

NB Cette fiche 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 et d'autres comme non substantielles.

Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant notamment en compte l'expérience pratique de l'ANSM en matière de modifications apportées à des essais cliniques de médicaments ainsi que des exemples mentionnés :

- dans l'indication détaillée de la Commission européenne CT-1
 - dans les recommandations de l'EMA disponibles sur le site Internet de la Commission européenne (cf. « Adresses utiles » en page 9 de ce document), qui donnent des exemples de modifications relatives à la qualité des médicaments expérimentaux et qui sont intitulées :

- « Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/QWP/545525/2017) »,
- « Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials (EMA/CHMP/BWP/534898/2008 rev. 1) ».

Signalétique

MSA : MS soumise à l'ANSM **pour autorisation**

MNS : Modification **non substantielle**

1 MODIFICATIONS D'ORDRE GENERAL ET/OU RELATIVES A L'ORGANISATION DE L'ESSAI

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

1.1 Identification de l'essai clinique

① Modification des identifiants de l'essai clinique

MNS

Ex. : changement titre de l'essai, numéro de code du protocole attribué par le promoteur

1.2 Modifications relatives au promoteur / à 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 (le promoteur et le représentant légal restant inchangés).

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 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 (raison sociale) (Ex. : organisme de recherche clinique [« clinical research organisation (CRO) X remplacée par CRO Y »])

MSA

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
② Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS	

1.4 Identification du médicament expérimental (ME)

① Modification du nom / du nom de code/ de la DCI du ME	MSA	
---	-----	--

1.5 Lieux de recherches / Investigateurs

① Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MS pour le CPP uniquement	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 uniquement.
② Ajout ou suppression d'un lieu de recherche (Cas de l'investigateur coordonnateur qui change de lieu de recherche pendant l'essai)	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation des lieux de recherche relève de la compétence des CPP. Aussi, dans ce cas, toute MS portant sur un lieu de recherche doit être soumise pour avis au CPP concerné uniquement.
③ Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la France	MNS	
④ Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	MNS	
⑤ Changement des attachés de recherche clinique surveillant l'essai clinique pour l'investigateur	MNS	
⑥ Changement des équipements techniques	MNS	

1.6 Plateau technique / 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 Importateur

① Modification/ajout d'un importateur <u>responsable</u> de la libération du produit fini en Europe	MSA	
② Modification/ajout d'un importateur <u>non responsable</u> de la libération du produit fini en Europe	MNS	

1.8 Etiquetage du médicament expérimental

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
① Modification du site en charge uniquement de l'étiquetage	MSA	
② Modification du contenu de l'étiquetage	MSA	

1.9 Personnes se prêtant à l'essai clinique

① Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigateur donné et le nombre total de sujets en France reste identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	On entend ici pas augmentation ou diminution non significative du nombre de participants toute modification sans impact sur l'analyse statistique de l'essai
② Modification du nombre de sujets à inclure dans l'essai en France et le nombre total de sujets est identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	
③ Modification des modalités de recrutement des personnes participant à l'essai	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation des modalités de recrutement des personnes participant à l'essai relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement portant sur ces modalités doit être soumis pour avis au CPP concerné uniquement.

1.10 Durée de l'essai clinique

① Augmentation de la durée de l'essai inférieure à 10 % de la durée totale de celui-ci	MNS	
② Augmentation de la durée totale de l'essai supérieure à 10 % et : <ul style="list-style-type: none"> la durée d'exposition au médicament expérimental n'est pas prolongée, la définition de la fin de l'essai demeure inchangée, les conditions de surveillance sont inchangées. 	MNS	

1.11 Autres modifications

① Changement de compagnie d'assurance	MNS	
② Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS	
③ Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'essai	MNS	Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte des données.
④ Ajout ou suppression d'un pays participant à l'essai	MNS	
⑤ Corrections d'erreurs typographiques	MNS	
⑥ Modification des coordonnées des personnes citées dans la documentation relative à l'essai	MNS	Cf. item 1.2.③ ci-dessus concernant la modification des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal.
⑦ Modifications des conditions logistiques de stockage ou de transport des échantillons biologiques	MNS	
⑧ Modification de la notice d'information et du formulaire de consentement destinés aux participants à l'essai	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation de la notice d'information et du formulaire de consentement destinés aux participants à l'essai relève de la compétence des CPP. Aussi tout changement portant sur ces documents doit être soumis pour avis au CPP concerné uniquement.
⑨ Modifications visant à clarifier les documents de l'essai / corriger des erreurs typographiques	MNS	Clarifications mineures sans impact sur la sécurité des personnes se prêtant à l'essai.

1.12 Modifications du formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique (FAEC)

Certaines informations relatives à la recherche figurent uniquement dans le FAEC (par exemple : informations concernant le représentant légal du promoteur, informations relatives au prestataire à qui le promoteur confie certaines obligations et fonctions afférentes à l'essai).

Les modifications apportées à ces informations ne doivent pas être considérées de manière systématique comme des modifications substantielles.

Selon leur nature, elles devront :

- soit ne pas être transmises à l'ANSM (modifications non substantielles) (par ex changement de prestataire) ;
- soit être transmises à l'ANSM pour autorisation (par exemple changement du représentant légal).

2 MODIFICATIONS RELATIVES A LA QUALITE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

2.1 Modifications relatives à la qualité de la substance active

2.1.1 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine biologique

- | | | | |
|---|--|-----|--|
| ① | Changement du fabricant et/ou modification du procédé de fabrication (new expression cell line, addition or omission of a purification step, changes of steps affecting viral clearance, any reprocessing not describes in the IMPD), changement de spécification, (if acceptance criteria are widened or test procedures are deleted or replaced), changement de formulation dans la concentration de la substance active et la composition en excipient, changement de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s) pour la substance active dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients | MSA | |
|---|--|-----|--|

2.1.2 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine chimique

- | | | | |
|---|--|-----|--|
| ① | Modifications du procédé de fabrication, changement de spécifications (élargissement des limites d'acceptation) pouvant avoir un impact sur la qualité de la substance active notamment la présence ou la mise en évidence d'impuretés nouvelles | MSA | |
| ② | Modification de la taille des lots | MNS | |

2.1.3 Stabilité de la substance active des produits d'origine chimique ou biologique

①	Extension de la durée de stabilité	MNS	Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ANSM, à titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
②	Extension de la périodicité de recontrôle	MNS	
③	Suppression d'un test et/ou d'une spécification qui n'est plus justifié au regard de la stabilité	MNS	

2.2 Modifications relatives à la qualité du produit fini ou du placebo

2.2.1 Fabrication du produit fini

①	Changement du fabricant ou de la formulation, et/ou modification du procédé de fabrication, et/ou de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s), et/ou du site de conditionnement primaire pour le produit fini, dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients	MSA	
---	--	-----	--

2.2.2 Fabrication du placebo

①	Changement de la formulation susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des patients	MSA	
---	---	-----	--

2.2.3 Stabilité du produit fini ou du placebo

①	Extension de la durée de stabilité (y compris après ouverture ou reconstitution du ME)	MNS	Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ANSM, à titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
②	Modification des conditions de stockage motivées par un problème de sécurité	MSA	
③	Modification des conditions de stockage relatives aux aspects logistiques (sans impact sur la sécurité des personnes)	MNS	

2.2.4 Conditionnement du ME (y compris conditionnement du placebo)

①	Changement du dispositif de dispensation du ME	MSA	
②	Modification du conditionnement primaire d'un ME avec changement de la nature du conditionnement lorsque le ME est d'origine biologique	MSA	
③	Modification du conditionnement primaire d'un ME non liquide ou non pâteux, lorsque le ME n'est pas d'origine biologique	MNS	
④	Modification d'un conditionnement secondaire	MNS	
⑤	Changement du site de conditionnement	MSA	

2.2.5 Autres modifications relatives à la qualité du ME ou du placebo

①	Retrait ou modification d'un filtre placé sur la ligne de perfusion lors de l'administration du médicament	MSA	Ex. : cas d'un anticorps monoclonal.
②	Certificats d'analyse de nouveaux lots cliniques	MNS	Sauf si la transmission des certificats d'analyse a été expressément demandée par l'ANSM.

2.3 Modifications relatives aux données de sécurité virale

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

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
① Modification du protocole suite à un fait nouveau non clinique	MSA	Ex. : nouvelles données toxicologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible(s) d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices / risques de l'essai.
② Nouvelles données non cliniques <u>ayant un impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai	MSA	
③ Nouvelles données non cliniques <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai	MNS	
④ 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 MS s'appliquent à ces modifications.
⑤ Modifications apportées aux données non cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur : - la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité.	MSA	En cas de modifications substantielles des données non 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'essai et si ce dernier doit être modifié ou non afin de garantir la sécurité des participants de l'essai.
⑥ Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques versées dans la brochure pour l'investigateur ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MSA	

4 MODIFICATIONS RELATIVES A LA PARTIE CLINIQUE DU DOSSIER

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

4.1 Informations générales concernant le protocole

① Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
② Mise à jour des coordonnées du directeur médical dans le protocole	MNS	
③ Clarifications mineures	MNS	

4.2 Objectifs de l'essai / Critères d'évaluation / Design de l'essai

① Modification de l'objectif principal de l'essai	MSA	
② Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	MSA	Ex. : sous-étude de pharmacocinétique ou de pharmacogénétique.
③ Modification du critère d'évaluation primaire ou secondaire, susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	Ex. : ajout d'un test invasif. NB : l'item E.5 du FAEC est à mettre à jour en cas de modification du critère principal d'évaluation.
④ Modification du design de l'essai	MSA	Ex. : ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo)
⑤ Utilisation d'une nouvelle mesure pour le critère d'évaluation primaire	MSA	
⑥ Changement de la conception de l'étude, susceptible d'avoir des incidences importantes sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MSA	
⑦ Ajout ou suppression de critères d'évaluation tertiaires ou exploratoires	MNS	
⑧ Modification des analyses statistiques détaillées dans le protocole	MS pour le CPP uniquement	L'évaluation des analyses statistiques envisagées relève de la compétence des CPP (en attendant l'entrée en application du règlement UE n°536/2014 sur les essais cliniques de médicaments). Aussi tout changement concernant ce point du protocole de l'essai doit être soumis pour avis au CPP concerné uniquement.

4.3 Sélection des participants à l'essai

① Modification des critères d'inclusion / de non inclusion (y compris de l'âge des participants) susceptibles d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	
② Prolongation de la durée de recrutement	MS pour le CPP uniquement	

NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE (pour l'ANSM)	COMMENTAIRES
---------------------------	-----------------------	--------------

4.4 Traitement(s) administré(s)

① Modification des modalités d'administration des ME	MSA	
② Modification de la dose du ME	MSA	
③ Ajout de paliers de doses du ME	MSA	
④ Modification de la durée d'exposition au ME	MSA	
⑤ Changement de ME (y compris du comparateur)	MSA	Dans certains cas ce changement peut être considéré par l'ANSM comme un nouvel essai clinique
⑥ Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	MSA	

4.5 Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche

① Réduction du nombre de visites de surveillance	MSA	Ex : suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
② Modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale, susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	
③ Surveillance de sécurité supplémentaire, ne s'inscrivant pas dans le cadre d'une mesure urgente de sécurité mais réalisée à titre de précaution	MNS	

4.6 Suivi de l'essai

① Retrait ou Modification d'un comité indépendant de surveillance des données	MSA	Ex : changement de la composition ou des modalités de fonctionnement du comité de surveillance indépendant
---	-----	--

4.7 Autres modifications du protocole

① Arrêt temporaire de l'essai (en dehors d'une mesure urgente de sécurité)	MSA	
② Reprise de l'essai après son arrêt temporaire	MSA	
③ Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique, ayant <u>un impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MSA	
④ Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique, <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MNS	
⑤ Nouvelles données pertinentes toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MSA	
⑥ Modification de la définition de la fin d'essai	MSA	La modification de la définition de la fin de l'essai est une MSA, même si l'essai peut être déjà terminé.

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 (BI)	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 MS s'appliquent à ces modifications.
② Modifications apportées aux données non cliniques ou cliniques versées dans la BI ayant un impact sur : - la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité.	MSA	En cas de MS des données non cliniques ou cliniques de la BI, il appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de l'essai et si ce dernier doit être modifié ou non afin de garantir la sécurité des participants de l'essai.
③ Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MSA	

6 MODIFICATIONS CONCERNANT LA VIGILANCE DE L'ESSAI

6.1 Rapport annuel de sécurité

Le rapport annuel de sécurité (RAS ou DSUR) ne doit pas être soumis à l'ANSM dans le cadre d'un dossier de demande de MS.

- ① Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si les données présentées dans le RAS/DSUR nécessitent de modifier les documents présentés à l'appui de la demande d'AEC. Si ces modifications sont substantielles, les règles de notification des MS s'appliquent alors.

6.2 Informations de référence sur la sécurité

Les IRS peuvent changer au cours d'un essai clinique

Il est recommandé de suivre les recommandations mentionnées dans le document intitulé « Q&A document – Reference Safety Information » mis à jour et publié en novembre 2017 par l'HMA/CTFG. Il est notamment fortement recommandé de mettre à jour les IRS contenues dans la BI seulement une fois par an au moment de la transmission à l'ANSM du rapport annuel de sécurité (RAS ou DSUR).

- ① Les changements dans les IRS sont considérés comme des MSA. Lors de la demande de MSA à l'ANSM, le promoteur précisera les raisons de la soumission d'un changement des IRS (par exemple, modification des IRS lors de la soumission du dernier DSUR, modification du RCP, fait nouveau).

NB : Aux fins de la notification des Effets indésirables graves et inattendus (EIGI ou SUSAR), la version des IRS qui s'applique est celle en vigueur au moment de l'apparition des SUSAR. Par conséquent une modification des IRS a une incidence sur le nombre d'effets indésirables à notifier en tant que EIGI (SUSAR).