

Modifications substantielles et non substantielles pour les CPP

Le présent document a été travaillé par un groupe de travail, initié sous l'égide de la deuxième mandature de la CNRIPH, et coordonné par la DGS. Ce groupe de travail est composé des représentants de l'ensemble des acteurs impliqués dans les recherches impliquant la personne humaine.

Préambule :

Il relève de la responsabilité du promoteur, au vu des éléments dont lui seul dispose, de qualifier une modification de substantielle ou non. Le promoteur doit également évaluer si la combinaison de plusieurs modifications substantielles (MS) conduit à des changements de la recherche clinique dans des proportions telles qu'il doit être considéré comme une recherche clinique complètement nouvelle qui serait donc soumise à une nouvelle procédure d'autorisation. Lorsque le CPP procédera à l'évaluation les documents soumis, il lui est possible de demander une éventuelle requalification du projet de recherche voire la soumission d'un nouveau dossier.

Le document, destiné aux Comités de protection des personnes (CPP) et aux promoteurs, a pour objectif de rappeler la réglementation, de présenter une liste d'exemples de modifications considérées en règle générale par les CPP comme substantielles ou comme non substantielles et d'émettre certaines recommandations.

La liste d'exemples, non exhaustive, a été établie à partir des réglementations européennes et nationales et en tenant compte des guides et avis, notamment l'avis aux promoteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et de l'expérience pratique des CPP en matière de modifications apportées à des recherches cliniques.

Index des abréviations :

- MS : Modification substantielle
- MSA : Modification Substantielle pour Autorisation
- MSI : Modification Substantielle pour Information
- MNS : Modification non substantielle
- MNSI : Modification non substantielle pour information
- NA : Non analysé par le CPP ou l'ANSM
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- CPP : Comités de protection des personnes
- CSP : Code de la santé publique
- CTIS : Clinical Trials Information System
- DM : Dispositif médical
- EC : Essai clinique
- EIG : Evènement indésirable grave
- IC : Investigation clinique
- MUS : Mesures urgentes de sécurité
- NOT : Notification
- RDM : Règlement européen relatif aux dispositifs médicaux
- REC : Règlement européen relatif aux essais de médicaments à usage humain
- SI RIPH2G : Système d'information des recherches impliquant la personne humaine 2^{ème} génération

1. Définitions et rappel de la réglementation

1.1. Textes applicables aux RIPH 1, 2, 3 (hors champs règlements européens DM, DMDIV, REM)

1.1.1. Rappel des textes pertinents

Les modifications substantielles sont définies aux articles L1123-9 et R1123-42 du CSP.

Article L1123-9 : « Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du comité et, dans le cas de recherches mentionnées au 1° de l'article L1121-1, une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli si cela est nécessaire.

Lorsque la demande de modification substantielle engendre un doute sérieux sur la qualification d'une recherche au regard des trois catégories de recherches impliquant la personne humaine définies à l'article L1121-1, le comité de protection des personnes concerné saisit l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [...] ».

Article R1123-42 : « Les modifications substantielles mentionnées à l'article L.1123-9 sont celles qui interviennent après l'autorisation de la recherche par l'autorité compétente et l'avis favorable du comité de protection des personnes et ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

L'autorité compétente et le comité de protection des personnes ayant rendu un avis sur le projet de recherche initial se prononcent sur les modifications substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis.

Le promoteur informe le comité de protection des personnes et, le cas échéant, l'autorité compétente des modifications non substantielles apportées par rapport aux éléments du dossier qui leur ont été initialement soumis. [...] »

1.1.2. Autorités à notifier

Selon l'article R1123-42, l'ANSM et le CPP se prononcent sur les aspects de la recherche qui sont nouveaux et dans le cadre de leurs champs de compétence respectifs. Ainsi les MS peuvent porter sur des données évaluées par le CPP seul, l'ANSM seule ou le CPP et l'ANSM.

Nature de la MS	Procédure CPP	Procédure ANSM	Texte référence Modalité
MS dans le champ de compétence de l'ANSM et du CPP	MSA	MSA	Article R.1123-42
MS dans le champ de compétence du CPP uniquement	MSA	MSI	Article R. 1123-42
MS dans le champ de compétence de l'ANSM uniquement	MSI	MSA	Article R. 1123-42
MNS dans le champ de compétence de l'ANSM et du CPP	MNSI	MNSI	Article R1123-42 Immédiat ou différé
MNS dans le champ de compétence du CPP uniquement	MNSI	MNSI	Article R1123-42 Immédiat ou différé
MNS dans le champ de compétence de l'ANSM uniquement	MNSI	MNSI	Article R1123-42 Immédiat ou différé

1.2. Essais cliniques de médicaments

1.2.1. Essais interventionnels de médicaments conduits sous la directive 2001/20/CE (applicable jusqu'au 31 janvier 2025 uniquement):

1.2.1.1. Rappel des textes pertinents

Les dispositions applicables aux RIPH 1 rappelées ci-dessus s'appliquent, cependant les précisions des guides européens suivants sont à prendre en compte :

1. Communication de la Commission — Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique («CT-1») (2010/C 82/01)
2. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use February 2006 (Guideline "CT2")
3. Communication de la Commission — Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain («CT-3») (2011/C 172/01)

1.2.1.2. Autorités à notifier (§ 3.5. du guide CT1, § 5 du guide CT2)

Synthèse

Nature de la MS	Procédure CPP	Procédure ANSM	Texte référence
MS dans le champ de compétence de l'ANSM et du CPP	MSA	MSA	Guide CT1, § 3.5, point 125 et point 129
MS dans le champ de compétence CPP uniquement	MSA	Pas d'information nécessaire	guide CT1, § 3.5. point 127
MS dans le champ de compétence de l'ANSM uniquement	MSI	MSA	guide CT2 § 5.1.
MNS dans le champ de compétence de l'ANSM et du CPP	MNSI	MNSI	Guide CT1, § 3.5, point 132
MNS dans le champ de compétence CPP uniquement	MNSI	MNSI	Guide CT1, § 3.5, point 132
MNS dans le champ de compétence CPP uniquement	MNSI	MNSI	Guide CT1, § 3.5, point 132

1.2.1.3. Rapport annuel de sécurité

Le rapport annuel de sécurité prévu à l'article 17, paragraphe 2, de la directive 2001/20/CE n'est pas en soi une modification et il n'est donc pas nécessaire de le notifier comme modification substantielle à l'autorité nationale compétente de l'État membre concerné. Cependant, le promoteur doit vérifier si les données présentées dans le rapport annuel de sécurité nécessitent de modifier les documents présentés avec la demande d'autorisation d'essai clinique. Si cette modification est substantielle, les règles de notification des modifications substantielles s'appliquent à ces changements. (Guide CT1, § 110)

1.2.2. Essais interventionnels de médicaments conduits sous le régime du règlement UE N° 536/2014

1.2.2.1. Rappel des textes pertinents

Le règlement européen (RE) relatif au médicament définit une modification substantielle comme le changement de tout aspect de l'essai clinique réalisé après la notification de la décision (d'autorisation) relative à la demande d'essai clinique initiale, à l'extension de l'essai autorisé à un autre Etat membre, à une MS portant sur un aspect relevant de la partie I ou de la partie II ou à la fois des parties I et II du rapport d'évaluation et qui a un impact significatif sur la sécurité ou les droits des personnes ou la fiabilité et robustesse des données issues de l'essai clinique.

1.2.2.2. Autorités à notifier

Lors de la soumission d'une demande d'autorisation de modification substantielle (MSA) sur le CTIS, le **promoteur doit indiquer si la ou les modifications soumises portent** sur des aspects relevant :

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

de l'essai clinique et soumettre les documents nécessaires correspondant.

Deux types de modifications sont à considérer :

- . les MS,
- . les modifications non substantielles (MNS).

Nature de la MS	Procédure CPP	Procédure ANSM	Modalité Texte référence
MS Partie I	Validation + envoi commentaires partie I à l'ANSM	Evaluation partie I	Articles 18, 19 du RE
MS Partie II	Validation+ évaluation partie II	NA	Article 20 du RE
MS partie I et partie II	Validation + envoi des commentaires partie I + évaluation de la partie II	Evaluation de la partie I	Articles 21, 22, 23

1.3. Dispositifs médicaux

1.3.1. Rappel des sources réglementaires et documentaires relatives aux investigations cliniques (IC) de dispositifs médicaux :

- Article 75 du règlement (UE) 2017/745,
- Annexe II du document élaboré par le Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG) intitulé « guide MDCG 2021-6 – Regulation (EU) 2017/745 – Questions & Answers regarding clinical investigation » :
- https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
- Avis au promoteur ANSM Partie III Modifications substantielles et autres modifications.

Les MS sont définies par l'article 75.1 du RDM comme « *des modifications susceptibles d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité, la santé ou les droits des participants, ou sur la robustesse ou la fiabilité des données cliniques issues de l'investigation* » et qui sont introduites par le promoteur.

Les MS peuvent ainsi porter sur des aspects de l'IC sur lesquels se prononce(nt) :

- Uniquement l'ANSM (par exemple, modifications relatives au DM étudié, à la méthodologie de l'IC),

V. 15/03/2024

- Ou uniquement le Comité de protection des personnes (CPP) (par exemple, ajout d'investigateurs, modifications concernant la note d'information des personnes se prêtant à l'IC 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 pour les MS portant sur les investigations cliniques :

- Les MS sur lesquelles l'ANSM doit se prononcer et qui sont donc transmises à l'ANSM pour autorisation et pour information au CPP
- Celles portant sur les éléments sur lesquels se prononcent uniquement le CPP et qui sont donc transmises à l'ANSM pour information
- Celles portant sur des éléments sur lesquels se prononcent l'ANSM et les CPP et qui sont soumises au CPP et à l'ANSM

Ainsi, ne doivent pas être considérées comme des MS, toutes modifications du protocole faisant suite à des demandes formulées par l'ANSM et/ou le CPP. De la même manière, si, dans le cadre de l'examen éthique du dossier de demande d'avis sur une IC, le CPP demande au promoteur d'apporter des modifications, l'ANSM est informée de ces modifications.

Le promoteur doit alors intégrer ces modifications dans la version finale des documents concernés, sans avoir à soumettre une demande de MS.

2. Exemples de modifications

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

NATURE	TYPE (Pour le CPP)	COMMENTAIRES
1.1 Identification de la recherche clinique		
Modification des identifiants de la recherche clinique visés à la rubrique A du formulaire de demande	MNS	Par ex : changement du numéro de code du protocole attribué par le promoteur
1.2 Identification du promoteur / de son représentant légal		
Changement de promoteur	MSA	En revanche le changement du nom du promoteur (hors rachat ou fusion) est une MNS dont il convient toutefois d'informer le participant à la recherche.
Changement de représentant légal du promoteur	MSA	
Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal	MNSI	Le promoteur doit informer le CPP (et les participants si pertinent) de ce changement dès que possible, sans attendre la MSA suivante.
Changement dans l'organisation interne du promoteur	NA	Par ex : changement de l'associé de recherche clinique en charge du contrôle des données au niveau du centre investigateur. (c'est une MNS pour l'ANSM)
1.3 Identification du demandeur		
Changement de demandeur (raison sociale)	MSA	MNS pour ANSM avec info du changement dès que possible
Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNSI	Le promoteur doit informer le CPP de ce changement dès que possible, sans attendre la MSA suivante.
1.4 Identification du médicament expérimental (ME)/ dispositif médical faisant l'objet de la recherche		
Modification du nom / du nom de code du DM ou du ME/de la DCI du ME	MSA	
1.5 Lieux de recherches / Investigateurs		
Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MSA	En cas d'absence temporaire, une MSA lors du changement indiquant les dates de remplacement mais pas de nouvelle MSA lors du retour de l'investigateur principal. C'est une MSI pour l'ANSM
Ajout ou modification d'un lieu de recherche	MSA	C'est une MSI pour l'ANSM
Suppression d'un lieu de recherche	MNS	C'est une MSI pour l'ANSM
Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la France	NA	C'est une MNS pour l'ANSM
Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la France	NA	C'est une MNS pour l'ANSM
Changement des attachés de recherche clinique surveillant la recherche clinique pour l'investigateur	NA	
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		
Changement (ajout, modification, suppression) de plateau technique	MNS	
1.7 Importateur		

Modification / ajout d'un importateur responsable ou non de la libération du produit fini en Europe	MNS	
1.8 Etiquetage du médicament expérimental		
Modification du site en charge uniquement de l'étiquetage ou modification du contenu de l'étiquetage	NA	
1.9 Personnes se prêtant à la recherche clinique		
Modification (augmentation ou diminution) du nombre total de personnes qu'il est prévu d'inclure ou du nombre de personnes qu'il est prévu d'inclure en France	MSA	
Modification des modalités de recrutement des personnes participant à la recherche	MSA	C'est une MSI pour l'ANSM
Modification des compensations versées aux personnes participant à la recherche	MSA	
1.10 Durée de la recherche clinique		
Modification de la durée de l'étude avec modification de la durée de participation à la recherche pour la personne qui s'y prête	MSA	
Modification de la durée de l'étude sans modification de la durée de participation à la recherche pour la personne qui s'y prête, ni modification du nombre de personnes qu'il est prévu d'inclure	MSA	Par ex : allongement isolé de la période de recrutement. C'est une MNS pour l'ANSM
Allongement de la durée pendant laquelle les participants peuvent bénéficier du traitement lorsque le protocole initial prévoit cette possibilité	MNS	Attention, si l'allongement se fait dans le cadre de la recherche: l'assurance doit aussi être prolongée. En revanche, si l'allongement se fait dans le cadre d'un accès dérogatoire, les patients devront être informés du cadre dans lequel le traitement expérimental peut être poursuivi.
1.11 Autres modifications		
Changement de la compagnie d'assurance	MSA	
Changement des normes de laboratoires d'analyse	NA	C'est une MNS pour l'ANSM
Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de la recherche	NA	Par ex : CRF sauf pour les RIPH III, pour lesquelles le CRF est soumis au CPP et dont la modification doit donc faire l'objet d'une MSA. C'est une MNS pour l'ANSM
Ajout d'un nouveau pays participant à la recherche clinique	MNS	
Modifications visant à clarifier les documents de la recherche ou à corriger des erreurs typographiques	MNS	
Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	

2.2. Modifications relatives au produit expérimental**Médicament & Dispositif Médical**

NATURE	TYPE (Pour le CPP)	COMMENTAIRES
Modification relative à la fabrication du produit fini, du placebo ou du comparateur	NA	Par ex : changement du fabricant, de la formulation, de la qualité de la substance active, modification du procédé de fabrication, de la taille de lot, de méthode(s) analytique(s), du conditionnement primaire ou secondaire, du site de conditionnement primaire pour le produit fini, du procédé de stérilisation, de la date limite d'utilisation, etc. dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients. C'est une MSA pour l'ANSM
La composition, la conception et/ou la fabrication du produit, ainsi que le dispositif de dispensation du ME sont indiqués dans la brochure investigateur, toute modification sera donc soumise au CPP dans les plus brefs délais pour information.	MNSI	
Modification des données présentées dans le dossier de sécurité virale	NA	C'est une MSA pour l'ANSM
Suspension ou retrait du marquage CE du dispositif médical sous investigation	MSA	guide MDCG 2021-6

2.3. Modifications relatives à la partie clinique du dossier

NATURE	TYPE (Pour le CPP)	COMMENTAIRES
4.1 Informations générales concernant le protocole		
Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
Mise à jour des coordonnées du responsable scientifique ou médical dans le protocole	MNS	
Clarifications mineures	MNS	Par ex : erreurs de rédaction, typographie
4.2 Objectifs de la recherche / Critères d'évaluation / Design de la recherche		
Modification de l'objectif principal ou secondaire de la recherche	MSA	
Ajout d'une étude ancillaire	MSA	
Modification du critère primaire/principal d'évaluation et/ou d'un critère secondaire	MSA	Par ex : ajout d'un test invasif (endoscopie, ponction...) ou d'un examen d'imagerie (scanner...).
Modification du design de la recherche	MSA	Par ex : ajout d'un bras / ajout d'un groupe placebo, nature de la recherche initialement exploratoire devenant confirmatoire ; changement de la taille de l'effet traitement ; modification de l'analyse du critère principal ; modification du nombre d'analyses intermédiaires ; changement dans la gestion des données manquantes ...)
Utilisation d'une nouvelle mesure pour le critère d'évaluation primaire	MSA	
Changement de la conception de l'étude, susceptible d'avoir des incidences importantes sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MSA	
Ajout ou suppression de critères d'évaluation tertiaires ou exploratoires	MSA	
Modification des analyses statistiques détaillées dans le protocole	MSA	Concerne les recherches pour lesquelles le CPP est responsable d'évaluer la méthodologie.
4.3 Sélection des participants à la recherche		
Modification des critères d'inclusion / de non-inclusion (y compris de l'âge des participants)	MSA	
Modification du nombre de participants à inclure dans un centre investigateur donné, sans impact sur le nombre total de participants qu'il est prévu d'inclure dans la recherche en France	NA	C'est une MNS pour l'ANSM
4.4 Traitement administré / utilisé		
Modification des modalités d'administration des ME ou d'utilisation/ d'implantation/de réglage des DM	MSA	Le promoteur soumet au CPP la modification de l'information patient suite à la modification des modalités d'administration / d'utilisation
Modification de la dose/patient au cours de la recherche	MSA	
Ajout de paliers de doses du ME	MSA	
Modification de la durée d'exposition/patient au cours de la recherche	MSA	Par ex : Imagerie ou traitement par ultrasons ou radiothérapie
Changement de ME / MA (médicament auxiliaire) / DM (y compris du comparateur)	MSA	Si ce changement n'est pas initialement prévu par le protocole, ce changement peut être considéré comme une nouvelle recherche clinique
Modification du nombre de DM utilisés par participant au cours de la recherche	MSA	Par ex : nombre de pansements

Modification de la durée de traitement ou du temps de participation du participant à la recherche	MSA	
Modification de la liste des traitements concomitants interdits / autorisés	MSA	
Modification des critères de sécurité conduisant à modifier ou interrompre le traitement	MSA	
4.5 Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche		
Modification de la surveillance.	MSA	Par ex : augmentation ou réduction du nombre de visites de surveillance, ajout/suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites
Modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale susceptible d'avoir un impact significatif sur la sécurité des participants ou sur la validité scientifique des données cliniques collectées dans le cadre de la recherche	MSA	
4.6 Suivi de la recherche		
Ajout ou suppression d'un comité de surveillance indépendant	MSA	
Modification relative au comité de surveillance indépendant	MSA	Par ex : changement de la composition ou des modalités de fonctionnement du comité de surveillance indépendant si elles étaient spécifiées dans le protocole (sinon MNS).
4.7 Autres modifications du protocole		
Arrêt temporaire d'une recherche clinique	MSA	
Arrêt prématuré de l'étude	MSA	
Reprise de la recherche clinique après son arrêt temporaire	MSA	
Modification du protocole suite à un fait nouveau et/ou nouvelles données clinique ou non cliniques ayant un impact sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de la recherche	MSA	
Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME ou au DM expérimental recueillies au cours d'une recherche clinique ou en dehors d'une recherche clinique, ayant un <u>impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de la recherche	MSA	Ces données impactent des éléments de la recherche (notamment protocole) qui seront soumis au CPP pour avis.
Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au ME ou au DM expérimental recueillies au cours d'une recherche clinique ou en dehors d'une recherche clinique, <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de la recherche	NA	
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	Ces données impactent des éléments de la recherche (notamment protocole) qui seront soumis au CPP pour avis.
Modification de la définition de la fin de la recherche	MSA	La modification de la définition de la fin de la recherche est une MSA même si la recherche peut être déjà terminée.

2.4. Modifications de la brochure pour l'investigateur

NATURE	TYPE (Pour le CPP)	COMMENTAIRES
Mise à jour 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.
Modifications apportées aux données cliniques et non cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur le protocole	MSA	
Modifications apportées aux données cliniques et non cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur sans impact sur le protocole	MNS	
Nouvelles données non cliniques ou cliniques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MNS	C'est une MSA pour l'ANSM et, c'est une MSA pour les CPP lorsque la recherche est une recherche mentionnée au 1° de l'article L.1121-1 qui ne porte pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 CSP ou lorsque c'est une recherche mentionnée au 2° ou au 3° de l'article L.1121-1.
Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	NA	L'ajout de nouvelles toxicités peut impacter les documents d'information. En effet, les participants et les patients sollicités devraient pouvoir disposer de toute nouvelle information survenant en cours d'étude. Ces données en font partie. Dans ce cadre, si les données impactent l'information des participants, il convient de faire une MSA sur la note d'information modifiée.

2.5. Modifications concernant la vigilance de la recherche

NATURE	TYPE (Pour le CPP)	COMMENTAIRES
Rapport annuel de sécurité et informations de référence sur la sécurité	MNS	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'avis de recherche clinique. Si ces modifications sont substantielles, les règles de notification des MS s'appliquent alors.

2.6. Modifications des informations fournies aux participants

NATURE	TYPE (Pour le CPP)	COMMENTAIRES
Modification de la note d'information ou de toute autre information fournie aux participants, du formulaire de consentement, des modalités de recueil de la non-opposition.	MSA	
Modification des documents et supports destinés aux participants autres que notice d'information et formulaire de consentement (notamment carte patient, notice d'utilisation, patient diary, documents de recrutement, affiches)	MSA	

2.7. Modifications dans la gestion des données à caractère personnel

Se reporter aux travaux du groupe sur la gestion des données à caractère personnel.

3. Procédures et Modalités de déclaration

3.1. Déclaration d'une MS

Temporalité

- Le dépôt d'une demande de modification doit se faire après l'obtention d'un premier avis (sauf circonstances particulières et justifiées par le promoteur, par exemple en cas de nouvelles données de la littérature très impactantes, ou pour la prise en compte de l'expérience dans d'autres pays dans lesquels la recherche a déjà démarré).

Modalités

Afin de procéder à la demande, il faut se conformer aux attendus du système SI RIPH 2G, ou le cas échéant du CTIS, ainsi qu'aux travaux du groupe nommage. Par ailleurs, le dossier de demande d'autorisation de modification doit comporter les éléments suivants :

- Le courrier de demande de modification substantielle
- Le formulaire de demande de modification substantielle.
A noter, en France, dans le cadre d'une demande de MS dans une investigation clinique sur dispositif médical, le formulaire à utiliser est celui mis à disposition sur le [site de l'ANSM](#) et non pas celui présent dans le guide MDCG 2021-6.
- Les informations justifiant le bien fondé de chaque modification demandée
- La version modifiée des documents déposés lors de la demande initiale où sont apportées des modifications
- Un tableau comparatif des modifications apportées aux documents
- Le tableau récapitulatif de l'ensemble des MS et MNS survenues depuis la précédente demande de MS
- La liste des documents transmis
- Les modalités du nouveau consentement et notice d'information, le cas échéant

Format et langue

Les fichiers doivent être téléversés au format Word ou PDF sur la plateforme SI RIPH 2G, en suivi de modifications et en version finale.

Les documents peuvent être soumis en anglais ; néanmoins le français est exigé pour certains documents comme spécifié dans les avis au promoteur (Essais cliniques de médicaments, et Investigations cliniques de dispositifs médicaux relevant du règlement européen n° 2017/745).

Cas particulier des MS faisant suite à des Mesures Urgentes de Sécurité (MUS)

Lorsqu'un effet indésirable grave ou un élément nouveau de sécurité sur l'IC ou le DM, dans le cas d'une recherche clinique d'un dispositif médical, ou sur l'essai clinique ou le médicament, dans le cas d'une recherche clinique d'un médicament, est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, il appartient au promoteur et à l'investigateur de mettre en place toute mesure immédiate afin de protéger les participants contre un danger immédiat (ce type de mesure est désignée comme mesure urgente de sécurité).

Ces mesures urgentes de sécurité peuvent conduire le promoteur à envisager des modifications substantielles de l'IC telles que la mise en place de mesures de surveillance supplémentaires, l'arrêt temporaire ou définitif de l'IC.

Dans ces situations le promoteur doit :

Pour les médicaments :	Pour les dispositifs médicaux :
1) Pour les essais cliniques de 1ère administration à l'Homme d'un médicament chez les personnes ne présentant aucune affection, il est nécessaire de suspendre l'administration du médicament en cas d'évènement indésirable grave (EIG)	1) Informer l'ANSM dans les 24h par mail à EC.DM-COS@ansm.sante.fr et le CPP (délai fixé par l'article 77, point 1 du RDM)
2) dans un délai de 15 jours suivant l'introduction des MUS, déposer une demande de MSA auprès de l'ANSM ainsi qu'une demande d'avis sur la MS auprès du CPP concerné	

Lors de cette demande de MS, l'ANSM et le CPP évaluent si les MUS prises sont acceptables pour la sécurité des sujets dans l'essai.

La constitution du dossier est identique à toute demande de MSA en rappelant dans le formulaire de demande qu'elle fait suite à une MUS.

3.2. MNS :

Temporalité

Les modifications non substantielles 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. L'information de l'ANSM et du CPP n'a pas à être immédiate et doit avoir lieu au moment d'une demande portant sur une MSA.

Médicament

Conformément aux § 107 et 132, la notification ou présentation d'informations est obligatoire uniquement si la modification est une MS, mais le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP enregistrer et indiquer les MNS à l'occasion de demandes de MSA. Dans le tableau récapitulatif doit être compris les dates de modification et le contenu synthétique des MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM.

Dispositif médical

Conformément à l'article 70.2 du RDM 2017/745, le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP de tout changement relatif à la documentation visée à l'annexe XV, chapitre II, donc de toutes les MNS apportées aux éléments du dossier qui leur a été initialement soumis via la base Eudamed.

Dans l'attente de la mise à disposition d'Eudamed, le promoteur doit informer des MNS à l'occasion de demandes de MSA. Dans le tableau récapitulatif doit être compris les dates de modification et le contenu synthétique des MNS survenues depuis la précédente soumission à l'ANSM.

Modalités :

En l'absence de MSA, le promoteur se doit de transmettre un tableau récapitulatif de l'ensemble des modifications apportées à l'IC ou l'EC une fois par an au CPP.

Il est important de noter que les MNS doivent être documentées.

Pour les dispositifs médicaux :

Concernant les modalités d'échange entre le CPP et l'ANSM pendant l'instruction du dossier, le CPP adresse son courriel à l'adresse suivante : EC.DM-COS@ansm.sante.fr

Il est recommandé au CPP de préciser en objet du mail la mention « Suivi dossier CPP / Référence de l'IC ».