

|  |
| --- |
| Courrier de demande d’autorisation de modification substantielle d’une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l’article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur le médicament |

1. INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR [1]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Organisme demandeur |       | Adresse |       |
| Contact | Prénom / Nom |       |
| Téléphone |  |
| Mél |  |

## PARTICULARITES DE LA DEMANDE

|  |  |
| --- | --- |
| Nom du promoteur(si différent du demandeur) |       |
| La modification concerne plusieurs essais ? | ☐ Oui | ☐ Non |

**Essai(s) concerné(s) par la modification substantielle [2]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **N° EudraCT** | **Référence promoteur de l’essai** | **Phase** | **Régime d’autorisation [3] de l’essai clinique** |
|  |  |  | ☐ Implicite | ☐ Expresse |
|  |  |  |  |  |

1. INFORMATIONS SUR LA MODIFICATION SUBSTANTIELLE SOUMISE POUR AUTORISATION (MSA[4] [5])

**[5]** Il est rappelé qu’il est fortement recommandé de présenter les modifications soumises conformément à l’annexe 16 de l’ « *Avis aux promoteurs d’essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI)* » diffusé sur le site internet de l’ANSM à l’adresse suivante :

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments>

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **NON** | **OUI** |
| **Modification** | **De la BI [6] [7]** | ☐  | ☐ si oui, alors la rubrique 5 de ce document sera à compléter |
| **Du DME [8]**  | ☐  | ☐ si oui, alors la rubrique 5 de ce document sera à compléter  |
| **Du protocole** | ☐  | ☐ si oui, préciser date et version du protocole : |
| **Autre** | ☐ | ☐ Si oui, préciser le document modifié : |

## PRÉCISIONS SUR LA MSA

## Information sur l’origine de la MSA

|  |  |
| --- | --- |
| **Cette MSA fait elle suite à un FN (fait nouveau)[9] / MUS (mesure urgente de sécurité)[10]?** | ☐ Oui ☐ Non |

## Information sur le type de la MSA

|  |  |
| --- | --- |
| **S’agit-il d’un arrêt temporaire de l’essai ?** | ☐ Oui, dans ce cas préciser :☐ manque d’efficacité☐ sécurité ☐ autre : à préciser ☐ Non |
| **S’agit-il d’une reprise de l’essai après un arrêt temporaire ?** | ☐ Oui : préciser la référence ANSM de l’AMS **[4]** d’arrêt☐ Non |

## Information sur la nature des modifications substantielles apportées

|  |  |
| --- | --- |
| **☐ Administrative**  | Si oui, préciser : |
| **☐ Données qualité du ME [11]** | ☐ DME substance active☐ DME produit fini☐ DME sécurité virale |
| **☐ Données non cliniques du ME** | ☐ BI☐ DME |
| **☐ Données cliniques**  | ☐ IRS **[12]**☐ RCP **[13]**☐ BI ☐ DME☐ protocole, et dans ce cas préciser :  ☐ population ☐ traitement ☐ surveillance  ☐ autre : à préciser |
| **☐ Autre** | Si oui, préciser : |

1. **INFORMATIONS SUR BI ET/OU DME SOUMIS**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Modification** | non | oui | Si oui, préciser :  |
| Liste des ME concerné(s) **[11]** | Numéro de version et date du document précédemment **soumis** à l’ANSM | Mentionner à la fois :- La Référence ANSM de la demande soumise - Le N° EudraCT | Indiquer la conclusion rendue par l’ANSM sur cette demande |
| **De la BI [6] [7]** | ☐ | ☐ |  |  |  | ☐ autorisé☐ en cours d’évaluation☐ refusé / retiré |
| **Du DME Qualité [8]** | ☐ | ☐ |  |  |  | ☐ autorisé☐ en cours d’évaluation☐ refusé / retiré |
| **Du DME Non clinique [8]** | ☐  | ☐  |  |  |  | ☐ autorisé☐ en cours d’évaluation☐ refusé / retiré |
| **Du DME Clinique [8]** | ☐  | ☐  |  |  |  | ☐ autorisé☐ en cours d’évaluation☐ refusé / retiré |

*Lignes à dupliquer (si nécessaire)*

1. **MODIFICATION DES INFORMATIONS DE RÉFÉRENCE SUR LA SECURITÉ (IRS)[12] POUR LA QUALIFICATION DU CARACTÈRE ATTENDU/INATTENDU DES EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES (EIG)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ME concerné** [11] | **Localisation des IRS [12] déclarées dans la demande d’AEC autorisée :** **BI [6] ou RCP [13]** | **Préciser le type de modification** |
|  | **☐ BI,** section *à préciser****:*** **Ou****☐ RCP :** *préciser RCP retenu si plusieurs RCP existant dans l’Union Européenne pour le ME :*  | Modification suite à un rapport annuel de sécurité | ☐ Oui : dans ce cas, préciser la date / version du DSUR concerné (Rapport annuel de sécurité)☐ Non |
| Modification suite à de nouvelles données | ☐ Oui☐ Non |
| Nature des EIG [12b] | ☐ Oui☐ Non |
| Fréquence des EIG | ☐ Oui☐ Non |
| Autre modification | ☐ Oui, préciser :☐ Non |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

*Lignes à dupliquer (si nécessaire)*

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

## DECISION RENDUE PAR D’AUTRES AUTORITES COMPETENTES DANS L’UE

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| S’agit-il d’une MSA déposée dans d’autres Etats membres (EM) de l’Union européenne (UE)? | ☐ Oui | ☐ Non |
| Si oui, une autorité compétente (AC) a-t-elle déjà rendu une décision finale sur cette demande au moment du dépôt de la demande d’AMS à l’ANSM?Dans l’affirmative, préciser uniquement pour chaque EM où l’AC a déjà rendu une décision finale, si les documents suivants soumis dans le dossier de demande d’AMS sont identiques à ceux sur lesquels a reposé la décision rendue par cette AC

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| EM concernés | Date et Décision finale de l’AC | Même Protocole | Même BI | Même DME |
|  | ☐ autorisation / date☐ refus / date  | ☐ Oui ☐ Non | ☐ Oui ☐ Non | ☐ Oui ☐ Non |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

*Lignes à dupliquer (si nécessaire)* | ☐ Oui | ☐ Non |

## S’AGIT-IL D’UNE RE-SOUMISSION ?

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| S’agit-il d’une re-soumission d’une précédente demande d’AMS déposée à l’ANSM ? | ☐ Oui | ☐ Non |
| Dans l’affirmative, préciser : |  |  |
| - la référence ANSM du dossier précédemment soumis : |       |
| - si les documents versés précédemment ont été modifiés : **\* dans l’affirmative**, préciser dans le champ libre de ce courrier, les documents qui ont été modifiés et joindre au dossier de demande d’AMS un tableau comparatif **[5]** | ☐ Oui \* | ☐ Non |

## CETTE DEMANDE D’AMS A-T-ELLE FAIT L’OBJET D’UNE PRÉ-SOUMISSION ?

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| * 1. Dans le cadre de la **Voluntary harmonisation procedure (VHP)** **[16]** **proposée par le** CTFG **[17]?**
 | ☐ Oui  | ☐ Non |
| Si oui, indiquer ci-contre le numéro de référence attribué dans la procédure VHP :et joindre l’avis final de la VHP-SA |       |
| **La France a-t-elle participé à la VHP pour cet essai ?** Dans l’affirmative : | ☐ Oui  | ☐ Non |
| Préciser si les documents évalués dans le cadre de la VHP :* sont les mêmes que ceux de la présente demande (protocole/ BI / DME) :
* ont été modifiés :

**En cas de modifications**, transmettre un document précisant les modifications apportées **[5]** | ☐ Oui ☐ Oui | ☐ Non☐ Non |
| Dans le cadre d’une pré-soumission proposée par l’ANSM [18] ? Dans l’affirmative : | ☐ Oui  | ☐ Non |
| Préciser si les documents versés précédemment ont été modifiés :**\* dans l’affirmative**, préciser dans le champ libre de ce courrier, les documents qui ont été modifiés et joindre au dossier de demande d’AMS, un tableau comparatif **[5]** | ☐ Oui**\***  | ☐ Non |
| Dans ce cas, compléter les rubriques ci-dessous :- S’agit-il d’un essai de design complexe ? **[19]**…………………………………………………- S’agit-il d’un essai de thérapie ciblée **[20]**?.........................................................................Dans ce dernier cas, dans l’affirmative, préciser : - s’il s’agit d’un essai de type « basket » **[21]**?.............................................................. - s’il s’agit d’un essai de type « umbrella » [21] ?…………………………………………… - s’il s’agit d’un essai associé à un test compagnon **[22]?**............................................. | ☐ Oui☐ Oui☐ Oui☐ Oui☐ Oui | ☐ Non☐ Non☐ Non☐ Non☐ Non |

|  |
| --- |
| Champ libre |
| A utiliser par le demandeur, si nécessaire, notamment pour :- signaler la non transmission d’un document (ou d’une information) requis(e), - signaler la transmission d’un autre type de document en remplacement du document requis, - fournir toute autre information que le demandeur jugerait utile d’apporter. |
|       |

|  |
| --- |
| Par la présente, j’atteste que les informations fournies dans ce courrier de demande d’AMS sont exactes. |
| **Fait le :** | **Nom et prénom du signataire**  |  |
| **Signature** |

**Références et Liste des abréviations**

|  |  |
| --- | --- |
| **[1]** | Il est impératif que les informations indiquées ici correspondent aux informations mentionnées à la rubrique **D1** du formulaire de demande d’autorisation de modification substantielle d’autorisation (**FAMS**) ; le mél indiqué ici sera utilisé pour tous les échanges. |
| **[2]** | A dupliquer (si plusieurs essais concernés) |
| **[3]** | Régime d’autorisation de l’essai clinique: implicite ou expresse *cf* l’ « *Avis aux promoteurs d’essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI)* » diffusé sur le site internet de l’ANSM à l’adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments> |
| **[4]** | **MSA** : Modification substantielle soumise pour autorisation**AMS** : Autorisation de modification substantielle |
| **[5]** | Il est rappelé qu’il est fortement recommandé de présenter les modifications soumises conformément à l’annexe 16 de l’ « *Avis aux promoteurs d’essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI)* » diffusé sur le site internet de l’ANSM à l’adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments> |
| **[6]** | **BI** : Brochure pour l’investigateur |
| **[7]** | Dans la section « champ libre » de ce document- Justifier la transmission d’une version d’une BI datant de plus d’un an- Préciser si la modification de la BI présente un impact sur le protocole |
| **[8]** | **DME**: Dossier du médicament expérimental |
| **[9]** | **FN**: Fait nouveau tel que défini à l’article R.1123-46 alinéa 12° du Code de la Santé Publique : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l’utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d’un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave. |
| **[10]** | **MUS: Mesures Urgentes de Sécurité** telles que définies aux articles L.1123-10 et R.1123-62 du Code de la Santé Publique et l’Indication détaillée CT-1 (§ 142-145) : pour toutes recherches impliquant la personne humaine lorsqu'un effet indésirable grave inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. |
| **[11]** | **ME** : Médicament expérimental **Liste des ME** : Préciser le nom de spécialité du médicament, ou à défaut sa DCI, ou à défaut son numéro de code  |
| **[12]** | **Les informations de référence sur la sécurité (IRS)** doivent comprendre une liste de tous les effets indésirables (cf. section 7.2.3.2 (51,53) de l’indication détaillée CT-3 de la Commission européenne disponible sur son site internet (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm>). Le format des IRS est précisé dans la recommandation de novembre 2017 du CTFG intitulée « Q&A document – Reference Safety Information » disponible sur le site internet des HMA à l’adresse suivante : <http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2017_11_CTFG_Question_and_Answer_on_Reference_Safety_Information_2017.pdf> |
| **[12b]** | **Nature des EIG :** Le terme "Nature des EIG" fait référence à la réponse à la question 3 du guideline "Q&A sur le RSI de Novembre 2017" ce qui peut correspondre : - à l'ajout d'un nouvel effet - au changement de qualification (par exemple en fonction de la sévérité ou de la spécificité - cf réponse à la question 6 du guideline)- à la suppression d'un effet attendu (qui deviendrait inattendu). |
| **[13]** | **RCP** : Résumé des caractéristiques du produit |
| **[14]** | Les données précédemment versées restent valables |
| **[15]** | Dans ce cas, fournir les nouvelles données en les présentant sous forme de tableau comparatif conformément au point **[5]** |
| **[16]** | La procédure concernant la **VHP** (Voluntary harmonisation procedure) est disponible à l’adresse suivante <http://www.hma.eu> ([Home](http://www.hma.eu/)>[About HMA](http://www.hma.eu/abouthma.html?&L=0)>[Working Groups](http://www.hma.eu/workinggroups.html?&L=0)>[Clinical Trials Facilitation Group](http://www.hma.eu/ctfg.html?&L=0)). |
| **[17]** | **CTFG** : Clinical trial facilitation group |
| **[18]** | *Cf* l’annexe 14 del’ « *Avis aux promoteurs d’essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI)* » diffusé sur le site internet de l’ANSM à l’adresse suivante : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments> |
| **[19]** | **Essais de design complexe** sont des essais de type adaptatif composés d'un "master protocol" : protocole initial qui définit dans les grandes lignes le projet de recherche (une ou plusieurs pathologies, population plus ou moins homogène, traitements non définis précisément) et qui en fonction de la disponibilité de nouveaux biomarqueurs ou traitements est modifié et ce, dans le cadre de modifications substantielles déposées en cours d'essai en vue de modifier la population, l'indication ou ajouter des traitements à l’étude. |
| **[20]** | **Thérapie ciblée** : L’analyse de l'ensemble des gènes de la tumeur peut permettre l’identification d’une ou plusieurs anomalies du génome et le développement de médicament dit « ciblé », agissant spécifiquement sur les cellules qui expriment cette anomalie. |
| **[21]** | Les essais concernant des patients présentant des tumeurs histologiquement différentes pour lesquelles une seule anomalie génomique est étudiée sont appelés Essais **« Basket** » / Les essais concernant des patients présentant un type de tumeur pour laquelle plusieurs anomalies génomiques sont recherchées pouvant donner accès à plusieurs thérapies ciblées sont appelés Essais « **Umbrella**  » |
| **[22]** | **Test compagnon :** test diagnostique permettant de sélectionner par l’identification d’un marqueur prédictif identifié par ce test les patients chez lesquels le traitement est susceptible d’apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée |