

ANNEXE 1 : EXEMPLES DE MODIFICATIONS DE L'ESSAI CLINIQUE ET CLASSIFICATION DES MODIFICATIONS

Le tableau ci-dessous présente des exemples de modifications de l'EC et précise s'il s'agit de modification substantielle (MS), non substantielles (MNS) ou relevant de l'article 81.9 du REC.

Les exemples de modifications de l'EC mentionnés dans le tableau ci-après (liste non exhaustive) correspondent tous à ceux présentés en annexe du document Q&A REC (Il est recommandé de consulter Eudralex Volume X pour disposer de la dernière version en vigueur de ce tableau).

- Si les changements portent sur la qualité chimique ou biologique du ME ou du MA (substance active et/ou produit fini), il convient de se référer aux documents intitulés « *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* » et « *Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials* » dans lesquels des exemples de MS et MNS sont présentés.
- Les promoteurs peuvent aussi se référer à l'annexe 2 de la présente partie de l'avis aux promoteurs sur les modifications de l'EC en cas de modifications consistant en un **changement de pays source du ME ou du MA**.

MS			Modification art. 81.9 REC	MNS	Partie I et/ou partie II modifiée (s)
Modifications du dossier initial					
Promoteur	Changement d'entité du promoteur qui implique des changements supplémentaires : par exemple, assurance, représentant légal, ajout d'un nouveau promoteur/co-promoteur.	Changement : - du nom du promoteur existant, en conservant la même entité juridique - de l'entité juridique du promoteur ou du co-promoteur existant, s'il n'entraîne pas de modifications supplémentaires dans la documentation de l'EC, hormis des modifications administratives. - pour préciser quel co-promoteur est responsable des tâches visées à l'article 72, paragraphe 2, du REC. - des coordonnées du promoteur/co-promoteur (adresse, courriel et numéro de téléphone) - du point de contact dans l'UE, du point de contact scientifique et public (nom et coordonnées).		Changements mineurs dans les coordonnées : par exemple, changement d'adresse postale (comme une boîte postale, sans changement physique) ou d'adresse électronique d'un site sans impact sur la supervision de l'EC.	

	MS	Modification art. 81.9 REC	MNS	Partie I et/ou partie II modifiée (s)
Représentant légal du promoteur dans l'EEE	Changement du représentant légal.	Changement des coordonnées du représentant légal à condition qu'il n'y ait pas d'autres changements qui seraient des MS.	Changements mineurs dans les coordonnées : par exemple changement d'adresse postale (comme une boîte postale, sans changement physique) ou d'adresse électronique d'un site sans impact sur la supervision de l'EC.	
Personnes/tiers à qui le promoteur a délégué des tâches (par exemple CRO)		- Ajout d'un nouveau tiers. - Changement des coordonnées du tiers/ autres personnes à qui le promoteur a délégué des tâches de promoteur. - Changement des coordonnées du tiers (y compris la CRO) (adresse, courriel et numéro de téléphone). - Modification des tâches déléguées.	Changements mineurs dans les coordonnées du tiers/autre personne à qui le promoteur a délégué des tâches du promoteur : par exemple changement d'adresse postale (comme une boîte postale, pas de changement physique) ou d'adresse électronique d'un site sans impact sur la supervision de l'EC	
Téléchargement des données/documents pour remplir une condition d'une autorisation de l'EC (initiale, MS)	Toujours une MS, lorsque la décision précise que les données/documents devant être mis à jour/fournis pour satisfaire la condition doivent faire l'objet d'une demande de MS, ou exceptionnellement lorsque la voie de soumission n'est pas définie par l'EMR/les EMC mais que le changement a un impact substantiel sur la sécurité ou les droits des personnes ou la fiabilité et robustesse des données de l'EC et n'a pas été autorisé précédemment (par exemple dans le cas d'EC avec un protocole à design adaptatif).	Tout autre cas que celui décrit comme une MS dans la colonne ci-contre, en fonction des instructions de l'EMR (conditions ayant trait à la partie I) ou de l'EMC (conditions ayant trait à la partie II)		Partie I et/ou partie II
Titre complet de l'EC (anglais ou langue commune pour les évaluations)	Changements qui modifient la signification (normalement, on s'attend à ce qu'ils soient soumis avec d'autres MS concernant la conception de l'EC).		Changements administratifs (typologie).	Partie I
Ajout/suppression de pays hors UE/EEE	L'ajout ou la suppression de pays tiers non membres de l'UE/EEE entraîne des MS supplémentaires de l'EC (par exemple, impact significatif sur le nombre absolu de participants à l'EC ou dans un EMC).	L'ajout ou la suppression de pays tiers n'entraînant pas de MS supplémentaire de l'EC (par exemple, pas d'impact significatif sur le nombre absolu de participants à l'EC ou dans un EMC).		Partie I

	MS	Modification art. 81.9 REC	MNS	Partie I et/ou partie II modifiée (s)
Modifications du protocole de l'EC				
	1. Changement du critère d'évaluation primaire ou secondaire ; 2. Nouveau mode de mesure pour le critère d'évaluation primaire ; 3. Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation des données toxicologiques ou pharmacologiques susceptibles d'avoir un impact sur l'évaluation du B/R ; 4. Changement dans la définition de la fin de l'EC ; 5. Changement dans la conception de l'EC (suppression d'un bras d'essai, ajout d'une nouvelle période d'EC (par exemple, extension ouverte) non prévue dans le protocole actuellement autorisé...); 6. Ajout d'un nouveau bras ; 7. Changement des critères d'inclusion ou d'exclusion si ces changements sont susceptibles d'avoir un impact significatif substantiel sur la sécurité ou les droits des participants ou la valeur scientifique de l'EC (par exemple en entraînant des changements dans la population globale des participants) ; 8. Réduction du nombre de visites prévues pour les participants (y compris le remplacement des visites physiques par des visites "à distance") ; 9. Introduction ou modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale susceptible d'avoir un impact significatif sur la sécurité, la charge pour les participants ou la valeur scientifique de l'EC (y compris l'augmentation du nombre ou du	1. Augmentation significative de la durée totale de l'EC, sous réserve que les conditions suivantes soient remplies : i. l'exposition au traitement par le ME n'est pas prolongée ; ii. la définition de la fin de l'EC est inchangée ; et iii. les modalités des visites d'étude prévues pour les participants sont inchangées ; (S'il y a un changement dans une ou plusieurs de ces conditions, cela sera considéré comme une MS.) 2. Dans le cas d'EC à faible niveau d'intervention, ajout d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale qui n'est pas demandée par un EMC si elle ne présente pas de risque ou de charge supplémentaire plus que minime pour les participants.	1. Clarifications mineures du protocole. 2. Ajout/suppression de critères d'évaluation exploratoires et/ou tertiaires tels qu'enregistrés dans le dossier permanent de l'EC, sans effet significatif sur la conduite de l'EC 3. Augmentation mineure de la durée de l'EC (<10%). 4. Modification du nombre de participants à l'EC par EM si le nombre absolu de participants à l'EC est identique ou si la diminution/ augmentation est insignifiante.	Partie I

			Partie I et/ou partie II modifiée (s)
MS	Modification art. 81.9 REC	MNS	
	volume des échantillons biologiques prélevés aux fins de l'EC) ; 10. Ajout/suppression/retrait d'un comité de surveillance indépendant (DSMB) ; 11. Changement de ME ou MA et/ou de modalités de traitement (mode d'administration/ durée/fréquence/dosage), y compris les critères permettant de définir les modalités de traitement et les règles d'arrêt ; 12. Changement de la conception et de la conduite de l'EC susceptible d'avoir un impact significatif sur l'analyse statistique primaire ou secondaire majeure ou sur l'évaluation du rapport B/R de l'EC ; 13. Tout changement (augmentation/diminution) du nombre absolu de participants à inclure dans l'EC, sauf s'il est spécifié dans le protocole actuellement autorisé. Le changement peut être dû, par exemple, à une adaptation du calcul de la taille de l'échantillon ou au maintien d'un calcul de la taille de l'échantillon défini précédemment en raison d'un nombre de retraits/abandons plus important que prévu. 14. Ajout/suppression d'une analyse intermédiaire sauf si elle est spécifiée dans le protocole autorisé en vigueur.		
Modification des documents relatifs aux BPF			
Changement du pays source du ME/MA	Voir Annexe 2 de cet avis aux promoteurs		

				Partie I et/ou partie II modifiée (s)
MS	Modification art. 81.9 REC	MNS		
Modifications de la BI et des sections du DME relatives à la sécurité et efficacité du ME				
	1. Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur ou ayant un impact sur le B/R ; 2. Nouvelles données cliniques ayant un impact sur le B/R ; 3. Modification de l'évaluation et de l'analyse globales des risques et des bénéfices	Mise à jour annuelle de la BI sans impact sur la sécurité, l'efficacité ou le rapport B/R.		Partie I +/- Partie II si impact sur la partie information des participants
IRS (Si la BI n'est pas un RCP, elle doit contenir une section relative aux IRS qui soit clairement identifiable)	1. Si l'IRS est située dans la BI, une mise à jour de l'IRS qui a un effet sur la sécurité des participants et/ou le rapport de sécurité et l'évaluation du caractère attendu : i. l'ajout de nouveaux « termes préférentiels » (PT) d'effets indésirables graves (EIG=SAR) attendus, ii. changement de la fréquence des EIG (SAR) attendus, iii. Mises à jour de MedDRA ayant un impact sur la sécurité des participants et/ou sur les rapports de sécurité et l'évaluation du caractère attendu (par exemple, nouveaux PT listés dans l'IRS). Si l'IRS est située dans le RCP, toute mise à jour de la section 4.8. du RCP ayant un impact sur la sécurité et/ou le rapport de sécurité et l'évaluation du caractère attendu (par exemple, l'ajout d'un nouveau terme). 2. Changement de l'emplacement des informations relatives à l'IRS (par exemple, passage de la BI au RCP) si cela a un impact sur les rapports de sécurité.		1. Modifications du format du tableau de présentation des IRS qui n'affectent pas les EIG (SAR) attendus. 2. Légère modification des taux d'exposition qui n'entraîne pas de changement de catégorie de fréquence sans l'ajout de nouveaux SAR attendus et/ou de nouveaux PT	Partie I

				Partie I et/ou partie II modifiée (s)
MS	Modification art. 81.9 REC	MNS		
Modifications des documents de la partie II				
Site investigateur	-Ajout d'un nouveau site. -Modification de l'adresse d'un site avec possible impact sur l'adéquation de celui-ci.		-Fermeture d'un site. -Modification de l'adresse d'un site sans impact sur l'adéquation de celui-ci.	Partie II
Investigateur principal (IP) (y compris le changement d'un investigateur dans le cas où il est le seul investigateur sur un site d'EC, article 2.2.16 du REC).	Changement de l'investigateur principal (cf. Article 15 du REC) ou de ses coordonnées s'il se trouve sur un autre nouveau site, lorsque ce changement peut avoir une incidence sur l'adéquation de celui-ci. Dans des cas exceptionnels, en raison de circonstances urgentes et imprévues (par exemple, l'IP est tombé gravement malade ou est décédé), l'IP peut être remplacé sans attendre l'autorisation préalable (Cf. document Q&A du REC)	Changement des coordonnées de l'investigateur principal (adresse électronique, numéro de téléphone) lorsque la communication en temps utile de ces informations est nécessaire pour une supervision adéquate de l'EC.		Partie II
Assurance	-Nouvelle assurance -Changement du contenu de l'assurance : par exemple une nouvelle entité pour le fournisseur d'assurance, des changements dans la couverture d'assurance, les conditions et/ou les montants assurés ;		Prolongation de la validité d'un certificat d'assurance déjà approuvé	Partie II
Autres documents de la partie II	1. Modifications significatives du contenu de tout document adressé aux participants et/ou aux participants potentiels (y compris le matériel publicitaire). 2. Modification de l'accès, de la divulgation, de la diffusion, de la modification des informations et des données à caractère personnel traitées concernant les données des participants ou des membres de l'équipe chargée de l'EC ; 3. Changement dans la collecte et l'utilisation future des échantillons biologiques des participants à l'EC ;		1. Modifications techniques et administratives (y compris les corrections linguistiques) ; 2. Description de tout autre accord que ceux classés comme MS entre le promoteur et le site pendant la durée de l'étude ; 3. Une traduction validée du formulaire de consentement éclairé approuvé localement dans une autre langue afin d'être utilisée pour un participant potentiel qui ne maîtrise pas la langue locale (du pays).	Partie II

			Partie I et/ou partie II modifiée (s)
MS	Modification art. 81.9 REC	MNS	
	4. Changement dans les arrangements financiers avec les participants et/ou le site/l'investigateur ; 5. Changement dans la compensation versée aux participants et/ou au site/investigateur pour leur participation à l'essai ; 6. Modification des modalités de recrutement, y compris des procédures d'inclusion des participants.		
Autres changements			
Prolongation	1. Prolongation du début du recrutement au-delà de 2 ans pour éviter l'expiration de l'autorisation de l'EC (Art 8.9 du REC). 2. Prolongation de l'arrêt temporaire (art 37 du REC), c'est-à-dire pour des raisons autres que la sécurité du participant) au-delà de 2 ans pour éviter la fin de l'EC.		Partie I+II
Mise en œuvre de changements documentaires liés à des mesures urgentes de sécurité (MUS)	Après la mise en œuvre immédiate d'une MUS (par exemple en France, l'évaluation par le CPP des changements urgents apportés au formulaire de consentement éclairé)		Partie I/II