

**ESSAIS CLINIQUES DE MEDICAMENTS  
RELEVANT DU REGLEMENT (UE) N°536/2014**

**AVIS AUX  
PROMOTEURS**

**PARTIE IV**

**MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES ET AUTRES MODIFICATIONS**

AEC-DOC037 v01 \_ 15 AVRIL 2025

# Sommaire

<b>LISTE DES ACRONYMES</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>1. LES DIFFERENTES MODIFICATIONS D'UN ESSAI CLINIQUE</b> .....	<b>5</b>
1.1 LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES (MS).....	5
1.2 LES MODIFICATIONS NON SUBSTANTIELLES (MNS).....	6
1.3 LES MISES A JOUR DES INFORMATIONS CONTENUES DANS CTIS PERTINENTES POUR LA SURVEILLANCE DE L'EC PAR LES EM (HORS MS ET MNS) .....	6
<b>2. CONSTITUTION DU DOSSIER DE DEMANDE DE MS</b> .....	<b>7</b>
2.1 PIECES CONSTITUTIVES DU DOSSIER DE DEMANDE DE MS .....	7
2.2 FORMAT ET LANGUE.....	7
<b>3. MODALITES DE SOUMISSION D'UNE DEMANDE DE MS</b> .....	<b>7</b>
3.1 SOUMISSION D'UNE DEMANDE DE MS PARTIE I OU DE MS PARTIE I + II .....	7
3.2 SOUMISSION D'UNE DEMANDE DE MS PARTIE II .....	8
3.3 SOUMISSION D'UNE DEMANDE DE MS PORTANT SUR DES DOCUMENTS COMMUNS A PLUSIEURS EC .....	8
<b>4. COMMENT EST INSTRUITE UNE DEMANDE DE MS?</b> .....	<b>8</b>
4.1 VALIDATION DE LA DEMANDE DE MS .....	8
4.2 EVALUATION DE LA DEMANDE DE MS .....	9
4.3 DECISION RELATIVE A LA DEMANDE DE MS.....	10
<b>5. RETRAIT D'UNE DEMANDE DE MS PAR UN PROMOTEUR</b> .....	<b>11</b>
<b>6. VOIES DE RECOURS EN CAS DE REFUS DE LA DEMANDE DE MS</b> .....	<b>11</b>
<b>7. CAS PARTICULIER DE MS : DEMANDE DE CHANGEMENT D'ENTITE JURIDIQUE DU PROMOTEUR</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>13</b>

## LISTE DES ACRONYMES

AC	Autorité compétente
AEC	Autorisation d'essai clinique
AMS	Autorisation de modification substantielle
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BI	Brochure pour l'investigateur
B/R	Rapport bénéfices/risques
CE	Commission européenne
CPP	Comité de protection des personnes
CTIS	Clinical Trials Information System (Système d'information sur les essais cliniques)
CTCG	Clinical Trials Coordination Group (Groupe de coordination des essais cliniques)
DME	Dossier du médicament expérimental
EC	Essai clinique
EEE	Espace économique européen
EMA	Agence européenne des médicaments
EMC	Etat membre concerné
EMR	Etat membre rapporteur
FAEC	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
HMA	Heads of Medicines Agencies (
IRS	Information de référence sur la sécurité
MA	Médicament auxiliaire
ME	Médicament expérimental
MS	Modification substantielle
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REC	Règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments
RFI	Request for information = demande d'informations complémentaires
UE	Union européenne

# INTRODUCTION

## Champ d'application de la Partie IV de cet Avis aux promoteurs

La présente Partie IV de l'Avis aux promoteurs, relative aux modifications substantielles et autres modifications, concerne exclusivement les essais cliniques de médicament (EC) soumis aux dispositions du règlement européen n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments (désigné ci-après « REC »).

Ce document reprend les dispositions du REC complétées par les informations mentionnées :

- dans le document d'orientation publié par la Commission européenne, dans le Volume 10 d'Eudralex et intitulé « Questions & Answers » (Q&A) du REC, disponible à l'adresse suivante : [https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10\\_en](https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en)
- dans les recommandations de bonnes pratiques du CTCTG disponibles à l'adresse suivante : <https://www.hma.eu/about-hma/working-groups/clinical-trials-coordination-group.html>

Les promoteurs sont invités à consulter les mises à jour de ces documents régulièrement.

## Types de modifications

Selon le REC, la modification d'une information ou d'un document de l'EC contenu dans le système d'information sur les EC (Clinical Trials Information System - CTIS) survenant après que l'EC a été autorisé sur le CTIS est soit une :

- modification substantielle (MS) ;
- modification pertinente pour la supervision de l'EC par les Etats membres concernés (EMC) mentionnée à l'article 81.9 du REC ;
- modification non substantielle (MNS).

Cette partie de l'Avis aux promoteurs décrit les modalités de mises en œuvre de ces 3 types de modifications de l'EC.

# 1. LES DIFFERENTES MODIFICATIONS D'UN ESSAI CLINIQUE

## 1.1 Les modifications substantielles (MS)

Article 2 et chapitre III du REC

Le REC définit une modification substantielle (MS) comme :

« le changement de tout aspect de l'EC réalisé après la notification de la décision (d'autorisation) relative à la demande d'autorisation d'EC initiale ou d'ajout d'un autre Etat membre (EM), ou d'une MS portant sur un aspect relevant de la partie I ou de la partie II ou à la fois des parties I et II du rapport d'évaluation de l'EC et susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'EC. »

Les MS nécessitent, préalablement à leurs mises en œuvre, une autorisation de l'EM (autorisation de la MS relevant de la partie I et/ou de la partie II du rapport d'évaluation).

- Il est de la responsabilité du promoteur de déterminer si une modification est considérée comme substantielle. En cas de doute, il est conseillé de contacter l'ANSM.

Des exemples de MS mentionnés dans le document Q&A du REC sont repris :

- dans le tableau présenté à l'**Annexe I** de la présente partie de l'avis aux promoteurs ;
- l'**Annexe II** indique dans quelles situations un changement de pays source du médicament expérimental (ME) ou du médicament auxiliaire (MA) est considéré comme une MS.

D'autres exemples de MS relatives à la qualité du ME (substance active et produit fini) sont indiqués dans les documents de l'Agence européenne du médicament (EMA) disponibles dans Eudralex volume 10 intitulés :

- « [Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2](#) »<sup>1</sup> ;
- « [Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials](#)<sup>2</sup>. EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2 ».

**!A** Le promoteur doit également évaluer si une MS ou une combinaison de plusieurs MS conduit à des changements de l'EC dans des proportions telles qu'ils doivent être considérés comme un EC complètement nouveau, qui serait donc soumis à une nouvelle procédure d'autorisation (cf. Partie II de l'Avis aux promoteurs).

**!A** Selon le document Q&A du REC, les situations suivantes sont des exemples de modifications de l'EC qui nécessiteraient d'envisager **une demande d'autorisation d'un nouvel EC** et non une demande de MS :

- l'introduction, non prévue dans la demande d'EC initiale, d'un nouveau médicament expérimental (ME) ;
- des modifications significatives du protocole telles qu'un changement de l'objectif principal ou du critère d'évaluation primaire de l'EC ;
- l'ajout d'un bras ou d'un groupe placebo (sauf dans le cas exceptionnel d'un EC à design complexe, lorsque celui-ci était déjà décrit dans le protocole de la demande d'EC initiale et autorisé sans condition de soumettre cette modification dans le cadre d'une demande de MS préalablement à sa mise en œuvre).

<sup>1</sup> Lignes directrices sur les exigences relatives à la documentation de qualité chimique et pharmaceutique concernant les médicaments expérimentaux dans le cadre des essais cliniques.

<sup>2</sup> Lignes directrices sur les exigences de documentation de qualité concernant les médicaments expérimentaux biologiques dans le cadre des essais cliniques.

## 1.2 Les modifications non substantielles (MNS)

---

Les modifications non substantielles (MNS) sont les modifications apportées par le promoteur à toute information de l'EC et qui ne sont :

- ni des MS, c'est-à-dire sans impact sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'EC ;
- ni des informations pertinentes pour la surveillance de l'EC nécessitant une mise à jour du CTIS conformément à l'article 81.9 du REC.

Des exemples de MNS sont apportés à l'**Annexe 1** de la présente partie de l'Avis aux promoteurs.

Les MNS ne nécessitent pas, préalablement à leur mise en œuvre, une autorisation de l'EMC.

Cependant, elles doivent être soumises **pour information dans CTIS, à l'occasion de la première demande de MS qui suit** et dont le champ d'application correspond au champ d'application de la demande de MS soumise :

- Les MNS relevant de la partie I peuvent être incluses dans une demande relevant de la partie I ou des parties I et II ;
- Les MNS de la partie II peuvent être incluses dans une demande relevant de la partie II ou de la partie I et de la partie II.
- Les modifications des parties I et II peuvent être incluses dans une demande portant sur la partie I (seule la MNS partie I sera applicable), la partie II (seule la MNS partie II sera applicable) ou la partie I et la partie II.

Les MNS doivent être énumérées et identifiées en tant que telles dans la lettre d'accompagnement de cette demande de MS.

Si cette demande de MS est rejetée, les MNS doivent être soumises à nouveau lors de la demande de MS suivante.

Dans l'intervalle, les MNS devront être enregistrées « au fil de l'eau » dans le dossier permanent de l'EC : Trial master file (TMF) et mises à disposition sur demande, en cas d'inspection, le cas échéant.

- ⚠** Les promoteurs sont encouragés à ne pas soumettre de MNS pendant l'étape de demande d'informations complémentaires (Request for information - RFI) de toute évaluation en cours (demande initiale, de MS, d'ajout d'un nouvel EMC), sauf si elles sont requises dans le cadre de la réponse à la RFI.

## 1.3 Les mises à jour des informations contenues dans CTIS pertinentes pour la surveillance de l'EC par les EM (hors MS et MNS)

---

| Article 81.9 du REC

En cas de modifications d'informations de l'EC qui ne répondent pas à la définition d'une MS mais qui sont utiles aux fins de surveillance de l'EC par les EMC, le REC prévoit que le promoteur les actualise directement dans le CTIS. Elles ne nécessitent pas d'autorisation préalable de l'EM pour être mises en place.

Il s'agit par exemple du changement de coordonnées du promoteur qui n'a pas besoin d'être autorisé par les EM mais qui doit être porté à la connaissance des EM dans les meilleurs délais. D'autres exemples sont présentés dans le tableau en **Annexe 1** de la présente partie de l'avis aux promoteurs.

Ces modifications peuvent être soumises uniquement si elles n'entraînent pas d'autres modifications devant être soumises dans le cadre d'une demande de MS.

- ⚠** Dans l'attente que le CTIS soit modifié afin de rendre possible le dépôt de modifications relevant de l'article 81.9 du REC, le promoteur soumet de telles modifications comme des MNS.

## 2. CONSTITUTION DU DOSSIER DE DEMANDE DE MS

### 2.1 Pièces constitutives du dossier de demande de MS

---

Annexe II du REC

Afin qu'une MS soit autorisée, le promoteur dépose dans le CTIS une demande de MS. La liste des informations du dossier de demande de MS à fournir ainsi que les modalités de présentation de celles-ci sont décrites à l'**Annexe 3** de la présente partie de l'avis aux promoteurs.

Les promoteurs sont tenus de suivre ces indications afin de garantir la validation de leur demande.

### 2.2 Format et langue

---

Les règles de format et de langue du dossier de demande de MS sont identiques à celles applicables aux demandes d'EC initiales (cf. Partie II de l'Avis aux promoteurs).

## 3. MODALITES DE SOUMISSION D'UNE DEMANDE DE MS

Les promoteurs transmettent leurs dossiers de demande de MS sur le CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/home>).

Lors de la soumission d'une demande de MS sur le CTIS, le promoteur doit indiquer si la ou les MS soumise(s) porte(nt) sur des aspects relevant :

- uniquement de la partie I du rapport d'évaluation de l'EC (MS partie I),
- uniquement de la partie II du rapport d'évaluation de l'EC (MS partie II),
- des parties I et II du rapport d'évaluation de l'EC (MS parties I + II)

et soumettre les documents nécessaires correspondants.

➤ Aucune demande de MS ne peut être évaluée alors qu'une évaluation est toujours en cours dans le CTIS (qu'il s'agisse de l'évaluation d'une demande d'EC initiale, d'une demande d'ajout d'un EMC ou d'une autre demande de MS).

Par conséquent, une demande de MS ne peut être évaluée qu'après la notification au promoteur de la décision sur la demande précédemment soumise par l'ensemble des EMC. Si aucune évaluation n'est en cours dans l'un des EMC et que l'EC a été autorisé, le promoteur peut soumettre une MS sans aucune contrainte.

➤ Si le promoteur se rend compte qu'une demande de MS peut être nécessaire alors qu'une évaluation est toujours en cours (par exemple : demande d'AEC, demande de MS, demande d'ajout d'un EM...), les actions suivantes peuvent être entreprises, en fonction de l'urgence de la mise en place de la MS :

- attendre la fin de l'évaluation en cours avant de soumettre la MS ;
- retirer la demande en cours et introduire la MS.

### 3.1 Soumission d'une demande de MS partie I ou de MS partie I + II

---

Une demande de MS portant sur des aspects relevant de la partie I (MS partie I) ou des parties I et II (MS partie I + II) du rapport d'évaluation de l'EC peut être soumise uniquement si tous les critères suivants s'appliquent :

- la décision de tous les EM qui ont reçu la demande d'EC initiale complète ou partielle (respectivement article 5 et 11 du REC) a été notifiée et au moins un d'entre eux a autorisé l'EC.

**!!!** Cela signifie que pour les essais multinationaux, la demande de MS partie I ou partie I+II peut être soumise dès lors que le dernier EMC a notifié sa décision (pour

les demandes partielles, il s'agit du dernier EMC qui a reçu une demande d'EC portant sur la partie II).

- il n'y a pas de procédure de demande d'ajout d'un EM en cours (article 14 du REC),
- il n'y a pas d'autre évaluation de demande de MS en cours dans le même EM.

## 3.2 Soumission d'une demande de MS partie II

---

Une demande de MS portant uniquement sur des aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation de l'EC (MS partie II) peut être soumise à un EMC uniquement si tous les critères suivants s'appliquent :

- cet EMC a autorisé l'EC,
- il n'y a pas d'autre évaluation de demande de MS en cours (partie I, partie I+II ou partie II) dans cet EMC.

Les évaluations des demandes de MS partie II peuvent se dérouler en parallèle dans différents EMC. Lorsqu'une procédure d'ajout d'un EMC est en cours pour un EC, il peut y avoir en parallèle une demande de MS partie II dans un autre EMC.

## 3.3 Soumission d'une demande de MS portant sur des documents communs à plusieurs EC

---

Lorsqu'une MS vise des documents communs à plusieurs EC (brochure investigateur par exemple), portant sur le même ME du même promoteur, il est recommandé de soumettre une demande de MS unique.

Dans ce cas, la lettre d'accompagnement de la demande doit contenir une liste de tous les EC auxquels la demande de MS se rapporte (Cf. Annexe III de cette partie de l'avis aux promoteurs).

- ⚠ La soumission d'une demande de MS unique est possible seulement si toutes les MS envisagées sont applicables à tous les EC pour lesquels la demande de MS est soumise.

## 4. COMMENT EST INSTRUITE UNE DEMANDE DE MS?

| Chapitre III du REC (articles 15 à 24)

L'instruction d'une demande de MS se déroule en 3 étapes :

- la validation de la demande,
- l'évaluation de la demande,
- la notification de la décision.

### 4.1 Validation de la demande de MS

---

Chaque instruction de demande de MS commence par une étape de validation de la demande, c'est-à-dire consistant à vérifier :

- que la demande porte sur des aspects relevant de la partie I et/ou II du rapport d'évaluation de l'EC
- et la complétude du dossier, y compris que le promoteur a justifié le caractère substantiel de la modification.

- A noter, en ce qui concerne les demandes de MS partie I ou parties I+II, que l'EMR désigné lors de l'évaluation de la demande initiale reste l'EMR pour toute la durée de l'EC. C'est donc le même EMR qui évalue la demande initiale ainsi que toutes les demandes de MS concernant le même EC.

- Pour les demandes de MS partie II, chaque EMC réalise indépendamment la validation de son dossier.

Dans un délai de **6 jours** à compter du dépôt de la demande de MS, le promoteur est tenu informé sur le CTIS de la validité, ou non, de sa demande.

En l'absence de retour de l'EMR ou de l'EMC dans ce délai, la demande est réputée complète.

En cas de dossier complet, la validation est notifiée au promoteur sur le CTIS à la date appelée « **date de validation** ».

En cas de dossier incomplet, un délai maximal de **10 jours** est accordé au promoteur pour fournir les compléments demandés.

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

Un délai de **5 jours** à réception des compléments transmis par le promoteur est prévu pour leur examen par l'EMR/l'EMC.

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 en cas de contestation selon les modalités précisées à la section 6 de ce document ;
- soit redéposer la demande de MS (resoumission).

## 4.2 Evaluation de la demande de MS

---

L'évaluation de la MS sur des aspects relevant de la partie I est réalisée par l'EMC si l'EC est conduit uniquement dans cet EM (ANSM si EC franco-français) ou l'EMR conjointement avec les EMC, si l'EC est réalisé dans plusieurs EM.

L'évaluation de la MS sur des aspects relevant de la partie II est réalisée au niveau de chaque EMC (CPP concerné pour la France).

### a) Délais d'évaluation :

Dans un délai de **38 jours** suivant la date de validation de la demande de MS :

- l'EMR/l'EMC évalue la MS sur des aspects relevant de la partie I et rédige un rapport d'évaluation partie I (pour une demande de MS partie I ou parties I+II).
- chaque EMC évalue la MS sur les aspects relevant de la partie II et rédige un rapport d'évaluation partie II (pour une demande de MS partie II ou parties I+II)

Pour les EC menés dans plusieurs EM, le processus d'évaluation de la MS est divisé en 3 phases :

- Phase d'évaluation initiale par l'EMR d'une durée de **19 jours** maximum,
- Phase d'examen coordonnée entre toutes les EMC d'une durée de **12 jours** maximum,
- Phase de consolidation par l'EMR d'une durée de **7 jours** maximum.

Des demandes d'informations complémentaires (appelées dans CTIS « Request for information », RFI) portant sur la partie I et/ou la partie II du rapport d'évaluation peuvent être soumises au promoteur *via* le CTIS, prolongeant ainsi la période d'évaluation de **31 jours** maximum.

Si les RFI portent sur la partie I alors ce délai supplémentaire d'évaluation est réparti ainsi :

- Le promoteur transmet ses réponses dans le délai fixé dans les RFI d'une durée maximale de **12 jours**,
- Les réponses sont évaluées conjointement par les EMC et l'EMR dans un délai de **12 jours**,
- L'EMR consolide les observations des EMC pour finaliser son rapport d'évaluation partie I dans un délai de **7 jours** maximum.

Conformément à l'article 6.7 du REC, l'EMC (ou EMR si l'évaluation est coordonnée) peut aussi prolonger le délai l'instruction de la demande de MS de **50 jours supplémentaires** dans le but de consulter des experts pour les EC faisant intervenir :

- un MTI (médicament de thérapie innovante)
- ou des médicaments tels que définis au point 1 de l'annexe du règlement 726/2004<sup>3</sup>. Pour rappel, il s'agit de médicaments développés au moyen de l'un des procédés biotechniques suivants :
  - technologie de l'ADN recombinant,
  - expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives chez les procaryotes et les eucaryotes, y compris les cellules de mammifères transformées,
  - méthodes des hybridomes et des anticorps monoclonaux.

Ce délai de 50 jours peut être ajouté en une fois ou réparti sur plusieurs étapes durant l'instruction de la demande.

#### **b) Conclusions du rapport d'évaluation de la partie I de la demande de MS :**

Les conclusions du rapport d'évaluation de la partie I de la demande de MS peuvent être de 3 types :

- la demande de MS est acceptable ;
- la demande de MS est acceptable sous réserve du respect de conditions spécifiques<sup>4</sup> ;
- la demande de MS n'est pas acceptable.

Lorsque la conclusion de l'EMR est que la MS est acceptable ou acceptable sous réserve du respect de conditions spécifiques, cette conclusion est réputée être la conclusion de tous les EMC.

Si un EMC est en désaccord avec la conclusion de l'EMR sur la partie de la demande de MS, il suit la procédure pour refuser à titre individuel la demande de MS (cf. Partie II de l'Avis aux promoteurs).

Lorsque la conclusion de l'EMR est que la MS n'est pas acceptable, cette conclusion est réputée être celle de tous les EMC.

La date de transmission dans le CTIS du rapport d'évaluation de la partie I de la demande de MS est dénommée « **date de rapport** ».

#### **c) Délai d'évaluation et conclusions du rapport d'évaluation de la partie II de la demande de MS:**

Les conclusions du rapport d'évaluation de la partie II de la demande de MS peuvent être de 3 types :

- Avis favorable du CPP sur la MS,
- Avis favorable du CPP sur la MS sous réserve du respect de conditions spécifiques,
- Avis défavorable du CPP sur la MS.

**! /** Pour une demande de MS partie II, les CPP évaluent la MS sur des aspects relevant de la partie II et rédige un rapport d'évaluation partie II, dans un délai de **33 jours** suivant la date de validation de la demande de MS.

Des demandes d'informations complémentaires portant sur la partie II du rapport d'évaluation peuvent être soumises au promoteur *via* le CTIS, prolongeant ainsi la période d'évaluation de **31 jours** maximum. Ce délai supplémentaire d'évaluation est réparti ainsi :

- Le promoteur transmet ses réponses dans le délai fixé dans les RFI d'une durée maximale de **12 jours**,
- Les réponses sont évaluées par le CPP dans un délai de **19 jours**,

## **4.3 Décision relative à la demande de MS**

La décision finale est indiquée au promoteur par l'intermédiaire du CTIS au plus tard dans un délai de **5 jours** suivant la date de rapport (pour une MS partie I ou partie I+II), ou la date du rapport d'évaluation sur la MS relevant de la partie II (pour une MS partie II) ou la date la plus tardive entre la date de rapport et celle du rapport de la partie II s'il s'agit d'une MS partie I+II.

<sup>3</sup> [https://eur-lex.europa.eu/legislation/summary/act/eu\\_regulation/726\\_2004\\_en.htm](https://eur-lex.europa.eu/legislation/summary/act/eu_regulation/726_2004_en.htm) **réglement (CE) n°726/ 2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments** [europa.eu/](http://europa.eu/)

<sup>4</sup> Se référer à la définition donnée dans la Partie II de l'Avis au promoteur

Pour une demande de MS partie I+II, la notification est effectuée par l'EMC sous forme d'une décision unique.

Cette décision peut être :

- une autorisation de MS (AMS),
- une AMS sous réserve du respect de conditions spécifiques concernant la partie I ou la partie II ou les 2 parties,
- un refus de la MS.

Pour rappel, une décision de refus de MS peut être expressément prononcée en France dans les conditions suivantes :

- En ce qui concerne la partie I :
  - o Dans le cas d'un EC franco-français : si le rapport d'évaluation de l'ANSM est défavorable ;
  - o Dans le cas d'un EC multinational :
    - Si le rapport d'évaluation de l'EMR est défavorable,
    - Ou si l'ANSM conteste le rapport d'évaluation favorable de l'EMR. Dans ce cas, l'ANSM peut se retirer de la procédure d'évaluation de la partie I. Cette situation est appelée dans le REC « opt-out » (cf. Partie II de l'Avis aux promoteurs) ;
- En ce qui concerne la partie II : si le rapport d'évaluation du CPP est défavorable.

Il s'agit d'une décision tacite :

Si l'EMC ne notifie pas sa décision au promoteur dans les délais impartis :

- La conclusion du rapport d'évaluation (c'est à dire du rapport d'évaluation de la MS sur des aspects relevant de la partie I) est réputée être la décision de l'EMC relative à la demande de MS partie I ou parties I+II ;
- La MS partie II est réputée autorisée dans ledit EM.

**⚠** Une demande de MS parties I + II [par exemple, une demande de MS portant sur un amendement à la BI et sur l'ajout de sites investigateurs] ne peut être autorisée partiellement (dans l'exemple sus-cité, autorisation seulement de l'ajout de sites investigateurs et pas de l'amendement à la BI ou inversement).

En effet, dans ce cas, si l'autorisation est rejetée concernant la partie I ou si la partie II a reçu un avis défavorable, toute la demande de MS parties I+II est refusée.

## 5. RETRAIT D'UNE DEMANDE DE MS PAR UN PROMOTEUR

| Article 12 du REC

Concernant les demandes de MS partie I ou parties I+II, le promoteur a la possibilité de retirer sa demande à n'importe quel moment avant la date de décision.

Toutefois, en cas de retrait de la demande de MS partie I ou I+II :

- Avant la date de rapport (date de transmission du rapport final d'évaluation de la partie I), le retrait s'appliquera à l'ensemble de la demande dans tous les EMC.
- Après la date de rapport, mais avant que la décision ne soit prise par un EM particulier, le promoteur a la possibilité de retirer la demande dans un, plusieurs ou tous les EMC.

Concernant les demandes de MS partie II, le promoteur peut retirer sa demande à tout moment avant la date de décision, pour un EMC ou plusieurs EMC.

Lorsque le promoteur retire une demande de MS, il communique les motifs du retrait aux EMC sur le CTIS.

## 6. VOIES DE RECOURS EN CAS DE REFUS DE LA DEMANDE DE MS

Le promoteur 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 en ce qui concerne les aspects relevant de la partie I de la demande de MS ;

- Une demande de réexamen par un autre CPP que celui qui a évalué sa première demande auprès du ministre chargé de la santé en ce qui concerne les aspects relevant de la partie II de la demande de MS.

Les modalités de mise en œuvre de ces recours (gracieux et contentieux) et de ce réexamen par un CPP sont identiques à celles prévues pour le refus de la demande initiale et décrites dans la partie II de l'Avis aux promoteurs.

## 7. CAS PARTICULIER DE MS : DEMANDE DE CHANGEMENT D'ENTITE JURIDIQUE DU PROMOTEUR

Un changement d'entité juridique du promoteur est considéré comme une MS conformément à l'annexe IV du REC.

Ce type de MS ne peut être présenté qu'après que la demande initiale a été autorisée par tous les EMC. Tous les EMC doivent autoriser la MS pour que le changement de promoteur prenne effet. Les promoteurs (anciens et nouveaux) sont responsables d'un transfert clair des responsabilités.

Une procédure accélérée a été mise en place pour ce type de demande ; le CTCG fournit un guide intitulé « **Guide for Change of Trial Sponsor** » décrivant les étapes à suivre par les promoteurs et la procédure accélérée pour changer l'entité légale du promoteur. Ce guide est disponible sur le site de HMS ([Heads of Medicines Agencies: Clinical Trials Coordination Group](#)) / rubrique CTCG / key documents.

Dans le CTIS, une fonctionnalité a été développée spécifiquement pour ce type de MS ayant pour champ d'application « **SM part I only - Change of Sponsor** » / « MS partie I uniquement - Changement de promoteur ».

Aucune autre modification ne peut être apportée dans cette demande de MS.

Le promoteur doit toujours procéder à une analyse d'impact pour déterminer si le changement d'entité juridique du promoteur a entraîné le besoin d'autres MS (par exemple le représentant légal, la fiche d'information du sujet, l'assurance des participants à l'essai et/ou la collecte, le stockage et l'utilisation (future) des données et/ou des échantillons biologiques).

- S'il est nécessaire d'introduire une demande de MS ultérieure fondée sur cette analyse d'impact, le promoteur soumet une demande de MS partie I et/ou une MS partie II dans les plus brefs délais après l'autorisation de la « MS partie I uniquement - Changement de promoteur ».

- Si l'analyse d'impact du promoteur conclut qu'il n'y a pas lieu de soumettre une demande de MS, le promoteur devrait indiquer les changements non substantiels dans le dossier permanent de l'EC / trial master file (TMF).

## **LISTE DES ANNEXES :**

- Annexe 1 Exemples de modifications de l'EC et classification des modifications**
- Annexe 2 Modification du pays source du médicament expérimental ou auxiliaire**
- Annexe 3 Contenu du dossier de demande de modification substantielle**