

## ANNEXE 3 : CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE

---

### A. INTRODUCTION ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

Il est demandé de respecter la codification et la dénomination des documents soumis dans le CTIS conformément à la recommandation de bonnes pratiques élaborée par le CTCG intitulée « **Best Practice guide naming of documents in CTIS** ».

Ce document est disponible sur le site internet de HMA <https://www.hma.eu> (Home>About HMA>Working Groups>Clinical Trials Coordination Group) à la rubrique « Key documents list ».

### B. LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT

La lettre d'accompagnement (« cover letter ») de la demande de MS comporte les informations suivantes :

- a) en objet, le **numéro UE** d'EC ainsi que le **titre de l'EC** et le **numéro de code de la MS** permettant l'identification unique de celle-ci, et qui sont utilisés de manière cohérente dans l'ensemble du dossier de demande ;
- b) l'identification du demandeur;
- c) l'identification de la MS (numéro de code de la MS du promoteur et date). La modification peut se rapporter à plusieurs changements effectués dans le protocole ou dans les documents justificatifs scientifiques;
- d) l'identification ou mise en évidence de tout point spécifique lié à la modification et à l'indication de l'endroit où se trouve l'information ou le texte pertinent dans le dossier de demande initial;
- e) l'identification de toute information susceptible d'avoir des incidences sur le risque pour les participants à l'EC ;
- f) Cas des MS « multiples EC » : Si le promoteur soumet, dans le cadre d'une demande unique, des MS concernant plusieurs EC du même promoteur portant sur le même ME (modification de la Brochure investigateur par exemple) : **une liste de tous les EC concernés** par la demande de MS, avec pour chaque EC, le numéro UE et le numéro de code de la MS.
- g) Doivent aussi être présentés dans la lettre d'accompagnement de la demande de MS (Cf. points C et D ci-après) :
  - un **résumé des différents changements** effectués dans le cadre de cette demande,
  - l'**objet et la justification des MS soumise**s,
  - le cas échéant, **une énumération des MNS** soumise dans le cadre de cette demande.Pour rappel le promoteur doit se positionner sur le caractère substantiel ou non de chaque modification apportée.

Le promoteur est invité à utiliser le modèle de lettre d'accompagnement pour les demandes de MS rédigé par le CTCG et qui comprend des précisions relatives à la complétude de ce document intitulé « **Template B1\_SM\_cover\_letter** » et disponible sur le site internet de HMA (<https://www.hma.eu>) à la rubrique « Key documents list ».

## C. FORMULAIRE DE DEMANDE DE MODIFICATION

Il s'agit des données structurées que le promoteur doit compléter dans le CTIS.

## D. DESCRIPTION DE LA MODIFICATION

La modification est présentée dans le CTIS de la façon suivante :

- a) un extrait des documents modifiés, présentant l'ancienne et la nouvelle version grâce à la fonction de suivi des modifications ; Si ce n'est pas possible (notamment pour le certificat d'assurance ou la déclaration du QP ou les attestations BPF), les modifications du document doivent être décrites dans le courrier de demande ;
- b) un extrait des documents modifiés présentant uniquement la nouvelle version,
- c) une explication des modifications (à préciser dans la lettre d'accompagnement),  
Un résumé des modifications (« *Summary of Changes*, SOC ») doit être fourni pour le protocole, la BI et le DME en cas de modifications apportées à ces derniers (soit dans un document commun soit dans des documents séparés) ;
- d) de plus, si les changements sont si vastes ou profonds qu'ils justifient une version entièrement nouvelle du document :
  - i. une nouvelle version de l'ensemble du document modifié,
  - ii. et un tableau qui énumère les modifications apportées au document modifié, les changements de même nature pouvant être regroupés.

La nouvelle version d'un document est identifiée par sa date et comporte un numéro de version actualisé. Le numéro et la date de la version ne doivent pas être mentionnés dans le titre du document mais être saisis dans les champs de métadonnées correspondants du CTIS dans la fenêtre de téléchargement du document.

Le CTCG a publié à l'attention des promoteurs, un document intitulé « **Template B1 \_ SM modification description** » qui donne un aperçu complet des changements apportés aux documents et aux champs de données dans le cadre d'une demande de MS. Ce document est disponible sur le site internet de HMA <https://www.hma.eu> (Home>About HMA>Working Groups>Clinical Trials Coordination Group) à la rubrique « Key documents list ».

## E. INFORMATIONS JUSTIFICATIVES

Le cas échéant, les informations justificatives complémentaires comprennent au minimum:

- a) des résumés de données;
- b) une évaluation globale actualisée du rapport risques/bénéfices;
- c) les conséquences éventuelles pour les sujets déjà inclus dans l'EC ;
- d) les conséquences éventuelles pour l'évaluation des résultats de l'EC ;
- e) les documents ayant trait à toute modification apportée aux informations fournies aux participants ou à leurs représentants légaux, à la procédure de consentement éclairé, aux formulaires de consentement éclairé, aux notices d'information ou aux lettres d'invitation;
- f) une justification des changements visés dans la demande de MS (à préciser dans la lettre d'accompagnement).

## F. MISE À JOUR DU FORMULAIRE DE DEMANDE DE L'UNION

Si l'une des MS implique des changements dans les données saisies dans le formulaire de demande d'EC initiale, le promoteur doit mettre à jour ces dernières dans le CTIS.

## G. PREUVE DU PAIEMENT DE LA REDEVANCE

**Non applicable en France : Les demandes de MS partie I, partie I+II, partie II ne sont soumises à aucune taxe en France.**