

**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
I. INTRODUCTION.....	4
II. COMMENT SOUMETTRE MA DEMANDE DE MS?.....	5
1. CONSTITUTION DES DOSSIERS DE DEMANDE DE MS	5
1.1. <i>Pièces constitutives du dossier</i>	5
1.2. <i>Format et langue</i>	6
1.3. <i>Nomenclature des fichiers</i>	6
1.4. <i>Cas particuliers de demande de MS</i>	7
1.4.1. <i>Re-soumission d'une demande d'AMS précédemment retirée</i>	7
1.4.2. <i>Demande de MS faisant suite à des mesures urgentes de sécurité (MUS)</i>	8
1.4.3. <i>Demande de MS pour la reprise de l'IC après un arrêt temporaire de l'IC</i>	8
1.4.3. <i>Demande de MS pour la reprise de l'IC après un arrêt temporaire de l'IC</i>	8
1.5. <i>Cas particulier des modifications substantielles pour information (MSI)</i>	9
2. MODALITES DE SOUMISSION A L'ANSM	9
2.1. <i>Canaux de transmission</i>	9
2.2. <i>Format d'envoi</i>	10
III. COMMENT EST TRAITEE MA DEMANDE D'AMS ?	13
1. MODALITES D'ECHANGES PENDANT L'INSTRUCTION DU DOSSIER	13
2. VALIDATION DE LA DEMANDE	13
3. EVALUATION DES DEMANDES D'AMS.....	15
3.1. <i>Objet de l'évaluation et délais</i>	15
3.2. <i>Conclusions des évaluations</i>	16
4. LES DECISIONS FINALES.....	16
5. VOIES DE RECOURS.....	16
5.1. <i>Modalités de rejet/refus d'un dossier de demande de MS</i>	16
5.2. <i>Voies de recours contre les décisions de l'ANSM</i>	17
5.3. <i>Voies de recours contre l'avis défavorable du CPP</i>	17
IV. MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	18
1. MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES A L'INITIATIVE DU PROMOTEUR.....	18
2. MODIFICATIONS INTRODUITES A LA DEMANDE DE L'ANSM	18
2.1. <i>Pendant l'examen scientifique de la demande d'autorisation d'IC ou d'AMS par l'ANSM..</i> 18	
2.2. <i>Modifications après délivrance de l'autorisation de l'IC</i>	19
2.2.1. <i>Modifications à la demande de l'ANSM des modalités de réalisation de l'IC - Suspension - Interdiction de l'IC par l'ANSM</i>	19
2.2.2. <i>Cas particulier : Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux IC</i> 19	
LISTE DES ANNEXES :	20

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)
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
DM	Dispositif médical
FAIC	Formulaire de demande d'autorisation d'investigation 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)
RDM	Règlement UE 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux
RGPD	Règlement n° 2016/679 dit règlement général sur la protection des données
UE	Union européenne

I. INTRODUCTION

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

Conformément à l'article 75 du règlement (UE) 2017/74 relatif aux dispositifs médicaux (RDM), le promoteur doit informer les Etats membres concernés des modifications substantielles (MS) apportées aux investigations cliniques (IC), via le système électronique visé à l'article 73 du RDM (EUDAMED).

Dans l'attente de la mise à disposition de EUDAMED, il est demandé aux promoteurs de suivre les modalités décrites dans la présente Partie III de l'Avis aux promoteurs, relative aux modifications substantielles (MS) et autres modifications, qui concerne exclusivement les investigations cliniques (IC) régies par les dispositions du règlement européen n° 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (ci-dessous « RDM »).

Outre les dispositions du RDM ce document prend en compte les recommandations relatives aux MS mentionnées dans le document européen issu du Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG) intitulé « *MDCG 2021-6 revision 1 – 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

Les MS relatives aux recherches soumises avant l'entrée en application du RDM [recherches impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnées à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique] restent régies par les dispositions de la loi dite « Jardé » (codifiée dans le code de la santé publique). A cet égard, 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 font l'objet d'une demande de MS pour autorisation (AMS) ;
- ☞ les MS portant sur des éléments sur lesquels se prononcent uniquement le CPP et qui sont transmises à l'ANSM pour information (MSI).
- ☞ les modifications non substantielles (MNS) apportées à l'IC à l'initiative du promoteur et qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de l'IC que ce soit.

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 MS et MNS 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 *MDCG 2021-6 revision 1* sus-cité.

II. COMMENT SOUMETTRE MA DEMANDE DE MS?

1. Constitution des dossiers de demande de MS

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.

1.1. 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 3) 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 2. 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.

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'autorisation de modification substantielle (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.

1.2. 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.

1.3. 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_NOMDUFICHER_version_date_acronyme

N°d'identification	<i>numéro ID-RCB et N° EUDAMED si disponible</i>
Nom du fichier	<i>nom du fichier selon la nomenclature ci-dessous</i>
Versión	<i>numéro de version du document précédée par « v »</i>
Date	<i>date du document au format américain (AAAAMMJJ)</i>
Acronyme	<i>acronyme de l'IC ou référence courte du promoteur si disponible</i>

Exemples de noms :

2021-A03254-23_PROTOCOLE_v2_20210601_EMERAUDE

2021-A03254-23_LISTE_CV_v3_20210601_EMERAUDE

Pièces du dossier	NOMENCLATURE : NOM DU FICHER
Documents spécifiques à la demande de modification	
Formulaire de demande de MS	FMSA
Tableau comparatif des modifications	TCOMPARATIF
Documents modifiés	
Formulaire de demande d'investigation clinique (FAIC)	FAIC
Document additionnel	ADDITIONNEL
Protocole de l'investigation clinique	PROTOCOLE
Résumé du protocole en français	RESUME
Note d'information	NIFC
Formulaire de consentement éclairé	
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 explicatif, 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'IC mentionné au niveau du protocole, ainsi que celui mentionné au niveau du résumé de l'IC et dans les divers formulaires de demandes doivent correspondre à la même IC.

1.4. Cas particuliers de demande de MS

1.4.1. Re-soumission d'une demande d'AMS précédemment retirée

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 EC.DM-COS@ansm.sante.fr en précisant brièvement les motifs de ce retrait ainsi que le numéro IDRCB et EUDAMED si existant et la référence ANSM de la modification.

NB : Les processus d'évaluation 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 d'AMS, 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 IDRCB et EUDAMED (si disponible) utilisé pour la première demande d'AMS ;
- 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 re-soumission. 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).

1.4.2. Demande de MS faisant suite à des mesures urgentes de sécurité (MUS)

Lorsqu'un effet indésirable grave (EIG) 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 (Exemples : augmentation anormale de la fréquence d'un effet indésirable attendu, augmentation de la fréquence de défaillances du DM), 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 » (MUS).

Ces MUS peuvent conduire le promoteur à envisager des MS de l'IC telles que la mise en place pour des raisons de sécurité de mesures de surveillance supplémentaires, l'arrêt temporaire ou l'arrêt définitif anticipé de l'IC. Dans ces situations l'article 77.1 du RDM prévoit des modalités d'information via EUDAMED.

Dans l'attente de la mise à disposition de la base EUDAMED :

- dans un premier temps, conformément à l'article 77.1 sus-cité, il est demandé que le promoteur informe l'ANSM **dans un délai de 24 heures** de la mise en place de MUS, via la transmission du formulaire de demande de AMS dument complété, par mail à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr ; le CPP concerné en est également informé ;
- dans un second temps, il est fortement recommandé au promoteur qu'il adresse, dans un **délai de 15 jours** suivant l'introduction de ces MUS, une demande de MS dite « post MUS » à l'ANSM pour autorisation (demande d'AMS) et pour avis au CPP concerné, afin que ces 2 instances puissent vérifier que les conditions de mise en place de ces MUS sont acceptables pour la sécurité des personnes participant à l'IC (notamment surveillance et information des participants, modalités d'arrêt de l'utilisation du DM par exemple).
Dans ce cas, la constitution du dossier de MS post MUS est identique à toute demande d'AMS en rappelant dans le **formulaire** de demande qu'elle fait suite à une MUS.

Ces notifications ne dispensent pas le promoteur, le cas échéant, de déclarer le/les EIG qui a/ont conduit à la prise de MUS.

NB : Demande de MS notifiant un arrêt temporaire ou une fin prématurée de l'IC pour des raisons qui ne sont pas liées à la sécurité
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 ou de la terminer prématurément.
Dans ce cas, conformément à l'article 77.1 du RDM le promoteur doit en informer **dans un délai de 15 jours** les Etats membres concernés via EUDAMED.
Dans l'attente de la mise à disposition de EUDAMED, le promoteur doit en informer l'ANSM et le CPP dans **un délai de 15 jours** (e-mail adressé à EC.DM-COS@ansm.sante.fr pour l'ANSM).

1.4.3. Demande de MS pour la reprise de l'IC après un arrêt temporaire de l'IC

Si le promoteur souhaite reprendre l'IC qu'il a interrompue pour des raisons de sécurité (cf. partie 1.4.2), 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 MS pour autorisation /avis (selon les modalités de soumission à l'ANSM prévue au chapitre 2 de ce document).

La constitution de ce dossier est identique à toute demande de MSA.
Il appartient au promoteur de prouver que l'IC peut reprendre sans risque supplémentaire.

NB :

- En cas de reprise d'une IC temporairement interrompue pour des raisons non liées à la sécurité, il est recommandé que le promoteur en informe l'ANSM et le CPP dans **un délai de 15 jours** (e-mail adressé à EC-DM.COS@ansm;sante.fr pour l'ANSM).
- Si le promoteur décide de ne pas reprendre l'IC temporairement arrêtée, il doit en informer l'Etat membre concerné via EUDAMED **dans les 15 jours calendaires suivant sa décision**, dans le cadre d'une déclaration de fin de l'IC (article 77.3 du RDM). Dans l'attente de la mise à disposition d'EUDAMED, le promoteur doit en informer l'ANSM et le CPP dans ce même délai.

1.5. 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 nouvelle demande d'AMS à l'ANSM.

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 demande d'AMS, il est proposé au promoteur de transmettre à l'ANSM le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à l'IC à la fin de chaque année que dure l'IC.

2. Modalités de soumission à l'ANSM

Dans l'attente de la mise à disposition de la base EUDAMED, les dossiers sont envoyés uniquement par voie électronique à l'ANSM.

2.1. 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 ...)

Tracking

New Package

Drafts

Address

Options

Logout

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://eudralink.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.

2.2. 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 DM marqué CE , utilisé hors destination	Classe I Classe IIa non invasif	Art. 62 Art. 70 Art. 70.7a Art. 74.2	1
		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

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

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES INVESTIGATIONS CLINIQUES		Cadre réglementaire	Cas n°
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

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	MSA DM 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 aux 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 de la demande d'AMS		Retrait / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a)
Re-soumission de la demande d'AMS		Re-soumission / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a) Exemple : Re-soumission A / DAPTEC/SV / 2021-A01450-56
Demande d'AMS suite à mesure urgente de sécurité		MSA suite MUS / Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a) Exemple : MSA suite MUS / DAPTEC/SV / 2021-A01450-56
Demande de AMS notifiant un arrêt temporaire de l'IC		MSA Arrêt temporaire/ Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a)
Reprise d'une IC temporairement interrompue		Reprise IC/ Ref ANSM^(b) / IDRCB^(a)

- (a) Préciser le numéro IDRCB de l'essai
- (b) Préciser la référence ANSM pour la demande : elle 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)

III. COMMENT EST TRAITÉE MA DEMANDE D'AMS ?

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.

1. 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 »

2. 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 ¹	X ¹	X ¹
3	X ²	X ²	X
4.1			X
4.2	X ²	X 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 suscité.

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 (re-soumission).

Pour ce qui concerne les demandes relevant d'une validation par le CPP uniquement :

> **En cas de dossier complet**, la validation est notifiée par le CPP sous 10 jours maximum. Elle sera adressée par courriel au promoteur et à l'ANSM 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 du CPP.

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 le CPP de ceux-ci et notification de la validation ou du rejet du dossier.

¹ Validation par l'ANSM et/ou par le CPP selon que la MS relève respectivement du champ de compétence de l'ANSM et/ou du CPP. La coordination par l'ANSM se fera uniquement si la MS concerne les deux instances.

² Coordination par l'ANSM seulement lorsque la MS porte sur les procédures additionnelles lourdes et/ou invasives

3. Evaluation des demandes d'AMS

3.1. Objet de l'évaluation et délais

Les MS font l'objet d'une évaluation conformément à l'article 71 du RDM. Le RDM fait une distinction 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 rappelées 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 telle que modifiée par la demande de MS 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 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 visées par la MS et 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 telle que modifiée par la demande de MS, notamment au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants (demande de MS portant notamment sur l'information et consentement, les modalités de recrutement, la qualification des investigateurs / lieux de recherche ou les dispositions financières).

Les CPP évaluent les demandes de MS relevant de leur 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 visée par la MS</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 visée par la MS)</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

Cas n°	DÉLAIS	
	ANSM	CPP
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.

3.2. Conclusions des évaluations

En cas de demande d'informations complémentaires :

Des demandes d'informations 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 seront 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.

4. 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 concerné.

5. Voies de recours.

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

Le rejet/refus d'une demande d'AMS 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).

5.2. 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 pour contester la décision de l'ANSM de refus de la demande d'AMS. 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.

Dans le délai de deux mois suivant le refus de l'ANSM (portés à 4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), le promoteur peut adresser une demande de recours contre cette décision par e-mail, dans laquelle il explique les raisons pour lesquelles il conteste la décision de l'ANSM et transmet le cas échéant, les documents nécessaires pour appuyer sa demande. Il en informe le CPP en parallèle. L'ANSM en accuse réception.

Cette demande est une procédure différente d'une re-soumission. Le n°IDRCB reste le même. Le promoteur peut effectuer des modifications de ses documents dans la limite de ce qui a été demandé par l'ANSM dans les motifs de son refus.

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

Si l'ANSM accepte la demande de recours, une nouvelle décision autorisant la demande de MS et annulant la décision de refus précédente est prononcée au plus tard dans le délai de 2 mois précité.

Dans cette nouvelle décision, il sera précisé la dernière version des documents autorisée.

Si lors de la procédure de recours des modifications ont été apportées au protocole avec un impact sur la note d'information aux patients validée précédemment par le CPP, un nouvel avis de celui-ci serait nécessaire dans le cadre d'une demande de MS.

NB : 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 auprès du juge administratif compétent.

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

Dans le délai d'un mois suivant l'avis défavorable du CPP sur la demande de MS, le promoteur peut effectuer sur le SIRIPH une demande de réexamen de son dossier par un autre CPP. Le promoteur en informe l'ANSM en parallèle.

Cette demande de réexamen est une procédure différente d'une re-soumission du dossier de demande de MS et qui ne nécessite pas de validation de l'ANSM.

Le nouveau CPP doit en accuser réception.

A l'issue de la procédure de recours, le promoteur transmet pour information à l'ANSM le nouvel avis émis par le CPP.

Si une nouvelle version des documents de l'IC est produite dans le cadre de ce recours, le promoteur la transmet avec cet avis, accompagnée de la version en « suivi des modifications » / tableau des modifications effectuées par rapport à la version initialement soumise.

- Le promoteur peut effectuer des modifications dans la limite de ce qui a été demandé par le CPP précédent dans les motifs de son avis défavorable. Si ces modifications portent sur le protocole, l'ANSM n'a pas à les réévaluer.
- En revanche, si le promoteur, lors de sa demande de recours, effectue des modifications supplémentaires par rapport à ce qui avait été demandé par le CPP et considérées comme substantielles pour l'ANSM, alors il devra déposer une demande de MS pour autorisation auprès de l'ANSM pour pouvoir appliquer ces modifications.

IV. MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES

1. 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'IC que ce soit.

Le RDM ne prévoit pas de disposition relative aux MNS. Cependant il est fortement recommandé que le promoteur informe l'ANSM et le CPP des MNS apportées aux éléments du dossier d'IC qui leur ont été initialement soumis

Dans l'attente de la mise à disposition d'EUDAMED, il est demandé au promoteur d'informer l'ANSM de ces MNS à l'occasion d'une demande d'AMS à venir 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. Des recommandations similaires sont proposées aux promoteurs pour informer le CPP concerné des MNS apportées sur les documents de l'IC qui lui sont soumis à l'occasion d'une demande d'avis sur des MS à venir.

NB : En l'absence de demande MS, il est proposé au promoteur de transmettre le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à l'IC (MS et MNS) une fois par an à l'ANSM et au CPP concerné.

Des exemples de MNS sont indiqués dans l'Annexe 1 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. Un document similaire est prévu pour les MS du point de vue des CPP.

Il est rappelé que les MNS doivent être documentées. En effet, en cas d'inspection par l'ANSM de l'IC, les MS 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).

2. Modifications introduites à la demande de l'ANSM

2.1. 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 lors de l'examen de la demande d'IC ou de MS de l'IC ne doivent pas être considérées comme des MS.

En particulier :

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

Exception : Si les modifications demandées par l'ANSM ont un impact sur la note d'information/consentement, il appartiendra au promoteur de soumettre la mise à jour de celle-ci dans le cadre d'une MS pour avis au CPP.

2.2. Modifications après délivrance de l'autorisation de l'IC

2.2.1. 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 relatif aux mesures correctives à prendre par les Etats membres, 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.

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

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).

2.2.2. Cas particulier : Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux IC

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.

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.

Une copie de la mise en demeure est transmise immédiatement par le promoteur au CPP concerné.

LISTE DES ANNEXES :

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

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 (IC)		
	①	Modification des identifiants de l'IC 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		
①	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		
①	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 cliniques	MSA	Changement du rapport bénéfices / risques 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 susceptible d'avoir un impact significatif sur l'analyse statistique ou l'évaluation des bénéfices et des risques	MSA	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 ...
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	Changement des critères de sécurité pour modifier ou interrompre le traitement	MSA	
⑥	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'IC	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	Autres modifications du protocole		
①	Arrêt temporaire d'une investigation clinique lié à des raisons de sécurité	MSA	
②	Reprise de l'investigation clinique après son arrêt temporaire lié à des raisons de sécurité	MSA	
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 un <u>impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'IC	MSA	

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES	
	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 celui-ci doit être modifié 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.