

Cette annexe aborde uniquement les attentes de l'ANSM et n'a pas trait aux attentes des comités de protection des personnes (CPP).

Cette annexe a pour objectif de présenter une liste d'exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme substantielles, ainsi que des exemples de modifications considérées en règle générale par l'ANSM comme non substantielles.

Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant en compte l'expérience pratique de l'ANSM en matière de modifications apportées à des investigations cliniques

Signalétique	MSA : MS soumise à l'ANSM pour autorisation MSI : MS soumise à l'ANSM pour information MNS : Modification non substantielle
---------------------	--

1 Modifications d'ordre général et/ou relatives à l'organisation de la recherche

NATURE	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
--------	--------------------------	--------------

1.1 Identification de l'investigation clinique

①	Modification des identifiants de l'investigation clinique visés à la rubrique A du formulaire de demande	MNS	Par ex : changement du titre de la recherche, du numéro de code du protocole attribué par le promoteur
---	--	------------	--

1.2 Identification du promoteur / de son représentant légal

①	Changement de promoteur	MSA	
②	Changement de représentant légal du promoteur	MSA	
③	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal	MNS	Le promoteur doit garantir que l'ANSM est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ANSM recommande au promoteur de l'en informer par e-mail (cf. section « Adresses – contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).
④	Changement dans l'organisation interne du promoteur	MNS	Ex : changement de l'associé de recherche clinique en charge du contrôle des données au niveau du centre investigateur.

1.3 Identification du demandeur

①	Changement de demandeur	MNS	Le promoteur doit garantir que l'ANSM est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ANSM recommande au promoteur de l'en informer par e-mail (cf. section « Adresses – contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).
②	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS	

1.4 Identification du dispositif médical faisant l'objet de la recherche

① Modification du nom / du nom de code du DM	MSA	
--	------------	--

1.5 Lieux de recherches / Investigateurs

① Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MSI	L'évaluation de la qualification des investigateurs relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement d'investigateur doit être soumis pour avis au CPP concerné
② Ajout ou suppression d'un lieu de recherche	MSI	
③ Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la France	MNS	
⑤ Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	MNS	

1.6 Plateau technique (Laboratoire ou autre plateau technique où sont effectués de façon centralisée les mesures ou évaluations des paramètres ou critères principaux étudiés dans la recherche) / Prestataire

① Changement de plateau technique	MNS	
② Ajout d'un plateau technique	MNS	
③ Changement de prestataire	MNS	
④ Changement des fonctions confiées au prestataire	MNS	
⑤ Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique / du prestataire	MNS	

1.7 Personnes se prêtant à l'investigation clinique

① Modification du nombre de personnes qu'il est prévu d'inclure	MSA	
② Modification des modalités de recrutement des personnes participant à la	MSI	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.

1.8 Durée de l'investigation clinique

① Modification de la durée de l'étude avec modification pour la personne se prêtant à la recherche de la durée d'utilisation et/ou de traitement avec le DM faisant l'objet de la recherche avec ou sans changement dans le suivi des personnes	MSA	
② Modification de la durée de l'étude sans modification pour la personne se prêtant à la recherche de la durée d'utilisation et/ou de traitement avec le DM faisant l'objet de la recherche	MNS	

1.9 Autres modifications

①	Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS	
②	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de la recherche	MNS	Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte de données de la recherche
③	Ajout ou suppression d'un pays participant à l'investigation clinique	MNS	
④	Corrections d'erreurs typographiques	MNS	

2 Modifications relatives au dispositif médical expérimental

2.1 Fabrication du dispositif médical faisant l'objet de la recherche

- ① Changement du fabricant, et/ou modification du procédé de fabrication, et/ou du procédé de stérilisation 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 patients.

MSA

2.2 Modification de la date de péremption

- ① Modification de la date de péremption

MNS

Cette modification relève de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ANSM, toute donnée susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.

2.3 Modifications relatives aux données de sécurité virale

- ① Modification des données présentées dans le dossier de sécurité virale

MSA

Le format du dossier de sécurité virale est défini en annexe de la décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation de recherche mentionnée au 1 de l'article L. 1121-1 du CSP portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro.

3 Modifications relatives à la partie non clinique du dossier

①	Modification du protocole suite à un fait nouveau non clinique	MSA	Changement du rapport bénéfice / risque de l'investigation clinique.
②	Nouvelles données non cliniques <u>ayant un impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de la recherche	MSA	
③	Nouvelles données non cliniques <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de la recherche	MNS	
④	Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la brochure investigateur ayant un impact : -sur la sécurité des patients, -et/ou sur le protocole de la recherche,	MSA	

4 Modifications relatives à la partie clinique du dossier

4.1 Informations générales concernant le protocole

①	Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
---	---	-----	--

4.2 Objectifs de la recherche / Critères d'évaluation / Design de la recherche

①	Modification de l'objectif principal de la recherche	MSA	
②	Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	MSA	.
③	Modification du critère principal d'évaluation et/ou d'un critère secondaire	MSA	Ex. : ajout d'un test invasif (endoscopie, ponction....) ou d'un examen d'imagerie (scanner..).
④	Modification du design de la recherche ex. ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo, nature de la recherche initialement exploratoire devenant confirmatoire ; changement de la taille e l'effet traitement ; modification de l'analyse du critère principal ; modification du nombre d'analyses intermédiaires ; changement dans la gestion des données manquantes ...)	MSA	Ex : le critère principal est une réponse au traitement analysée initialement en valeur moyenne puis modifiée en fréquence de répondeurs

4.3 Sélection des participants à la recherche

①	Modification des critères d'inclusion/ de non inclusion (y compris de l'âge des participants)	MSA	
②	Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigateur donné, sans impact sur le nombre total de sujets qu'il est prévu d'inclure dans la recherche	MNS	
③	Modification du nombre total de sujets à inclure	MSA	

④ Prolongation de la durée de recrutement	MSI	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.
---	-----	---

4.4 Traitement utilisé

① Modification des modalités d'utilisation/d'implantation/de réglage	MSA	
② Modification du nombre de DM utilisés par patient au cours de la recherche	MSA	Ex ; nombre de pansements
③ Modification de la durée d'exposition et/ou de la dose /patient au cours de la recherche	MSA	Ex : Imagerie ou traitement par ultrasons ou radiothérapie
④ Modification de la durée de traitement ou du temps de participation du volontaire à la recherche	MSA	
⑤ Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	MSA	

4.5 Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche

① Modification de la surveillance	MSA	Ex. : ajout/suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
-----------------------------------	-----	--

4.6 Suivi de la recherche

① Ajout ou suppression d'un comité de surveillance indépendant	MSA	
② Modification relative au comité de surveillance indépendant	MSA	

4.7 Modification de la brochure investigateur

① Modifications apportées aux données cliniques versées dans la brochure investigateur ayant un impact : - sur la sécurité des patients, - et/ou sur le protocole de la recherche, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS).	MSA	
--	-----	--

4.8 Autres modifications du protocole

① Arrêt temporaire d'une investigation clinique	MSA	
② Reprise de l'investigation clinique après son arrêt temporaire	MSA	
③ Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au DM expérimental recueillies au cours d'une investigation clinique ou en dehors d'une investigation clinique, ayant <u>un impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de la recherche	MSA	
④ Modification de la définition de la fin de la recherche	MSA	

5 MODIFICATIONS DE LA BROCHURE POUR L'INVESTIGATEUR

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
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 patients, - le protocole de la recherche, - les informations de référence sur la sécurité (IRS).	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 la recherche et si cette dernière doit être modifiée ou non afin de garantir la sécurité des participants de la recherche.
③ Nouvelles données non cliniques ou cliniques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MSA	

6 MODIFICATIONS CONCERNANT LA VIGILANCE DE LA RECHERCHE

6.1 Rapport annuel de sécurité

Le rapport annuel de sécurité ne doit pas être soumis à l'ANSM dans le cadre d'un dossier de demande de modification substantielle.

Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si les données présentées dans le rapport annuel de sécurité nécessitent de modifier les documents présentés à l'appui de la demande d'autorisation de recherche. Si ces modifications sont substantielles, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent alors.

6.2 Informations de référence sur la sécurité

Les IRS peuvent changer au cours d'une investigation clinique. Il s'agit généralement d'une **MSA**.