

**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 RÉGLEMENT (UE) 2017/746.**

Depuis le 26 mai 2022, le règlement (UE) 2017/746 relatif aux DMDIV (désigné ci-après par l'acronyme « RDIV ») est entré en application. Il encadre certains projets d'études visant à évaluer un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV), dénommées « études des performances » (EP).

A cet égard, le RDIV prévoit plusieurs cas d'EP notamment en fonction du risque pour le participant lié à l'étude, et en particulier au prélèvement de l'échantillon ou à un éventuel impact sur les décisions relatives à la prise en charge du participant, et selon que le DMDIV porte ou non le marquage CE. A ces différents cas d'EP correspondent des procédures d'évaluation spécifiques. De façon générale, les EP font l'objet d'un examen scientifique et éthique (article 58.3 du RDIV) et ne peuvent être mises en œuvre qu'en l'absence d'un avis défavorable émis par un comité d'éthique, et après autorisation de l'ANSM selon les cas. Concernant l'évaluation des EP par les comités d'éthique, le règlement prévoit qu'elle doit être compatible avec le règlement et conforme au droit national.

Le présent document vise à identifier les différents cas de recherches évaluant un DMDIV, y compris les EP prévues par le RDIV, et à préciser, pour chacune d'elles, la procédure d'évaluation mise en place en France depuis le 26 mai 2022. Ce document constitue donc la référence officielle nationale au regard de la classification et du processus d'évaluation des EP pour les DMDIV, et ce dans l'attente de l'adaptation du droit national et du code de la santé publique (CSP)¹ au regard de l'application directe du RDIV.

Attention :

1. Certaines études, ne rentrant pas dans le champ d'application du RDIV, restent régies par la législation nationale relative aux collections d'échantillons biologiques, ou aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) (loi dite « Jardé »).
2. Plusieurs situations sont à distinguer en ce qui concerne les études utilisant des collections d'échantillons biologiques (CEB) :
 - a. **Si l'étude nécessite la réunion en CEB d'échantillons déjà prélevés dans le cadre du soin**, la réunion de ces échantillons en collection est soumise à une obligation de déclaration au Ministère chargé de la recherche (MESR), par un organisme autorisé par le MESR en application des articles L. 1243-3 et L. 1243-4 du CSP ;
 - b. **Si la CEB est déjà constituée avant l'étude**, elle doit avoir fait l'objet d'une déclaration au MESR.
Si cette collection est utilisée à une fin autre que celle prévue lors de sa constitution, l'utilisation de cette collection est soumise à l'information préalable des personnes sur lesquelles ont été prélevés ou collectés les échantillons concernés sur le changement de finalité (régime de non opposition). Si le promoteur souhaite déroger à cette obligation d'information, il doit alors recueillir l'avis favorable d'un CPP sur cette dérogation à l'obligation d'information conformément aux articles L. 1211-2 ou L. 1130-5 du CSP.
Si cette collection est utilisée dans le cadre des finalités prévues dans la déclaration au MESR, il n'y a pas de procédure administrative supplémentaire à la déclaration initiale de la collection nécessaire.
 - c. **Les projets d'EP ou de RIPH portant sur un DMDIV, à l'occasion desquelles une CEB est constituée**, ne sont pas soumis à une obligation de déclaration préalable de la collection au MESR : c'est le CPP qui évalue la pertinence de la constitution de cette collection à l'occasion de son examen éthique du projet de recherche.

¹ Le II de l'article 40 de la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique autorise le Gouvernement à prendre par voie d'ordonnance, dans un délai d'un an, toute mesure afin d'adapter au RDIV les dispositions du code de la santé publique (CSP) relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

Catégories d'EP selon le formulaire européen	<i>Performance study (PS) application (art 58.1 et 58.2)</i>				<i>SPAC (ou PMPF) study notification (art 70.1)</i>	<i>Performance study notification involving companion diagnostics using left-over samples only (art. 58.2)</i>	<i>/</i>
	EP portant sur : <ul style="list-style-type: none"> - des DMDIV non marqués CE - des DMDIV marqués CE, utilisés hors destination y compris des diagnostics compagnons (hors échantillons restants) (art. 58.2, 1^{ère} phrase) et quelle que soit la classe du DMDIV 				SPAC : EP sur DMDIV marqué CE utilisé dans sa destination avec procédure additionnelle invasive ou lourde	EP portant sur des diagnostics compagnons et utilisant uniquement des échantillons restants (art. 58.2, 2 ^{ème} phrase)	Autres recherches portant sur un DMDIV relevant du droit national (RIPH)² (car n'entrant pas dans le champ du RDIV)
Sous-catégories du SIRIPH2G ³	1		2		3	4	5
	EP sur échantillons obtenus par prélèvement chirurgical invasif aux seules fins de l'EP, avec risque clinique majeur (art. 58.1.a et 66.7.b + 58.2)	EP interventionnelle⁴ (peut influencer la prise en charge des patients et/ou orienter les soins) (art. 58.1.b + 58.2)	EP avec procédures invasives supplémentaires ou autres risques pour les participants (art. 58.1.c + 58.2)	EP sur échantillons obtenus par prélèvement chirurgical invasif aux seules fins de l'EP, sans risque clinique majeur (art. 58.1.a et 66.7.a + 58.2)			

² **CAS 5 - Restent encadrées par les dispositions nationales de la loi du 5 mars 2012 modifiée relative aux recherches impliquant la personne humaine (loi « Jardé »)** (chapitres I à III bis et chapitre VIII du titre II du livre premier de la première partie du CSP), les recherches portant sur un DMDIV, entrant dans la définition des RIPH mentionnée à l'article L. 1121-1 du CSP, et répondant aux conditions suivantes :

1. Recherche conduite sur un DMDIV portant le marquage CE, utilisé ou non dans sa destination, ou ne portant pas le marquage CE, dont les résultats ne peuvent pas influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou ne sont pas utilisés pour orienter les soins, et ne comportant ni prélèvement chirurgical invasif réalisé aux seules fins de l'étude, ni aucune procédure invasive supplémentaire ou d'autres risques pour le participant à l'étude (recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP – RIPH3) ;
2. Recherche conduite sur un DMDIV portant le marquage CE et utilisé dans sa destination, dont les résultats peuvent influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou être utilisés pour orienter les soins, et ne comportant pas de procédure additionnelle invasive ou lourde (recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP – RIPH1). Pour ces recherches, il convient de se référer à l'**Avis aux promoteurs relatif aux RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur les DMDIV**, disponible sur le site Internet de l'ANSM ;
3. Recherche évaluant des dispositifs mentionnés à l'article 5.5 du RDIV fabriqués et utilisés exclusivement dans les établissements de santé, au sens du règlement (UE) 2017/146, et qui satisfont à l'ensemble des conditions mentionnées aux points a) à i) de cet article (recherches mentionnées au 1°, 2° ou 3° de l'article L. 1121-1 du CSP selon les actes réalisés – RIPH1, 2 ou 3).

Restent en outre encadrées par les dispositions nationales relatives aux collections d'échantillons biologiques, les recherches portant sur un DMDIV n'entrant pas dans la définition des RIPH mentionnée à l'article L. 1121-1 du CSP.

³ Il s'agit du système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH 2G) permettant aux promoteurs de déposer leur dossier de demande d'avis à un CPP pour leur projet d'EP ou de RIPH.

⁴ Au sens du § 46 de l'article 2 du RDIV : «*étude interventionnelle des performances cliniques*» = une étude des performances cliniques dans laquelle les résultats des essais peuvent influencer les décisions relatives à la prise en charge du patient et/ou être utilisés pour orienter les soins.

Catégories d'EP selon le formulaire européen		PS application (art 58.1 et 58.2)		SPAC study notification (art 70.1)	PS notification involving companion diagnostics using left-over samples only (art. 58.2)	I
Sous-catégories du SIRIPH2G		①	②	③	④	⑤
DEBUT DE L'EP OU DE LA RECHERCHE	Modalités de dépôt	Dépôt le même jour au CPP puis à l'ANSM (en l'informant du CPP attributaire)			Déclaration à l'ANSM via le portail « Démarches simplifiées »	Si relève de la définition d'une RIPH : dépôt à l'ANSM et/ou au CPP selon la catégorie de la RIPH.
	Délai de validation	Validation coordonnée par l'ANSM 10 j [+ 10 j pour le promoteur (option de 20 j supplémentaires sur demande motivée) et 5 j pour l'ANSM si dossier incomplet] ⁵			Pas de validation.	Si relève de la définition d'une RIPH : validation par l'ANSM (art. R. 1123-28 CSP) et/ou le CPP (art. R. 1123-23 CSP)
	Délai d'éval. éthique par le CPP (silence vaut refus)	45 j (art. 58 + 66.7.b) + clock-stop ⁶ de 12 j max. (art. 66.6)	45 j, + clock stop de 12 j max. (art. 58 + 66.7.a)	30 j, incluant l'avis de l'ANSM sur la sécurité de la procédure additionnelle invasive ou lourde + clock stop de 12 j max. (art. 70.1)		RIPH : Art. R. 1123-23 CSP
	Délai d'éval. scientifique par l'ANSM (silence vaut autorisation)	45 j (+ 20 j si consultation d'expert) (art. 58 + 66.7.b) + clock-stop de 12 j max. (art. 66.6)	Pas d'examen scientifique	cf. ci-dessus	Pas d'examen scientifique	RIPH : Art. R. 1123-38 CSP

⁵ Pour le cas ⑤ : procédure de validation non prévue expressément par le RDIV mais indispensable pour permettre l'instruction des dossiers.

⁶ Clock-stop = interruption du délai d'évaluation en cas de question posées au promoteur (entre la date de la 1^{ère} demande et la réception des réponses).

Catégories d'EP selon le formulaire européen		<i>PS application</i> (art 58.1 et 58.2)		<i>SPAC study notification</i> (art 70.1)	<i>PS notification involving companion diagnostics using left-over samples only</i> (art. 58.2)	/
Sous-catégories du SIRIPH2G		①	②	③	④	⑤
DEBUT DE L'EP OU DE LA RECHERCHE	Décisions requises pour débiter l'EP	Avis favorable CPP + Autorisation ANSM (art. 58 + 66.7.b)	Avis favorable CPP (art. 58 + 66.7.a)	Avis favorable CPP (art. 70.1 + 58.5.b)	Pas d'autorisation ANSM (simple déclaration) (art. 58.2) +/- Avis favorable CPP en cas de dérogation à l'obligation d'information si changement de finalité quant à l'utilisation de la CEB (art. L. 1211-2 ou L. 1130-5 du CSP)	Si relève de la définition d'une RIPH et selon la catégorie de RIPH : Autorisation ANSM +/- Avis favorable CPP
	Dossier requis	Annexe XIII, sections 2 et 3 Annexe XIV (art. 66.1)	Annexe XIII, sections 2 et 3 Annexe XIV (art. 66.1)	Annexe XIII, section 2 Annexe XIV (art. 70.1)	Formulaire européen à déposer dans le portail « Démarches simplifiées »	<u>Pour RIPH 1</u> : Décision du 12/12/2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un DM ou sur un DMDIV +/- <u>Pour RIPH 1, 2 et 3</u> : Arrêté du 02/12/2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au CPP portant sur un projet de recherche mentionnée au 1° et au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un DM ou sur un DMDIV ou Arrêté du 23/02/2017 modifiant l'arrêté du 02/12/2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au CPP sur un projet de recherche mentionné au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP

Catégories d'EP selon le formulaire européen		PS application (art 58.1 et 58.2)		SPAC study notification (art 70.1)	PS notification involving companion diagnostics using left-over samples only (art. 58.2)	/
Sous-catégories du SIRIPH2G		①	②	③	④	⑤
MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES (MS)	Délai de validation⁷	Validation par ANSM / CPP / ou coordonnée par ANSM (selon que la MS relève respectivement de l'ANSM / du CPP / des deux) 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour l'ANSM et/ou le CPP si dossier incomplet)	Validation par le CPP 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour le CPP si dossier incomplet)	Validation par le CPP 10 j (+ 10 j pour le promoteur et 5 j pour le CPP si dossier incomplet)	Pas de déclaration de MS	Si relève de la définition d'une RIPH : validation par l'ANSM (art. R. 1123-42 CSP) et/ou le CPP (art. R. 1123-23 CSP)
	Délai d'éval. éthique par le CPP (silence vaut refus)	Evaluation par l'ANSM et/ou le CPP⁸ 38 j (+ 7 j pour l'ANSM si consultation d'expert)	38 j, + clock stop de 12 j pour le promoteur en cas de question	38 j, incluant l'avis scientifique de l'ANSM sur la procédure additionnelle le cas échéant + clock stop de 12 j max (art. 70.1 + 71)	/	RIPH : Art. R. 1123-23 et R. 1123-43 CSP
	Délai d'éval. scientifique par l'ANSM (silence vaut autorisation)	(art. 71.3 et 71.4) + clock stop de 12 j pour le promoteur en cas de question	Pas d'examen scientifique	cf. ci-dessus	/	RIPH : Art. R. 1123-44 CSP
	Dossier requis	<ul style="list-style-type: none"> - Formulaire de demande - Version actualisée de la documentation pertinente de l'Annexe XIV <ul style="list-style-type: none"> - Documentation avec modifications apparentes (art. 71.1) 			/	<u>Pour RIPH 1 et 2</u> : Arrêté du 02/12/2016 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un DM ou sur un DMDIV auprès de l'ANSM et du CPP

⁷ Procédure de validation non prévue expressément par le RDIV mais indispensable pour permettre l'instruction des dossiers.

⁸ Evaluation scientifique et/ou éthique en fonction de la MS soumise, l'ANSM et le CPP ne se prononçant que sur les MS relevant de leurs champs de compétence respectifs.

Catégories d'EP selon le formulaire européen	PS application (art 58.1 et 58.2)		SPAC study notification (art 70.1)	PS notification involving companion diagnostics using left-over samples only (art. 58.2)	/
Sous-catégories du SIRIPH2G	1	2	3	4	5
VIGILANCE	Art. 76 → déclaration à l'ANSM		Art. 82 à 85 [réactovigilance (RV)] + Art. 76 (→ déclaration à l'ANSM) si lien de causalité entre l'EvIG ⁹ et l'EP (art. 76.5 et 76.6)	/	Si relève de la définition d'une RIPH : art. L. 1123-10 + R. 1123-55 CSP
	+ à la discrétion du promoteur, maintien de l'envoi des RAS ¹⁰ : - à l'ANSM par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr - au CPP via le SIRIPH2G				
DEBUT DE L'EP OU DE LA RECHERCHE	Déclaration à l'ANSM par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr + Déclaration au CPP via le SIRIPH2G			/	Si relève de la définition d'une RIPH : art. L. 1123-11 CSP
FIN DE L'EP OU DE LA RECHERCHE / RAPPORT ET RESUME	Art. 73 (via art. 70.1 pour le cas ②) A transmettre à l'ANSM par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr + au CPP via le SIRIPH2G			/	Si relève de la définition d'une RIPH : art. L. 1123-11 + R. 1123-66 + R. 1123-67 CSP
MESURES CORRECTIVES	Art. 72 (via art. 70.1 pour le cas ②)			/	Si relève de la définition d'une RIPH : art. L. 1123-11 CSP
EUDAMED	OUI (art. 66.1)		OUI (art. 70.1)	OUI	NON

⁹ EvIG = événement indésirable grave.

¹⁰ RAS = rapport annuel de sécurité.

Catégories d'EP selon le formulaire européen		PS application (art 58.1 et 58.2)		SPAC study notification (art 70.1)	PS notification involving companion diagnostics using left-over samples only (art. 58.2)	/
Sous-catégories du SIRIPH2G		1	2	3	4	5
ALTERNATIVES DANS L'ATTENTE D'EUDAMED	Soumission des dossiers initiaux et de MS	Soumettre le même jour : au CPP sur le SIRIPH2G, puis à l'ANSM par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr en précisant le CPP attributaire. Générer l'identifiant unique de l'EP sur Eudamed 2 (à ce jour, fait par l'ANSM)			/	/
	Soumissions et notifications de vigilance	Par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr		Si RV : portail des vigilances ou par mail à l'adresse : reactovigilance@ansm.sante.fr Si art 76 : par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr	/	/
	Notification de la fin prévue ou anticipée de l'EP/recherche pour des raisons autres que de sécurité	Par mail à l'adresse : EC.DM-COS@ansm.sante.fr + via le SIRIPH2G			/	/
	Notification de l'arrêt temporaire ou de l'arrêt anticipé de l'EP/recherche pour des raisons de sécurité				/	/
	Transmission du rapport d'EP/recherche et de son résumé				/	/
	Publication du rapport d'EP/recherche et du résumé du rapport	CircaBC			/	/
	Publication de mesures correctives				/	/

Catégories d'EP selon le formulaire européen	<i>PS application</i> (art 58.1 et 58.2)		<i>SPAC study notification</i> (art 70.1)	<i>PS notification involving companion diagnostics using left-over samples only</i> (art. 58.2)	/
Sous-catégories du SIRIPH2G	❶	❷	❸	❹	❺
CONSENTEMENT	OUI (art. 58.1 + 59)		OUI (art. 70.1 + 58.5.f)	NON (annexe XIII, point 2.3.2, avant dernier alinéa)	RIPH 1 : consentement écrit RIPH 2 : consentement exprès RIPH 3 : non opposition (art. L.1122-1-1 CSP)
OBLIGATION D'ASSURANCE (à la charge du promoteur)	OUI (art. 58.1 + 65 + annexe XIV, dans les conditions prévues aux articles R. 1121-4 à 9 du CSP)		OUI (via le 4.3 de l'Annexe XIV)	NON	OUI, pour RIPH 1 et 2 (art. L. 1121-10 CSP)
CONVENTION UNIQUE (pour les EP à finalité commerciale)	OUI		OUI	NON	OUI, pour RIPH 1 et RIPH 2 (art. L. 1121-16-1 CSP)
FOURNITURE GRATUITE (par le promoteur) du DIV (faisant l'objet de l'EP)	OUI		OUI, sous réserve des exceptions prévues à l'article L. 1121-16-1	OUI, sous réserve des exceptions prévues à l'article L. 1121-16-1	OUI, sous réserve des exceptions prévues à l'article L. 1121-16-1
AUTORISATION DE LIEU DE RECHERCHE	OUI, dans les conditions fixées à l'article L. 1121-13 CSP			NON	OUI, si relève de la définition d'une RIPH 1 (conditions fixées à l'art. L.1121-13 CSP)

Catégories d'EP selon le formulaire européen		PS application (art 58.1 et 58.2)		SPAC study notification (art 70.1)	PS notification involving companion diagnostics using left-over samples only (art. 58.2)	/
Sous-catégories du SIRIPH2G		①	②	③	④	⑤
CNIL		<p>OUI (annexe XIV, point 4.5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si l'EP/recherche requiert le recueil d'un consentement éclairé du participant : méthodologie de référence MR 001 • Si l'EP/recherche ne requiert pas le recueil d'un consentement éclairé du participant : méthodologie de référence MR 003 ou MR 004 				
AVIS DU CPP	Avis initial et sur une MS : émission possible par le président du CPP à réception des réponses du promoteur	OUI, conformément au 3 ^{ème} alinéa du I de l'art. R. 1123-23 du CSP			/	OUI, si relève de la définition d'une RIPH conformément au 3 ^{ème} alinéa du I de l'art. R. 1123-23 du CSP
	Avis initial : itération d'une demande d'information complémentaire, en lien avec les réponses du promoteur au 1 ^{er} courrier de questions.	OUI, sous réserve de respecter le délai total d'évaluation prévu de 45 j pour le CPP, avec un second clock-stop de 12 j max			/	OUI, si relève de la définition d'une RIPH et le CPP doit respecter le délai total d'évaluation prévu.
	Avis initial : possibilité d'appliquer la procédure allégée d'évaluation prévue au II de l'article R. 1123-23 du CSP	NON	OUI	NON	/	OUI, si relève de la définition d'une RIPH 2 ou 3
	Avis sur une MS : possibilité d'appliquer la procédure allégée d'évaluation prévue au II de l'article R. 1123-23 du CSP.	OUI			/	OUI, si relève de la définition d'une RIPH