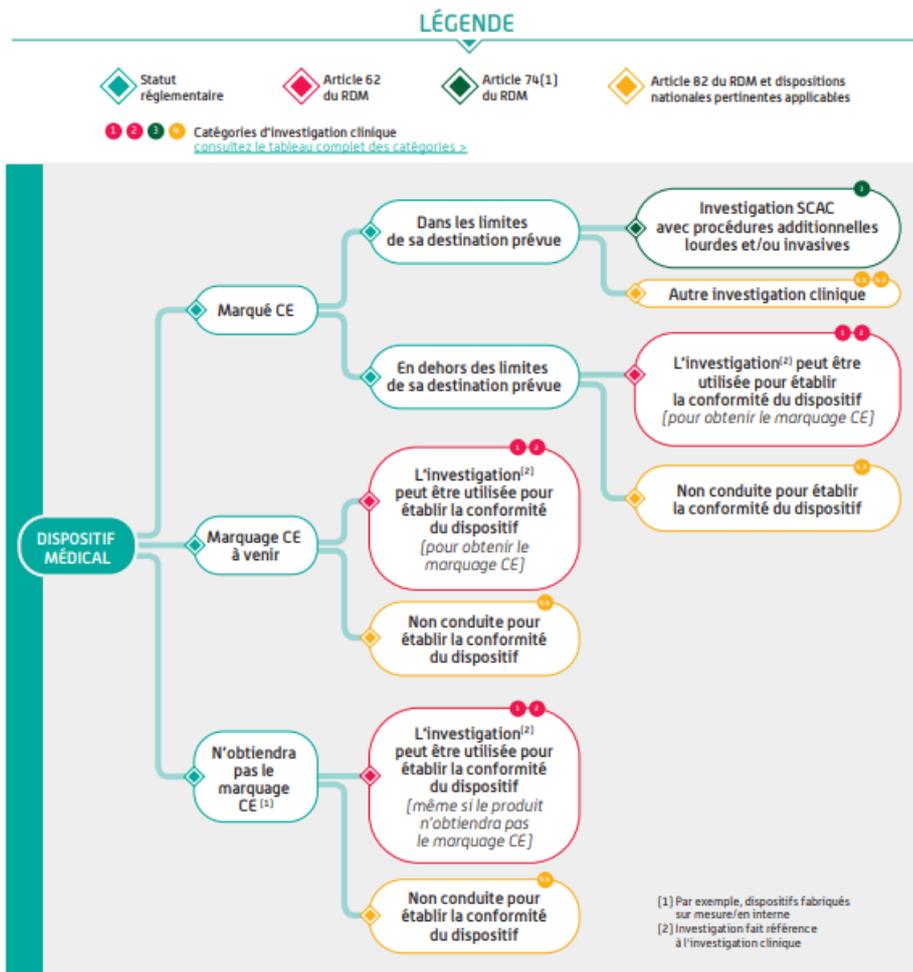


Figure 3 : Investigation clinique des dispositifs médicaux - voie réglementaire (24)

En France, les catégories d'investigations sont donc au nombre de 4 et comprennent pour certaines plusieurs sous-catégories (10).

Cas	1	2	3	4.1	4.2	4.3	4.4
	Investigations cliniques conduites pour établir la conformité du DM			Autres investigations cliniques			
Articles du Règlement	Art. 62, 70, 70.7.a et 74.2	Art. 62, 70, 70.7.b et 74.2	Art.74.1 et 62 (certaines dispositions mentionnées dans l'art.74.1)	Art. 82 et 62 (certaines dispositions mentionnées dans l'article 82.1)			
DM concernés	-DM non marqué CE* -DM marqué CE, utilisé hors destination	IC du suivi clinique post-commercialisation (= SCAC) : DM marqué CE, utilisé dans sa destination et comportant des procédures additionnelles invasives/ lourdes	SCAC : DM marqué CE, utilisé dans sa destination, avec des procédures additionnelles non lourdes et non invasives	DM marqué CE, utilisé dans sa destination, sans objectif d'établissement de la conformité, et avec procédure additionnelle invasive ou lourde ou avec procédure additionnelle non invasive et non lourde	DM marqué CE, utilisé <u>hors</u> destination, sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité	DM non marqué CE sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité	
Classe DM	I, II a non invasif	IIb non invasif, IIa et IIb invasifs, III	Toutes classes	Toutes classes			

Tableau 1: Catégories d'investigations cliniques

*y compris les DM sur mesure ou DM en interne dits « in house » même s'ils ne font pas l'objet d'un marquage CE, quand l'IC vise à établir la conformité. Cette catégorie de DM est décrite dans l'article 5 du règlement.

6. DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'INVESTIGATION CLINIQUE

En fonction de chaque catégorie, le tableau ci-dessous reprend la liste des documents demandés en France par l'ANSM et le CPP dans un dossier de demande d'investigation clinique (25).

Documentation	Cas 1	Cas 1	Cas 2	Cas 2	Cas 3 et 4.1 et 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Statut marquage CE	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE
Classe du DM	Classe I et IIa non invasif		Classe IIa invasif, IIb et III		Toutes classes	Toutes classes	Toutes classes
Formulaire de demande dûment complété	Obligatoire						
Résumé Plan d'évaluation clinique	O	O	O	O	O <i>Sauf pour le cas 4.2 avec un promoteur académique</i>		
Brochure investigateur (BI) Instruction d'utilisation (IFU), pour des DM marqués CE utilisés dans le cadre de sa destination ou hors de sa destination	BI	BI + IFU	BI	BI + IFU	IFU	BI + IFU	BI
Protocole d'investigation Clinique	Obligatoire						
Résumé du protocole	Obligatoire (en français)						
AUTRES INFORMATIONS							
Déclaration signée de la personne responsable de la fabrication du DM, de sa conformité aux exigences	Obligatoire					Obligatoire	

Documentation	Cas 1	Cas 1	Cas 2	Cas 2	Cas 3 et 4.1 et 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Statut marquage CE	Non marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Non marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Non marqué CE
Classe du DM	Classe I et IIa non invasif		Classe IIa invasif, IIb et III		Toutes classes	Toutes classes	Toutes classes
générales en matière de sécurité et de performances, indépendamment des aspects relevant de l'IC, pour lesquels toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité du participant							
Déclaration signée selon laquelle le promoteur sait que l'Autorité compétente peut contacter le comité d'éthique qui évalue ou a évalué la demande	Obligatoire						
Attestation d' assurance	Obligatoire (<i>en français</i>)						

Documentation	Cas 1	Cas 1	Cas 2	Cas 2	Cas 3 et 4.1 et 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Statut marquage CE	Non marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Non marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Non marqué CE
Classe du DM	Classe I et IIa non invasif		Classe IIa invasif, IIb et III		Toutes classes	Toutes classes	Toutes classes
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, tout document d'aide au recrutement	Obligatoire (<i>en français</i>)						
Preuve de conformité du traitement des données	Obligatoire						
Avis du CPP	Si applicable <i>A transmettre dès que disponible</i>						
DOSSIER TECHNIQUE							
Déclaration de conformité aux exigences essentielles		O		O	O	O	
Certificat de marquage CE		O		O	O	O	
Notice d'utilisation pour l'investigation clinique	Si applicable	O	Si applicable	O	O	O	Si applicable
Documentation de gestion des risques : rapport	Obligatoire					O	O

Documentation	Cas 1	Cas 1	Cas 2	Cas 2	Cas 3 et 4.1 et 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Statut marquage CE	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE
Classe du DM	Classe I et IIa non invasif		Classe IIa invasif, IIb et III		Toutes classes	Toutes classes	Toutes classes
d'analyse des risques incluant les résultats de l'analyse des risques pour l'investigation clinique							
Liste des normes et spécifications communes appliquées (si non incluses dans la BI)	Obligatoire					O	O
Liste des caractéristiques techniques et fonctionnelles et des résultats cliniques attendus du dispositif médical étudié	O	O	O	O		O	O
Analyse critique des données non cliniques et cliniques relatives au dispositif médical étudié en relation avec l'évaluation des bénéfices et des risques de l'investigation	O	O	O	O		O	O

Documentation	Cas 1	Cas 1	Cas 2	Cas 2	Cas 3 et 4.1 et 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Statut marquage CE	Non marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Non marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Marqué CE	Marqué CE utilisé <u>hors</u> destination	Non marqué CE
Classe du DM	Classe I et IIa non invasif		Classe IIa invasif, IIb et III		Toutes classes	Toutes classes	Toutes classes
Données précliniques	O	O	O	O		O	O
Données cliniques : résumé détaillé des données cliniques	O	O	O	O		O	O
Résumé des données justifiant l'utilisation et la sécurité d'un DM marqué CE utilisé <u>hors</u> destination		O		O		O	
Dossier relatif à la substance active si le DM incorpore comme partie intégrante une substance susceptible d'être considérée comme un médicament (notamment dérivé du sang ou du plasma humain)	Obligatoire					O	
Nouvelles données non-cliniques et cliniques par rapport à une IC	Obligatoire					Obligatoire	

Documentation	Cas 1	Cas 1	Cas 2	Cas 2	Cas 3 et 4.1 et 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Statut marquage CE	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE
Classe du DM	Classe I et IIa non invasif		Classe IIa invasif, IIb et III		Toutes classes	Toutes classes	Toutes classes
précédemment soumise							
Données relatives à la sécurité virale du DM (si applicable)	Obligatoire		Obligatoire				O
Données relatives aux radioéléments (si applicable)	Obligatoire					Obligatoire	
AUTRES DOCUMENTS – REQUIS NATIONAUX							
Liste investigateurs	Obligatoire						
Autorisation des sites d'investigation (art. L1121-13 du Code de la Santé Publique)	Si applicable						
Attestation d'importation pour les médicaments expérimentaux pouvant être utilisés dans l'IC	Si applicable (<i>en français</i>)						
Autorisation d'un tiers au promoteur, pour soumettre les données liées au DM et utiliser la BI	Si applicable					Si applicable	

Documentation	Cas 1	Cas 1	Cas 2	Cas 2	Cas 3 et 4.1 et 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Statut marquage CE	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Marqué CE	Marqué CE utilisé hors destination	Non marqué CE
Classe du DM	Classe I et IIa non invasif		Classe IIa invasif, IIb et III		Toutes classes	Toutes classes	Toutes classes
et/ou dossier technique							
Charte du DSMB	Si applicable					Si applicable	
Avis du comité d'expert pour les DM de classe III et IIb			Si applicable			Si applicable	
Carte d'implant et informations à fournir au patient ayant un dispositif médical implanté (sauf exception, « legacy device » dont le marquage CE est étendu jusqu'en 2024 et pour les DM mentionnés à l'art. 18.3)			Obligatoire (<i>en français</i>)				
Plan SCAC	Obligatoire				O Sauf pour le cas 4.2		
Tout autre document	Si applicable						

Tableau 2 : Liste des documents nécessaires lors d'une demande d'autorisation d'investigation clinique.

Légende :

O signifie Obligatoire

Dans ce dossier de demande, nous pouvons noter que, si une investigation clinique implique l'utilisation d'un médicament expérimental, indépendamment du DM, il n'est pas demandé de fournir de dossier relatif au médicament expérimental.

7. PROCEDURE D'EVALUATION DE LA DEMANDE D'INVESTIGATION CLINIQUE

De façon générale, les investigations cliniques font l'objet d'un **examen scientifique** et **éthique** (article 62.3 du règlement) et ne peuvent être mises en œuvre, en France, qu'en l'absence d'un avis défavorable émis par un comité d'éthique, et après autorisation de l'ANSM selon les cas (3,10).

Dans l'attente de la mise à disposition du module EUDAMED portant sur les investigations cliniques, et conformément au guide MDCG 2021-1, des procédures **nationales** pour les soumissions des investigations cliniques et les notifications des évènements indésirables graves sont mises en place (26).

En France, les soumissions se font par courriel auprès de l'ANSM (EC.DM-COS@ansm.sante.fr) et sur le CNRIPH pour les comités d'éthique. Les modalités de dépôt et les délais d'évaluations en fonction des différentes catégories d'investigation cliniques sont les suivants :

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4.1	Cas 4.2	Cas 4.3	Cas 4.4
Modalités de dépôt	Dépôt le même jour au CPP et à l'ANSM (en l'informant du CPP attribué)						
Délai de validation	Validation coordonnée par l'ANSM 10 jours (+ 10 jours pour le promoteur (option de 20 jours supplémentaire si demande motivée) et 5 jours pour l'ANSM si dossier incomplet)						
Délai évaluation éthique par le CPP	45 jours + Clock stop* de 12 jours max	45 jours + Clock stop de 12 jours max	30 jours Incluant l'avis de l'ANSM sur la sécurité de la	45 jours + Clock stop de 12 jours max**	45 jours Incluant l'avis de l'ANSM sur la sécurité de la	45 jours + Clock stop de 12 jours max**	
Délai évaluation scientifique par l'ANSM		45 jours (+ 20 jours si consultation d'expert) + Clock stop de 12 jours max	procédure additionnelle lourde ou invasive + Clock stop de 12 jours max		procédure additionnelle lourde ou invasive le cas échéant + Clock stop de 12 jours max**	45 jours + Clock stop de 12 jours max**	
Décisions requises pour démarrer l'IC	Avis favorable CPP	Avis favorable CPP + Autorisation ANSM	Avis favorable CPP	Avis favorable CPP		Avis favorable CPP + Autorisation ANSM	

Tableau 3 : Dépôt et délai d'évaluation en France d'un dossier d'investigation clinique (10)

*Clock stop : interruption du délai d'évaluation en cas de questions posées au promoteur

** Dispositions nationales

A noter, pour la partie éthique, un silence du CPP vaut un refus. Tandis que pour la partie scientifique, un silence de l'ANSM vaut autorisation du dossier (10).

A l'avenir, lorsque le module EUDAMED sera mis à disposition, le règlement prévoit la mise en place d'une **procédure d'évaluation coordonnée**, qui est décrite dans l'article 78. Elle concernera les demandes d'investigations cliniques menées dans plus d'un État Membre. L'évaluation sera coordonnée par un État Membre coordonnateur parmi les États Membres concernés, néanmoins l'évaluation éthique restera nationale.

Le principe d'une décision unique de chaque État Membre concerné par l'investigation clinique s'appliquera (3).

Cette procédure devrait être obligatoire à partir du 26 mai 2027 mais pourrait s'appliquer dans les États Membres qui le souhaitent sur la base du volontariat du promoteur avant cette date, lorsque le module EUDAMED sera fonctionnel. Cette procédure ne sera pas décrite davantage dans ce travail comme celle-ci n'est pas encore en vigueur.

III. Études « combinées » impliquant un médicament et un dispositif médical : quelle articulation entre les règlements (UE) n°536/2014 et (UE) n°2017/745 ?

A. PROBLEMATIQUE

En 2021 et 2022, 3 règlements majeurs (dits « CTR, *Clinical Trial Regulation* », « MDR *Medical Device Regulation* » et « IVDR, *In Vitro Diagnostic Regulation* ») sont entrés en vigueur et leurs mises en application respectives sont actuellement toujours en cours. Le règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain est entré en application le 31 janvier 2022 avec une période de transition de 3 ans (2). Le règlement (UE) n°2017/745 relatif aux dispositifs médicaux est quant à lui entré en application le 26 mai 2021, et sa mise en œuvre s'étendra sur plusieurs années jusqu'en 2030 (3,28). Enfin, le règlement (UE) n°2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* est entré en application le 26 mai 2022, et sa mise en œuvre s'étendra sur plusieurs années jusqu'en 2028 (4,27).

Ces nouveaux règlements ont tous pour objectif commun d'apporter une harmonisation de réglementation entre les différents États Membres de l'Union Européenne (2-4).

Ils ont introduit de nouvelles procédures relatives notamment à la soumission, l'évaluation et la surveillance des essais cliniques et des investigations cliniques.

Ainsi, le règlement (UE) n°536/2014 a introduit une procédure d'évaluation coordonnée au sein de tous les États Membres concernés par un essai clinique de médicament (2). Au contraire, la procédure d'évaluation des investigations cliniques relevant du règlement (UE) n°2017/745 n'est, à ce jour, pas encore coordonnée entre

les États Membres et l'évaluation reste de la compétence des Autorités de Santé nationales (3).

Malgré une volonté d'harmonisation au niveau européen, dans le cadre d'études « combinées », les différents acteurs – en particulier, les promoteurs - rencontrent actuellement des difficultés liées à la stratégie de dépôt nécessairement « parallèle » de dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique et de dossiers de demande d'investigation clinique, faisant l'objet de requis, documentation, calendrier et procédures différentes, avec notamment une soumission par État Membre pour le dossier de demande d'investigation clinique lorsqu'il s'agit d'études multinationales.

D'après les résultats d'une enquête menée auprès des États Membres (24 pays sur 28 ayant répondu) et présentés dans le rapport d'analyse du projet COMBINE daté de mai 2024, les études « combinées » telles que définies dans la première partie de ce travail, représentent de manière cumulée au sein de tous les États Membres, par an, un total de :

- 343 études impliquant un médicament expérimental et un DMDIV (296 étant multinationales, soit 86%) ;
En France, cela représente un total de 43 études.
- 59 études impliquant un médicament expérimental et un DM (43 étant multinationales, soit 73%) ;
En France, cela représente un total de 8 études.
- A noter, aucune demande n'a (encore) été reçue pour une étude impliquant un médicament expérimental, un DM et un DMDIV (12).

A titre de comparaison, l'ANSM a autorisé 51 essais cliniques de médicaments en 2022 déposés dans le cadre du règlement (UE) n°536/2014 et 446 en 2023. Ces chiffres ne comprennent pas les essais dits de transition (c'est-à-dire, les essais cliniques déjà autorisés selon la directive 2001/20/CE). L'ANSM a également validé dans le cadre du règlement (UE) n°2017/745, 281 dossiers de demande d'investigations cliniques en 2022 et 240 en 2023. Elle a autorisé 69 investigations cliniques en 2022 et 54 en 2023 (IC nécessitant une évaluation scientifique) (28).

Par ailleurs, en France, dans la lettre adressée aux promoteurs de recherche impliquant la personne humaine, en décembre 2023, la Direction Générale de la Santé

distinguaient 2 cas, pour les études « combinées » impliquant un médicament expérimental et un dispositif médical (13) :

- **Cas n° 1 : Le protocole de l'essai clinique prévoit un (des) objectif(s) spécifiquement lié(s) au dispositif médical, c'est-à-dire que le médicament expérimental et le dispositif médical font tous les deux l'objet de la recherche :**

Dans ce cas, une investigation clinique pour le DM devra être déposée conformément au règlement (UE) n°2017/745, selon les modalités décrites dans la partie 2 de ce travail.

En France, ce cas répond à la définition d'une étude dite « combinée » ou « mixte ». Néanmoins, les règlements applicables, à ce jour, ne prévoient pas la possibilité de soumission d'un dossier de demande « unique » au niveau européen. Comme évoqué précédemment, il n'est pas demandé de fournir de dossier technique relatif à un dispositif médical via la plateforme CTIS dans ce contexte.

Le promoteur doit donc constituer et soumettre les dossiers suivants :

- Pour le médicament expérimental : le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique, soumis via la plateforme CTIS ;
- Pour le dispositif médical : le dossier de demande d'investigation clinique, soumis auprès des Autorités de Santé nationales, dans l'attente d'une procédure d'évaluation coordonnée lorsque le module EUDAMED relatif aux investigations cliniques sera mis à disposition. Ce dossier peut nécessiter le support du fabricant légal du dispositif médical, qui n'est pas toujours le promoteur de l'investigation clinique.

Ces études « combinées » représentent un défi pour les promoteurs, en particulier lorsqu'elles sont menées dans plusieurs États Membres en raison de :

- La multiplicité des soumissions nécessaires pour la demande d'investigation clinique ;
- Les différences potentielles d'interprétation, spécificités et exigences locales concernant la classification des investigations cliniques, pouvant influencer le contenu du dossier et les modalités d'évaluation ;
- Les modalités d'évaluation et délais non harmonisés entre les règlements (UE) n°536/2014 et n°2017/745 : pour l'essai clinique, il y a une procédure d'évaluation harmonisée et coordonnée divisée en 2 parties (partie I,

scientifique et partie II, éthique) avec des délais et étapes définis dans le règlement (validation, évaluation, décision finale par État Membre). Au contraire, pour l'investigation clinique, des procédures nationales pour l'examen scientifique et éthique sont mises en place pouvant varier selon l'État Membre concerné.

En résumé :

Étude « combinée »			
Essai clinique : Médicament expérimental (via plateforme CTIS)		Investigation clinique Dispositif médical étudié (via procédure nationale de dépôt pour chaque État Membre concerné)	
<i>Partie scientifique</i>	<i>Partie éthique</i>	<i>Partie scientifique</i>	<i>Partie éthique</i>
Évaluation coordonnée européenne	Evaluation nationale	Évaluation nationale	
Décision finale par État Membre		Décision des Autorités de Santé nationales	

En cas d'étude « combinée » multinationale, les soumissions multiples nécessaires augmentent la charge administrative pour toutes les parties prenantes. Avant le démarrage de la recherche, le promoteur doit obtenir l'ensemble des autorisations nécessaires dans chaque État Membre. Celles-ci étant multiples, les délais avant le début de la recherche peuvent donc être rallongés d'un pays européen à un autre et, par extrapolation d'une région du monde à une autre. Ainsi, cela pourrait impacter l'accès aux traitements innovants et l'attractivité de la recherche clinique en Europe (28).

A noter, ces mêmes défis sont également rencontrés pour les études « combinées » impliquant un médicament expérimental et un dispositif médical de diagnostic *in vitro*.

- **Cas n° 2 : Le protocole de l'essai clinique ne prévoit aucun objectif sur le dispositif médical, c'est-à-dire que le dispositif médical ne fait pas l'objet de la recherche :**

Certains essais cliniques portant sur un médicament expérimental peuvent intégrer pour les besoins de la recherche des dispositifs médicaux (par exemple, certains outils de santé numérique pour le suivi des patients mais le protocole n'aura pas d'objectif sur ce dispositif médical (29).

Dans ce cas, la Direction Générale de la Santé indique qu'il ne s'agit pas d'une étude « combinée » et qu'aucune investigation clinique n'est requise. Il serait demandé au promoteur de verser la brochure investigateur et le dossier technique du dispositif médical dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique déposé, via la plateforme CTIS.

Cette approche semble s'inspirer des précédentes attentes de l'ANSM dans le cadre des essais cliniques qui relevaient de la Directive 2001/20/CE. En effet, dans l'Avis aux Promoteurs pour les essais cliniques de médicaments daté du 01/06/2018 (30), il était demandé aux promoteurs de soumettre, dans le cadre du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique, une « Annexe 10 » correspondant au contenu du dossier technique relatif à tout dispositif médical (ou dispositif médical de diagnostic *in vitro*) utilisé pour les besoins d'une recherche portant sur un médicament. Cette approche pouvait être qualifiée d'approche dite « intégrée » (c'est-à-dire, permettant la soumission d'un dossier « unique »). Nous reviendrons plus en détails sur cet exemple dans la section B. *Cas de la France*, ci-dessous.

La « transposition » d'une approche similaire dans le cadre du règlement (UE) n°536/2014, si elle se confirmait, serait très prometteuse. Néanmoins, à ce jour, elle n'apparaît pas dans la réglementation, ni dans aucune publication ou documentation de l'ANSM, de l'EMA ou d'autres Autorités de Santé. Ce cas n'est pas non plus évoqué dans le cadre du rapport d'analyse du projet COMBINE. Les promoteurs manquent donc actuellement de visibilité sur la conduite à tenir dans ce cas particulier, et sur l'acceptabilité de l'approche suggérée localement par la Direction Générale de la Santé.

En fonction de l'interprétation de chaque État Membre, les Autorités de Santé pourraient demander aux promoteurs de soumettre également dans ce cas n°2 un dossier de demande d'investigation clinique parallèle, ce qui soulève *in fine* les mêmes défis que ceux précédemment identifiés dans le cas n°1.

Ainsi, afin de mener une étude « combinée » au sein de l'Union Européenne, les promoteurs doivent naviguer simultanément entre différentes réglementations, au niveau européen mais également national.

Il existe une réelle nécessité d'améliorer l'articulation entre ces 3 règlements (UE) n°536/2014, (UE) n°2017/745 et (UE) n°2017/746, afin d'optimiser et simplifier les procédures actuelles nécessaires à la mise en place de ces études, pour que le cadre réglementaire soit efficient et ne soit pas un frein à la conduite de ces recherches en Europe.

En terme de volume de dossiers, ce besoin peut être illustré par les résultats d'un sondage mené par l'EFPIA (Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques) en février 2023, auprès d'entreprises pharmaceutiques adhérentes (21 entreprises sur 32 sollicitées ayant répondu), couvrant spécifiquement le cas des études « combinées » impliquant un médicament expérimental et un DMDIV. Il a été estimé qu'en l'absence de procédure coordonnée au niveau européen, sur les 3 prochaines années, pour 849 demandes d'autorisation d'essai clinique attendues, ces laboratoires devraient soumettre entre 1 992 et 3 275 études des performances pour un DMDIV auprès des États Membres concernés (44).

Cette nécessité d'alignement est largement identifiée et demandée par tous les acteurs de la recherche clinique. Ce besoin a également été relayé lors d'une consultation publique (31) proposée par la Commission Européenne, l'HMA et l'EMA en mai 2023, auprès notamment de promoteurs, CRO (*Clinical Research Organisations*) et professionnels de santé, à l'issue de laquelle la mise en œuvre adéquate et harmonisée des 3 règlements (UE) n°536/2014, (UE) n°2017/745 et (UE) n°2017/746 a été identifiée comme un sujet prioritaire dans le cadre de l'initiative ACT EU. Le manque de clarté et le besoin de recommandations complémentaires concernant l'articulation entre ces 3 règlements avaient été soulevés dès 2022 lors d'un sondage coordonné via l'initiative ACT EU (32), auquel 62 promoteurs et autres parties prenantes avaient participé. Ce sondage avait été conçu pour identifier les problématiques rencontrées suite à l'entrée en vigueur du règlements (UE) n°536/2014 et à l'utilisation de la plateforme CTIS. Enfin, lors de l'initiation du projet COMBINE en juin 2023, les Autorités de Santé, en charge du suivi des essais cliniques et des dispositifs médicaux, indiquaient recevoir de plus en plus de questions sur la manière

de concevoir et soumettre les essais cliniques impliquant un médicament expérimental et un dispositif médical/dispositif médical de diagnostic *in vitro* (33).

Dans la suite de ce travail, nous présenterons plus en détails deux exemples d'initiatives nationales prometteuses, mises en place en France et au Danemark, qui pourraient apporter des pistes de réponses aux défis rencontrés. Nous détaillerons également le projet COMBINE mis en place en Europe, et les perspectives réglementaires associées.

B. CAS DE LA FRANCE

Précédemment, en France, la directive 2001/20/CE était transposée dans le droit national par la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, relative aux recherches impliquant la personne humaine ou « RIPH » (dite loi Jardé) (34), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016, qui sont entrés en vigueur le 18 novembre 2016 (30).

Les modalités de dépôt des demandes d'autorisation d'essai clinique étaient décrites dans l'Avis aux Promoteurs de l'ANSM (Tome I « RIPH 1 » Essais cliniques de médicaments, version 4 du 01/06/2018).

Si l'utilisation d'un dispositif médical pour les besoins de la recherche était prévue dans le cadre d'un essai clinique, il était alors demandé au promoteur de transmettre à l'ANSM un **dossier technique** relatif à ce dispositif médical, dans le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique.

Le contenu de ce dossier technique était décrit dans l'« Annexe 10 » de l'Avis aux Promoteurs de l'ANSM (voir *annexe 1*, ci-après) (35). Celui-ci était requis pour :

- Les dispositifs médicaux disposant d'un marquage CE, mais utilisé dans une autre destination que celle du marquage CE dans le cadre de l'essai ;
- Les dispositifs médicaux ne disposant pas de marquage CE.

La documentation requise comportait :

- La description du DM et sa notice d'instruction ;
- La déclaration de conformité aux exigences essentielles, à la seule exception des aspects qui devaient faire l'objet de l'investigation clinique pour lesquels le

fabricant devait certifier que toutes les précautions avaient été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes ;

- Les résultats de l'analyse de risques ;

Si la recherche était à finalité non commerciale et que le promoteur n'était pas le fabricant du DM, le promoteur devait fournir :

- Les résultats de l'analyse de risque ou à défaut, les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche.
- Les données permettant d'établir que ces risques éventuels n'étaient pas hors de proportion avec le bénéfice escompté.

Le cas échéant, les données non cliniques et cliniques relatives au DM.

- La liste des référentiels appliqués.

A noter, si un dispositif médical disposant d'un marquage CE, et utilisé dans la destination du marquage CE, était utilisé dans le cadre de l'essai clinique, aucune donnée n'était à fournir à l'ANSM. La soumission d'un dossier technique n'était pas requise.

Comme évoqué précédemment, cette approche était dite « intégrée », c'est-à-dire permettant la soumission d'un dossier « unique » qui permettait à la fois l'évaluation du médicament expérimental et du dispositif médical, dans le cadre d'une procédure d'évaluation commune par l'ANSM.

Nous pouvons noter que cette approche « intégrée » existait également pour les études « RIPH 1 » portant sur des dispositifs médicaux, déposés auprès de l'ANSM **avant** le 26 mai 2021, dans le cadre de la loi Jardé. Les modalités de dépôt pour ces demandes d'autorisation de recherche étaient décrites dans l'Avis aux Promoteurs de l'ANSM (Tome I « RIPH 1 » portant sur des DM ou DMDIV, version 2 du 01/06/2017). Ainsi, si l'investigation clinique portant sur un DM (ou DMDIV) impliquait l'utilisation pour les besoins de la recherche de produits autres que le DM (ou DMDIV) étudié, par exemple utilisation d'un médicament ou d'un autre DM, le demandeur devait transmettre à l'ANSM un **dossier relatif à ces autres produits** permettant de garantir leur qualité et sécurité d'emploi dans le cadre de la recherche (36).

La documentation requise lors de l'utilisation d'un médicament comportait :

- Si le médicament avait une autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Lorsqu'une AMM avait été accordée en France, dans un autre État Membre de l'UE, aux États-Unis ou au Japon, le promoteur devait fournir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et, si nécessaire, toutes les données (non cliniques et/ou cliniques) justifiant une utilisation en dehors des conditions fixées par l'AMM.

- Si le médicament n'avait aucune AMM :

Le promoteur devait soumettre un « dossier du médicament expérimental », en ligne avec le contenu décrit dans l'Avis aux Promoteurs de l'ANSM pour les essais cliniques de médicaments.

Ces derniers mois, la Direction Générale de la Santé a communiqué des informations relatives aux études « combinées », relevant des règlements (UE) n° 536/2014 et n°2017/745, dans 2 lettres adressées aux promoteurs de recherche impliquant la personne humaine datées de décembre 2023 et juillet 2024 (13,37).

Sur la base des éléments d'historique présentés ci-dessous, nous pouvons constater que l'approche prévue en France désormais est tout à fait cohérente avec les modalités applicables sous la Directive 2001/20/CE. Cette approche semble pragmatique, néanmoins, en l'absence de recommandations européennes, la Direction Générale de la Santé se prononce uniquement sur la procédure applicable en France.

Comme évoqué précédemment, les 2 cas suivants sont prévus en France :

- **Cas n° 1 : Le protocole de l'essai clinique prévoit un (des) objectif(s) spécifiquement lié(s) au dispositif médical, c'est-à-dire que le médicament expérimental et le dispositif médical font tous les deux l'objet de la recherche :**

Ce cas répond à la définition d'une étude dite « combinée » ou « mixte ». La Direction Générale de la Santé précise que ce type de recherche est **considérée** en France comme **un seul et même dossier**, ce qui signifie que le promoteur doit déposer **le même jour** :

- Tout d'abord, le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique pour le médicament expérimental dans CTIS, en précisant la notion d'étude « combinée » dans la lettre de couverture.

- Puis, le dossier de demande d'investigation clinique.

Le promoteur doit soumettre ce dossier dans le SIRIPH 2G et de le laisser en statut « brouillon », afin d'obtenir un numéro de dossier. Ce numéro de dossier est à transmettre à la DGS, afin que celle-ci attribue ce dossier de demande d'investigation clinique **au même CPP** qui a reçu le dossier pour l'essai clinique portant sur le médicament. Le promoteur doit soumettre ce dossier également auprès de l'ANSM à l'adresse email : EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

La Direction Générale de la Santé indique que, même si le dossier complet d'une étude « combinée » est composé d'une partie médicament et d'une partie DM, il s'agit en réalité d'**un seul projet de recherche** qui doit être évalué comme tel. Ainsi, pour les aspects relevant d'une évaluation nationale, le CPP concerné s'efforce de traiter les 2 dossiers simultanément. Si 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 aux demandes d'informations et modifie certains documents, il doit le faire également sur les 2 parties. En pratique, la Direction Générale de la Santé précise également qu'**un seul et même avis du CPP** sera rendu et déposé dans CTIS et sur le SI RIPH2G.

- **Cas n° 2 : Le protocole de l'essai clinique ne prévoit aucun objectif sur le dispositif médical, c'est-à-dire que le dispositif médical ne fait pas l'objet de la recherche :**

Dans ce cas, la Direction Générale de la Santé ne qualifie pas la recherche d'étude « combinée ». Il n'est **pas** requis de déposer un dossier de demande d'investigation clinique. Le promoteur doit verser la brochure investigateur et le dossier technique du dispositif médical avec le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique déposé dans CTIS.

A noter, dans le cadre d'un webinaire organisé par l'ANSM en avril 2022, dédié à l'implémentation du règlement européen des essais cliniques de médicaments (38), l'ANSM avait indiqué que pour les essais cliniques impliquant l'utilisation d'un dispositif médical qui ne ferait pas l'objet de la recherche, les informations prévues à l' « Annexe 10 » de l'Avis aux Promoteurs de l'ANSM, présentée ci-dessus, seraient à verser dans le protocole de l'essai (ou en annexe de celui-ci) dans la partie I du dossier soumis dans CTIS. Depuis cette communication orale de l'ANSM, cette information n'a pas été reconfirmée par écrit sur le site internet de l'ANSM. Néanmoins, les

communications récentes de la Direction Générale de la Santé sont alignées avec cette approche (13,37), bien que cela ne fasse pas l'objet de recommandations harmonisées à l'échelle européenne.

C. CAS DU DANEMARK

Nous allons maintenant détailler une initiative mise en place au Danemark, concernant les études « combinées » impliquant un médicament expérimental et un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, car cette approche pourrait inspirer une procédure future d'évaluation pour les études « combinées » impliquant un médicament expérimental et un dispositif médical.

En janvier 2024, les Autorités de Santé danoises (*Danish Medicines Agency* 'DKMA' et *Danish Medical Research Ethics Committee* 'MREC') ont mis en place une **procédure de coordination nationale** (39) pour les études « combinées » impliquant un médicament expérimental et un dispositif médical de diagnostic *in vitro*.

Cette procédure est possible dès que le Danemark participe à une étude « combinée », qu'elle soit mono-nationale ou multinationale. Pour les essais multinationaux, les Autorités danoises assureront une évaluation coordonnée entre l'essai clinique dans CTIS (que le Danemark soit État Membre de référence ou État Membre concerné) et l'étude des performances. Néanmoins, il pourrait y avoir des différences au niveau du *calendrier* et la manière dont les évaluations seront coordonnées, si le Danemark est État Membre de référence ou État Membre concerné dans CTIS.

Cette procédure de coordination a pour but :

- D'améliorer la qualité et de rationaliser la procédure d'autorisation des études « combinées » en veillant à ce que les promoteurs reçoivent des **décisions simultanées** à la fois pour l'essai clinique et pour l'étude des performances portant sur le DMDIV.
- D'aligner en parallèle les documents relatifs à chaque dossier dans le cadre de la procédure d'évaluation.
- De permettre que les dossiers soient **évalués simultanément** et **par le même comité d'éthique** au sein du 'MREC' et que l'évaluation clinique du 'DKMA' soit également coordonnée au sein des services concernés.

Déroulement de la procédure de coordination

- Soumission parallèle des 2 dossiers relevant des règlements (UE) n°536/2014 et n°2017/746 :

Les promoteurs doivent soumettre le dossier de demande relatif à l'étude des performances au 'DKMA' et 'MREC' jusqu'à 5 jours avant la soumission de la demande d'autorisation d'essai clinique dans CTIS, mais ne doivent pas le soumettre *après* la soumission CTIS.

La lettre d'accompagnement des 2 demandes doit contenir les informations suivantes :

- Notifier que le dossier déposé concerne une étude « combinée » et faire référence respectivement au numéro EU CT (pour l'essai clinique) et, si disponible, au numéro EUDAMED2 CIV-ID ;
- La confirmation d'une soumission simultanée par le promoteur ;
- L'indication que le promoteur souhaite bénéficier de cette procédure de coordination nationale, impliquant notamment de se conformer aux délais de réponse aux demandes d'informations au cours de l'évaluation ;
- La liste des documents communs qui sont identiques entre les 2 dossiers (incluant leurs version et date).

- Validation coordonnée :

La validation du dossier de demande d'étude des performances auprès du 'DKMA' et 'MREC' a lieu en parallèle de la validation de la demande d'autorisation d'essai clinique dans CTIS.

Les réponses aux questions de validation doivent être transmises par le promoteur, pour les 2 dossiers, en suivant le calendrier du règlement (UE) n°536/2014.

L'objectif est que les 2 demandes soient **déclarées valides simultanément**, en ligne avec le calendrier applicable dans CTIS, avec un « **J0** » **commun** marquant le début de l'évaluation coordonnée.

Si les 2 demandes ne sont pas déclarées valides simultanément, la procédure de coordination nationale ne pourra se poursuivre.

- Evaluation coordonnée, et parallèle des 2 dossiers :

Le même comité d'éthique est chargé d'évaluer chaque dossier. De la même manière, l'évaluation clinique du 'DKMA' est également coordonnée au sein des services concernés. Comme pour la phase de validation, les réponses aux questions doivent être transmises par le promoteur simultanément, pour les 2 dossiers, en suivant le calendrier du règlement (UE) n°536/2014. Sinon, la procédure de coordination nationale ne pourra se poursuivre.

- Décisions coordonnées :

Une fois les réponses soumises, une décision du 'DKMA', incluant l'opinion du 'MREC', est attendue pour l'étude des performances au plus tard à J45, suivie par une décision relative à la demande d'essai clinique dans CTIS.

En suivant cette procédure, la décision concernant l'étude des performances sera toujours prise peu de temps avant la décision relative à la demande d'essai clinique.

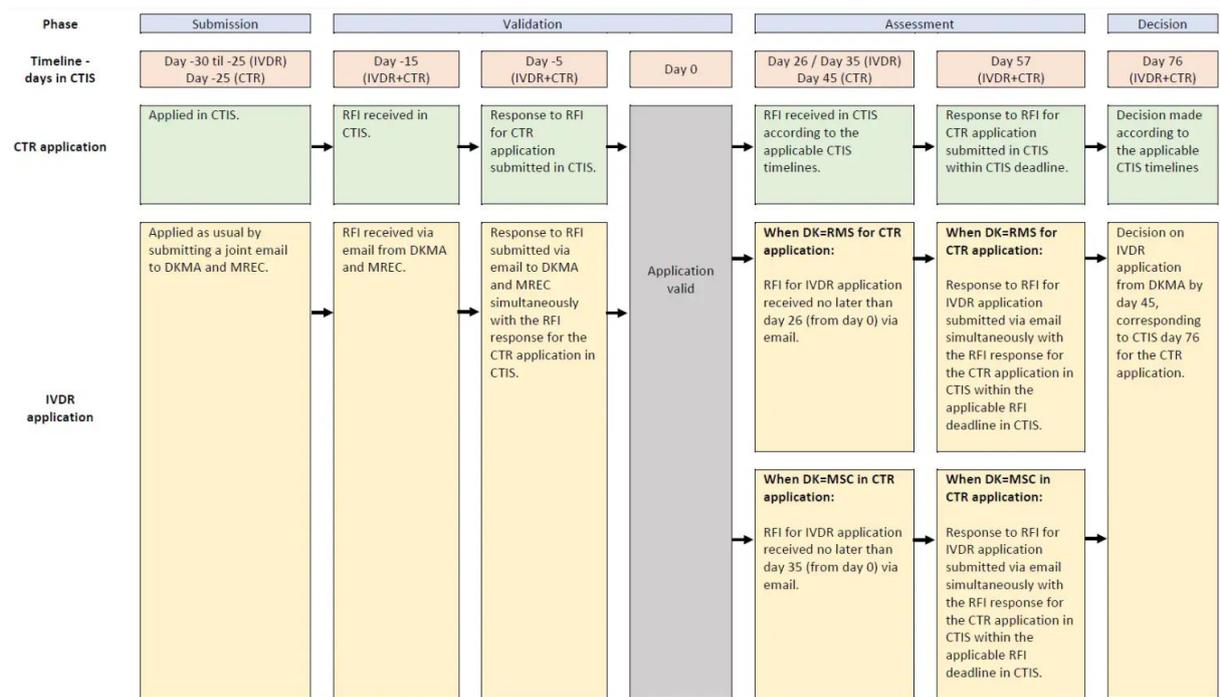


Figure 4 : Calendrier de la procédure de coordination nationale (Danemark)

D. PERSPECTIVE REGLEMENTAIRE : PROJET COMBINE (12)

Afin d'apporter des réponses aux problématiques des études « combinées » en Europe, le projet COMBINE a été mis en place en juin 2023 par la Commission Européenne. L'objectif est de rendre l'Europe plus attractive pour ce type d'étude, de

faciliter l'innovation, tout en assurant la sécurité des patients et la génération de données fiables et robustes, pour le développement de médicaments, dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sûrs et efficaces. Cela implique de développer des solutions pour répondre aux difficultés liées à l'interface entre les règlements (UE) n°536/2014, n°2017/745 et n°2017/746.

▪ **Composition du groupe de travail**

Ce projet a impliqué une collaboration cross-fonctionnelle au niveau de l'Union Européenne, rassemblant des experts issus de différentes structures de gouvernance.

Le groupe de travail est composé d'environ 60 représentants, provenant de 15 pays européens, impliquant notamment :

- Pour les dispositifs médicaux : des représentants des groupes d'experts de la Commission Européenne organisés via le '*Medical Device Coordination Group*' (MDCG), et notamment des groupes de travail suivants : '*Clinical investigation and evaluation working group*' (CIE WG) et '*In vitro diagnostic medical devices working group*' (IVD WG).
- Pour les médicaments :
 - Des experts du '*Clinical Trials Coordination Group*' (CTCG, au sein de l'HMA). Les membres du CTCG sont des représentants des Autorités nationales compétentes pour l'autorisation et la surveillance des essais cliniques, des représentants de la Commission Européenne et de l'Agence Européenne du Médicament.
 - Des experts du '*Clinical Trials Coordination and Advisory Group*' (CTAG, au sein de la Commission Européenne).
- Pour les comités d'éthiques : des experts de l'*'Expert Group on Clinical Trials*' (CTEG, au sein de la Commission Européenne) ou issus du MDCG. Par ailleurs, au cours du projet, le forum '*MedEthicsEU*' a également été créé en février 2024 par la Commission Européenne, représentant les comités d'éthiques à la fois pour les médicaments et les dispositifs médicaux.

Par ailleurs, un groupe de parties prenantes externes composé de 21 associations européennes a été constitué pour apporter un soutien continu au projet, pour partager leur compréhension et leur expérience pratique via des études de cas. Un large

éventail d'intervenants de l'industrie, des patients, des groupes de recherche universitaires, des professionnels de santé, des cliniciens et des organismes notifiés, participaient à ce groupe.

▪ **Délivrables**

Afin d'atteindre les objectifs fixés, le projet COMBINE se divise en 2 phases :

- La 1^{ère} phase est une **phase d'analyse**.
Elle a pour but de comprendre les défis et les obstacles posés par l'articulation entre les règlements (UE) n°536/2014, n°2017/745 et n°2017/746, lorsqu'ils doivent être appliqués simultanément pour la conduite d'études « combinées », et de proposer de possibles solutions pour y répondre.
- La 2^{ème} phase aura pour but de **développer des solutions** (à venir).

▪ **La phase d'analyse**

Cette phase s'est achevée récemment, avec la publication d'un rapport d'analyse daté de mai 2024. Nous allons revenir sur les points importants de ce rapport, ci-dessous.

Cette phase a été divisée en 4 étapes :

Étape 1 :

- *Objectif :*

L'objectif était de collecter et analyser toutes les problématiques rencontrées par les parties prenantes impliquées dans la conduite d'études « combinées », aussi bien pour leur initiation que leur réalisation.

- *Déroulement :*

Un modèle de questionnaire a été créé pour collecter les problématiques rencontrées. Les informations clés à recueillir étaient la description et la conséquence du problème, ainsi que sa nature, c'est-à-dire s'il s'agissait d'un problème technique, éthique ou juridique et si plus d'un règlement était impliqué. Des paramètres qualitatifs ont également été définis pour mieux catégoriser ces problématiques (cf. tableaux 4 et 5, ci-dessous).

Classement	Description
Mineure	Solution alternative possible ou solution nécessaire ultérieurement.
Majeure	Risques possibles, doit être discuté et des solutions doivent être trouvées sur le moyen terme. Par exemple : si entraînant un retard dans le démarrage des études « combinées ».
Critique	Impact sur la décision relative à l'étude « combinée », impact sur les risques pour les patients, ou sur la compétitivité de l'Europe en matière de recherche clinique.

Tableau 4 : Classification des problématiques

Catégorie	Description
Juridique/Réglementaire	Par exemple : calendriers définis dans la réglementation, terminologie, manque de maturité du cadre réglementaire.
Scientifique/Technique	Par exemple : Evaluation, impact sur le rapport bénéfice risque, consolidation au niveau de l'étude.
Procédurale	Par exemple : Système informatique, soumissions parallèles, décision consolidée.
Autre	Autre

Tableau 5 : Description des catégories des problématiques

Trois réunions dédiées du groupe de travail se sont tenues impliquant des représentants des Autorités Compétentes, des Comités d'Ethiques et de l'EMA, au cours desquelles les problématiques rencontrées ont été discutées et collectées. Puis, deux autres réunions ont été organisées impliquant le groupe de parties prenantes externes, afin de s'assurer que toutes les perspectives soient prises en compte.

- *Résultats :*

Au cours de ces 5 réunions, 114 problématiques ont été identifiées, dont 78 problématiques « uniques » et 36 ayant été évaluées comme des « répétitions » de problématiques déjà évoquées. Globalement, 85% des problématiques identifiées ont été catégorisées comme étant juridique/réglementaire et procédurale, plus de 90% ont

été qualifiées de critiques ou majeures, et environ 66% ont été identifiées comme survenant fréquemment.

Le groupe de travail a « classé » les problématiques comme étant liées aux besoins ci-dessous, certains étant interdépendants :

- Harmonisation de l'interface entre les 3 règlements (UE) n°536/2014, n°2017/745 et n°2017/746 ;
- Harmonisation dans l'interprétation des 2 règlements (UE) n°2017/745 et n°2017/746 ;
- Procédure / procédure à simplifier ;
- Informatique (notamment EUDAMED) ;
- Communication ;
- Procédure coordonnée pour les investigations cliniques et les études des performances ;
- Formation/connaissance concernant le règlement (UE) n°2017/746 ;
- Solutions aux défis réglementaires posés par les 2 règlements (UE) n°2017/745 et n°2017/746 ;
- Point de contact réglementaire centralisé au niveau européen, pour les dispositifs médicaux.

Etape 2 :

- *Objectif :*

L'objectif était de faire un état des lieux des procédures nationales existantes au sein de chaque État Membre, pour l'évaluation par les Autorités Compétentes et les Comités d'Ethique, des études « combinées ».

- *Déroulement :*

Pour mener cet état des lieux, un questionnaire (voir *annexe 2*, ci-après) a été transmis aux 27 États Membres de l'UE, ainsi qu'auprès de la Norvège.

Il était constitué de 27 questions couvrant les 6 aspects suivants :

- Autorités compétentes ;
- Comités d'Ethiques ;
- Procédure dans chaque État Membre ;

- Législation nationale ;
- Communication entre les promoteurs, les Autorités Compétentes et les Comités d’Ethiques ;
- Indication sur le nombre de demandes relatives à des études « combinées » reçues.

- *Résultats*

Le groupe de travail a reçu un retour de 24 sur 28 États Membres sollicités, avec des réponses présentant un certain degré d’hétérogénéité, néanmoins les conclusions suivantes ont pu être établies :

- Pour 61% des États Membres, c’est la même Autorité Compétente qui est responsable d’évaluer les essais cliniques, les investigations cliniques et les études des performances. De la même manière, 61% des Etats Membres disposent d’un Comité d’Ethique compétent pour évaluer ces 3 types d’études.
- Pour 57% des États Membres, les Autorités Compétentes proposent d’accompagner les promoteurs d’études « combinées », via des conseils, avant la soumission de leur demande ; 36% proposant également des réunions de pré-soumission. Cependant, seulement 11% des Autorités Compétentes proposent des avis scientifiques couvrant d’autres aspects que ceux liés à l’essai clinique de médicament.
- Une seule demande auprès d’un Comité d’Ethique peut être déposée dans le cas d’études « combinées » dans 14 % des États Membres. A l’inverse, dans ce cas, aucun État Membre n’accepte actuellement le dépôt d’une seule demande auprès de l’Autorité Compétente, les soumissions multiples nécessaires augmentant alors la charge administrative pour toutes les parties prenantes.

Enfin, la figure ci-dessous illustre le nombre moyen de demandes reçues par an, pour des études « combinées », par État Membre. La moyenne est de 17 demandes par État Membre, avec une fourchette comprise entre 0 et 59, même si au regard des enjeux actuels, nous pouvons estimer que ce nombre augmentera à l’avenir :

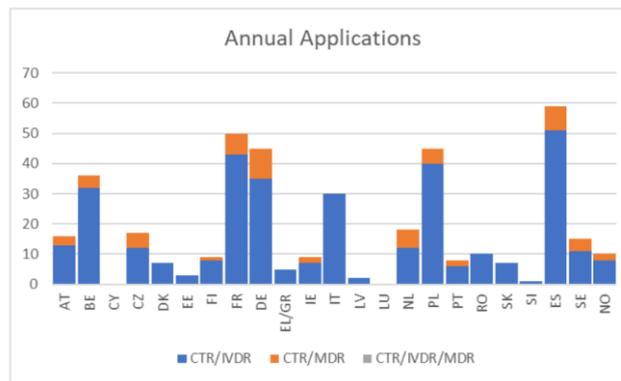


Figure 5 : Nombre moyen de demandes relatives à des études « combinées » par an, et par État Membre.

Etape 3 :

- *Objectif :*

L'objectif était de faire un état des lieux des documents (en 'projet' ou finaux) et des travaux en cours pertinents dans le cadre des études « combinées ».

- *Déroulement :*

Une liste de documents pertinents dans le cadre des études « combinées » a été établie (incluant des documents en 'projet' ou finaux). Ces documents proviennent de différentes sources européennes : Commission Européenne, EMA, groupes de travail tels que le 'CTCG', 'MDCG IVD', 'MDCG CIE' ou d'autres sources hors UE potentiellement pertinentes, par exemple :

- 'Clinical Trials Regulation (EU) no 536/2014 Questions & Answers' (publié)
- '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)' (publié)
- ...

Les documents en cours d'élaboration, et pertinents sur ce sujet, concernent principalement les règlements (UE) n°2017/745 et n°2017/746, notamment de futurs guides du 'MDCG'.

- *Résultats :*

Le groupe de travail a souligné que très peu de documents incluent des informations relatives aux 3 règlements, et a fait référence dans son rapport au besoin de permettre la sollicitation d'avis techniques/réglementaires. L'initiative ACT EU proposant un

pilote d'avis technique/règlementaire pré-dépôt (« *pre-CTA advice pilot* ») depuis juin 2024, et couvrant notamment le cas des études « combinées », va dans ce sens.

Etape 4 :

- *Objectif :*

L'objectif de cette dernière phase était de consolider et d'analyser les résultats des 3 étapes précédentes, afin que sur la base du travail d'analyse réalisé, le groupe de travail puisse déterminer les prochains objectifs à atteindre, proposer des actions et possibles solutions aux problématiques identifiées, avec la mise en place d'une feuille de route européenne.

- *Déroulement :*

Le groupe de travail a organisé un atelier pour discuter des problématiques identifiées lors de l'étape 1, afin d'identifier l'objectif associé qui serait à atteindre lors de la prochaine phase du projet COMBINE, de discuter des possibles actions et solutions. Certaines solutions pourraient répondre à plusieurs problématiques, de manière directe ou indirecte.

- *Résultats :*

Le groupe de travail a identifié **quatre axes majeurs**, pouvant aboutir à de possibles solutions aux problématiques identifiées :

- Une **évaluation coordonnée** apparaît comme l'une des **priorités**, en réponse à un grand nombre de problématiques, avec :
 - Une évaluation coordonnée des demandes d'investigations cliniques et d'études des performances, par les Autorités Compétentes concernées ;
 - Un alignement concernant la procédure d'évaluation éthique, réalisée au sein de chaque État Membre ;
 - À terme, une coordination entre l'évaluation d'une demande d'autorisation d'essai clinique dans CTIS et une demande d'investigation clinique ou d'étude des performances soumise en parallèle ;
 - Une infrastructure informatique adaptée (EUDAMED ou autre solution technique intermédiaire ?).

Cette évaluation coordonnée réduirait significativement le nombre de soumissions nécessaires, notamment dans le cadre d'études « combinées »

multinationales, diminuant ainsi la charge administrative et la duplication des efforts pour les différentes parties prenantes. Par ailleurs, cela rendrait le calendrier de la procédure d'évaluation prévisible.

- Un **alignement** européen, avec :
 - Un alignement des positions, interprétations, et requis impactant les études « combinées » au sein des États Membres ;
 - Le développement d'une compréhension commune du cadre applicable ;
 - L'amélioration de l'information à destination des promoteurs.
- Des **recommandations** et de la **clarté** concernant certains sujets relevant des règlements (UE) n°536/2014, n°2017/745 et n°2017/746 (par exemple : quand une investigation clinique (DM) ou une étude des performances (DMDIV) est-elle requise ? quelles sont les responsabilités des investigateurs et des promoteurs ? ...).
- De la **communication** et du **dialogue**, avec :
 - Des avis techniques et réglementaires ;
 - Un dialogue ouvert entre les parties prenantes et des échanges de bonnes pratiques, au niveau européen ;
 - L'encouragement d'un dialogue, au niveau national, par exemple : entre les évaluateurs qui évaluent différents aspects liés à ces recherches, entre le promoteur et les Autorités Compétentes lors de réunions de pré-soumission, ou entre les Autorités Compétentes et les comités d'éthiques.

Cette première phase d'analyse du projet COMBINE va désormais servir de base à la seconde phase, qui sera probablement plus complexe que la première, pour **relever ces défis de manière structurée et stratégique, et traiter les problématiques identifiées**. Les différents acteurs poursuivront leur collaboration. Cette seconde phase est cours de planification, et plus d'informations devraient être communiquées par la Commission Européenne au cours de la seconde moitié de 2024 (40).

IV. Conclusion

Tout au long de ce travail, nous avons pu noter la complexité de l'articulation entre les règlements encadrant la conduite d'études « combinées » au sein de l'Union Européenne, notamment le Règlement (UE) n°536/2014 encadrant les essais cliniques de médicaments, et le Règlement (UE) n°2017/745 encadrant les investigations cliniques de dispositifs médicaux.

Des initiatives nationales prometteuses émergent, nous l'avons vu via les exemples de procédures mises en place en France ([13](#),[37](#),[38](#)) et au Danemark ([39](#)), et la première phase d'analyse du projet COMBINE (12) a établi un état des lieux et proposé de possibles solutions pour relever ces défis. La mise en place future d'une évaluation coordonnée apparaît comme l'une des priorités, ainsi qu'une harmonisation de l'interprétation du cadre et des requis applicables aux études « combinées » dans l'Union Européenne. Ce travail se poursuit avec la mise en place de la seconde phase du projet COMBINE, qui devrait apporter de la visibilité sur le calendrier de mises en place de solutions.

A court terme, depuis juin 2024, afin de renforcer l'accompagnement des promoteurs, un pilote d'avis technique/réglementaire pré-dépôt (« *pre-CTA advice pilot* ») est proposé via l'initiative ACT EU, et couvre notamment le cas des études « combinées » ([20](#),[41](#)). Ce pilote est coordonné par le 'CTCG' et représente une nouvelle opportunité de dialogue pour les promoteurs, en amont du dépôt de ces dossiers, pour obtenir un retour consolidé des différents États Membres qui seront concernés. Cela devrait permettre aux promoteurs de renforcer la qualité de leurs dossiers et de discuter de la procédure d'évaluation à suivre dans ce contexte particulier.

A moyen terme, la mise en place du module dédié aux « Investigations Cliniques » de la base EUDAMED, attendue au plus tard en 2027, permettra la mise en place d'une évaluation coordonnée au niveau européen telle que prévue par l'article 78 du Règlement (UE) n°2017/745 ([3](#)), néanmoins, comme évoqué précédemment, il est probable que la mise en place d'une autre solution technique intermédiaire soit explorée afin d'accélérer la mise en place de cette évaluation coordonnée.

Et sur le plus long terme, nous pouvons espérer qu'une coordination, la plus complète possible, soit mise en place dans le cadre de l'évaluation parallèle d'une demande d'autorisation d'essai clinique dans CTIS, et d'une demande d'investigation clinique, avec une interconnexion potentielle entre CTIS et le futur module dédié aux « Investigations Cliniques » de la base EUDAMED.

Enfin, nous pouvons noter que les études « combinées » sont également un sujet d'intérêt pour des pays proches de l'Union Européenne. Par exemple, l'Autorité de Santé Swissmedic a mis à jour en avril 2023 ses recommandations relatives à la soumission d'études « combinées » en Suisse (42). Un autre exemple, en Grande Bretagne, où une soumission « unique » est possible via un module dédié de l'*'Integrated Research Application System'* (IRAS). L'évaluation est par la suite coordonnée entre le '*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*' (MHRA) et le comité d'éthique (43).

Cela souligne l'importance d'œuvrer à une meilleure articulation et harmonisation de la réglementation dans l'Union Européenne, afin de favoriser la conduite d'études « combinées » et *in fine* l'accès aux patients à des traitements de plus en plus innovants.

Références

1. Infographie n°1 – La recherche clinique, premier accès à l'innovation [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/infographie-ndeg1-la-recherche-clinique-premier-acces-l-innovation>
2. 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 [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
3. 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.
4. 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.
5. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20220101>
6. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
7. Comprendre les essais cliniques | Centre Léon Bérard [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/comprendre-les-essais-cliniques>
8. Les différentes phases des essais cliniques | Ligue contre le cancer [Internet]. 2016 [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/articles/les-differentes-phases-des-essais-cliniques>
09. ANSM [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
10. ANSM-classification-et-process-devaluation-des-investigations-cliniques-dm-selon-le-reglement-2017-745-et-adaptations-nationales.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/10/20220210-classification-et-process-devaluation-des-investigations-cliniques-dm-selon-le-reglement-2017-745-et-adaptations-nationales.pdf>
11. CLASSIFICATION ET PROCESSUS D'ÉVALUATION DES PROJETS DE RECHERCHE ÉVALUANT DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTICS IN VITRO (DMDIV), Y COMPRIS LES ÉTUDES DES PERFORMANCES DE DMDIV SELON LE RÈGLEMENT (UE) 2017/746. [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/07/02/aec-dm-dmdiv-doc020-aap-rdiv-annexe-1-tableau-classification.pdf>
12. COMBINE Project-analysis-phase-report.

13. lettre_dgs_promoteurs-cpp_decembre_2023.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_dgs_promoteurs-cpp_decembre_2023.pdf
14. infographie Leem [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Devenir leader européen en recherche clinique : nos propositions - Enquête complète « attractivité de la France pour la recherche clinique » - 13ème édition. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284f6f508cadd0d>
15. Research C for DE and. IND Applications for Clinical Investigations: Overview (FDA). FDA [Internet]. 2 août 2019 [cité 6 sept 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/ind-applications-clinical-investigations-overview>
16. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/accelerating-clinical-trials-eu-act-eu>
17. Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT EU) initiative launch [Internet]. European Pharmaceutical Review. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/167520/accelerating-clinical-trials-in-the-eu-act-eu-initiative-launch/>
18. Outcome of public consultation on ACT EU multi-stakeholder platform (ACT EU MSP) participation and priorities for discussion.
19. Two new advice pilots to improve clinical trials in Europe | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/two-new-advice-pilots-improve-clinical-trials-europe>
20. Avis aux Promoteurs - Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n° 536/2014 - partie I : Dispositions générales.
21. Avis aux Promoteurs - Essais cliniques de médicaments relevant du règlement européen n° 536/2014 - partie II : Demande d'autorisation d'essai clinique, début de l'essai et conversion des essais de la directive 2001/20/CE vers le REC.
22. ANSM [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Règlementation relative aux dispositifs médicaux (DM) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
23. Guide concernant l'application du règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux dans les établissements de santé [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.afmps.be/sites/default/files/content/POST/MEDDEV/07%20H%C3%B4pitaux%20et%20professionnels%20de%20la%20sant%C3%A9/MDR%20et%20%C3%A9tablissements%20de%20sant%C3%A9%20FR.pdf>
24. Investigation clinique conformément au règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (rdm) - Voie réglementaire.
25. 20220204-annexe-1-liste-recapitulative-des-documents-exiges-par-lansm-et-les-cpp (3)
26. MDCG 2021-1 Rev.1 Guidance on harmonised administrative practices and alternative technical solutions until EUDAMED is fully functional [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/ea0369a7-d86c-465e-9a54-0c0dfb01bc84_en
27. Règlement (UE) 2024/1860 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 modifiant les règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746 en ce qui concerne un

déploiement progressif d'Eudamed, l'obligation d'informer en cas d'interruption ou de cessation d'approvisionnement et les dispositions transitoires applicables à certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.

28. Rapport d'activités ANSM 2023.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/11/rapport-dactivite-2023-version-fr.pdf>
29. efpia-rp-digital-health-technologies_november-2021.
30. avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-1-demande-d-autorisation-d-essai-clinique-a-l-ansm-debut-de-l-essai-modifications-de-l-essai-et-fin-de-l-essai-31052018.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-1-demande-d-autorisation-d-essai-clinique-a-l-ansm-debut-de-l-essai-modifications-de-l-essai-et-fin-de-l-essai-31052018.pdf>
31. Outcome of public consultation on ACT EU multi-stakeholder platform (ACT EU MSP) participation and priorities for discussion.
32. EU Survey_ Targeted consultation on the implementation of CTR.
33. COMBINE project - presentation.
34. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1) - Légifrance [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587/>
35. annexe-10-contenu-du-dossier-technique-relatif-a-un-dispositif-medical-ou-dispositif-medical-de-diagnostic-in-vitro-utilise-pour-les-besoins-de-la-recherche-01062018.
36. AVIS AUX PROMOTEURS DE RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE MENTIONNEES AU 1° DE L'ARTICLE L. 1121-1 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE PORTANT SUR DES DISPOSITIFS MEDICAUX OU SUR DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO.
37. lettre_dgs_promoteurs-cpp_juillet_2024.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_dgs_promoteurs-cpp_juillet_2024.pdf
38. ANSM- Webinaire Règlement Essais Cliniques dédié aux Promoteurs (06/04/2022).
39. Guidance for the Coordinated Application Process for Combined Studies in Denmark_v1.0.
40. Combined studies - European Commission [Internet]. 2024 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/combined-studies_en
41. Guidance for applicants: pre-CTA advice pilot [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: https://accelerating-clinical-trials.europa.eu/document/download/741d2c8d-3a99-48e1-ab51-2bec3ecf3277_en?filename=Guidance%20for%20applicants%20pre-CTA%20advice%20pilot.pdf
42. Swissmedic 2019 © Copyright. Announcements on clinical trials with medical devices and performance studies with vitro diagnostic medical devices [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/medizinprodukte/medical-devices-news/mitteilung-klv-und-leistungsstudien-ivd.html>
43. Health Research Authority [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Combined review - MHRA. Disponible sur: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/clinical-trials-investigational-medicinal-products-ctimps/combined-ways-working-pilot/>

44. EFPIA - Critical impacts of IVDR implementation on patient access to clinical trials [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/c50f93c4-6c12-4d14-a7cf-4490a94f86b4_en?filename=md_annex-f-efpia.pdf
45. S99-223 GPF de Q• E dispositifs médicaux et gestion des risques • A norme X. I, IIa, IIb, III: Les classes de dispositifs médicaux [Internet]. Qualitiso. 2014 [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/classification-europeenne-dispositifs-medicaux/>

Annexes

Annexe 1 :

ANNEXE 10	Contenu du dossier technique relatif à un dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro utilisé pour les besoins de la recherche
------------------	---

Si la recherche portant sur un médicament implique l'utilisation d'un dispositif médical (DM) ou dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV), le demandeur transmet à l'ANSM avec le dossier de demande d'AEC un dossier technique (DT) relatif à ce dispositif dont le contenu est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Type de produit utilisé		Contenu du DT
Dispositif médical (DM)	avec marquage CE	<p>utilisation dans la destination du marquage CE</p> <p>Aucune donnée à fournir</p>
	sans marquage CE	<p>utilisation dans une autre destination que celle du marquage CE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Description du DM et notice d'instruction 2. Déclaration de conformité aux exigences essentielles, à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'investigation clinique pour lesquels le fabricant doit certifier que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes. 3. Résultats de l'analyse des risques Si la recherche est à finalité non commerciale et que le promoteur n'est pas le fabricant du DM, le promoteur fournit : <ul style="list-style-type: none"> • les résultats de l'analyse des risques ou, à défaut, les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche ; • les données permettant d'établir que ces risques éventuels ne sont pas hors de proportion avec le bénéfice escompté le cas échéant données non cliniques et cliniques relatives au DM 4. Liste des référentiels appliqués.
Test compagnon/biomarqueur utilisé dans les essais cliniques de thérapie ciblée		<p>Informations à mentionner dans une section dédiée du protocole ou dans un document différent du protocole constituant dans ce cas le DT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nom du biomarqueur - nom du kit, le cas échéant - nom du fabricant, le cas échéant - préciser si l'indication médicale du biomarqueur dans le protocole est connue ou s'il s'agit d'un nouveau biomarqueur pour l'indication ; le cas échéant, préciser les indications connues et validées du biomarqueur - préciser s'il existe des kits marqués CE (au sens de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) pour ce biomarqueur, dans cette indication et/ou dans d'autres indications ; le cas échéant, préciser les indications ayant le marquage CE - principe de la technique utilisée et mode opératoire (méthodologie) - conditions de prélèvement de l'échantillon et conservation de l'échantillon - matériel associé (logiciel ...) - étalons et contrôles internes prévus <p>En l'absence de marquage CE ou en cas d'utilisation hors marquage CE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - synthèse des données justifiant l'utilisation du DMDIV dans le cadre de la recherche - résumé des données de performance (sensibilité, spécificité, reproductibilité, répétabilité, limite de détection, interférences) - résumé de toutes les données de performance cliniques et non cliniques des recherches impliquant la personne humaine préalablement menées avec le même DMDIV dans la même indication et/ou dans une autre indication

Annexe 2 :

Annex B: Track 2 Survey Survey Questions

TABLE B1: TRACK 2 COMBINED STUDIES SURVEY TO MEMBER STATES

Q	Question	Answer	Comments
Competent Authorities			
1	With regards to the competent authority which is responsible for CT's/CI's/PS's in you Member State, which of the following applies:	<ul style="list-style-type: none"> i. CI/CT/PS regulator is one entity, even if this is different departments. " ii. CT/PS regulator is one entity, CI regulator is a different entity. " iii. CI/CT regulator is one entity, PS regulator is a different entity. " iv. CI/PS regulator is one entity, CT regulator is a different entity. " v. CI/CT/PS are regulated by three different entities." vi. CI/CT/PS are regulated by more than three different entities (i.e., more than one entity regulates CI's or CT's or PS's). If this is the case, provide more details in the comments box. " 	
2	Does your Member State offer any advice to sponsors of combined studies prior to application?	Yes / No	
3	If "Yes" to Q2, is national scientific advice for combined studies offered (only for the clinical trial aspects of the study)?	Yes / No / Not applicable	
4	If "Yes" to Q2, are pre submission meetings offered prior to the application of combined studies?	Yes / No / Not applicable	
5	If "Yes" to Q4, is there a fee for pre submission meetings?	Yes / No / Not applicable	

Page 34 of 55

Q	Question	Answer	Comments
Ethics Committees			
6	Does your Member State have a dedicated ethics committee to review CI's or PS's (not combined studies)?	Yes / No	
7	With regards to ethics committee opinions for CT's/CI's/PS's in your Member State, which of the following applies:	<ul style="list-style-type: none"> i. There is at least one ethics committee entity which can give opinions for CI's, CT's and PS's. " ii. There is at least one ethics committee entity which can give opinions for CT's and PS's, but will not review CI's." iii. There is at least one ethics committee entity which can give opinions for CI's and CT's, but will not review PS's." iv. There is at least one ethics committee entity which can give opinions for CI's and PS's, but will not review CT's. " v. CI/CT/PS must be reviewed by different ethics committee entities." 	
8	Where at least one ethics committee entity in your Member State will give an opinion for more than one study type (answers i-iv in Q7), the study will be subject to:	<ul style="list-style-type: none"> i. A single ethics committee review with a single opinion being provided at the end of the process. ii. A separate ethics committee review for each of the study types, with a single opinion being provided at the end. iii. A separate ethics committee review for each of the study types, with separate opinions being provided at the end. 	
9	Is it a requirement to obtain ethics approval prior to Competent Authority submission of CI and PS in your Member State?	Yes / No	

Page 35 of 55

Q	Question	Answer	Comments
	Processes		
10	For which of the following can a sponsor submit a single application for ethics approval in your MS, even if this is composed of multiple forms:	<ul style="list-style-type: none"> i. CT/PS combined studies only ii. CI/CT combined studies only iii. CI/PS combined studies only iv. CI/CT/PS combined studies v. None of the above - separate applications must be made for each 	
11	If answer i-iv is selected for Q10, can this application be made on a single application form?	Yes / No / Not applicable	
12	For which of the following can a sponsor submit a single application for Competent Authority approval in your Member State, even if this is composed of multiple forms:	<ul style="list-style-type: none"> i. CT/PS combined studies only ii. CI/CT combined studies only iii. CI/PS combined studies only iv. CI/CT/PS combined studies v. None of the above - separate applications must be made for each 	
13	If answer i-iv is selected for Q12, can this application be made on a single application form?	Yes / No / Not applicable	
14	For which of the following can a sponsor submit a single application for both ethics and Competent Authority approval in your Member State, even if this is composed of multiple forms:	<ul style="list-style-type: none"> i. CT/PS combined studies only ii. CI/CT combined studies only iii. CI/PS combined studies only iv. CI/CT/PS combined studies v. None of the above - separate applications must be made for each 	
15	If answer i-iv is selected for Q14, can this application be made on a single application form?	Yes / No / Not applicable	

Page 36 of 55

Q	Question	Answer	Comments
	Legislation		
16	Does your Member State have national legislation, including requirements on ethics committees, for studies conducted under IVDR:	Yes / No	
17	Does your Member State have national legislation, including requirements on ethics committees, for studies conducted under MDR:	Yes / No	
	Resources/Communication		
18	In your Member State, do ethics committees communicate their final decisions to the relevant Competent Authorities?	<ul style="list-style-type: none"> i. Yes in all cases ii. Yes in some cases iii. No in all cases 	
19	In your Member State, do Competent Authorities communicate their final decisions to the relevant ethics committees?	<ul style="list-style-type: none"> i. Yes in all cases ii. Yes in some cases iii. No in all cases 	
20	Is there a national public portal for the submission of ethics applications for studies under IVDR?	Yes / No	
21	Is there a national public portal for the submission of ethics applications for studies under MDR?	Yes / No	
22	How many combined study applications which fall under CTR and IVDR have your Member State received per year since IVDR came into force?	#	
23	How many studies referred to in Q22 have been multinational?	#	
24	How many combined study applications which fall under CTR and MDR have your Member State received per year since MDR came into force?	#	
25	How many studies referred to in Q24 have been multinational?	#	
26	How many combined study applications which fall under CTR, IVDR and MDR have your Member State received per year since IVDR came into force?	#	
27	How many studies referred to in Q26 have been multinational?	#	

Page 37 of 55

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2023/2024

Nom : SCREPEL

Prénom : Augustine

Titre de la thèse :

**Études « combinées » impliquant un médicament et un dispositif
médical : quelle articulation entre les règlements (EU) n° 536/2014 et (EU)
n°2017/745 ?**

**Mots-clés : essais cliniques, investigations cliniques, règlement (EU) n°
536/2014, règlement (EU) n°2017/745, études combinées, médicament
expérimental, dispositif médical**

Résumé : Depuis l'entrée en vigueur du Règlement (UE) n°536/2014, encadrant les essais cliniques de médicaments, et du Règlement (UE) n°2017/745, encadrant les investigations cliniques de dispositifs médicaux, l'articulation entre ces 2 règlements pose des défis impactant la conduite d'études « combinées » en Europe. Afin de répondre à cette problématique, des initiatives nationales et européennes sont mises en place, et des perspectives émergent actuellement via notamment le projet COMBINE.

Membres du jury :

Président : SERGHERAERT Éric, Professeur, Université de Lille, Faculté des sciences pharmaceutiques, département Droit et Économie pharmaceutique

Directeur de thèse : MAKONNEN Amélie, Docteur en Pharmacie, Spécialiste Affaires Réglementaires, Bayer.

Assesseur : BARRE Guillemette, Docteur en Pharmacie, Spécialiste Affaires Réglementaires, Bayer.