

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

**AVIS AUX  
PROMOTEURS**

**ÉTUDES DES PERFORMANCES DE  
DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC  
*IN VITRO* RELEVANT DU RÉGLEMENT  
EUROPÉEN N° 2017/746**

**PARTIE III**

**MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET AUTRES MODIFICATIONS**

# Sommaire

<b>LISTE DES ACRONYMES</b> .....	<b>3</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>II. COMMENT SOUMETTRE MA DEMANDE DE MS?</b> .....	<b>6</b>
1. CONSTITUTION DES DOSSIERS DE DEMANDE DE MS .....	6
1.1. Pièces constitutives du dossier .....	6
1.2. Format et langue .....	7
1.3. Nomenclature des fichiers.....	7
1.4. Cas particuliers de demande de MS .....	8
1.4.1. Re-soumission d'une demande d'AMS précédemment retirée .....	8
1.4.2. Demande de MS faisant suite à des mesures urgentes de sécurité (MUS).....	9
1.4.3. Demande de MS pour la reprise d'une EP précédemment interrompue.....	9
1.5. Cas particulier des modifications substantielles pour information (MSI).....	10
2. MODALITES DE SOUMISSION A L'ANSM .....	10
2.1. Canaux de transmission.....	10
2.2. Format d'envoi :.....	11
<b>III. COMMENT EST TRAITEE MA DEMANDE DE MS ?</b> .....	<b>13</b>
1. MODALITES D'ECHANGES PENDANT L'INSTRUCTION DU DOSSIER .....	13
2. VALIDATION DE LA DEMANDE.....	13
3. EVALUATION DES DOSSIERS DE DEMANDES D'AMS .....	15
3.1. Objet de l'évaluation et délais .....	15
3.2. Conclusions des évaluations.....	16
4. LES DECISIONS FINALES .....	16
5. VOIES DE RECOURS.....	16
5.1. Modalités de rejet/refus d'un dossier de demande de MS .....	16
5.2. Voies de recours contre les décisions de l'ANSM.....	16
5.3. Voies de recours contre l'avis défavorable du CPP.....	17
<b>IV. MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES</b> .....	<b>18</b>
1. MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES A L'INITIATIVE DU PROMOTEUR.....	18
2. MODIFICATIONS INTRODUITES A LA DEMANDE DE L'ANSM .....	18
2.1. Pendant l'examen scientifique de la demande d'autorisation d'EP ou d'AMS par l'ANSM .....	18
2.2. Modifications après délivrance de l'autorisation de l'EP .....	19
2.2.1. Modifications à la demande de l'ANSM des modalités de réalisation de l'EP - Suspension - Interdiction de l'EP par l'ANSM.....	19
2.2.2. Cas particulier : Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux EP.....	19
<b>LISTE DES ANNEXES :</b> .....	<b>20</b>

## LISTE DES ACRONYMES

AEP	Autorisation d'étude des performances
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
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
EP	Etude des performances
FAEP	Formulaire de demande d'autorisation d'étude des performances
FMSA	Formulaire de demande de modification substantielle pour autorisation
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)
ON	Organisme notifié
RDIV	Règlement UE 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>
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

Selon l'article 71 du règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) (ci-après dénommé «RDIV »), lorsqu'un promoteur a l'intention d'apporter à une étude des performances (EP) 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 issues de l'étude, il informe les Etats Membres concernés par cette EP, via le système électronique visé à l'article 69 du RIV (dénommé 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 d'étude des performances relative aux modifications substantielles (MS) et autres modifications des EP.

Ce document concerne exclusivement les modifications apportées aux EP soumises depuis le 26 mai 2022 conformément aux dispositions du RDIV et relevant des cas 1 à 3 mentionnés à l'annexe de la partie I de l'avis aux promoteurs d'EP publiée sur le site internet intitulée « Classification et processus d'évaluation des projets de recherche évaluant des DMDIV dont les études des performances selon le règlement 2017/746 (RDIV) », c'est-à-dire les MS concernant les EP relevant

=> du **cas 1** de l'annexe sus-citée, à savoir les EP portant sur un DMDIV non marqué CE ou un DMDIV marqué CE hors destination (y compris les EP sur des diagnostics compagnons n'utilisant pas des échantillons restants) correspondant aux EP suivantes :

- EP sur échantillons obtenus par prélèvement chirurgical invasif aux seules fins de l'EP, avec risque clinique majeur,
- EP interventionnelle (influence la prise en charge des patients et/ou oriente les soins),
- EP avec procédures invasives supplémentaires ou autres risques pour les participants ;

=> du **cas 2**, à savoir les EP portant sur un DMDIV non marqué CE ou un DMDIV marqué CE hors destination (y compris les EP sur des diagnostics compagnons n'utilisant pas des échantillons restants) menées à partir d'échantillons obtenus par prélèvement chirurgical invasif aux seules fins de l'EP, sans risque clinique majeur ;

=> du **cas 3**, à savoir les EP dites SPAC portant sur un DMDIV marqué CE, dans les limites de sa destination prévue et comportant des procédures additionnelles invasives ou lourdes.

Ne sont pas concernées par cette partie de l'avis aux promoteurs, les MS relatives :

- aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH) mentionnées à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) portant sur des DMDIV soumises initialement pour évaluation jusqu'au 25 mai 2022 inclus, qui restent régies par le cadre de loi dite « Jardé » modifiée (codifiée dans le CSP) ;
- aux EP relevant du cas 4 de l'annexe sus-citée, qui font l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM uniquement pour la demande initiale et pas pour les modifications substantielles qui peuvent donc être mises en œuvre directement ;
- aux EP relevant du cas 5 de l'annexe sus-citée et répondant à la définition d'une RIPH. Il s'agit :
  - a) des RIPH conduites sur un DMDIV portant le marquage CE et utilisé dans sa destination, dont les résultats peuvent influencer les décisions relatives à la prise en charge du participant ou être utilisés pour orienter les soins, et ne comportant pas de procédure additionnelle invasive ou lourde,
  - b) des RIPH évaluant des dispositifs mentionnés à l'article 5.5 du RDIV fabriqués et utilisés exclusivement dans les établissements de santé, au sens du règlement (UE) 2017/746, qui satisfont à l'ensemble des conditions mentionnées aux points a) à i) de cet article, et dont les actes réalisés spécifiquement pour les besoins de la recherche relèvent des RIPH mentionnées au 1° de l'article L.1121-1 du CSP.

Les MS portant sur ces RIPH sont soumises aux dispositions de la loi dite « Jardé » modifiée.  
Les modalités pratiques de mise en œuvre des MS relatives aux RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur des DMDIV sont décrites dans l'Avis aux promoteurs publié sur le site internet de l'ANSM et disponible au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-demander-une-autorisation-pour-une-etude-des-performances> ;

## Définition

Les MS sont définies à l'article 71.1 du RDIV 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 issues de l'étude* » et qui sont introduites par le promoteur.

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

- uniquement l'ANSM (par exemple, modifications relatives au DMDIV étudié, à la méthodologie de l'EP),
- 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'EP ou les modalités de leur recrutement),
- ou à la fois l'ANSM et le CPP (par exemple, modifications des critères d'inclusion au niveau du protocole).

Il faut donc distinguer :

- ☞ les MS sur lesquelles l'ANSM doit se prononcer et qui sont transmises à l'ANSM pour autorisation (MSA) ;
- ☞ 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'EP à l'initiative du promoteur et qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de l'EP 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'EP dans des proportions telles qu'elle doit être considérée comme une étude complètement nouvelle, qui serait donc soumise à une nouvelle procédure de demande d'EP.

Des exemples de MS et MNS pour l'ANSM sont présentés à l'Annexe 1 "Exemples de modifications substantielles" de cet avis aux promoteurs.

## 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 EP ;
- ou une ou plusieurs modifications concernant plusieurs EP menées par le même promoteur sur le même DMDIV, à condition que chacune de ces modifications soient communes à l'ensemble des EP 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 bénéfiques et des risques de l'EP et les conséquences éventuelles pour les personnes déjà incluses ainsi que pour l'évaluation des résultats de l'étude.
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'étude des performances [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, 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\_NOMDUFICHIER\_version\_date\_acronyme**

<b>N°d'identification</b>	<i>numéro ID-RCB et N° EudaMED si disponible</i>
<b>Nom du fichier</b>	<i>nom du fichier selon la nomenclature ci-dessous</i>
<b>Version</b>	<i>numéro de version du document précédée par « v »</i>
<b>Date</b>	<i>date du document au format américain (AAAAMMJJ)</i>
<b>Acronyme</b>	<i>acronyme de l'EP 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 FICHIER
<b>Documents spécifiques à la demande de modification</b>	
Formulaire de demande de MS	FMSA
Tableau comparatif des modifications	TCOMPARATIF
<b>Documents modifiés</b>	
Formulaire de demande d'EP	FAEP
Document additionnel	ADDITIONNEL
Protocole de l'EP	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'EP	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 DMDIV Notice d'utilisation du DMDIV	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'EP mentionné au niveau du protocole, ainsi que celui mentionné au niveau du résumé et dans les divers formulaires de demandes doivent correspondre à la même EP.*

## 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'EP 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 [EC.DM-COS@ansm.sante.fr](mailto: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'EP ou le DMDIV faisant l'objet de l'EP est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent (exemple : augmentation anormale de la fréquence de défaillance du DMDIV, ...), 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 » ou MUS).

Ces MUS peuvent conduire le promoteur à envisager des MS de l'EP 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'EP. Dans ces situations l'article 73.1 du RDIV prévoit des modalités d'information des Etats Membres concernés via EUDAMED.

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

- dans un premier temps, conformément à l'article 73.1 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 d'AMS dûment complété, par mail à l'adresse [EC.DM-COS@ansm.sante.fr](mailto:EC.DM-COS@ansm.sante.fr) ; le CPP concerné en est également informé ;
- dans un second temps, il est fortement recommandé au promoteur, d'adresser, dans un **délai de 15 jours** suivant l'introduction de ces MUS, une demande de MS dite « post MUS » à l'ANSM pour autorisation (MSA) et d'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'EP (notamment surveillance et information des participants, modalités d'arrêt de l'utilisation du DMDIV par exemple).

Dans ce cas, la constitution du dossier de MS post MUS est identique à toute demande de MSA 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 d'EIG qui a/ont conduit à la prise de MUS.

**NB :** Demande de MS notifiant un arrêt temporaire ou une fin d'EP prématurée 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'EP ou de la terminer prématurément.

Dans ce cas, conformément à l'article 73.1 du RDIV 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](mailto:EC.DM-COS@ansm.sante.fr) pour l'ANSM).

### 1.4.3. Demande de MS pour la reprise d'une EP précédemment interrompue

Si le promoteur souhaite reprendre l'EP qu'il a interrompue pour des raisons de sécurité (cf. ci-dessus), 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 par email selon les modalités prévues au chapitre 2 de ce document.

Dans ce cas, la constitution du dossier de demande de MS est identique à toute demande de MSA. Il appartient au promoteur de prouver que l'EP peut reprendre sans risque supplémentaire.

**NB :**

- En cas de reprise d'une EP 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](mailto:EC.DM-COS@ansm.sante.fr) pour l'ANSM).
- Si le promoteur décide de ne pas reprendre l'EP 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 73.3 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'EP, à la fin de chaque année que dure l'EP.

## 2. Modalités de soumission à l'ANSM

---

**Dans l'attente de la disponibilité d'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](mailto: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](mailto: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://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 de demande de MS, en suivant les règles de nommage, qui prennent en compte notamment la classification de l'EP (cas 1, 2 ou 3 selon le tableau 1 ci-dessous), et qui sont précisées dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 1 : CLASSIFICATION DES RECHERCHES PORTANT SUR LES DMDIV DONT LES ETUDES DES PERFORMANCES		Cadre réglementaire	Cas n°
EP portant sur : - DMDIV non marqué CE - DMDIV marqué CE hors destination Y compris les EP sur des diagnostics compagnons n'utilisant pas des échantillons restants	- EP sur échantillons obtenus par <b>prélèvement chirurgical invasif</b> aux seules fins de l'EP, <b>avec risque clinique majeur</b> - <b>EP interventionnelle</b> (influence la prise en charge des patients et/ou oriente les soins) - <b>EP avec procédures invasives supplémentaires ou autres risques pour les participants</b>	Art 58.1.a, b et c; 58.2 ; 66.7.b ; 70.2	1
	EP sur échantillons obtenus par <b>prélèvement chirurgical invasif</b> aux seules fins de l'EP, <b>sans risque clinique majeur</b>	Art 58.1.a, 58.2 ; 66.7.a ; 70.2	2
EP SPAC : - DMDIV marqué CE, dans les limites de sa destination prévue - et comportant des procédures additionnelles invasives ou lourdes		Art. 70.1	3

TABLEAU 2 :		
Etapes de la demande	Cas N°	Objet du courriel
Demande initiale de MS	1	<b>MS DMDIV cas 1 / IDRCB<sup>(a)</sup> / CPP concerné</b> Exemple : MS DMDIV cas 1 / 2021-A01450-56 / CPP EST I
	2	<b>MS DMDIV cas 2 / IDRCB<sup>(a)</sup> / CPP concerné</b>
	3	<b>MS DMDIV cas 3 / IDRCB<sup>(a)</sup> / CPP concerné</b>
Réponses aux questions lors de la validation <sup>(c)</sup>		<b>MS DMDIV cas X / Réponses Validation / Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB<sup>(a)</sup></b> Exemple : MS DMDIV cas 1 / Réponses Validation / DIALOG / SB / 2021-A01450-56
Réponses aux questions du courrier intermédiaire <sup>(c)</sup>		<b>Réponses CI / Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB<sup>(a)</sup></b> Exemple : Réponses CI / DIALOG / SB / 2021-A01450-56
Retrait de la demande de MS		<b>Retrait / Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB<sup>(a)</sup></b>
Re-soumission de la demande de MS		<b>Re-soumission / Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB<sup>(a)</sup></b> Exemple : Re-soumission A / DIALOG / SB / 2021-A01450-56
Demande de MSA suite à mesure urgente de sécurité		<b>MSA suite MUS / Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB<sup>(a)</sup></b> Exemple : MSA suite MUS / DIALOG / SB / 2021-A01450-56
Demande de AMS notifiant un arrêt temporaire de l'EP		<b>MSA Arrêt temporaire/ Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB<sup>(a)</sup></b>
Reprise d'une EP temporairement interrompue		<b>Reprise EP/ Ref ANSM<sup>(b)</sup> / IDRCB<sup>(a)</sup></b>

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

### III. COMMENT EST TRAITÉE MA DEMANDE DE MS ?

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](mailto: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'EP »

##### Depuis le CPP vers l'ANSM :

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

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

#### 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'EP, 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 <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>
2			X
3	X <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	X

La validation d'une demande de MS 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 d'AMS (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.

---

<sup>1</sup> 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.

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

### 3. Evaluation des dossiers de demandes d'AMS

#### 3.1. Objet de l'évaluation et délais

Le RDIV fait une distinction entre l'examen scientifique et l'examen éthique de la demande de MS 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 d'une demande de MS d'une EP vise à s'assurer de la sécurité des personnes se prêtant à l'EP modifiée par cette demande 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 :

- évalue en vue de leur autorisation les demandes de MS concernant les EP cas 1 ;
- donne au CPP un avis si la demande de MS concerne les procédures additionnelles invasives ou lourdes visées par la MS et réalisées pour les EP cas 3 .

##### Objet de l'examen éthique par le CPP

L'examen éthique d'une demande de MS d'une EP vise à s'assurer des conditions de validité de l'EP modifiée par cette demande, notamment au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants.

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

Les CPP évaluent les demandes de MS relevant de leur champ de compétence des EP cas 1 , 2 et 3 .

Cas n°	DÉLAIS (art. 71.3 et 71.4 du RDIV)	
	ANSM	CPP
1	<b>38 jours</b> (+ 7j si consultation d'expert) avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions	<b>38 jours</b> avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions
2	<i>Sans objet</i>	<b>38 jours</b> avec clock-stop de 12 jours maximum en cas de questions
3	<i>Avis rendu au CPP dans le délai ci-contre si la MS porte sur la procédure additionnelle lourde ou invasive</i>	<b>38 jours</b> 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

##### NB :

- ☞ Le silence de l'ANSM à l'issue du délai d'évaluation de la demande de MS de l'EP vaut autorisation.
- ☞ Le silence du CPP à l'issue du délai d'évaluation de la demande de MS de l'EP vaut avis défavorable.

## 3.2. Conclusions des évaluations

### En cas de demande d'informations complémentaires :

Au cours de la phase d'évaluation, 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.

## 4. Les décisions finales

---

Les décisions respectives de chaque instance sont adressées séparément par courriel au promoteur :

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

## 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'EP) ;
  - 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'EP 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'EP à l'initiative du promoteur et qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de l'EP que ce soit.

Le RDIV 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'EP 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'EP, 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'EP qui lui sont soumis à l'occasion d'une demande d'avis sur des MS à venir.

**NB :** En l'absence de demande de MSA, il est proposé au promoteur de transmettre à l'ANSM le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à l'EP (MS et MNS) à la fin de chaque année que dure l'EC.

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.

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

### 2. Modifications introduites à la demande de l'ANSM

---

#### 2.1. Pendant l'examen scientifique de la demande d'autorisation d'EP 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'EP ou de MS, 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'EP ou de demande d'AMS, l'ANSM demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de l'EP ou à la BI ;
- ou si, dans le cadre de l'examen éthique par le CPP du dossier de demande d'avis sur une EP ou d'une demande de MS, le CPP demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de l'EP par exemple,

il appartiendra au promoteur d'intégrer ces modifications dans la version finale des documents concernés, sans soumettre de nouvelle demande de MS à l'autre instance.

**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'EP**

### **2.2.1. Modifications à la demande de l'ANSM des modalités de réalisation de l'EP - Suspension - Interdiction de l'EP par l'ANSM**

Conformément à l'article 72 du RDIV relatif aux mesures correctives à prendre par les Etats Membres, lorsque l'ANSM a des raisons de considérer que les exigences fixées par le RDIV 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'EP, tel que par exemple les modalités de réalisation de l'EP ou tout document relatif à l'EP (protocole par exemple),
- suspendre l'EP,
- interdire l'EP (révoquer l'autorisation d'étude de performance - AEP).

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'EP est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation d'EP ou ne respectent pas les dispositions encadrant les EP.

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 EP suite à une décision de suspension de l'ANSM, les règles de déclaration de fin de l'EP s'appliquent.

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

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

Lorsque l'ANSM a des raisons objectives de considérer que le promoteur ou l'investigateur ou tout autre intervenant dans l'EP 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.

- d'une EP portant sur un DMDIV soumise dans le cadre du règlement 2017/746 relatif aux DMDIV
- 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 DMDIV

## 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 (MS), ainsi que des exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme non substantielles (MNS).

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 EP.

<b>Signalétique</b>	<p><b>MSA</b> : MS soumise à l'ANSM pour <b>autorisation</b></p> <p><b>MSI</b> : MS soumise à l'ANSM pour <b>information</b></p> <p><b>MNS</b> : Modification non substantielle</p>
---------------------	---

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
<b>1</b>	<b>Modifications d'ordre général et/ou relatives à l'organisation de l'étude des performances</b>		
<b>1.1</b>	<b>Identification de l'étude des performances (EP)</b>		
	①	Modification des identifiants de l'EP visés à la rubrique A du formulaire de demande	<b>MNS</b> Par ex : changement du titre de l'EP, du numéro de code du protocole attribué par le promoteur
<b>1.2</b>	<b>Identification du promoteur / de son représentant légal/de son mandataire</b>		
	①	Changement de promoteur	<b>MSA</b>
	②	Changement de représentant légal du promoteur/mandataire	<b>MSA</b>
	③	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal	<b>MNS</b> 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	<b>MNS</b> Ex : changement de l'associé de recherche clinique en charge du contrôle des données au niveau du centre investigateur.
<b>1.3</b>	<b>Identification du demandeur</b>		
	①	Changement de demandeur	<b>MNS</b> 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	<b>MNS</b>
<b>1.4</b>	<b>Identification du dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> faisant l'objet de l'EP</b>		

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES	
	①	Modification du nom / du nom de code du DMDIV	MSI	
<b>1.5</b>	<b>Lieux de recherche / Investigateurs</b>			
	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	<b>MNS</b>	
	④	Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	<b>MNS</b>	
<b>1.6</b>	<b>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'EP) / Prestataire</b>			
	①	Changement de plateau technique	<b>MNS</b>	
	②	Ajout d'un plateau technique	<b>MNS</b>	
	③	Changement de prestataire	<b>MNS</b>	
	④	Changement des fonctions confiées au prestataire	<b>MNS</b>	
	⑤	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique / du prestataire	<b>MNS</b>	
<b>1.7</b>	<b>Personnes se prêtant à l'EP</b>			
	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	<b>MSA</b>	
	②	Modification des modalités de recrutement des personnes participant à l'EP	MSI	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.
<b>1.8</b>	<b>Durée de l'EP</b>			
	①	Modification de la durée de l'étude avec modification pour la personne se prêtant à l'EP de la durée d'utilisation du DMDIV faisant l'objet de l'EP avec ou sans changement dans le suivi des personnes	<b>MSA</b>	
	②	Modification de la durée de l'étude sans modification pour la personne se prêtant à l'EP de la durée d'utilisation du DMDIV faisant l'objet de l'EP	<b>MNS</b>	

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
<b>1.9</b>	<b>Autres modifications</b>		
	①	Changement des normes de laboratoire d'analyse	<b>MNS</b>
	②	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'EP	<b>MNS</b> Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte de données de l'EP.
	③	Ajout ou suppression d'un pays participant à l'EP	<b>MNS</b>
	④	Corrections d'erreurs typographiques	<b>MNS</b>
<b>2</b>	<b>Modifications relatives au DMDIV expérimental</b>		
<b>2.1</b>	<b>Fabrication du DMDIV faisant l'objet de l'EP</b>		
	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.	<b>MSA</b>
	②	Toute nouvelle version de logiciel MSA ayant un impact sur la sécurité du patient.	<b>MSA</b>
	③	Retrait ou suspension du certificat CE du DMDIV sous étude, ou autre certificat associé au dispositif utilisé comme calibre ou contrôle du DMDIV sous investigation. Retrait d'accréditation d'un ON dont le DMDIV marqué CE est sous étude.	<b>MSA</b>
<b>2.2</b>	<b>Modification de la date de péremption du DMDIV faisant l'objet de l'EP</b>		
	①	Modification de la date de péremption	<b>MNS</b> 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'EP.
<b>2.3</b>	<b>Autre modification relative au DMDIV expérimental</b>		

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
①	Certificats d'analyse de nouveaux lots cliniques	<b>MNS</b>	Sauf si la transmission des certificats d'analyse a été expressément demandée par l'ANSM.
②	Modification de l'utilisation du DMDIV sous étude	<b>MSA</b>	Modification de la procédure, technique ou de la notice d'instruction.
<b>3</b>	<b>Modifications relatives à la partie non clinique du dossier de l'EP</b>		
①	Modification du protocole suite à un élément nouveau de sécurité lié aux données non cliniques	<b>MSA</b>	Changement du rapport bénéfice / risque de l'EP.
②	Nouvelles données non cliniques <u>ayant un impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'EP	<b>MSA</b>	
③	Nouvelles données non cliniques <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'EP	<b>MNS</b>	
④	Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la <b>brochure pour l'investigateur</b> ayant un impact sur la sécurité des personnes, et/ou sur le protocole de l'EP	<b>MSA</b>	
<b>4</b>	<b>Modifications relatives à la partie clinique du dossier de l'EP</b>		
<b>4.1</b>	<b>Informations générales concernant le protocole</b>		
①	Changement du signataire du protocole pour le promoteur	<b>MNS</b>	
<b>4.2</b>	<b>Objectifs de l'EP / Critères d'évaluation / Design de l'EP</b>		
①	Modification de l'objectif principal de l'EP	<b>MSA</b>	
②	Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	<b>MSA</b>	
③	Modification du critère principal d'évaluation et/ou d'un critère secondaire	<b>MSA</b>	
④	Utilisation d'un nouveau mode de mesure pour le critère d'évaluation principal	<b>MSA</b>	
⑤	Modification du design de l'EP susceptible d'avoir un impact significatif sur l'analyse statistique ou l'évaluation des bénéfices et des risques	<b>MSA</b>	Ex. : ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo, nature de l'EP initialement exploratoire devenant confirmatoire, modification de l'analyse du critère principal, modification du nombre d'analyses

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
			intermédiaires, changement dans la gestion des données manquantes ...
<b>4.3</b>	<b>Sélection des participants à l'EP</b>		
	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	<b>MSA</b>
	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'EP	<b>MNS</b>
	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	<b>MSA</b>
	④	Prolongation de la durée de recrutement	<b>MSI</b> Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.
<b>4.4</b>	<b>Traitement utilisé</b>		
	①	Modification des modalités d'utilisation	<b>MSA</b>
	②	Modification du nombre de DMDIV utilisés par patient au cours de l'EP	<b>MSA</b>
	③	Modification de la durée d'exposition et/ou de la dose par patient au cours de l'EP	<b>MSA</b>
	④	Modification de la durée de traitement ou du temps de participation du volontaire à l'EP	<b>MSA</b>
	⑤	Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	<b>MSA</b>
<b>4.5</b>	<b>Modalités de surveillance des personnes se prêtant à l'EP</b>		
	①	Modification du nombre de visites de surveillance	<b>MSA</b> 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'EP	<b>MSA</b>

NATURE		TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
<b>4.6</b>	<b>Suivi de l'EP</b>		
	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
<b>4.7</b>	<b>Autres modifications du protocole</b>		
	①	Arrêt temporaire d'une EP pour des raisons de sécurité	MSA
	②	Reprise de l'EP après son arrêt temporaire lié à des raisons de sécurité	MSA
	③	Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au DMDIV expérimental recueillies au cours d'une EP ou en dehors d'une EP, ayant <u>un impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'EP	MSA
	④	Modification de la définition de la fin de l'EP	MSA
<b>5</b>	<b>Modifications de la brochure pour l'investigateur</b>		
	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 :  - la sécurité des personnes, - le protocole de l'EP.	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'EP 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 <sup>[1]</sup>	Texte modifié ou ajouté <sup>[2]</sup>	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 <b>inférieur à 75</b> ans lors de la visite de screening <b>(Ajout du critère d'inclusion            N°8)</b> <b>HgbA<sub>1c</sub> &gt;9</b>	[à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] <sup>[3]</sup>

**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 <sup>[1]</sup> :

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

Est remplacé par <sup>[2]</sup> :

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] <sup>[3]</sup>

[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.