

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



**AVIS AUX
PROMOTEURS**

**INVESTIGATIONS CLINIQUES DE
DISPOSITIFS MEDICAUX RELEVANT DU
REGLEMENT EUROPEEN N° 2017/745**

PARTIE III

MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET AUTRES MODIFICATIONS

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES	3
INTRODUCTION	4
COMMENT SOUMETTRE MA DEMANDE ?	5
CONSTITUTION DES DOSSIERS	5
<i>Pièces constitutives du dossier</i>	5
<i>Format et langue</i>	6
<i>Nomenclature des fichiers</i>	6
<i>Cas particulier d'une resoumission suite à retrait</i>	7
<i>Cas particulier des MS faisant suite à des mesures urgentes de sécurité</i>	8
<i>Cas particulier des MS pour des arrêts temporaires ou de reprises des IC</i>	8
Arrêt temporaire.....	8
Reprise d'une IC.....	8
<i>Cas particulier des Modifications substantielles pour information (MSI)</i>	9
MODALITES DE SOUMISSION A L'ANSM	9
<i>Canaux de transmission</i>	9
<i>Format d'envoi</i> :	10
COMMENT EST TRAITÉE MA DEMANDE ?	12
MODALITES D'ECHANGES PENDANT L'INSTRUCTION DU DOSSIER	12
VALIDATION DE LA DEMANDE	12
EVALUATION DES DOSSIERS	13
<i>Objet de l'évaluation et délais</i>	13
<i>Conclusions des évaluations</i>	15
LES DECISIONS FINALES.....	15
MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	17
MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES A L'INITIATIVE DU PROMOTEUR	17
MODIFICATIONS INTRODUITES A LA DEMANDE DE L'ANSM	17
<i>Pendant l'examen scientifique de la demande d'autorisation d'IC ou d'AMS par l'ANSM</i>	17
<i>Modifications après délivrance de l'autorisation de l'IC</i>	17
Modifications à la demande de l'ANSM des modalités de réalisation de l'IC - Suspension - Interdiction de l'IC par l'ANSM	17
Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux investigations cliniques .	18
LISTE DES ANNEXES :	19

LISTE DES ACRONYMES

AIC	Autorisation d'investigation clinique
AMS	Autorisation de modification substantielle
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BI	Brochure pour l'investigateur
CE	Commission européenne
CI	Courrier intermédiaire (courrier de questions)
CNCP	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
DMCDIV	Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro
EC	Essai clinique
FAEC	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
FMSA	Formulaire de demande de modification substantielle pour autorisation
IC	Investigation clinique
MNS	Modification non substantielle
MS	Modification substantielle
MSA	Modification substantielle pour autorisation
MUS	Mesures urgentes de sécurité
Numéro IDRCB	Identifiant unique national des essais cliniques (hors médicaments)
RGPD	Règlement n° 2016/679 dit règlement général sur la protection des données
UE	Union européenne

INTRODUCTION

Champ d'application de la Partie III de cet Avis aux promoteurs.

La présente Partie III de l'Avis aux promoteurs, relative aux modifications substantielles (MS) et autres modifications, concerne exclusivement les investigations cliniques (IC) soumises à compter du 26 mai 2021 conformément aux dispositions du règlement européen n° 2017/745 (ci-dessous « RDM »).

Les MS relatives aux recherches soumises pour évaluation jusqu'au 25 mai 2021 inclus [recherches impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnées à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique] relèvent quant à elles, pour mise en œuvre du cadre de loi dite « Jardé » (codifiée dans le code de la santé publique).

Les modalités pratiques relatives aux MS des RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP sont décrites dans l'Avis aux promoteurs intitulé « *Recherche impliquant la personne humaine mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur les dispositifs médicaux soumises pour évaluation au CPP et à l'ANSM avant le 26 mai 2021, date d'application du Règlement sur les dispositifs médicaux* ».

Définition.

Les MS sont définies par l'article 75.1 du RDM comme « *des modifications susceptibles d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité, la santé ou les droits des participants, ou sur la robustesse ou la fiabilité des données cliniques issues de l'investigation* » et qui sont introduites par le promoteur.

Les MS peuvent ainsi porter sur des aspects de l'IC sur lesquels se prononce(nt):

- uniquement l'ANSM (par exemple, modifications relatives au DM étudié, à la méthodologie de l'IC),
- ou uniquement le Comité de protection des personnes (CPP) (par exemple, ajout d'investigateurs, modifications concernant la note d'information des personnes se prêtant à l'IC ou les modalités de leur recrutement),
- ou à la fois l'ANSM et le CPP (par exemple, modifications des critères d'inclusion).

Il faut donc distinguer:

- ☞ les MS sur lesquelles l'ANSM doit se prononcer et qui sont transmises à l'ANSM pour autorisation (MSA) ;
- ☞ et celles portant sur des éléments sur lesquels se prononcent uniquement le CPP et qui sont transmises à l'ANSM pour information (MSI).

NB : Il relève de la responsabilité du promoteur, au vu des éléments dont lui seul dispose, de qualifier une modification de substantielle ou non. Toutefois, l'ANSM se tient à la disposition du promoteur qui s'interroge sur le caractère substantiel ou non substantiel d'une modification. Le promoteur doit également évaluer si une MS ou la combinaison de plusieurs MS conduit à des changements de l'IC dans des proportions telles qu'elle doit être considérée comme une investigation complètement nouvelle, qui serait donc soumise à une nouvelle procédure de demande d'IC.

Des exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM sont présentés à l'Annexe 2 "Exemples de modifications substantielles" de cet avis aux promoteurs, ainsi que dans l'Annexe II du document élaboré par le Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG) intitulé « *MDCG 2021-6 – Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation* » disponible à l'adresse suivante : https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en

COMMENT SOUMETTRE MA DEMANDE ?

Constitution des dossiers

Un même dossier de demande de MS peut viser:

- plusieurs modifications concernant la même IC;
- ou une ou plusieurs modifications concernant plusieurs IC menées par le même promoteur sur le même DM, à condition que chacune de ces modifications soient communes à l'ensemble des IC visées par la demande.

De telles situations doivent être précisées dans le formulaire de demande de MS.

Pièces constitutives du dossier

Le dossier de demande de MS comporte les pièces et informations suivantes :

Documentation à fournir		
❶	Formulaire de demande de MS	(Annexe 1) Afin d'assurer la traçabilité du dossier de demande soumis à l'ANSM, le promoteur doit veiller à attribuer un numéro de code à cette MS. Ce numéro de code doit être reporté sur le formulaire de demande de MS. Chaque MS doit être numérotée par ordre numérique croissant continu, chronologiquement en fonction de sa date de mise en œuvre. La numérotation doit suivre cette règle indépendamment du fait que la MS relève de la compétence de l'ANSM, du CPP ou des 2 organismes.
❷	Les informations justifiant le bien-fondé de chaque MS demandée	Ces informations incluent notamment, le cas échéant, un résumé des nouvelles données, une évaluation actualisée des bénéfices et des risques de l'investigation clinique et les conséquences éventuelles pour les personnes déjà incluses ainsi que pour l'évaluation des résultats de l'investigation.
❸	La version modifiée des documents où sont apportées des MS	Il est demandé de faire apparaître explicitement dans le texte les MS apportées aux éléments du dossier initialement soumis, y compris le Formulaire de demande d'investigation clinique [par exemple, grâce à la fonction « suivi des modifications » (« track changes ») disponible notamment sous Word] et de mentionner la date et le numéro de la nouvelle version de ces documents.
❹	Un tableau comparatif (si applicable)	Il met en évidence les MS apportées par rapport à la version précédemment soumise ainsi que leurs justifications. A cet égard, des exemples de tableaux mettant en évidence les MS apportées à un document par rapport à la version précédemment soumise sont présentés en annexe 3. Ce tableau doit également inclure les MNS et MSI apportées depuis la précédente soumission à l'ANSM.
❺	Un tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications survenues depuis la précédente demande (dans l'attente de la mise à disposition d'Eudamed)	Dans ce tableau, le promoteur indique les dates de modification et le contenu synthétique de chacune des MS et MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM afin de se conformer aux dispositions de l'article 70.2 du RDM.

Cas particulier : Modifications substantielles de la brochure pour l'investigateur (BI)

Seules les modifications de la BI considérées par le promoteur comme étant substantielles doivent être transmises à l'ANSM dans le cadre d'un dossier de demande d'AMS.

Pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM, les modifications de la BI sont considérées comme substantielles lorsqu'elles ont un impact :

- sur la sécurité des personnes,
- et/ou sur le protocole de l'investigation clinique.

NB : Lors de la transmission à l'ANSM d'un dossier de demande d'AMS portant sur les données non cliniques ou cliniques de la BI, il appartient au promoteur :

- de préciser, sous forme de tableau comparatif (avant/après), les modifications qui ont un impact sur la sécurité des personnes, et/ou sur le protocole,
- de justifier, pour les modifications ayant un impact sur la sécurité des personnes mais pas sur le protocole, le cas échéant, cette absence d'impact sur le protocole.

Format et langue

Les fichiers doivent être versés au format Word ou PDF. Pour le format PDF, il est demandé d'utiliser le format «texte» et non le format «image».

Les documents peuvent être soumis en anglais ; le français est exigé pour certains documents comme précisé dans la liste des documents à fournir figurant à l'annexe de la partie I de l'avis au promoteur.

Nomenclature des fichiers

Chaque pièce du dossier doit faire l'objet d'un fichier distinct.

Les noms de fichier doivent impérativement suivre le format suivant :

N°d'identification_NOMDUFICHIER_version_date_acronyme

N°d'identification *numéro ID-RCB ou N° EudaMED*

Nom du fichier *nom du fichier selon la nomenclature ci-dessous*

Version *numéro de version du document précédée par « v »*

Date *date du document au format américain (AAAAMMJJ)*

Acronyme *acronyme de l'IC ou référence courte du promoteur si disponible*

Exemples de noms :

2021-A03254-23_PROTOCOLE_v2_20210601_EMERAUDE

2021-A03254-23_LISTE_CV_v3_20210601_EMERAUDE

Pièces du dossier	NOMENCLATURE : NOM DU FICHIER
Documents spécifique à la demande de modification	
Formulaire de demande de MS	FMSA
Tableau comparatif des modifications	TCOMPARATIF
Documents modifiés	
Formulaire de demande d'investigation clinique (FAEC)	FAEC
Document additionnel	ADDITIONNEL
Protocole de l'investigation clinique	PROTOCOLE
Résumé du protocole en français	RESUME
Note d'information	
Formulaire de consentement éclairé	NIFC ⁽¹⁾
CV des investigateurs précédés d'une liste des noms par site	LISTE_CV

Pièces du dossier	NOMENCLATURE : NOM DU FICHER
Preuve de la conformité du traitement des données au RGPD	DONNEES
Attestation d'assurance	ASSURANCE
Justification de l'aptitude du ou des sites d'IC	EQUIPEMENT
Brochure pour l'investigateur	BI
Addendum à la brochure pour l'investigateur	ADDENDUM_BI
Si la brochure pour l'investigateur appartient à un tiers, l'autorisation du tiers délivrée au promoteur pour l'utiliser	AUTORISATION_BI
Marquage CE du DM Notice d'utilisation du DM	DOSSIER_TECHNIQUE
Avis d'un Comité scientifique Avis du CPP	AVIS
Charte du comité de surveillance indépendant	DSMB
Tous les supports utilisés pour recruter les participants (lettre aux généralistes, affiches, livret explicatifs, sites internet...)	RECRUTEMENT
Autres documents	DOCUMENT

Recommandations

Il est important de veiller à la cohérence des informations versées d'un document à l'autre. A titre d'exemple, le titre de l'investigation clinique mentionné au niveau du protocole, ainsi que celui mentionné au niveau du synopsis de l'investigation et dans les divers formulaires de demandes doivent correspondre à la même investigation.

Cas particulier d'une resoumission suite à retrait

Au cours de l'évaluation de son dossier de demande d'AMS par l'ANSM, le demandeur a la possibilité de retirer sa demande lorsque, à titre d'exemple :

- il se trouve dans l'impossibilité de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM ;
- le promoteur décide de ne pas mettre en œuvre la modification de l'IC en France alors que la demande d'AMS est encore en cours d'instruction.

Le demandeur qui souhaite procéder à un retrait de la demande d'AMS en informe au plus vite l'ANSM, par courriel adressé à la boîte e-mail dédiée en précisant brièvement les motifs de ce retrait ainsi que le numéro IDRCS et la référence ANSM de la modification.

NB : Les processus de demande d'AMS auprès de l'ANSM et de demande d'avis auprès du CPP restent indépendants. Aussi le retrait d'une demande d'AMS auprès de l'ANSM n'implique-t-il pas nécessairement le retrait de la demande d'avis éventuellement déposée auprès d'un CPP.

Suite à un retrait de demande de MSA, le demandeur peut soumettre à nouveau celle-ci ultérieurement. Dans ce cas, la même procédure et les mêmes délais que pour une demande initiale d'AMS s'appliqueront.

Toutefois, il ne sera pas exigé de déposer le même contenu de dossier : seuls seront à verser les documents suivants :

- a) Le formulaire de demande de MS à jour mentionnant la re-soumission
- b) Le demandeur doit conserver le numéro IDRCS utilisé pour la première demande de MSA.
- c) Le cas échéant, les éléments de réponse aux questions formulées par l'ANSM/ CPP et/ou les données demandées par l'ANSM/ CPP lors de son évaluation de la demande déposée précédemment.
- d) Le cas échéant, si des modifications ayant un impact significatif sur la sécurité des personnes

ont été apportées par rapport au dossier précédemment soumis (notamment la BI ou le protocole), les modifications doivent être soumises dans le dossier de resoumission. Dans ce cas, il est demandé de soumettre la version des documents révisés présentée en mode «suivi des modifications», une version intégrant les modifications et un tableau comparatif (avant/après modifications).

Cas particulier des MS faisant suite à des mesures urgentes de sécurité

Lorsqu'un effet indésirable grave ou un élément nouveau de sécurité intéressant l'IC ou le DM faisant l'objet de l'IC est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, il appartient au promoteur et à l'investigateur de mettre en place toute mesure immédiate afin de protéger les participants contre un danger immédiat (ce type de mesure est désignée ci-dessous par les termes « mesures urgentes de sécurité »).

Ces mesures urgentes de sécurité (MUS) peuvent conduire le promoteur à envisager des modifications substantielles de l'IC telles que la mise en place de mesures de surveillance supplémentaires, l'arrêt temporaire ou l'arrêt définitif anticipé de l'IC.

Dans ces situations, le promoteur :

- en informe dans les 24 heures l'ANSM par mail à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr et le CPP (article 77.1 du RDM),
- puis il est fortement recommandé au promoteur d'adresser, dans un **déla**i de 15 jours suivant l'introduction des MUS, une demande de MSA auprès de l'ANSM, ainsi qu'une demande d'avis sur la MS auprès du CPP concerné.

La constitution du dossier est identique à toute demande de MSA en rappelant dans le formulaire de demande qu'elle fait suite à une MUS.

Cas particulier des MS pour des arrêts temporaires ou de reprises des IC

Arrêt temporaire

En dehors d'un contexte d'urgence lié à des raisons de sécurité (cf. ci-dessus), le promoteur peut avoir l'intention d'arrêter temporairement l'IC.

Dans ce cas, le promoteur doit soumettre au préalable une demande de MS pour autorisation à l'ANSM et d'avis au CPP, qui évaluent si les conditions dans lesquelles cet arrêt est prévu sont acceptables pour la sécurité des sujets (surveillance et information des participants, modalités d'arrêt de l'utilisation du DM par exemple).

La constitution du dossier est identique à toute demande de MSA en apportant les précisions nécessaires à leur instruction. **Ainsi, les raisons et l'objet de l'arrêt temporaire doivent être expliqués de façon précise dans le dossier de demande d'AMS soumis.**

L'arrêt temporaire de l'IC ne sera effectif qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable du CPP sur la demande de MS soumise.

Reprise d'une IC

Si le promoteur souhaite reprendre l'IC qu'il a interrompue, il doit au préalable obtenir l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP.

A cet effet, le promoteur soumet à l'ANSM et au CPP concerné un dossier de demande de MSA.

La constitution du dossier est identique à toute demande de MSA.

Il lui appartient de prouver que l'IC peut reprendre sans risque supplémentaire.

NB : Si le promoteur décide de ne pas reprendre l'IC temporairement arrêtée, il doit en informer l'ANSM dans les 15 jours calendaires suivant sa décision, dans le cadre d'une déclaration de fin de l'IC (article 77.3 du RDM).

Cas particulier des Modifications substantielles pour information (MSI)

Le promoteur transmet pour information à l'ANSM les MS portant sur des aspects du dossier relevant uniquement de la compétence du CPP. Il s'agit des MSI.

Les MSI ne sont pas à transmettre à l'ANSM dès obtention de l'avis du CPP sur ces modifications mais ultérieurement, à l'occasion d'une demande de MSA.

A cette fin, le promoteur indique dans le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées depuis la précédente soumission à l'ANSM, les dates de modification, les numéros d'identification/d'enregistrement attribués par le promoteur et le contenu synthétique des MSI survenues pendant cette période

NB : En l'absence de MSA, il est proposé au promoteur de transmettre le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à l'IC une fois par an à l'ANSM.

Modalités de soumission à l'ANSM

Les dossiers sont envoyés uniquement par voie électronique à l'ANSM.

Canaux de transmission

Deux possibilités :

1. Envoi par courriel à l'adresse suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr
2. Envoi via Eudralink.

Il est possible d'utiliser le système de messagerie sécurisée Eudralink proposé par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Le courriel de destination à renseigner est le suivant : EC.DM-COS@ansm.sante.fr

1. Enter the e-mail addresses you wish to send this package to, or select them from the address book (by clicking the button below).

Address Book

Add e-mail addresses to the Address Book.

Make e-mail addresses visible to all recipients.

TO:

CC:

(in the form name1@example.com, name2@example.com ...)

Pour accéder à Eudralink, l'utilisateur doit, au préalable, faire une demande d'ouverture d'un compte Eudralink auprès du service concerné de l'EMA : <https://servicedesk.ema.europa.eu>

En cas d'utilisation du mode d'envoi sécurisé des e-mails Eudralink, il est recommandé :

- de fixer une date d'expiration du message de 90 jours et de ne pas sélectionner un envoi avec mot de passe ;
- d'attacher un dossier compressé comprenant l'ensemble des documents (dossier zip)

ou dossier 7z) sans mot de passe ;

- lors de la soumission électronique du dossier ou de tout autre document, il est important de veiller à ce que ceux-ci soient exploitables par l'ANSM (l'ANSM doit être en mesure d'ouvrir les fichiers joints). A défaut, ces dossiers et documents seront considérés non recevables ;

Format d'envoi :

Il est demandé au promoteur de renseigner l'objet des courriels suivant les règles de nommage figurant dans le tableau 2 ci-dessous, et selon la classification de son investigation clinique déterminée lors de la demande initiale d'IC selon le tableau 1 ci-dessous.

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES INVESTIGATIONS CLINIQUES			Cadre réglementaire	Cas n°
IC conduites pour établir la conformité du DM (art. 62.1 RDM)	IC portant sur : DM non marqué CE (y compris pour les DM sur mesure ou DM interne dits « in house » ¹) quand l'IC vise à établir la conformité même sans objectif de marquage CE	Classe I Classe IIa non invasif	Art. 62 Art. 70 Art. 70.7a Art. 74.2	1
	DM marqué CE , utilisé hors destination	Classe IIb non invasif Classe IIa et IIb invasifs Classe III	Art. 62 Art.70 Art. 70.7.b Art. 74.2	2
	IC SCAC : DM marqué CE, utilisé dans sa destination et comportant des procédures additionnelles invasives/lourdes (toute classe de DM)		Art. 74.1	3
Autres IC (art. 82 RDM)	IC SCAC (DM marqué CE, toute classe, utilisé dans sa destination) avec des procédures additionnelles <u>non</u> lourdes et non invasives		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.1
	IC sur DM marqué CE (toute classe), 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 (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.2
	IC sur DM marqué CE (toute classe), utilisé hors destination sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.3
	IC sur DM non marqué CE (toute classe y compris DM sur mesure / DM en interne dits « in house »), sans objectif de marquage CE ou d'établissement de la conformité (par exemple par des équipes d'établissement de santé avec un promoteur institutionnel)		Art 82 et art. 62 (certaines dispositions mentionnées dans art. 82.1)	4.4

¹ Catégorie d'IC décrite à l'article 5 §5 du RDM, réservée aux établissements de santé.

TABLEAU 2 :		
Étapes de la demande	Cas N°	Objet du courriel
Demande initiale de MS	1	MS DM cas 1 / IDRCB^(a) / CPP concerné Exemple : MSA DM cas 1 / 2021-A01450-56 / CPP EST I
	2	MSA DM cas 2 / IDRCB^(a) / CPP concerné
	3	MS DM cas 3 / IDRCB^(a) / CPP concerné
	4.1	MS DM cas 4.1 / IDRCB^(a) / CPP concerné
	4.2	MSADM cas 4.2 / IDRCB^(a) / CPP concerné
	4.3	MSA DM cas 4.3 / IDRCB^(a) / CPP concerné
	4.4	MSA DM cas 4.4 / IDRCB^(a) / CPP concerné
Réponses à questions lors de la validation^(c)		MSA DM cas X / Réponses Validation / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a) Exemple : MSA DM cas 1 / Réponses Validation / DAPTEC/SV / 2021-A01450-56
Réponses aux questions du courrier intermédiaire^(c)		Réponses CI / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a) Exemple : Réponses CI / DAPTEC/SV / 2021-A01450-56
Retrait		Retrait / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a)
Re-soumission		Resoumission / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a) Exemple : Resoumission A / DAPTEC/SV / 2021-A01450-56
Demande MSA suite à mesure urgente de sécurité		MSA suite MUS / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a) Exemple : MSA suite MUS / DAPTEC/SV / 2021-A01450-56

- (a) Préciser le numéro IDRCB de l'essai
- (b) Préciser la référence ANSM pour la demande et qui a été fournie lors de la première correspondance ANSM
- (c) Éventuellement formulées par l'ANSM suite à l'évaluation de la validation ou suite à l'évaluation de la demande de MS (courrier intermédiaire : CI)

COMMENT EST TRAITÉE MA DEMANDE ?

L'instruction par l'ANSM du dossier de demande d'AMS comporte :

- l'examen de sa complétude (validation),
- ainsi que son examen scientifique.

Il est à noter que :

- le décompte des jalons se fait en jours calendaires (correspondant à tout jour du calendrier de l'année civile, y compris les jours fériés et chômés),
- le J0 correspond à la date de réception du dossier adressé par courriel.

Si un jalon « tombe » un jour de week-end ou un jour férié, il est prévu que les instances répondent au promoteur le dernier jour ouvré avant la date jalon théorique. Ceci s'applique également aux promoteurs et à l'envoi des réponses aux questions posées par les 2 instances.

Modalités d'échanges pendant l'instruction du dossier

Depuis l'ANSM vers le promoteur :

Afin d'améliorer et garantir la traçabilité des échanges, l'ANSM recommande au promoteur de fournir une adresse mail générique qui sera systématiquement rappelée dans toutes les demandes.

Toutes les correspondances seront envoyées à cette adresse mail générique avec copie à la personne désignée en charge du dossier.

Il sera demandé pour certains courriers d'accuser réception par retour de courriel (tel que courrier intermédiaire, décision finale).

Depuis le promoteur vers l'ANSM :

Pour toute question relative au suivi de dossiers traités par l'ANSM, comme par exemple :

- une demande de renseignements concernant les questions posées par l'ANSM suite à son examen de la validation du dossier déposé ou suite à son évaluation scientifique,
- l'état d'avancement d'une demande d'AMS.

☞ **Adresser un courriel** à l'adresse suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr

☞ **En mettant en copie la personne en charge du suivi de votre dossier**, dont les coordonnées sont mentionnées sur un courrier déjà émis par l'ANSM relatif à votre dossier (validation, courrier intermédiaire ou décision).

☞ **Préciser l'Objet** : « Suivi dossier / Référence de l'IC »

Depuis le CPP vers l'ANSM :

☞ **Adresser un courriel** à l'adresse suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr

☞ **Préciser l'Objet** : « Suivi dossier CPP / Référence de l'IC »

Validation de la demande

La validation consiste à :

- examiner la complétude du dossier de demande d'AMS (c'est-à-dire vérifier la liste des pièces constitutives de la demande),
- vérifier le respect des consignes relatives à la langue à utiliser.

En fonction du type d'IC, la validation est assurée soit par l'ANSM, soit par le CPP ou peut être coordonnée par l'ANSM :

Cas n°	Coordination ANSM	ANSM	CPP
1			X
2	X		
3			X
4.1			X
4.2			X
4.3	X ¹	X ¹	X ¹
4.4	X ¹	X ¹	X ¹

La validation d'une demande est examinée par l'instance concernée (ou coordonnée par l'ANSM) dans les 10 jours à compter du J0.

Pour ce qui concerne les demandes relevant d'une validation par l'ANSM seule ou coordonnée par l'ANSM :

> **En cas de dossier complet**, la validation est notifiée par l'ANSM sous 10 jours maximum. Elle sera adressée par courriel au promoteur et au CPP en copie. Un courrier unique sera adressé au promoteur.

> **En cas de dossier incomplet**, un délai de 10 jours est accordé au promoteur pour fournir les documents manquants, indiqués dans le courriel de l'ANSM sus-cité.

Si le promoteur ne fournit pas les éléments demandés dans les délais impartis, sa demande est réputée caduque.

Un délai de 5 jours à réception des compléments est prévu pour l'examen par l'ANSM de ceux-ci et notification de la validation ou du rejet du dossier.

Dans le cas où le dossier serait toujours incomplet après réception des pièces transmises, le promoteur sera informé du rejet de son dossier et de la non instruction de sa demande. Dans cette situation, le promoteur peut :

- soit exercer un recours auprès de l'ANSM (cf. ci-dessous pour les modalités de recours) ;
- soit redéposer la demande de MSA (resoumission).

Evaluation des dossiers

Objet de l'évaluation et délais

Le RDM distingue entre l'examen scientifique et l'examen éthique et laisse à chaque Etat membre le soin de définir les modalités pratiques de chacun de ces examens.

En France, l'examen scientifique relève de la compétence de l'ANSM et l'examen éthique du CPP. Leurs compétences respectives [articles L. 1123-12 et L. 1123-7 du code de la santé publique (CSP)] sont rattachées dans la Partie II de l'Avis aux promoteurs.

Objet de l'examen scientifique par l'ANSM

L'examen scientifique de la MS vise à s'assurer de la sécurité des personnes se prêtant à l'IC en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de celle-ci conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que des modalités

¹ Validation par l'ANSM, le CPP ou coordonnée par l'ANSM selon que la MS relève respectivement du champ de compétence de l'ANSM, du CPP ou des deux instances.

prévues pour le suivi des personnes.

Pour ce qui concerne les MS nécessitant un **examen scientifique**, l'ANSM :

- autorise les demandes de MS concernant les IC des cas :

2, **4**.3 et **4**.4

- donne au CPP un avis sur la ou les procédures additionnelles invasives ou lourdes réalisées dans le cadre des IC des cas :

3 et **4**.2.

Objet de l'examen éthique par le CPP

L'examen vise à s'assurer des conditions de validité de l'IC, notamment au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants.

Sont donc notamment examinées les données documentant la protection des personnes (information et consentement, modalités de recrutement) ainsi que la qualification des investigateurs / lieux de recherche et les dispositions financières.

Les CPP évaluent les demandes de MS relevant de son champ de compétence de toutes les catégories d'IC.

Cas n°	DÉLAIS	
	ANSM	CPP
1	<i>Sans objet</i>	38 jours avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions
2	38 jours (+ 7j si consultation d'expert) avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions	38 jours avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions
3	<i>Avis rendu au CPP dans le délai ci-contre si procédure additionnelle lourde ou invasive</i>	38 jours avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions incluant l'avis scientifique de l'ANSM sur la procédure additionnelle le cas échéant
4.1	<i>Sans objet</i>	38 jours avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions.
4.2	<i>Avis rendu au CPP dans le délai ci-contre si procédure additionnelle lourde ou invasive)</i>	38 jours avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions. incluant l'avis scientifique de l'ANSM sur la procédure additionnelle le cas échéant
4.3	38 jours (+ 7j si consultation d'expert) avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions	38 jours avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions.
4.4	38 jours (+ 7j si consultation d'expert) avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions	38 jours avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions.

NB :

- Le silence de l'ANSM à l'issue du délai d'évaluation vaut autorisation.
- Le silence du CPP à l'issue du délai d'évaluation vaut avis défavorable.

Conclusions des évaluations

En cas de demande d'informations complémentaires :

Des demandes d'information complémentaires (incluant des objections ou des questions) peuvent être soulevées soit par l'ANSM, soit par le CPP, ou les deux.

Un courrier intermédiaire est alors adressé au promoteur par chacune de ces instances (ANSM et/ou CPP):

- envoi par l'ANSM par courriel (copie au CPP) ;
- envoi par le CPP via le SI-RIPH.

Les réponses du promoteur sont déposées les jours ouvrés selon les délais qui lui auront été fixés, et selon les modalités d'échanges définies plus haut.

Si le demandeur ne produit pas l'ensemble des éléments demandés dans le délai imparti, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de produire les éléments demandés dans le délai imparti, il a alors la faculté de retirer sa demande et de la resoumettre ultérieurement lorsque les éléments demandés sont disponibles. Il en informe alors l'ANSM (et/ou le CPP) dès que possible selon les modalités d'échanges définies plus haut et en précisant, le cas échéant, les motifs de ce retrait.

Les décisions finales

Les décisions respectives de chaque autorité seront adressées séparément par courriel au promoteur :

- par le CPP via SI-RIPH avec en copie l'ANSM : EC.DM-COS@ansm.sante.fr
- par l'ANSM par courriel avec en copie le CPP.

Voies de recours.

1. Modalités de rejet/refus d'un dossier de demande de MS.

Le rejet/refus d'un dossier résulte des situations suivantes :

- dans le cadre de l'examen de la validation de la demande de MS : le dossier a été rejeté car considéré comme non valide ;
- dans le cadre des examens scientifiques et éthiques :
 - > l'ANSM a refusé expressément l'autorisation de MS (le silence de l'ANSM à l'expiration du délai d'évaluation qui lui est imparti valant autorisation d'IC) ;
 - > et/ou le CPP a émis un avis défavorable, ou n'a pas émis d'avis à l'expiration du délai d'évaluation qui lui est imparti (le silence du CPP valant avis défavorable).

2. Voies de recours contre les décisions de l'ANSM.

Le demandeur a la possibilité d'exercer un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM, et/ou un recours contentieux (juridictionnel) auprès du juge administratif. Les modalités de mise en œuvre de ces recours (gracieux et contentieux), ainsi que leur articulation, l'un par rapport à l'autre, sont décrites ci-après.

Recours gracieux

En cas de rejet du dossier à l'issue de l'examen de la validation, ou en cas de refus d'autorisation de MS, le demandeur peut exercer un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM. L'introduction du recours gracieux, dans le délai imparti pour l'introduction d'un recours contentieux (à savoir 2 mois suivant la notification de la décision de refus, portés à 4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), interrompt le délai de recours contentieux.

Aussi, un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM formé après l'expiration du délai de recours contentieux ne permet pas au promoteur de former un recours contentieux recevable contre ladite décision.

Le silence de l'ANSM pendant 2 mois à compter de la réception du recours gracieux vaut rejet de ce recours.

Recours contentieux (ou juridictionnel)

Si le demandeur souhaite contester le rejet/refus, un recours contentieux peut être engagé devant le juge administratif dans un délai de 2 mois à compter de la date de notification de la décision au demandeur (4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), ou à compter de la date de notification de la décision provoquée par le recours gracieux, le cas échéant.

3. Voies de recours contre l'avis défavorable du CPP.

En cas d'avis défavorable du comité, le promoteur peut effectuer sur le SIRIPH une demande de réexamen de son dossier par un autre comité. Il en informe l'ANSM. Une telle demande ne peut être faite qu'une seule fois. Le nouveau comité désigné instruit la demande dans les conditions mentionnées plus haut.

MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

Modifications non substantielles à l'initiative du promoteur

Les modifications non substantielles (MNS) sont celles apportées à l'IC à l'initiative du promoteur et qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de l'investigation que ce soit.

Conformément à l'article 70.2 du RDM, le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP des MNS apportées aux éléments du dossier qui leur a été initialement soumis.

Dans l'attente de la mise à disposition d'Eudamed, il est demandé au promoteur d'informer l'ANSM des MNS à l'occasion d'une demande de MSA en indiquant dans le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à l'IC, les dates de modification et le contenu synthétique des MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM.

NB : En l'absence de MSA, il est proposé au promoteur de transmettre le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à l'ICs une fois par an à l'ANSM.

Des exemples de MNS sont indiqués dans l'Annexe 2 de cet avis aux promoteurs.

Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant notamment en compte l'expérience pratique de l'ANSM pour l'instruction des demandes de modifications substantielles.

Il est rappelé que les MNS doivent être documentées. En effet, en cas d'inspection, elles doivent être tenues à la disposition de l'ANSM, à sa demande, auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche (pour les modifications qui les concernent).

Modifications introduites à la demande de l'ANSM

Pendant l'examen scientifique de la demande d'autorisation d'IC ou d'AMS par l'ANSM

Les modifications apportées par le promoteur à son dossier suite aux demandes formulées par l'ANSM et/ou par le CPP ne doivent pas être considérées comme des MS. Ainsi :

- si, dans le cadre de l'examen scientifique du dossier de demande d'autorisation d'IC ou de demande d'AMS, l'ANSM demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de l'IC ou à la BI ;
 - ou si, dans le cadre de l'examen éthique du dossier de demande d'avis sur une IC, le CPP demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de l'IC par exemple,
- il appartiendra au promoteur d'intégrer ces modifications dans la version finale des documents concernés sans soumettre de nouvelle demande de MS.

Modifications après délivrance de l'autorisation de l'IC

Modifications à la demande de l'ANSM des modalités de réalisation de l'IC - Suspension - Interdiction de l'IC par l'ANSM

Conformément à l'article 76 du RDM, lorsque l'ANSM a des raisons de considérer que les exigences fixées par le RDM ne sont pas respectées, elle peut prendre les mesures de police sanitaire suivantes :

- demander au promoteur que des modifications soient apportées à tout aspect de l'IC, tel que par exemple les modalités de réalisation de l'IC ou tout document relatif à l'IC (protocole par exemple),
- suspendre l'IC,
- interdire l'IC (révoquer l'AIC).

Les raisons pouvant conduire à de telles mesures peuvent résulter notamment :

- d'un risque pour la santé publique,
- de l'absence de réponse du promoteur,

- du fait que l'ANSM estime que les conditions dans lesquelles l'IC est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation d'IC ou ne respectent pas les dispositions encadrant les IC.

Avant de prendre une telle décision de police sanitaire, et sauf en cas de risque imminent imposant une action immédiate, l'ANSM demande au promoteur ou à l'investigateur concerné, ou aux deux, leurs observations. Le promoteur et/ou l'investigateur disposent alors d'un délai de 7 jours pour adresser leurs observations à l'ANSM.

NB : Si le promoteur décide de mettre définitivement fin à une IC suite à une décision de suspension de l'ANSM, les règles de déclaration de fin de l'IC s'appliquent (cf. Partie V de l'Avis aux promoteurs).

L'ANSM informe immédiatement le CPP concerné des mesures qu'elle prend.

Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux investigations cliniques

Lorsque l'ANSM a des raisons objectives de considérer que le promoteur ou l'investigateur ou tout autre intervenant dans l'IC ne répond plus aux obligations qui lui incombent, elle l'en informe immédiatement et lui expose le plan d'action avec les mesures correctives qu'il doit prendre.

Une copie de la mise en demeure est transmise immédiatement par le promoteur au CPP concerné. Le plan d'action établi par l'ANSM doit comporter un calendrier de mise en œuvre et une date à laquelle le promoteur doit lui rendre compte des progrès et de l'achèvement de sa mise en œuvre.

Le promoteur doit garantir que le plan d'action ainsi défini par l'ANSM est mis en œuvre immédiatement et lui rendre compte de l'état d'avancement de sa mise en œuvre conformément au calendrier établi.

LISTE DES ANNEXES :

- Annexe 1 Modèle de Formulaire de demande de modification substantielle
- Annexe 2 : Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM
- Annexe 3 : Exemples de tableaux comparatifs mettant en évidence les modifications substantielles apportées aux documents précédemment versés

Formulaire de demande de modification substantielle

- d'une investigation clinique portant sur un dispositif médical soumise dans le cadre du règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux
- -ou d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical

Cette annexe aborde uniquement les attentes de l'ANSM et n'a pas trait aux attentes des comités de protection des personnes (CPP).

Cette annexe a pour objectif de présenter une liste d'exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme substantielles, ainsi que des exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme non substantielles.

Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant en compte l'expérience pratique de l'ANSM en matière de modifications apportées à des investigations cliniques.

Signalétique	MSA : MS soumise à l'ANSM pour autorisation MSI : MS soumise à l'ANSM pour information MNS : Modification non substantielle
---------------------	--

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
1	Modifications d'ordre général et/ou relatives à l'organisation de l'investigation clinique		
1.1	Identification de l'investigation clinique		
①	Modification des identifiants de l'investigation clinique visés à la rubrique A du formulaire de demande	MNS	Par ex : changement du titre de l'IC, du numéro de code du protocole attribué par le promoteur
1.2	Identification du promoteur / de son représentant légal /de son mandataire		
①	Changement de promoteur	MSA	
②	Changement de représentant légal du promoteur/mandataire	MSA	
③	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal	MNS	Le promoteur doit garantir que l'ANSM est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ANSM recommande au promoteur de l'en informer par e-mail.
④	Changement dans l'organisation interne du promoteur	MNS	Ex : changement de l'associé de recherche clinique en charge du contrôle des données au niveau du centre investigateur.
1.3	Identification du demandeur		
①	Changement de demandeur	MNS	Le promoteur doit garantir que l'ANSM est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ANSM recommande au promoteur de l'en informer par e-mail.
②	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS	
1.4	Identification du dispositif médical faisant l'objet de l'IC		

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES	
	①	Modification du nom / du nom de code du DM	MSI	
1.5	Lieux de recherche / Investigateurs			
	①	Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MSI	L'évaluation de la qualification des investigateurs relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement d'investigateur doit être soumis pour avis au CPP concerné
	②	Ajout ou suppression d'un lieu de recherche	MSI	
	③	Modifications relatives aux lieux de recherche situés en dehors de la France	MNS	
	⑤	Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	MNS	
1.6	Plateau technique (laboratoire ou autre plateau technique où sont effectués de façon centralisée les mesures ou évaluations des paramètres ou critères principaux étudiés dans l'IC) / Prestataire			
	①	Changement de plateau technique	MNS	
	②	Ajout d'un plateau technique	MNS	
	③	Changement de prestataire	MNS	
	④	Changement des fonctions confiées au prestataire	MNS	
	⑤	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique / du prestataire	MNS	
1.7	Personnes se prêtant à l'investigation clinique			
	①	Modification du nombre de personnes qu'il est prévu d'inclure, qu'elle soit en lien avec une modification du calcul de la taille de l'échantillon ou le maintien de la taille de l'échantillon prédéfini mais avec une augmentation du taux de sorties d'étude	MSA	
	②	Modification des modalités de recrutement des personnes participant à l'IC	MSI	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.
1.8	Durée de l'investigation clinique			
	①	Modification de la durée de l'étude avec modification pour la personne se prêtant à l'IC de la durée d'utilisation du DM faisant l'objet de l'IC avec ou sans changement dans le suivi des personnes	MSA	
	②	Modification de la durée de l'étude sans modification pour la personne se prêtant à l'IC de la durée d'utilisation du DM faisant l'objet de l'IC	MNS	
1.9	Autres modifications			

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
①	Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS	
②	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'IC	MNS	Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte de données de l'IC
③	Ajout ou suppression d'un pays participant à l'investigation clinique	MNS	
④	Corrections d'erreurs typographiques	MNS	
2	Modifications relatives au DM expérimental		
2.1	Fabrication du DM faisant l'objet de l'IC		
①	Changement du fabricant, et/ou modification du procédé de fabrication dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur les performances attendues du dispositif médical et/ou sur la sécurité des participants.	MSA	
②	Toute nouvelle version de logiciel MSA ayant un impact sur la sécurité du patient.	MSA	
③	Retrait ou suspension de Certificat CE du dispositif sous investigation Retrait d'accréditation d'un ON dont le DM marqué CE est sous investigation MSA	MSA	
2.2	Modification de la date de péremption		
	Modification de la date de péremption	MNS	Cette modification relève de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ANSM, toute donnée susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à l'IC.
2.3	Autre modification relative au DM expérimental		
	Certificats d'analyse de nouveaux lots cliniques	MNS	Sauf si la transmission des certificats d'analyse a été expressément demandée par l'ANSM.
3	Modifications relatives à la partie non clinique du dossier		
①	Modification du protocole suite à un élément nouveau de sécurité lié aux données non clinique	MSA	Changement du rapport bénéfice / risque de l'investigation clinique.
②	Nouvelles données non cliniques <u>ayant un impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'IC	MSA	

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
③	Nouvelles données non cliniques <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'IC	MNS	
④	- Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur la sécurité des personnes, et/ou sur le protocole de l'IC	MSA	
4	Modifications relatives à la partie clinique du dossier		
4.1	Informations générales concernant le protocole		
①	Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
4.2	Objectifs de l'IC / Critères d'évaluation / Design de l'IC		
①	Modification de l'objectif principal de l'IC	MSA	
②	Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	MSA	.
③	Modification du critère principal d'évaluation et/ou d'un critère secondaire	MSA	Ex. : ajout d'un test invasif (endoscopie, ponction....) ou d'un examen d'imagerie (scanner..).
④	Utilisation d'un nouveau mode de mesure pour le critère d'évaluation principal	MSA	
⑤	Modification du design de l'IC. Ex. : ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo, nature de l'IC initialement exploratoire devenant confirmatoire ; modification de l'analyse du critère principal ; modification du nombre d'analyses intermédiaires ; changement dans la gestion des données manquantes ...	MSA	Ex : le critère principal est une réponse au traitement analysée initialement en valeur moyenne puis modifiée en fréquence de répondeurs
4.3	Sélection des participants à l'IC		
①	Modification des critères d'inclusion/ de non inclusion (y compris de l'âge des participants) susceptibles d'avoir un impact significatif sur la sécurité du sujet ou la valeur scientifique des données cliniques	MSA	
②	Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigateur donné, sans impact sur le nombre total de sujets qu'il est prévu d'inclure dans l'IC	MNS	
③	Modification du nombre total de sujets à inclure, qu'elle soit en lien avec une modification du calcul de la taille de l'échantillon ou le maintien de la taille de l'échantillon prédéfini mais avec une augmentation du taux de sorties d'étude	MSA	

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES	
	④	Prolongation de la durée de recrutement	MSI	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.
4.4	Traitement utilisé			
	①	Modification des modalités d'utilisation	MSA	
	②	Modification du nombre de DM utilisés par patient au cours de l'IC	MSA	Ex: nombre de pansements
	③	Modification de la durée d'exposition et/ou de la dose par patient au cours de l'IC	MSA	Ex : Imagerie ou traitement par ultrasons ou radiothérapie
	④	Modification de la durée de traitement ou du temps de participation du volontaire à l'IC	MSA	
	⑤	Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	MSA	
4.5	Modalités de surveillance des personnes se prêtant à l'IC			
	①	Modification du nombre de visites de surveillance	MSA	Ex. : ajout/suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
	②	Modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale susceptible d'avoir des incidences significatives sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	
4.6	Suivi de l'IC			
	①	Ajout ou suppression d'un comité de surveillance indépendant	MSA	
	②	Modification relative au comité de surveillance indépendant qui peuvent affecter, par exemple, l'évaluation de la sécurité ou l'indépendance et l'impartialité du comité.	MSA	
4.7	Modification de la brochure pour l'investigateur			
	①	Modifications apportées aux données cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact : - sur la sécurité des personnes, - et/ou sur le protocole de l'IC.	MSA	
4.8	Autres modifications du protocole			
	①	Arrêt temporaire d'une investigation clinique	MSA	
	②	Reprise de l'investigation clinique après son arrêt temporaire	MSA	

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
③	Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au DM expérimental recueillies au cours d'une investigation clinique ou en dehors d'une investigation clinique, ayant <u>un impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'IC	MSA	
④	Modification de la définition de la fin de l'IC	MSA	
5	MODIFICATIONS de la brochure pour l'investigateur		
①	Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur	MNS	Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si la mise à jour est liée à des modifications qu'il convient de considérer comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent à ces modifications.
②	Modifications apportées aux données non cliniques ou cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur : <ul style="list-style-type: none"> - la sécurité des personnes, - le protocole de l'IC. 	MSA	En cas de modifications substantielles des données non cliniques ou cliniques de la brochure pour l'investigateur, il appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de l'IC et si cette dernière doit être modifiée ou non afin de garantir la sécurité des participants.
③	Nouvelles données non cliniques ou cliniques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur.	MSA	

Deux exemples de tableaux comparatifs mettant en évidence les modifications substantielles apportées, le cas échéant, aux documents précédemment versés à l'ANSM ainsi que leur justification, sont donnés ci-après. Dans tous les cas, il est vivement conseillé de faire figurer, en sus des tableaux présentés, un résumé des principales modifications apportées.

Exemple 1 : présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont peu nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

N° et date de la version précédente : [à compléter]

N° et date de la nouvelle version : [à compléter]

Texte initial ^[1]	Texte modifié ou ajouté ^[2]	Justification de la modification substantielle
Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 ans lors de la visite de screening	Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 inférieur à 75 ans lors de la visite de screening (Ajout du critère d'inclusion N°8) HgbA_{1c} >9	[à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] ^[3]

Exemple 2 : présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

N° et date de la version précédente : [à compléter]

N° et date de la nouvelle version : [à compléter]

Section concernée : Critères d'inclusion

Le texte suivant ^[1] :

Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 ans lors de la visite de screening

Est remplacé par ^[2] :

Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 **inférieur à 75** ans lors de la visite de screening

Justification de la modification substantielle : [à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] ^[3]

[1] Noter ici le libellé initial.

Noter ici le texte modifié :

[2] - en rayant les textes supprimés (le cas échéant),
 - en notant le texte ajouté, le cas échéant, en **italique gras** de façon préférentielle, ou en le surlignant (dans ce cas, éviter la couleur jaune).

[3] Si la justification des modifications substantielles est déjà apportée ailleurs dans les pièces versées, préciser ici à quel endroit cette justification a été versée.