

AVIS AUX PROMOTEURS

Recherches impliquant la personne humaine
mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la
santé publique portant sur des dispositifs médicaux
(RIPH1)

soumises pour évaluation au CPP et à l'ANSM avant le **26 mai 2021**
(date d'application du règlement sur les dispositifs médicaux)

CONDUITE DES INVESTIGATIONS CLINIQUES EN FRANCE



Partie I

DEBUT, MODIFICATIONS, FIN ET RESULTATS DE LA RECHERCHE

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES.....	4
ADRESSES - CONTACTS UTILES.....	5
I. INTRODUCTION.....	6
I.1 PREAMBULE	6
I.2 PORTEE ET OBJET DE CET AVIS AUX PROMOTEURS	6
I.3 RAPPEL DU DISPOSITIF LEGISLATIF ET REGLEMENTAIRE	7
I.4 DEMANDE D'INFORMATIONS.....	8
I.5 MISES A JOUR DE L'AVIS AUX PROMOTEURS	9
II. DEBUT DE LA RECHERCHE	10
II.1 DEFINITION DU DEBUT DE LA RECHERCHE	10
II.2 MODALITES DE DECLARATION.....	10
II.3 CADUCITE DE L'AUTORISATION DE RECHERCHE	10
II.3.1 <i>Durée de validité de l'autorisation de recherche</i>	10
II.3.2 <i>Demande de prorogation de l'autorisation de recherche</i>	10
III. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE	12
III.1 PREAMBULE	12
III.2 MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES.....	12
III.2.1 <i>Définition</i>	12
III.2.2 <i>Demandes d'autorisation de modifications substantielles (MSA) à l'ANSM</i>	13
III.2.2.1 Modalités de soumission du dossier de demande de MSA à l'ANSM.....	13
III.2.2.1.1 Qui dépose le dossier ?	13
III.2.2.1.2 Quand déposer le dossier ?	13
III.2.2.1.3 Comment déposer le dossier ?	14
III.2.2.2 Contenu du dossier de demande de MSA	14
III.2.2.2.1 Langue.....	14
III.2.2.2.1 Pièces constitutives du dossier de demande d'AMS	14
3.2.2.3. Cas particulier : Modifications substantielles de la BI	15
III.2.3 Modifications substantielles transmises pour information (MSI)	16
III.2.4 Instruction par l'ANSM des dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle .	16
III.2.4.1 Quand débute l'instruction du dossier ?	16
III.2.4.2 Recevabilité /Accusé de réception.....	16
III.2.4.3 Evaluation des dossiers par l'ANSM	17
III.2.4.3.1 Objet de l'évaluation	17
III.2.4.3.2 Délais et durée d'évaluation.....	17
III.2.4.4 Communication entre l'ANSM et le demandeur au cours de l'instruction de la demande d'AMS	17
III.2.4.4.1 Demandes formulées par l'ANSM.....	17
III.2.4.4.2 Réponses du demandeur.....	18
III.2.4.5 Retrait / Resoumission de la demande d'AMS par le demandeur.....	18
III.2.4.5.1 Retrait	18
III.2.4.5.2 Resoumission d'une demande préalablement retirée	18
III.2.4.6 Décision de l'ANSM	19
III.2.4.6.1 Autorisation de modification substantielle	19
III.2.4.6.2 Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours	19
III.2.4.6.2.1 Modalités de refus	19
III.2.4.6.2.2 Voies de recours	20
III.2.4.6.2.3 Recours gracieux	20
III.2.4.6.2.4 Recours contentieux (ou juridictionnel).....	20
III.2.5 <i>Cas particuliers</i>	20
III.2.5.1 Modifications substantielles faisant suite à des mesures urgentes de sécurité	20
III.2.5.2 Arrêt temporaire / reprise de la recherche	21
III.2.5.2.1 Définition de l'arrêt temporaire de la recherche	21
III.2.5.2.2 Modalités d'arrêt temporaire de la recherche.....	21
III.2.5.2.3 Reprise de la recherche.....	21

III.3	MODIFICATIONS AUTRES QUE LES MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES	22
III.3.1	<i>Modifications non substantielles</i>	22
III.3.2	<i>Modifications introduites à la demande de l'ANSM</i>	22
III.3.2.1	Pendant l'évaluation de la demande d'autorisation de recherche ou de MSA par l'ANSM	22
III.3.2.2	Modifications après délivrance de l'autorisation de recherche.....	22
III.3.2.2.1	Modifications par l'ANSM des modalités de réalisation de la recherche - Suspension -	
	Interdiction de la recherche par l'ANSM	23
III.3.2.2.2	Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux investigations cliniques	23
IV.	FIN DE LA RECHERCHE	24
	DEFINITION DE LA FIN DE LA RECHERCHE	24
	QUAND DECLARER LA FIN DE LA RECHERCHE ?.....	24
	COMMENT DECLARER LA FIN DE LA RECHERCHE ?	25
V.	RESULTATS DE LA RECHERCHE	26
	RAPPORT FINAL.....	26
	RESUME DU RAPPORT FINAL.....	26
VI.	LISTE DES ANNEXES	27

LISTE DES ACRONYMES

AIC	Autorisation d'investigation clinique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AR	Accusé de réception
BI	Brochure pour l'investigateur
CE	Commission européenne
CI	Courrier intermédiaire (courrier de questions)
CNCP	Conférence nationale des comités de protection des personnes
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche impliquant la personne humaine
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
DM	Dispositif médical
DMCDIV	Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de
EC	Essai clinique
FAEC	Formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique
GCDM (MDCG)	Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux
IC	Investigation clinique
MDCG (GCDM)	Medical Device Coordination Group
Numéro IDRCB	Identifiant unique national des essais cliniques (hors médicaments)
RDM	Règlement européen (UE) n° 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE, tel que modifié.
RGPD	Règlement n° 2016/679 dit règlement général sur la protection des données
UE	Union européenne

ADRESSES - CONTACTS UTILES

TRANSMISSION A L'ANSM DES DOSSIERS D'INVESTIGATIONS CLINIQUES

Adresse e-mail	EC.DM-COS@ansm.sante.fr	Boîte e-mail dédiée à la transmission des : - questions préalables à une demande de pré-soumission ; - dossiers de demandes d'autorisation de recherche ; - courriers de réponses à l'ANSM (suite à l'examen de la recevabilité du dossier d'autorisation de recherche ou suite à son évaluation technique) ; - demandes de retrait de dossiers d'autorisation de recherche ; - demandes de resoumission de dossiers d'autorisation de recherche ; - demandes de modifications de la recherche déposées avant obtention de l'autorisation de recherche ; - demandes de prorogation de validité des autorisations de recherche ; - déclarations de début de recherche; - déclarations de fin de recherche (prématurée ou prévue) ; - résultats de la recherche (résumé du rapport final). - transmission des avis des CPP sur les EC - transmission d'informations utiles pour la gestion administrative ou la surveillance de la recherche par l'ANSM (changement des coordonnées du promoteur ou du demandeur par ex) - dossiers de demandes de modifications substantielles (MS) ; - courriers de réponses à l'ANSM (suite à l'examen de la recevabilité du dossier de demande de MS ou suite à son évaluation technique) ; - demandes de retrait de dossiers de MSA ; - demandes de resoumission de dossiers d'MSA ; - arrêt temporaire de la recherche ; - modifications de la recherche demandées par l'ANSM
	dair@ansm.sante.fr	Boîte e-mail à utiliser pour poser directement des questions concernant la réglementation relative aux essais cliniques de DMDIV ou ses modalités pratiques d'application y compris la qualification du point de vue juridique de la recherche
	NB : Les boîtes e-mail nominatives (c'est-à-dire les boîtes e-mail des personnels de l'ANSM) ne doivent pas être utilisées pour soumettre des dossiers de recherche, sauf si l'ANSM en fait la demande.	

Pour toute question relative au suivi de dossiers déjà soumis à l'ANSM :

A titre d'exemple, il peut s'agir de renseignements concernant les questions posées par l'ANSM suite à son examen de la recevabilité du dossier déposé ou suite à son évaluation scientifique, ou sur l'état d'avancement d'une demande d'autorisation de recherche. Veuillez :

- Soit adresser votre demande à l'adresse e-mail EC.DM-COS@ansm.sante.fr en indiquant « Demande de RDV/ Référence de la recherche » en objet de l'e-mail ;
- Soit prendre rendez-vous avec la personne en charge du suivi de votre dossier, dont les coordonnées (téléphoniques ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par l'ANSM relatif à votre dossier (par exemple l'accusé de réception ou la décision de l'ANSM rendue sur la recherche).

I. INTRODUCTION

I.1 Préambule

Le règlement européen (UE) n° 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (désigné par le sigle « RDM » dans la suite du document) a été publié au Journal Officiel de l'Union européenne (JOUE) le 5 mai 2017 et a fait l'objet de modifications depuis cette date. La version consolidée du règlement est disponible à l'adresse suivante :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02017R0745-20200424>

Ce règlement vise à renforcer et harmoniser dans l'Union européenne (UE) l'ensemble de la réglementation relative aux dispositifs médicaux (DM) ; son chapitre VI est tout particulièrement dédié à l'évaluation clinique et aux investigations cliniques (IC).

Ce règlement entre en application dans les différents Etats membres de l'UE le 26 mai 2021, notamment son chapitre VI concernant les IC de DM, entendues comme « toutes investigations systématiques impliquant un ou plusieurs participants destinées à évaluer la sécurité ou les performances d'un DM ».

Les dispositions transitoires du RDM sont établies par son article 120 § 11.

En outre le document élaboré par le Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG) intitulé « MDCG 2021-6 – Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation » disponible à l'adresse suivante :

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/mdcg_2021-6_en.pdf

renvoie à chaque Etat membre le soin de préciser l'interprétation à donner des dispositions du RDM.

En France, les projets de recherche soumis pour évaluation jusqu'au 25 mai 2021 inclus relèvent du cadre de la loi dite « Jardé » encadrant les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) [actuels articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants du code de la santé publique(CSP)] pour l'évaluation du dossier initial ses éventuelles modifications substantielles, le début et la fin de la recherche. La vigilance de ces projets de recherche se conforme en revanche aux dispositions du RDM.

I.2 Portée et objet de cet avis aux promoteurs

Ce document s'adresse aux promoteurs (Cf. Annexe 2 « Définitions »), aux demandeurs d'autorisation (notamment les sociétés prestataires de service mandatées par ces promoteurs), ainsi qu'à toutes personnes ou organismes susceptibles d'être concernés par la conduite d'investigations cliniques portant sur des DM.

Il a pour objectif de faciliter la lecture du dispositif législatif et réglementaire applicable à ces recherches en France et de préciser, sur un plan pratique, les attentes de l'ANSM dans ce contexte. Cet avis aux promoteurs n'a pas pour vocation d'aborder de manière exhaustive les aspects du dispositif juridique relatifs aux Comités de protection des personnes ou leurs attentes sur un plan pratique.

Cet avis aux promoteurs ne traite pas des nouvelles IC soumises à compter du 26 mai 2021 dans le cadre des dispositions du RDM qui sont abordées dans un autre avis aux promoteurs diffusé sur le site internet de l'ANSM.

Il vise uniquement les RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) portant sur un DM soumises pour évaluation avant le 26 mai 2021 à l'ANSM et au comité de protection des personnes (CPP) concerné, c'est-à-dire qui ont obtenu une autorisation de l'ANSM et l'avis favorable d'un CPP avant le 26 mai 2021, ou qui ont été soumises pour évaluation jusqu'au 25 mai 2021 à l'ANSM et au CPP, et qui se poursuivent.

On entend par RIPH mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP les RIPH portant :

- sur des DM non marqués CE ;
- sur des DM marqués CE et utilisés dans la recherche dans une destination non prévue par leur marquage ;
- sur des DM marqués CE, utilisés dans la recherche conformément à leur notice d'instruction et dont le protocole prévoit des interventions présentant des risques et contraintes lourdes ou invasives qui ne peuvent être considérés comme minimales considérant la liste des recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP fixée par arrêté.

Ce document décrit les modalités de conduite d'une recherche visée dans cet avis aux promoteurs et démarches réglementaires faisant suite à la demande d'évaluation initiale de la recherche et portant sur les modifications de la recherche, le début et la fin de recherche.

Ce document ne traite pas des modalités relatives à la vigilance de ces recherches qui doivent se conformer aux dispositions du RDM pour ces recherches et qui sont décrites à la partie IV de l'avis aux promoteurs relatifs aux IC relevant du RDM.

En outre, cet avis aux promoteurs ne concerne pas les RIPH portant sur des DM relevant uniquement de l'évaluation des CPP (mentionnées au 2° et 3° de l'article L. 1121-1 du CSP) disposant déjà d'un avis favorables d'un CPP ou soumises pour avis à un CPP avant le 26 mai 2021. Ces recherches se poursuivent selon le dispositif de la loi Jardé. Pour la vigilance de ces recherches, ce sont les dispositions des articles 87 à 90 du RDM qui s'appliquent (matériorivigilance).

I.3 Rappel du dispositif législatif et réglementaire

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé, appelée dans cet avis aux promoteurs, loi RIPH), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 d'application de cette loi sont entrés en vigueur le 18 novembre 2016 ; ses dispositions sont codifiées au titre II du livre Ier de la première partie du CSP. Des arrêtés du ministre chargé de la santé et des décisions du Directeur général de l'ANSM complètent ce dispositif.

Ainsi, la loi RIPH modifiée encadre la mise en œuvre des recherches impliquant la personne humaine, entendues selon la définition mentionnée au L.1121-1 et R. 1121-1 du CSP comme les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue de développer les connaissances biologiques ou médicales. Ces recherches qui concernent notamment l'évaluation de l'efficacité ou la sécurité de l'utilisation de produits de santé tels que les dispositifs médicaux (DM) dans un but de diagnostic, traitement ou prévention d'états pathologiques, sont réparties en 3 catégories :

- les RIPH interventionnelles mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP et appelées dans ce document RIPH1 :
Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. Elles correspondent à ce qui était défini sous la législation précédente comme « recherches biomédicales» ;
- les RIPH interventionnelles mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP :

Ce sont des recherches qui comportent des interventions à risques et contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation (notamment pour les DM, dans les indications de leur marquage CE). Une partie de ces recherches correspond à ce qui était défini sous la précédente législation comme « recherches visant à évaluer les soins courants » ;

- les RIPH non interventionnelles (ou observationnelles) mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du CSP:

Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle (notamment pour les DM, dans les indications de leur marquage CE).

Ainsi, pour être mise en œuvre en France, toute RIPH (qu'elle soit interventionnelle ou non), doit obtenir au préalable :

- un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) ;
- et, lorsqu'il s'agit d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP uniquement, une autorisation de l'ANSM.

En l'absence d'avis favorable d'un CPP ou, le cas échéant, d'autorisation de l'ANSM, la recherche ne peut être réalisée.

L'ANSM délivre une autorisation de recherche au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche et, lorsqu'il s'agit d'une recherche portant sur un produit de santé, également au regard de sa pertinence, alors que le CPP rend un avis sur les conditions de validité de cette recherche, notamment au regard de la protection des personnes qui s'y prêtent.

Par ailleurs, l'ANSM est l'autorité compétente en charge non seulement d'autoriser mais aussi de surveiller et inspecter les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP. A ce titre, elle dispose dans le cadre des recherches conduites sur son territoire, d'un pouvoir de police sanitaire, notamment en cas de risque pour la santé publique lorsque la sécurité des personnes incluses ou susceptibles d'être incluses dans les recherches n'est pas garantie.

Les références des textes législatifs et réglementaires relatifs aux investigations cliniques de DM citées dans cet avis aux promoteurs sont mentionnées à l'Annexe 1 de cet avis aux promoteurs. Par ailleurs, ces textes sont disponibles sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr

1.4 Demande d'informations

- ❖ **Pour toute demande d'informations concernant cet avis aux promoteurs ou la réglementation applicable aux investigations cliniques de DM, y compris sur la qualification du point de vue juridique de la recherche**

Il est possible de contacter la Direction des affaires juridiques et réglementaires de l'ANSM, de préférence par courrier électronique adressé à dajr@ansm.sane.fr

A cet égard, pour toute question sur la qualification des recherches au regard du régime juridique applicable [s'agit-il d'une recherche observationnelle ou d'une recherche interventionnelle portant sur un DM? mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP...], le promoteur est invité à solliciter l'avis de l'ANSM, si possible avant le dépôt à l'ANSM de la demande d'autorisation de recherche.

- ❖ **Pour toute question relative au suivi d'un dossier soumis à l'ANSM relatif à une recherche portant sur un DM:**

Il est possible de contacter les Directions en charge de l'autorisation de ces recherches à l'ANSM, de préférence par courrier électronique.

1.5 Mises à jour de l'avis aux promoteurs

Afin d'être tenu informé des mises à jour de cet avis aux promoteurs, il est possible de s'inscrire à la liste de diffusion de l'ANSM. L'inscription à cette liste se fait à partir du site Internet de l'ANSM à l'adresse suivante : www.ansm.sante.fr en cliquant sur cet icône : 

Il est possible de s'abonner à la newsletter de l'ANSM, afin de recevoir toutes les deux semaines des informations marquantes de l'ANSM, et/ou s'abonner à une veille personnalisée, pour ne rien manquer des actualités qui vous intéressent.

Ainsi, à l'occasion de la mise en ligne de toute nouvelle information sur le site Internet de l'ANSM, un e-mail indiquant la nature du nouveau document mis en ligne, ainsi qu'un lien hypertexte vers ce dernier, est adressé à la personne inscrite à la liste de diffusion.

Les personnes inscrites à cette liste peuvent annuler leur inscription à tout moment.

II. DEBUT DE LA RECHERCHE

Article R. 1123-40 du CSP

II.1 Définition du début de la recherche

La date effective de début de la recherche en France correspond à la date de la signature du formulaire de consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.

II.2 Modalités de déclaration

Le promoteur a l'obligation de déclarer à l'ANSM la date de début de la recherche en France. Le demandeur informe l'ANSM, sans délai (c'est-à-dire immédiatement à compter du moment où il en a connaissance), et sous format libre, de la date effective de début de la recherche, de préférence par courrier électronique adressé sur la boîte EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

II.3 Caducité de l'autorisation de recherche

II.3.1 Durée de validité de l'autorisation de recherche

Article R.1123-39 du CSP

L'autorisation de recherche délivrée par l'ANSM vaut pour toute la durée de la recherche.

Ceci s'applique sous réserve que la recherche ait débuté dans un délai de 2 ans après la délivrance de l'autorisation de recherche et sous réserve qu'aucune modification substantielle et qu'aucun fait nouveau, survenant une fois la recherche autorisée, ne viennent remettre en cause l'autorisation de recherche initialement délivrée par l'ANSM.

Ainsi, en l'absence de déclaration à l'ANSM de la date effective de début de la recherche dans le délai de 2 ans, l'autorisation devient caduque et la recherche n'est donc plus considérée comme autorisée.

Toutefois, avant l'expiration de ce délai, le demandeur a la possibilité de solliciter auprès de l'ANSM la prorogation de la validité de l'autorisation selon les modalités décrites ci-après.

II.3.2 Demande de prorogation de l'autorisation de recherche

Avant l'expiration du délai de caducité de l'autorisation de recherche, le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM la prorogation de la durée de validité de l'autorisation de recherche, sur présentation d'une justification lors de la demande de prorogation précisant les motifs d'absence d'inclusion et qu'il n'y a pas eu d'élément nouveau susceptible d'avoir un impact sur la sécurité de la recherche.

La demande de prorogation (format libre) est transmise à l'ANSM par courriel.

L'ANSM dispose d'un délai de 2 mois à compter de la réception de la demande pour transmettre sa décision (autorisation ou refus de prorogation) ou toute demande d'informations complémentaires. Aussi convient-il d'adresser cette demande de prorogation, par courriel à l'ANSM, dans un délai d'au moins 2 mois avant la date de caducité de l'autorisation de recherche. Le délai de prorogation est laissé à l'appréciation de l'ANSM.

Si la demande de prorogation intervient après expiration du délai de validité de l'autorisation de recherche, l'ANSM ne peut plus proroger cette autorisation. Pour mener la recherche, il appartiendra au promoteur de redéposer une nouvelle demande d'autorisation de recherche.

Si la demande de prorogation est transmise dans un délai inférieur à 2 mois avant la date de caducité, il est demandé au promoteur de se rapprocher de l'ANSM afin de savoir si la demande pourra être instruite avant la date de caducité ou si le délai étant trop court, un nouveau dépôt de la demande devra être transmise

III. MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE

III.1 Préambule

Articles L. 1123-9 et R. 1123-42 du CSP

Après le commencement de la recherche, le promoteur ne peut pas apporter de modification substantielle à sa recherche sans avoir obtenu, au préalable, l'avis favorable du comité de protection des personnes qui a rendu un avis sur le projet initial et/ou l'autorisation de l'ANSM.

Le promoteur doit soumettre pour avis au CPP et/ou pour autorisation à l'ANSM les modifications substantielles apportées aux éléments du dossier initialement soumis auprès de chaque instance.

Il doit également informer l'ANSM et le CPP :

- des modifications non substantielles (MNS) apportées aux éléments du dossier initialement soumis
- et des MS portant sur des éléments du dossier qui a été soumis uniquement à l'autre instance.

Ce chapitre décrit les modalités de soumission à l'ANSM des MS et MNS ainsi que d'autres types de modifications de la recherche.

NB

Il relève de la responsabilité du promoteur, au vu des éléments dont lui seul dispose, de qualifier une modification de substantielle ou non. Toutefois, l'ANSM se tient à la disposition du promoteur qui s'interroge sur le caractère substantiel ou non substantiel d'une modification.

Le promoteur doit également évaluer si la combinaison de plusieurs modifications substantielles conduit à des changements de l'investigation clinique dans des proportions telles qu'il doit être considéré comme une recherche complètement nouvelle, qui serait donc soumise à une nouvelle procédure d'autorisation.

Des exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM sont présentés à l'Annexe 9 "Exemples de modifications substantielles" de cet avis aux promoteurs.

III.2 Modifications substantielles

III.2.1 Définition

Articles R.1123-42 à 44 du CSP
Arrêté MS

Les modifications substantielles (MS) s'entendent comme toute modification d'une investigation portant sur un DMDIV, introduite à l'initiative de son promoteur, après le commencement de la recherche, et qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur les critères suivants :

- la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité,
- les conditions de validité de la recherche,
- le cas échéant, la qualité et la sécurité des produits expérimentés (DMDIV faisant l'objet de la recherche et éventuels autres produits utilisés dans le cadre de la recherche),
- l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche (notamment le protocole, la brochure pour l'investigateur ou le formulaire de demande d'autorisation de recherche),

- les modalités de conduite de la recherche.

Les MS peuvent ainsi porter sur des aspects de la recherche sur lesquels se prononce(nt) :

- uniquement l'ANSM (par exemple, modifications relatives au produit étudié, à la méthodologie de la recherche),
- ou uniquement le CPP (par exemple, ajout d'investigateurs, modifications concernant la note d'information des personnes se prêtant à la recherche ou les modalités de leur recrutement),
- ou à la fois l'ANSM et le CPP (par exemple, modifications des critères d'inclusion).

Il faut donc distinguer :

- les MS sur lesquelles l'ANSM doit se prononcer et qui sont transmises à l'ANSM pour autorisation (MSA)
- et celles portant sur des éléments sur lesquels se prononcent uniquement le CPP et qui sont transmises à l'ANSM pour information (MSI).

III.2.2 Demandes d'autorisation de modifications substantielles (MSA) à l'ANSM

NB

Un même dossier de demande d'AMS peut viser :

- plusieurs modifications concernant le même EC ;
- ou une ou plusieurs modifications concernant plusieurs EC menés par le même promoteur sur le même DMDIV, à condition que chacune de ces modifications soient communes à l'ensemble des EC visés par la demande.

De telles situations doivent être précisées dans le courrier de demande d'AMS et le formulaire de demande d'AMS.

III.2.2.1 Modalités de soumission du dossier de demande de MSA à l'ANSM

III.2.2.1.1 Qui dépose le dossier ?

Le dossier de demande d'AMS est adressé à l'ANSM par le demandeur qui peut être :

- le promoteur,
- ou le représentant légal du promoteur,
- ou la personne ou organisme délégué(e) par le promoteur ou son représentant légal pour soumettre la demande.

Le demandeur qui dépose une demande d'AMS peut être le même que celui qui a déposé le dossier de demande d'autorisation de recherche.

NB

Le changement de demandeur n'est pas considéré comme une modification substantielle.

Le promoteur devra s'assurer que l'ANSM est informée de ce changement, dès que possible, afin qu'elle puisse contacter le nouveau demandeur en cas de besoin. Ce changement sera notifié à l'ANSM par courriel adressé par le promoteur ou le demandeur sur la boîte e-mail dédiée.

III.2.2.1.2 Quand déposer le dossier ?

Il n'existe pas de jour imposé pour le dépôt des dossiers de demande d'AMS auprès de l'ANSM.

III.2.2.1.3 *Comment déposer le dossier ?*

Le dossier de demande d'AMS est transmis à l'ANSM par voie électronique, selon les modalités décrites à l'Annexe 3 "Modalités d'envoi des dossiers" de cet avis aux promoteurs.

III.2.2 *Contenu du dossier de demande de MSA*

III.2.2.1 *Langue*

Les documents constitutifs du dossier de demande d'AMS adressé à l'ANSM peuvent être rédigés en français ou en anglais, hormis, le cas échéant, ceux qui doivent être impérativement rédigés en français comme le résumé du protocole (cf. § 1.2.1.1. de cet avis aux promoteurs).

NB | La soumission de documents dans une langue autre que le français ou l'anglais n'est pas acceptée et constitue un motif de non recevabilité des dossiers.

III.2.2.1 *Pièces constitutives du dossier de demande d'AMS*

| Arrêté MS

Le dossier de demande d'autorisation de modification substantielle (AMS) comporte les informations suivantes:

① *Le formulaire de demande de modification substantielle*

Ce formulaire est disponible sur le site internet de l'ANSM.

NB | Afin d'assurer la traçabilité du dossier de demande d'AMS soumis à l'ANSM, le promoteur doit veiller à attribuer un numéro de code à cette MS. Ce numéro de code doit être reporté sur le formulaire de demande d'AMS.

Chaque MS doit être numérotée par ordre numérique croissant continu, chronologiquement en fonction de sa date de mise en œuvre. La numérotation doit suivre cette règle indépendamment du fait que la MS relève de la compétence de l'ANSM, ou du CPP ou des 2 organismes.

L'absence de ce formulaire constitue un **motif de non recevabilité** du dossier de demande d'AMS

② *Les informations justifiant le bien-fondé de chaque MS demandée*

Ces informations incluent notamment, le cas échéant, un résumé des nouvelles données, une évaluation actualisée des bénéfices et des risques de la recherche et les conséquences éventuelles pour les personnes déjà incluses ainsi que pour l'évaluation des résultats de la recherche.

③ *La version modifiée des documents où sont apportées des MS*

Il est demandé de faire apparaître explicitement dans le texte les MS apportées aux éléments du dossier initialement soumis, y compris le Formulaire de demande d'autorisation de la

recherche [par exemple, grâce à la fonction « suivi des modifications » (« track changes ») disponible notamment sous Word] et de mentionner la date et le numéro de la nouvelle version de ces documents.

④ **Un tableau comparatif** (si applicable)

Il met en évidence les MS apportées par rapport à la version précédemment soumise ainsi que leurs justifications.

A cet égard, des exemples de tableaux mettant en évidence les MS apportées à un document par rapport à la version précédemment soumise sont présentés à l'Annexe 10 de cet avis aux promoteurs).

Ce tableau doit également inclure les MNS et MSI apportées depuis la précédente soumission à l'ANSM.

⑤ **Un tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications survenues depuis la précédente demande**

Dans ce tableau le promoteur indique les dates de modification et le contenu synthétique de chacune des MS et MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM.

3.2.2.3. Cas particulier : Modifications substantielles de la BI

Seules les modifications de la BI considérées par le promoteur comme étant substantielles doivent être transmises à l'ANSM dans le cadre d'un dossier de demande d'AMS.

Pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM, les modifications de la BI sont considérées comme substantielles lorsqu'elles ont un impact :

- sur la sécurité des patients,
- et/ou sur le protocole de la recherche,
- et/ou sur la détermination du caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave ou d'un événement indésirable grave lié à la procédure de mise en œuvre du DM (lorsque la BI est le document de référence).

NB

Lors de la transmission à l'ANSM d'un dossier de demande d'AMS portant sur les données non cliniques ou cliniques de la BI, il appartient au promoteur :

- de préciser, sous forme de tableau comparatif (avant/après), les modifications qui ont un impact sur la sécurité des personnes, et/ou sur le protocole, et/ou sur la détermination du caractère attendu ou inattendu des effets indésirables / événements indésirables graves liés à la procédure de mise en œuvre du DM,
- de justifier, pour les modifications ayant un impact sur la sécurité des personnes mais pas sur le protocole, le cas échéant, cette absence d'impact sur le protocole.

Si les modifications de la BI ne sont pas jugées substantielles par le promoteur, elles ne doivent ni faire l'objet d'une demande d'autorisation, ni faire l'objet d'une transmission pour information à l'ANSM.

Aussi, la mise à jour annuelle de la BI ne doit-elle pas être transmise systématiquement à l'ANSM, mais uniquement dans le cas où cette mise à jour constitue une modification substantielle.

III.2.3 Modifications substantielles transmises pour information (MSI)

Articles R.1123- 42 du CSP
Arrêté MS

Conformément à la réglementation, le promoteur doit transmettre pour information à l'ANSM les MS portant sur des aspects du dossier relevant uniquement de la compétence du CPP. Il s'agit des MSI. Les MSI ne sont pas à transmettre à l'ANSM dès obtention de l'avis du CPP sur ces modifications mais ultérieurement, à l'occasion d'une demande de MSA.

A cette fin, le promoteur indique dans le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées depuis la précédente soumission à l'ANSM (tableau mentionné au paragraphe 2.1.2.2.2. de cet avis aux promoteurs), les dates de modification et le contenu synthétique des MSI survenues pendant cette période.

NB | En l'absence de MSA, Il est proposé au promoteur de transmettre le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à la recherches une fois par an à l'ANSM,

III.2.4 Instruction par l'ANSM des dossiers de demande d'autorisation de modification substantielle

Article R.1123-44 du CSP
Arrêté MS

L'instruction par l'ANSM du dossier de demande d'AMS comporte :

- l'examen de sa complétude (recevabilité),
- ainsi que son évaluation technique et scientifique.

III.2.4.1 Quand débute l'instruction du dossier ?

Le début d'instruction de la demande correspond au jour de réception du dossier complet.

Attention : Le décompte des jours se fait en jours calendaires, et inclut donc aussi bien les jours ouvrés que les jours chômés (samedi, dimanche et jours fériés).
--

Il est possible d'obtenir des informations concernant le suivi des dossiers de demande d'AMS déposés (cf. "Adresses - contacts utiles » au début de cet avis aux promoteurs).

III.2.4.2 Recevabilité /Accusé de réception

L'ANSM notifie au promoteur la recevabilité de la demande d'AMS en précisant si le dossier de demande est complet (demande recevable) ou non (demande non recevable), ainsi que les pièces manquantes en cas de dossier incomplet.

Si le dossier est complet, l'ANSM adresse par voie électronique un e-mail confirmant que la demande est recevable et précise la date de réception de la demande (J0), et la date à laquelle, à défaut d'une réponse de l'ANSM formalisée par un courrier, la recherche est réputée autorisée ou refusée selon le régime.

Si le dossier initial est incomplet, l'ANSM adresse par voie électronique un accusé de réception précisant que la demande est non recevable ainsi que les éléments manquants du dossier qui sont à transmettre dans un délai de **30 jours**

Le promoteur qui ne fournit pas les éléments demandés dans les délais impartis est réputé avoir renoncé à sa demande. L'instruction du dossier ne pourra commencer qu'à partir de la réception de l'ensemble des pièces demandées.

Il est demandé au promoteur de veiller à transmettre exactement les pièces demandées et lors d'un seul envoi, ce afin d'éviter à l'ANSM de prononcer des avis de non recevabilité répétitifs. Aussi, un seul courrier regroupant l'ensemble des motifs de non recevabilité sera adressé au demandeur pour l'informer de la non recevabilité de son dossier.

Dans le cas où le dossier serait toujours non recevable après réception des pièces transmises, le promoteur sera informé de la non instruction de sa demande. S'il souhaite mettre en place la recherche il devra redéposer la demande d'autorisation de recherche (resoumission).

III.2.4.3 *Evaluation des dossiers par l'ANSM*

III.2.4.3.1 *Objet de l'évaluation*

L'ANSM se prononce sur les MS portant sur des aspects relevant de sa compétence.

III.2.4.3.2 *Délais et durée d'évaluation*

| Articles R. 1123-44, R. 1125-1 et R. 1125-12 du CSP

Le début de l'évaluation d'un dossier de demande d'AMS est défini comme pour le dossier de demande d'autorisation de recherche.

L'ANSM dispose d'un délai égal à **35 jours** pour se prononcer sur la demande à compter de la date de réception d'un dossier complet (J0). Cependant ce délai peut être prolongé.

En effet, si l'ANSM considère que des informations complémentaires sont nécessaires, elle peut prolonger le délai d'évaluation de la MSA :

- d'un délai non fixé par la réglementation et donc laissé à l'appréciation de l'ANSM, s'il s'agit de MSA concernant des investigations cliniques portant sur un DM composé en tout ou partie d'OGM,
- d'un délai d'une durée maximale de **10 jours**, portant le délai d'évaluation à 45 jours au maximum, pour toutes les autres investigations portant sur des DM.

En cas de prolongation du délai d'évaluation de la MSA, le promoteur en est informé au cours de l'instruction de la demande (dans le courrier de recevabilité ou le cas échéant dans le courrier intermédiaire) et un délai lui est fixé pour fournir les éventuelles informations demandées.

III.2.4.4 *Communication entre l'ANSM et le demandeur au cours de l'instruction de la demande d'AMS*

III.2.4.4.1 *Demandes formulées par l'ANSM*

L'ANSM peut :

- requérir auprès du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande d'AMS,

- requérir que des modifications soient apportées, notamment aux éléments versés dans le cadre de la demande d'AMS,
- notifier au demandeur ses objections motivées à la mise en œuvre de la modification substantielle.

L'ANSM fixe alors un délai au demandeur pour lui adresser, selon les cas, les informations complémentaires demandées, son projet modifié ou son argumentaire. Ce délai ne suspend pas celui dont dispose l'ANSM pour se prononcer sur la demande d'AMS.

Il est important de noter qu'en cas de demande d'informations complémentaires de l'ANSM, le délai imparti au demandeur pour fournir ces informations court à compter de la date de réception par le demandeur du courrier de l'ANSM.

III.2.4.4.2 Réponses du demandeur

Les réponses sont déposées les jours ouvrés.

Il n'est pas prévu de calendrier de dépôt des réponses. Celles-ci sont examinées sans délai, dès leur réception.

Si le demandeur ne produit pas les éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM, il est réputé avoir renoncé à sa demande d'AMS.

Si le demandeur estime qu'il ne sera pas en mesure de transmettre les éléments requis dans le délai fixé par l'ANSM, alors il a la faculté de retirer sa demande et de la soumettre à nouveau lorsque ces éléments seront disponibles.

III.2.4.5 Retrait / Resoumission de la demande d'AMS par le demandeur

| Arrêté MS

III.2.4.5.1 Retrait

Au cours de l'évaluation de son dossier de demande d'AMS par l'ANSM, le demandeur a la possibilité de retirer sa demande lorsque, à titre d'exemple :

- il se trouve dans l'impossibilité de produire les éléments demandés dans le délai imparti par l'ANSM ;
- le promoteur décide de ne pas mettre en œuvre la modification de la recherche en France alors que la demande d'AMS est encore en cours d'instruction.

Le demandeur qui souhaite procéder à un retrait de la demande d'AMS en informe au plus vite l'ANSM, par courriel adressé à la boîte e-mail dédiée en précisant brièvement les motifs de ce retrait ainsi que le numéro IDRCB et la référence ANSM de la modification.

NB

Les processus de demande d'AMS auprès de l'ANSM et de demande d'avis auprès du CPP restent indépendants. Aussi le retrait d'une demande d'AMS auprès de l'ANSM n'implique-t-il pas nécessairement le retrait de la demande d'avis éventuellement déposée auprès d'un CPP.

III.2.4.5.2 Resoumission d'une demande préalablement retirée

Suite à un retrait de demande d'AMS, le demandeur peut soumettre à nouveau celle-ci ultérieurement. Il est alors recommandé au demandeur d'identifier qu'il s'agit d'une resoumission dans le courrier de demande d'AMS et de préciser la référence de la demande d'AMS.

III.2.4.6 **Décision de l'ANSM**

III.2.4.6.1 **Autorisation de modification substantielle**

| Articles R.1123-37 et R.1125-12 du CSP

Les modalités de décisions de l'ANSM relatives aux demandes d'AMS dépendent du régime d'autorisation auquel est soumise la recherche, à savoir régime d'autorisation implicite ou d'autorisation expresse.

Ces différentes modalités de décision sont décrites ci-après.

- **Cas des recherches soumises à un régime d'autorisation expresse**

Les MS des recherches soumises à autorisation expresse doivent être autorisées par une décision écrite du Directeur général de l'ANSM.

Pour rappel, les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse sont celles portant sur un DM :

- contenant un produit d'origine humaine ou animale ou dans la fabrication duquel entrent de tels composants ;
- composé en tout ou partie d'OGM.

En cas de demande d'AMS d'une recherche portant sur un DM mentionné ci-dessus, le silence gardé par l'ANSM, au terme du délai d'évaluation qui lui est imparti vaut refus d'autorisation de la MSA soumise.

- **Cas des recherches soumises à un régime d'autorisation implicite**

Pour les recherches soumises à autorisation implicite (autres que celles portant sur un DM) :

- contenant un produit d'origine humaine ou animale ou dans la fabrication duquel entrent de tels composants ;
- composé en tout ou partie d'OGM, le silence gardé par l'ANSM au terme du délai d'évaluation qui lui est imparti vaut autorisation de la MSA soumise

Si l'ANSM estime que la demande de modification ne peut être acceptée, elle en informe le demandeur et lui fixe un délai pour présenter ses observations.

Lorsque l'ANSM requiert des informations complémentaires, et si le demandeur les lui transmet dans le délai qui lui est imparti, la modification est autorisée de manière implicite si l'ANSM n'a pas répondu au demandeur à l'expiration du délai d'évaluation.

Le demandeur peut solliciter auprès de l'ANSM la délivrance d'une attestation précisant la date à laquelle la modification a été autorisée de manière implicite.

III.2.4.6.2 **Refus d'autorisation de modification substantielle et voies de recours**

III.2.4.6.2.1 **Modalités de refus**

- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation : la décision de refus d'autorisation doit faire l'objet d'un courrier motivé de l'ANSM précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche. Ce courrier est adressé au demandeur dans le délai d'évaluation imparti à l'ANSM.

- Pour les recherches soumises à un régime d'autorisation expresse : le refus d'autorisation peut résulter :
 - d'un courrier motivé de l'ANSM précisant les objections à la mise en œuvre de la recherche, adressé au demandeur avant l'expiration du délai d'évaluation imparti ;
 - du silence gardé par l'ANSM à l'issue du délai qui lui est imparti.

III.2.4.6.2.2 Voies de recours

Le demandeur 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.

Les modalités de mise en œuvre de ces recours (gracieux et contentieux), ainsi que leur articulation, l'un par rapport à l'autre, sont décrites ci-après.

III.2.4.6.2.3 Recours gracieux

En cas de refus d'autorisation de la recherche, le demandeur peut exercer un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM. L'introduction du recours gracieux, dans le délai imparti pour l'introduction d'un recours contentieux (à savoir 2 mois suivant la notification de la décision de refus, portés à 4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), interrompt le délai de recours contentieux.

Aussi, un recours gracieux auprès du Directeur général de l'ANSM formé après l'expiration du délai de recours contentieux ne permet pas au promoteur de former un recours contentieux recevable contre ladite décision.

Le silence de l'ANSM pendant 2 mois à compter de la réception du recours gracieux vaut rejet de ce recours.

III.2.4.6.2.4 Recours contentieux (ou juridictionnel)

Si le demandeur souhaite contester le refus de la demande d'autorisation, un recours contentieux peut être engagé devant le juge administratif dans un délai de 2 mois à compter de la date de notification de la décision au demandeur (4 mois si le promoteur est établi à l'étranger), ou à compter de la date de notification de la décision provoquée par le recours gracieux, le cas échéant.

III.2.5 Cas particuliers

III.2.5.1 Modifications substantielles faisant suite à des mesures urgentes de sécurité

| Article L. 1123-10 et R. 1123-62 du CSP

Lorsqu'un effet indésirable grave et inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le DM faisant l'objet de la recherche est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur mettent en place des mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat.

Ces mesures urgentes de sécurité (MUS) peuvent conduire le promoteur à envisager des modifications substantielles de la recherche comme par exemple l'arrêt temporaire de la recherche ou la prise de mesures de surveillance supplémentaires.

Dans ce cas, le promoteur dispose d'un délai de 15 jours suivant l'introduction des mesures urgentes de sécurité pour soumettre une demande d'AMS auprès de l'ANSM ainsi qu'une demande d'avis complémentaire auprès du CPP concerné.

Il est demandé d'indiquer dans l'objet de l'e-mail transmettant à l'ANSM cette demande de MSA particulière les informations suivantes : N°IDRCB / MSA suite MUS

III.2.5.2 Arrêt temporaire / reprise de la recherche

Articles L. 1123-10, 2^{ème} alinéa et R. 1123-62 du CSP
Arrêté MS

III.2.5.2.1 Définition de l'arrêt temporaire de la recherche

L'arrêt temporaire de la recherche est un arrêt de la recherche à l'initiative du promoteur, non prévu par le protocole de la recherche autorisée, mais avec intention pour le promoteur de reprendre la recherche ultérieurement.

NB | L'arrêt temporaire de la recherche consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cette recherche ;
- et/ou l'arrêt de l'utilisation du DM faisant l'objet de la recherche pour tout ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche.

II.2.5.2.2 Modalités d'arrêt temporaire de la recherche

En dehors d'un contexte d'urgence (MUS par exemple), le promoteur peut avoir l'intention d'arrêter temporairement la recherche.

Dans ce cas, le promoteur doit soumettre au préalable une demande de MS pour autorisation à l'ANSM et l'avis au CPP, qui évaluent si les conditions dans lesquelles cet arrêt est prévu sont acceptables pour la sécurité des sujets (surveillance et information des participants, modalités d'arrêt de l'utilisation du DM par exemple).

Les raisons et l'objet de l'arrêt temporaire doivent être expliqués de façon précise dans le dossier de demande d'AMS soumis.

L'arrêt temporaire de la recherche ne sera effectif qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable du CPP sur la demande de MS soumise.

Pour rappel, si la décision d'arrêter temporairement la recherche fait suite à la mise en place de MUS, le promoteur dispose d'un délai de 15 jours suivant leur mise en place pour soumettre une demande d'AMS auprès de l'ANSM, ainsi qu'une demande d'avis complémentaire auprès du CPP concerné.

III.2.5.2.3 Reprise de la recherche

Si le promoteur souhaite reprendre la recherche qu'il a interrompue, il doit au préalable en obtenir l'autorisation auprès de l'ANSM et l'avis favorable du CPP.

A cet effet, le promoteur soumet à l'ANSM et au CPP concerné un dossier de demande d'AMS. Il lui appartient de prouver que la recherche peut reprendre sans risque supplémentaire.

NB | Si le promoteur décide de ne pas reprendre la recherche temporairement arrêtée, il doit en informer l'ANSM dans les 15 jours calendaires suivant sa décision, dans le cadre d'une déclaration de fin de la recherche (cf. chapitre 4 de cet avis aux promoteurs).

III.3 Modifications autres que les modifications substantielles

III.3.1 Modifications non substantielles

Article R. 1123-42 du CSP
Arrêté MS

Les modifications non substantielles (MNS) sont celles apportées à la recherche à l'initiative du promoteur et qui n'ont pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit.

Conformément à la réglementation, le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP des MNS apportées aux éléments du dossier qui leur a été initialement soumis.

L'ANSM est informée des MNS à l'occasion d'une demande de MSA de la façon suivante : le promoteur indique dans le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à la recherche (tableau mentionné au paragraphe 2.1.2.2.2. de cet avis aux promoteurs), les dates de modification et le contenu synthétique des MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM.

NB | En l'absence de MSA, Il est proposé au promoteur de transmettre le tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à la recherches une fois par an à l'ANSM.

Des exemples de MNS pour l'ANSM sont fournis dans l'Annexe 4 de cet avis aux promoteurs. Cette liste d'exemples, non exhaustive, a été établie en prenant notamment en compte l'expérience pratique de l'ANSM pour l'instruction des demandes de modifications substantielles. Il est rappelé que les MNS doivent être documentées. En effet, en cas d'inspection, elles doivent être tenues à la disposition de l'ANSM, à sa demande, auprès du promoteur et/ou sur les lieux de recherche (pour les modifications qui les concernent).

III.3.2 Modifications introduites à la demande de l'ANSM

III.3.2.1 Pendant l'évaluation de la demande d'autorisation de recherche ou de MSA par l'ANSM

Les modifications apportées par le promoteur au projet de recherche suite aux demandes formulées par l'ANSM ou par le CPP ne doivent pas être considérées comme des MS au sens de l'article L. 1123-9 du CSP.

- Si, dans le cadre de l'évaluation du dossier de demande d'autorisation de recherche ou d'AMS, l'ANSM demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de la recherche ou à la BI

- ou si, dans le cadre de l'évaluation du dossier de demande d'avis sur une investigation clinique, le CPP demande au promoteur d'apporter des modifications au protocole de la recherche,

il appartiendra au promoteur d'intégrer ces modifications dans la version finale du protocole ou de la BI après obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable du CPP.

III.3.2.2 Modifications après délivrance de l'autorisation de recherche

III.3.2.2.1 Modifications par l'ANSM des modalités de réalisation de la recherche - Suspension - Interdiction de la recherche par l'ANSM

Articles L. 1123-11 et R. 1123-64 du CSP

L'ANSM peut demander que :

- des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche (protocole par exemple),
- ainsi que procéder à la suspension ou à l'interdiction de l'investigation clinique en question

dans les cas suivants :

- en cas de risque pour la santé publique,
- ou en cas d'absence de réponse du promoteur,
- ou si l'ANSM estime que les conditions dans lesquelles la recherche est mise en œuvre ne correspondent plus aux conditions indiquées dans la demande d'autorisation de recherche ou ne respectent pas les dispositions encadrant les recherches.

Avant de prendre une décision de suspension/interdiction/modification de la recherche, et sauf en cas de risque imminent, l'ANSM demande au promoteur ses observations. Le promoteur dispose alors d'un délai d'une semaine pour adresser ses observations à l'ANSM, à compter soit de la réception de la demande de modification, soit de la décision de suspension ou interdiction.

NB

Si le promoteur décide de mettre définitivement fin à une investigation clinique suite à une décision de suspension de l'ANSM, les règles de déclaration de fin de la recherche s'appliquent

L'ANSM informe immédiatement le CPP concerné.

III.3.2.2.2 Mise en demeure en cas de non-conformité à la réglementation applicable aux investigations cliniques

Articles R. 1123-63 à R. 1123-67 du CSP

Lorsque l'ANSM a des raisons objectives de considérer que le promoteur ou l'investigateur ou tout autre intervenant dans la recherche ne répond plus aux obligations qui lui incombent, elle l'en informe immédiatement et lui expose le plan d'action avec les mesures correctives qu'il doit prendre.

Une copie de la mise en demeure est transmise immédiatement par le promoteur au CPP concerné.

Le plan d'action établi par l'ANSM doit comporter un calendrier de mise en œuvre et une date à laquelle le promoteur doit lui rendre compte des progrès et de l'achèvement de sa mise en œuvre.

Le promoteur doit garantir que le plan d'action ainsi défini par l'ANSM est mis en œuvre immédiatement et lui rendre compte de l'état d'avancement de sa mise en œuvre conformément au calendrier établi.

IV. FIN DE LA RECHERCHE

Article L. 1123-11 et R. 1123-66 du CSP

La fin de la recherche est déclarée à l'ANSM, selon les modalités détaillées ci-après, par :

- le promoteur,
- ou le représentant légal du promoteur,
- ou la personne ou organisme chargé par le promoteur ou son représentant légal pour soumettre la demande d'autorisation de recherche.

Ce chapitre ne traite que des fins de recherches définitives et non des interruptions temporaires dont la déclaration à l'ANSM est assujettie à des modalités définies dans le chapitre 3 de cet avis aux promoteurs.

Définition de la fin de la recherche

En général, la fin de la recherche correspond à la date de la dernière visite de la dernière personne qui s'y prête.

Toute autre définition de la fin de la recherche attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de la recherche.

En cours de la recherche, toute modification de cette définition doit faire l'objet d'une demande d'AMS, selon les modalités précisées dans le chapitre 2 de cet avis aux promoteurs.

Quand déclarer la fin de la recherche ?

Le promoteur déclare à l'ANSM la fin de la recherche dans deux types de situations :

- lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu),
- lorsque la recherche est arrêtée de façon prématurée (arrêt anticipé).

Le promoteur déclare la fin de la recherche :

- lorsque la recherche est terminée en France,
- ainsi que, si la recherche est multinationale, lorsqu'elle est terminée dans l'ensemble des pays où elle est menée, qu'il s'agisse de pays situés au sein ou en dehors de l'UE.

Ainsi, pour une même recherche menée dans plusieurs pays, le promoteur peut donc être amené à adresser à l'ANSM deux déclarations de fin de recherche, si la recherche ne prend pas fin simultanément en France et dans tous les autres pays concernés.

5.2.1. Fin de la recherche à son terme prévu

Le promoteur établit une déclaration de fin de la recherche dans un délai de **90 jours** suivant la fin de la recherche

- en France,
- et le cas échéant dans l'ensemble des pays où elle est menée.

5.2.2. Fin anticipée de la recherche

Si la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée en France pour des motifs de sécurité, le promoteur déclare cet arrêt dans un délai de **15 jours** et indique les raisons qui le motivent.

A titre d'exemples sont considérées comme des arrêts anticipés de la recherche les situations suivantes :

- recherche non débutée malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP pour des raisons de sécurité ;
- absence de reprise de la recherche :
 - après son interruption temporaire pour des raisons de sécurité ;
 - après sa suspension par l'ANSM.

NB

Si l'investigation clinique se termine plus tôt que prévu pour des raisons autres que des raisons de sécurité (par exemple, arrêt du recrutement de nouveaux participants car le nombre de participants à inclure dans la recherche est atteint), cette fin de la recherche ne doit pas être notifiée selon la procédure prévue pour un «arrêt anticipé» mais doit faire l'objet d'une déclaration de fin de la recherche dans un délai de 90 jours.

Comment déclarer la fin de la recherche ?

5.3.1. Contenu du dossier de déclaration de fin de la recherche

Le promoteur doit compléter le formulaire de déclaration de fin de la recherche disponible sur le site internet de l'ANSM dédiée aux investigations cliniques de DMDIV.

5.3.2. Modalités de soumission du dossier de déclaration de fin de la recherche.

Le dossier doit être transmis à l'ANSM selon les modalités décrites à l'Annexe 3.

NB

Cas particulier : arrêt d'une recherche débutée dans un pays autre que la France et dont la demande d'autorisation de recherche est en cours d'instruction auprès de l'ANSM

Une recherche internationale peut avoir débuté dans un autre Etat membre de l'UE que la France ou dans un pays tiers alors que la demande d'autorisation de cette recherche est en cours d'instruction auprès de l'ANSM.

Si, quelle qu'en soit la raison, la recherche menée dans cet autre pays est arrêtée prématurément, son promoteur est invité à :

- ne pas adresser de déclaration de fin de la recherche,
- mais, s'il ne souhaite pas mener la recherche en France, préciser à l'ANSM qu'il retire sa demande d'autorisation de recherche conformément aux modalités de retrait d'une telle demande détaillées au § 1.3.3.3. de cet avis aux promoteurs.

V. RESULTATS DE LA RECHERCHE

| Article R. 1123-67 du CSP

Le promoteur doit établir à l'issue de la recherche un rapport final de la recherche ainsi qu'un résumé de ce rapport final.

Rapport final

Le promoteur doit établir un rapport final dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays où la recherche a été menée (fin prévue ou anticipée).

Le rapport final ne doit pas être adressé de façon systématique à l'ANSM mais il est tenu à sa disposition en cas de demande de sa part.

Résumé du rapport final

Le promoteur doit transmettre à l'ANSM et au CPP concerné les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

Les informations figurant dans le résumé du rapport final sont celles qui concernent l'ensemble de la recherche, et non uniquement celles se rapportant à la France.

Le résumé du rapport final est adressé à l'ANSM par e-mail à l'adresse EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

VI. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1	Références législatives et réglementaires nationales et européennes
Annexe 2 :	Definitions
Annexe 3	Modalités d'envoi à l'ANSM des dossiers de recherche portant sur des DM
Annexe 4	Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM
Annexe 5	Exemples de tableau comparatif mettant en évidence les modifications substantielles et non substantielles apportées aux documents précédemment versés

Dans le présent avis aux promoteurs, les articles auxquels il est fait référence sont ceux du code de la santé publique, et les textes législatifs et réglementaires sont cités par leur titre abrégé (cf. ci-dessous) s'il existe.

Réglementation française - Références législatives et réglementaires		
Titre abrégé (le cas échéant)	Titre complet	Publication au JORF, le cas échéant
Loi RIPH	Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine	6 mars 2012
	Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine	17 juin 2016
Décret RIPH	Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.	17 novembre 2016
	Décret n°2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.	10 mai 2017
	Arrêté du 3 mai 2017 modifiant celui du 2 décembre 2016 fixant la liste des recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	6 mai 2017
Décision Autorisation de recherche	Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	
Arrêté Avis CPP	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	9 décembre 2016
Arrêté MS	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° ou au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro auprès de l'ANSM et du Comité de protection des personnes	7 décembre 2016
Décision Effets indésirables et faits nouveaux	Décision du 3 mars 2017 fixant la forme, le contenu et les modalités de déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	

Réglementation européenne		
Titre abrégé	Titre complet	Publication au JOUE
Directive DM	Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, telle que modifiée	L169 du 12 juillet 1993
Directive DMIA	Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, telle que modifiée	L189 du 20 juillet 1990
Règlement sur les DM	Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE	5 mai 2017

1. RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

- **Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)**

| Article L. 1121-1 du CSP

Les recherches impliquant la personne humaine sont définies comme « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

| Article R. 1121-1 du CSP

Sont des recherches impliquant la personne humaine, les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

1° Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;

2° L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

- **RIPH portant sur un dispositif médical**

| Article R. 1121-1 du CSP

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un DM sont entendues comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

- **RIPH non interventionnelle**

| Articles L. 1121-1 et R. 1121-2 du CSP

Ce sont les recherches au cours desquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. Ce sont des recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante.

- **RIPH non interventionnelle portant sur un DM**

| Article R. 1121-2 du CSP

Toute recherche dans le cadre de laquelle les DM sont utilisés de manière habituelle sans procédure inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance et qui se conforment à l'utilisation prévue dans le cadre du marquage CE telle que mentionnée notamment lorsqu'elle existe dans la notice d'instruction pour les DM ou à défaut sur l'étiquetage.

2. LE PROMOTEUR

| Articles L. 1121-1 et L. 1121-161 du CSP

- **Définition générale**

Le promoteur est la personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes.

Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne.

- **Recherche à finalité« non commerciale»**

On entend par recherche impliquant la personne humaine à finalité « non commerciale » toute recherche dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives, qui poursuit un objectif de santé publique et dont le promoteur ou les investigateurs sont indépendants à l'égard des entreprises qui fabriquent ou commercialisent les produits faisant l'objet de la recherche

3. LE REPRESENTANT LEGAL DU PROMOTEUR

| Article L. 1121-1 du CSP

Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne.

- Si le promoteur est établi en dehors de l'Union européenne, il doit désigner un représentant légal établi dans l'Union européenne et doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises pour ce qui concerne l'investigation clinique réalisée sur le territoire français.

Le représentant légal assume alors les responsabilités du promoteur.

Tout comme le promoteur, le représentant légal peut être une personne physique ou morale.

Il peut lui-même déléguer certaines fonctions liées à la recherche, telles que par exemple la transmission du dossier de demande d'autorisation de recherche, à une autre personne ou à un autre organisme qu'il aura désigné, tout en conservant les responsabilités y afférant (ex : société prestataire).

Si un promoteur, établi en dehors du territoire de l'Union européenne, est amené à conduire plusieurs recherches sur le territoire de l'Union européenne, ce promoteur, s'il le souhaite, peut désigner un représentant légal différent pour chacune des investigations cliniques dont il assume la promotion.

- Si le promoteur est établi en dehors de la France mais au sein de l'Union européenne, il doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises pour ce qui concerne l'investigation clinique réalisée sur le territoire français. Il ne peut pas désigner de représentant légal mais peut toutefois déléguer certaines de ses fonctions à une autre personne ou à un autre organisme (ex : société prestataire).

4. LE DEMANDEUR

On entend ici par demandeur la personne ou l'organisme qui est notamment chargé du dépôt de la demande d'autorisation de recherche auprès de l'ANSM.

Il peut s'agir :

- du promoteur,
- ou du représentant légal du promoteur,
- ou de la personne ou organisme délégué par le promoteur ou par son représentant légal pour soumettre la demande (ex : société prestataire).

Les dossiers sont envoyés par voie électronique à l'ANSM.

1.1. Envoi par courriel

Adresse d'envoi

Quel que soit le type de dossier (demande d'autorisation, début de la recherche, modifications de la recherche, fin de la recherche, vigilance de la recherche), une seule adresse électronique doit être utilisée :

EC.DM-COS@ansm.sante.fr.

Envoi via Eudralink

Il est possible d'utiliser le système de messagerie sécurisée Eudralink proposé par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Pour accéder à Eudralink, l'utilisateur doit, au préalable, faire une demande d'ouverture d'un compte Eudralink auprès du service concerné de l'EMA.

- | | |
|----|---|
| NB | <p>En cas d'utilisation du mode d'envoi sécurisé des e-mails Eudralink, il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none">o de fixer une date d'expiration du message de 90 jours et de ne pas sélectionner un envoi avec mot de passeo d'attacher un dossier compressé comprenant l'ensemble des documents (dossier zip ou dossier 7z) sans mot de passe. |
|----|---|

- ① Lors de la soumission électronique du dossier ou de tout autre document, il est important de veiller à ce que ceux-ci soient exploitables par l'ANSM (l'ANSM doit être en mesure d'ouvrir les fichiers joints).
A défaut, ces dossiers et documents seront considérés non recevables.
- ② Les documents versés électroniquement doivent être au format Word ou PDF (PDF 1.4).
- ③ Utiliser uniquement le format PDF (format « texte ») qui permet à l'ANSM de réaliser des opérations de « copier / coller » et non le format « image ».
- ④ Chaque pièce du dossier de demande d'autorisation de recherche ou AMS doit faire l'objet d'un fichier distinct.
Aussi, un dossier de demande d'autorisation de recherche ou AMS ne doit-il pas être constitué d'un

Objet des courriels

DM N°IDRCB, type de dossier

Exemple : DM 2016-A23110-34 Début de la recherche

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	Ce type de modification doit être soumis pour avis au CPP concerné.
② Modification des modalités de recrutement des personnes participant à la recherche	MSI	

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	Utilisation d'un nouveau mode de mesure pour le critère d'évaluation principal	MSA	
⑤	Modification du design de la recherche ex. ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo, nature de la recherche initialement exploratoire devenant confirmatoire ; 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 réponders

4.3 Sélection des participants à la recherche

①	Modification des critères d'inclusion/ de non inclusion (y compris de l'âge des participants) susceptibles d'avoir un impact significatif sur la sécurité du sujet ou la valeur scientifique des données cliniques	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 du nombre de visites de surveillance	MSA	Ex. : ajout/suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
---	---	-----	--

②	Modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale susceptible d'avoir des incidences significatives sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MSA	
---	---	-----	--

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 qui peuvent affecter, par exemple, l'évaluation de la sécurité ou l'indépendance et l'impartialité du comité.	MSA	

4.7 Modification de la brochure investigateur

	Modifications apportées aux données cliniques versées dans la brochure investigateur ayant un impact :		
①	- 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	

Deux exemples de tableaux comparatifs mettant en évidence les modifications substantielles apportées, le cas échéant, aux documents précédemment versés à l'ANSM ainsi que leur justification, sont donnés ci-après.

Dans tous les cas, il est vivement conseillé de faire figurer, en sus des tableaux présentés, un résumé des principales modifications apportées.

Exemple 1 : présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont peu nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

N° et date de la version précédente : [à compléter]

N° et date de la nouvelle version : [à compléter]

Texte initial ^[1]	Texte modifié ou ajouté ^[2]	Justification de la modification substantielle
Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 ans lors de la visite de screening	Chapitre/section concerné(e) : 5.2.1 Critères d'inclusion (Critère d'inclusion N°2) Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 inférieur à 75 ans lors de la visite de screening (Ajout du critère d'inclusion N°8) HgbA_{1c} >9	[à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] ^[3]

Exemple 2 : présentation recommandée lorsque les modifications substantielles sont nombreuses

Document concerné : [Nom du document]

N° et date de la version précédente : [à compléter]

N° et date de la nouvelle version : [à compléter]

Section concernée : Critères d'inclusion

Le texte suivant ^[1] :

Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 ans lors de la visite de screening

Est remplacé par ^[2] :

Sujets masculins ou féminins d'âge compris entre 18 et 70 **inférieur à 75** ans lors de la visite de screening

Justification de la modification substantielle : [à compléter ici, si cette justification n'apparaît pas ailleurs] ^[3]

[1] Noter ici le libellé initial.

Noter ici le texte modifié :

[2] - en rayant les textes supprimés (le cas échéant),

- en notant le texte ajouté, le cas échéant, en **italique gras** de façon préférentielle, ou en le surlignant (dans ce cas, éviter la couleur jaune).

[3] Si la justification des modifications substantielles est déjà apportée ailleurs dans les pièces versées, préciser ici à quel endroit cette justification a été versée.