

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 1 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

Cette directive a pour objectif de présenter une liste non exhaustive d'exemples de modifications généralement considérées par l'ABMed comme substantielles ou non substantielles.

Signalétique : MS (Modification substantielle) et MNS (Modification non substantielle)

1 MODIFICATIONS D'ORDRE GENERAL ET/OU RELATIVES A L'ORGANISATION DE L'ESSAI CLINIQUE			
	NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE	COMMENTAIRES
1.1	Identification de l'essai clinique		
	Modification des identifiants de l'essai clinique	MNS	Ex. : changement titre de l'essai, Numéro de code du protocole attribué par le promoteur
1.2	Modifications relatives au promoteur ou à son représentant légal		
	Changement de promoteur	MS	
	Changement de représentant légal du promoteur	MS	
	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal (le promoteur et le représentant légal restant inchangés).	MNS	Le promoteur doit garantir que l'ABMed est informée de ce changement dès que possible, pour lui permettre d'exercer sa fonction de surveillance. L'ABMed recommande au promoteur de l'en informer par e-mail (cf. section « Adresses utiles » au début de cet avis aux promoteurs).
	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 investigator.
1.3	Identification du demandeur		
	Changement de demandeur (raison sociale) (Ex. : organisme de recherche clinique [« clinical research organisation (CRO) X remplacée par	MS	

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 2 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

	CRO Y »]		
	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du demandeur	MNS	
1.4	Identification du médicament expérimental (ME)		
	Modification du nom / du nom de code/ de la DCI du ME	MS	
1.5	Lieux de recherches / Investigateurs		
	Changement d'investigateur coordonnateur ou d'investigateur principal dans un lieu de recherche déjà déclaré	MS	
	Ajout ou suppression d'un lieu de recherche (Cas de l'investigateur coordonnateur qui change de lieu de recherche pendant l'essai)	MS	
	Modifications relatives aux lieux de recherches situés en dehors de la Benin	MNS	
	Modifications relatives aux investigateurs situés en dehors de la Benin	MNS	
	Changement des attachés de recherche clinique surveillant l'essai clinique pour l'investigateur	MNS	
	Changement des équipements techniques	MNS	
1.6	Plateau technique / Prestataire		
	Changement de plateau technique	MNS	
	Ajout d'un plateau technique	MNS	
	Changement de prestataire	MNS	
	Changement des fonctions confiées au prestataire	MNS	
	Changement du nom / des coordonnées de la personne de contact auprès du plateau technique	MNS	

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 3 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

	/ du prestataire		
1.7	Importateur		
	Modification/ajout d'un importateur responsable de la libération du produit fini	MS	
	Modification/ajout d'un importateur non responsable de la libération du produit fini	MNS	
1.8	Etiquetage du médicament expérimental		
	Modification du site en charge uniquement de l'étiquetage	MS	
	Modification du contenu de l'étiquetage	MS	
1.9	Personnes se prêtant à l'essai clinique		
	Modification du nombre de sujets à inclure dans un centre investigator donné et le nombre total de sujets en Benin reste identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	On entend ici pas augmentation ou diminution non significative du nombre de participants toute modification sans impact sur l'analyse statistique de l'essai
	Modification du nombre de sujets à inclure dans l'essai en Benin et le nombre total de sujets est identique ou l'augmentation ou la diminution n'est pas significative par rapport au nombre absolu de sujets	MNS	
	Modification des modalités de recrutement des personnes participant à l'essai	MS	
1.10	Durée de l'essai clinique		
	Augmentation de la durée de l'essai inférieure à 10 % de la durée totale de celui-ci	MNS	
	Augmentation de la durée totale de l'essai supérieure à 10 % et : - la durée d'exposition au médicament expérimental n'est pas prolongée,	MNS	

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 4 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> - la définition de la fin de l'essai demeure inchangée, - les conditions de surveillance sont inchangées. 		
1.11	Autres modifications		
	Changement de compagnie d'assurance	MNS	
	Changement des normes de laboratoire d'analyse	MNS	
	Modification concernant les documents utilisés pour le recueil des données de l'essai	MNS	Ex. : modification des cahiers d'observation ou des fiches de collecte des données.
	Ajout ou suppression d'un pays participant à l'essai	MNS	
	Corrections d'erreurs typographiques	MNS	
	Modification des coordonnées des personnes citées dans la documentation relative à l'essai	MNS	Modification des coordonnées de la personne de contact auprès du promoteur ou de son représentant légal.
	Modifications des conditions logistiques de stockage ou de transport des échantillons biologiques	MNS	
	Modification de la notice d'information et du formulaire de consentement destinés aux participants à l'essai	MS	
	Modifications visant à clarifier les documents de l'essai / corriger des erreurs typographiques	MNS	Clarifications mineures sans impact sur la sécurité des personnes se prêtant à l'essai.
2	MODIFICATIONS RELATIVES A LA QUALITE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL		
	NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE	COMMENTAIRES
2.1	Modifications relatives à la qualité de la substance active		
	2.1.1 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine biologique		

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 5 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

<p>Changement du fabricant et/ou modification du procédé de fabrication (Nouvelle lignée cellulaire d'expression, ajout ou omission d'une étape de purification, modifications d'étapes affectant l'élimination virale, tout retraitement non décrit dans le DMI (Dossier de Médicament d'investigation), changement de spécifications (si les critères d'acceptation sont élargis ou si les méthodes de test sont supprimées ou remplacées), changement de formulation dans la concentration de la substance active et la composition en excipient, changement de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s) pour la substance active dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients</p>	MS	
2.1.2 Procédé de fabrication de la substance active des produits d'origine chimique		
<p>Modifications du procédé de fabrication, changement de spécifications (élargissement des limites d'acceptation) pouvant avoir un impact sur la qualité de la substance active notamment la présence ou la mise en évidence d'impuretés nouvelles</p>	MS	
<p>Modification de la taille des lots</p>	MNS	
2.1.3 Stabilité de la substance active des produits d'origine chimique ou biologique		
<p>Extension de la durée de stabilité</p>	MNS	Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ABMed, à
<p>Extension de la périodicité de recontrôle</p>	MNS	

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 6 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

			titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
	Suppression d'un test et/ou d'une spécification qui n'est plus justifié au regard de la stabilité	MNS	Ex. : suppression du paramètre "solvants résiduels" des spécifications pour la stabilité de la substance active.
2.2	Modifications relatives à la qualité du produit fini ou du placebo		
2.2.1 Fabrication du produit fini			
	Changement du fabricant ou de la formulation, et/ou modification du procédé de fabrication, et/ou de la taille de lot et /ou de méthode(s) analytique(s), et/ou du site de conditionnement primaire pour le produit fini, dont les conséquences en termes de qualité laissent supposer qu'elles peuvent avoir un impact sur la sécurité des patients	MS	
2.2.2 Fabrication du placebo			
	Changement de la formulation susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des patients	MS	
2.2.3 Stabilité du produit fini ou du placebo			
	Extension de la durée de stabilité (y compris après ouverture ou reconstitution du ME)	MNS	Ces modifications relèvent de la responsabilité du promoteur qui doit



Modification des conditions de stockage motivées par un problème de sécurité	MS	en assurer l'évaluation et la validation. Toutefois, il appartient au promoteur de déclarer à l'ABMed, à titre de fait nouveau, tout phénomène de dégradation (formation d'impuretés toxiques, précipitation d'un médicament injectable par exemple) susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche.
Modification des conditions de stockage relatives aux aspects logistiques (sans impact sur la sécurité des personnes)	MNS	
2.2.4 Conditionnement du PE (y compris conditionnement du placebo)		
Changement du dispositif de dispensation du ME	MS	
Modification du conditionnement primaire d'un PE avec changement de la nature du conditionnement lorsque le PE est d'origine biologique	MS	
Modification du conditionnement primaire d'un PE non liquide ou non pâteux, lorsque le PE n'est pas d'origine biologique	MNS	
Modification d'un conditionnement secondaire	MNS	
Changement du site de conditionnement	MS	
2.2.5 Autres modifications relatives à la qualité du PE ou du placebo		
Retrait ou modification d'un filtre placé sur la ligne de perfusion lors de l'administration du médicament	MS	Ex. : cas d'un anticorps monoclonal

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 8 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

	Certificats d'analyse de nouveaux lots cliniques	MNS	Sauf si la transmission des certificats d'analyse a été expressément demandée par l'ABMed.
2.3	Modifications relatives aux données de sécurité virale		
	Modifications relatives aux données de sécurité virale	MS	
3	MODIFICATIONS RELATIVES A LA PARTIE NON CLINIQUE DU DOSSIER		
NATURE DE LA MODIFICATION		TYPE	COMMENTAIRES
Modification du protocole par suite d'un fait nouveau non clinique		MS	Ex. nouvelles données toxicologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible(s) d'avoir des incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices / risques de l'essai.
Nouvelles données non cliniques ayant un impact sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai		MS	
Nouvelles données non cliniques sans impact sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai		MNS	
Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur		MNS	Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si la mise à jour est liée à des modifications qu'il convient de considérer comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des MS s'appliquent à ces modifications.
Modifications apportées aux données non			En cas de modifications

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 9 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

	cliniques versées dans la brochure pour l'investigateur ayant un impact sur :	MS	substantielles des données non cliniques de la brochure pour l'investigateur, il appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de l'essai et si ce dernier doit être modifié ou non afin de garantir la sécurité des participants de l'essai.
	- la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité.		

Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques versées dans la brochure pour l'investigateur ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur

4 MODIFICATIONS RELATIVES A LA PARTIE CLINIQUE DU DOSSIER			
	NATURE DE LA MODIFICATION	TYPE	COMMENTAIRES
4.1. Informations générales concernant le protocole			
	Changement du signataire du protocole pour le promoteur	MNS	
	Mise à jour des coordonnées du directeur médical dans le protocole	MNS	
	Clarifications mineures	MNS	
4.2 Objectifs de l'essai / Critères d'évaluation / Design de l'essai			
	Modification de l'objectif principal de l'essai	MS	
	Ajout d'une étude ancillaire interventionnelle	MS	Ex. : sous-étude de Pharmacocinétique ou de pharmacogénétique.
	Modification du critère d'évaluation primaire ou secondaire susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MS	Ex. : ajout d'un test invasif. NB : l'item E.5 du FAEC est à mettre à jour en cas de modification du critère principal d'évaluation.
	Modification du design de l'essai	MS	Ex. : ajout d'un bras / ajout d'un

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 10 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

			groupe placebo)
	Utilisation d'une nouvelle mesure pour le critère d'évaluation primaire	MS	
	Changement de la conception de l'étude, susceptible d'avoir des incidences importantes sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques	MS	
	Ajout ou suppression de critères d'évaluation tertiaires ou exploratoires	MNS	
	Modification des analyses statistiques détaillées dans le protocole	MS	
4.3	Sélection des participants à l'essai		
	Modification des critères d'inclusion et/ ou de non-inclusion (y compris de l'âge des participants) susceptibles d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai	MS	
	Prolongation de la durée de recrutement	MS	
4.4	Traitements administré(s)		
	Modification des modalités d'administration des ME	MS	
	Modification de la dose du ME	MS	
	Ajout de paliers de doses du ME	MS	
	Modification de la durée d'exposition au ME	MS	
	Changement dePE(y compris du comparateur)	MS	Dans certains cas ce changement peut être considéré par l'ABMed comme un nouvel essai clinique
	Modification de la liste des traitements concomitants interdits et/ou autorisés	MS	
4.5	Modalités de surveillance des personnes se prêtant à la recherche		
	Réduction du nombre de visites de surveillance	MS	Ex : suppression d'examens cliniques, biologiques, de visites

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 11 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

	Modification d'une procédure de diagnostic ou de surveillance médicale susceptible d'avoir des incidences importantes sur la sécurité ou sur la valeur scientifique de l'essai clinique	MS	
	Surveillance de la sécurité supplémentaire ne s'inscrivant pas dans le cadre d'une mesure urgente de sécurité mais réalisée à titre de précaution	MNS	
4.6	Suivi de l'essai clinique		
	Retrait ou Modification d'un comité indépendant de surveillance des données	MS	Ex : changement de la composition ou des modalités de fonctionnement du comité de surveillance indépendant
4.7	Autres modifications du protocole		
	Arrêt temporaire de l'essai clinique (en dehors d'une mesure urgente de sécurité)	MS	
	Reprise de l'essai clinique après son arrêt temporaire	MS	
	Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au PE recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique ayant <u>un impact</u> sur la sécurité des personnes et/ou sur le protocole de l'essai clinique	MS	
	Nouvelles données cliniques de sécurité relatives au PE recueillies au cours d'un essai clinique ou en dehors d'un essai clinique, <u>sans impact</u> sur la sécurité des personnes et / ou sur le protocole de l'essai	MNS	
	Nouvelles données pertinentes toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données, susceptible d'avoir des	MS	

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 12 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

	incidences sur l'évaluation du rapport bénéfices/risques		
	Modification de la définition de la fin d'essai	MS	La modification de la définition de la fin de l'essai est une MSA, même si l'essai peut être déjà terminé.
5	MODIFICATIONS DE LA BROCHURE DE L'INVESTIGATEUR (BI)		
NATURE DE LA MODIFICATION		TYPE	COMMENTAIRES
	Mise à jour annuelle de la brochure pour l'investigateur (BI)	MNS	Toutefois, il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si la mise à jour est liée à des modifications qu'il convient de considérer comme substantielles. Dans ce cas, les règles de notification des MS s'appliquent à ces modifications.
	Modifications apportées aux données non cliniques ou cliniques versées dans la BI ayant un impact sur : <ul style="list-style-type: none"> - la sécurité des patients, - et/ou les informations de référence sur la sécurité (IRS) destinées au rapport annuel de sécurité. 	MS	En cas de MS des données non cliniques ou cliniques de la BI, il appartient au promoteur de vérifier si de telles modifications ont un impact sur le protocole de l'essai et si ce dernier doit être modifié ou non afin de garantir la sécurité des participants de l'essai.
	Nouvelles données toxicologiques ou pharmacologiques ou nouvelle interprétation de ces données pertinentes pour l'investigateur	MS	
6	MODIFICATIONS CONCERNANT LA VIGILANCE DE L'ESSAI CLINIQUE		
6.1	Rapport annuel de sécurité		

 ABMed AGENCE BENINOISE DU MÉDICAMENT ET DES AUTRES PRODUITS DE SANTÉ RÉPUBLIQUE DU BÉNIN	Directives EC-DI- 0004 Directive relative aux amendements aux documents des essais cliniques	Réf : EC-LD-0001 Version : 1 Date d'application : 18/12/25 Page 13 sur 13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Il relève de la responsabilité du promoteur de vérifier si les données présentées dans le RAS/DSUR nécessitent de modifier les documents présentés à l'appui de la demande d'AEC. Si ces modifications sont substantielles, les règles de notification des MS s'appliquent alors.</p>
6.2	<p>Informations de référence sur la sécurité</p> <p>Les IRS peuvent changer au cours d'un essai clinique. Il est fortement recommandé de mettre à jour les IRS contenues dans la BI seulement une fois par an au moment de la transmission à l'ABMed du rapport annuel de sécurité (RAS ou DSUR).</p> <p>Les changements dans les IRS sont considérés comme des MS. Lors de la demande de MS à l'ABMed, le promoteur précisera les raisons de la soumission d'un changement des IRS (par exemple, modification des IRS lors de la soumission du dernier DSUR, modification du RCP, fait nouveau).</p>