



# SYNTHÈSE DE FORMATION



FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES



# SOMMAIRE

Intérêt et généralités .....	6
Règlementation.....	10
L'essai clinique en pratique.....	18
La gestion des données cliniques.....	22
La gestion des unités de traitement.....	26
La vigilance dans les essais cliniques .....	30



# INTÉRÊT ET GÉNÉRALITÉS



FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

# INTÉRÊT ET GÉNÉRALITÉS

La recherche clinique est indispensable pour **améliorer de façon continue l'offre de soins ainsi que la qualité des soins dans tous les domaines de santé.**

Elle ne se limite pas aux essais cliniques sur le médicament. Les dispositifs médicaux, les stratégies thérapeutiques, les méthodes de diagnostic, les techniques chirurgicales et l'organisation des systèmes de soins sont également concernés.

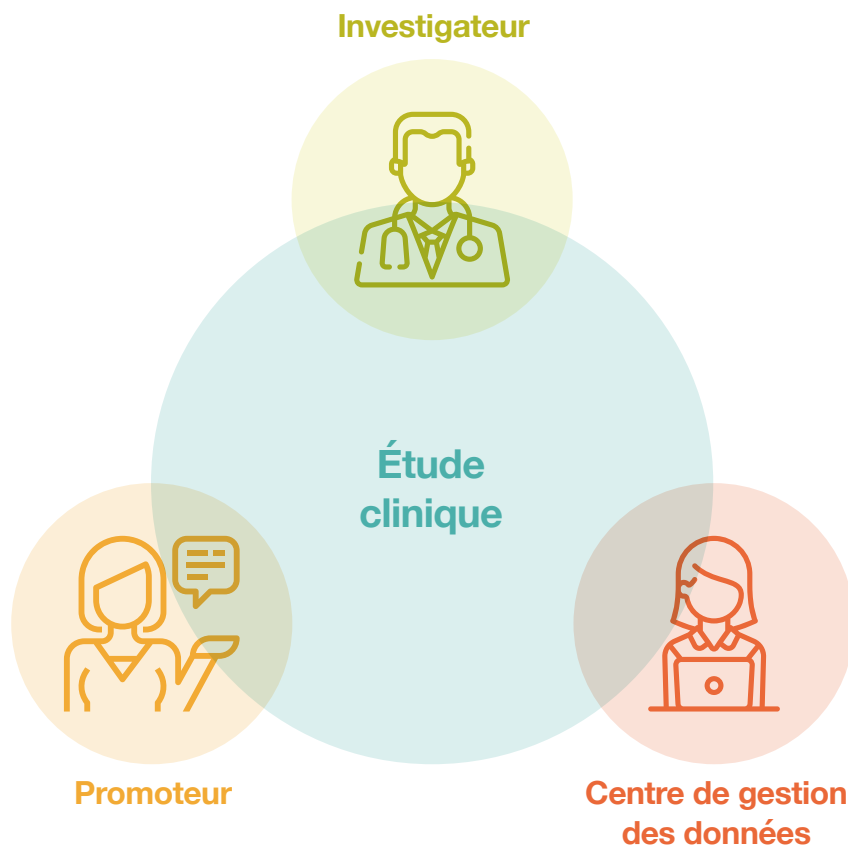
## Les règles d'éthique

**Les règles d'éthique sont indispensables à intégrer** lorsqu'on se lance en recherche clinique.

Parmi les principes de la déclaration d'Helsinki on retrouve :

- ✓ **La primauté de l'individu :** « *La santé de mon patient **prévaudra** sur toutes les autres considérations* ». En d'autres termes, la santé et le bien-être du patient doivent prévaloir sur les objectifs ainsi que sur les intérêts de la recherche.
- ✓ Toute recherche impliquant des êtres humains doit être conduite uniquement par des personnes ayant acquis une formation médicale, et des qualifications appropriées en science et en éthique.
- ✓ Aucune recherche chez l'Homme ne peut être entreprise si elle n'a pas pour objectif de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies, ou si elle n'a pas pour objectif d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques ou thérapeutiques.
- ✓ **La balance bénéfice/risque doit toujours être en faveur du bénéfice.** Les risques doivent être constamment surveillés, évalués, documentés et gérés de manière satisfaisante.
- ✓ Enfin, les interventions mêmes éprouvées doivent être évaluées en permanence par des recherches portant sur leur sécurité, leur efficacité, leur pertinence, leur accessibilité et leur qualité.

# Les principaux acteurs de la recherche



Les principaux acteurs de la recherche sont :

- ✓ **L'investigateur dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique.**  
En fonction de la catégorie de recherche, l'investigateur peut-être un **médecin ou une personne qualifiée.**  
→ Les investigateurs peuvent être assistés dans l'organisation, la réalisation et le suivi de l'essai par des Techniciens de Recherche Clinique (TEC) ou par des Infirmiers de Recherche Clinique (IRC)
- ✓ **Le promoteur, en tant que personne physique ou morale qui est à l'initiative de la recherche, doit en assurer la supervision, le contrôle qualité et la sécurité.** Ainsi, il désigne des personnes référentes pour mener à bien ces missions. L'Attaché de Recherche Clinique (ARC) promoteur est le garant de la qualité de la recherche.
- ✓ **Le centre de gestion des données regroupe les acteurs compétents pour la conception, la gestion et le traitement des données.** Le méthodologiste est une personne qualifiée pour définir le schéma et les objectifs de l'essai au regard des connaissances actuelles et de la pertinence de la recherche.

## Les grands types de recherche

Quel que soit le type de recherche clinique, **le promoteur est le responsable de la recherche, il peut être académique, institutionnel ou industriel**. Quel que soit le type de promoteur, il n'y aura **aucune différence au niveau de la qualité qui est exigée**, c'est-à-dire le respect des délais, le respect de l'engagement sur le nombre d'inclusions, le respect des Bonnes Pratiques Cliniques etc...

**Les grands types de recherches sont :**

- ☑ La recherche sur le médicament
- ☑ La recherche sur les dispositifs médicaux
- ☑ La recherche hors produit de santé, par exemple une technique chirurgicale

## Les coûts liés à la recherche

Conformément aux conditions prévues au Code de la Santé Publique, le **promoteur**, personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche sur l'être humain, doit en **assurer la gestion et vérifier que son financement est prévu**.

- ☑ Il fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, les dispositifs médicaux utilisés pour les administrer, ainsi que, pour les recherches portant sur des produits autres que les médicaments, les produits faisant l'objet de la recherche.
- ☑ Il prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole pour la mise en œuvre de celui-ci.



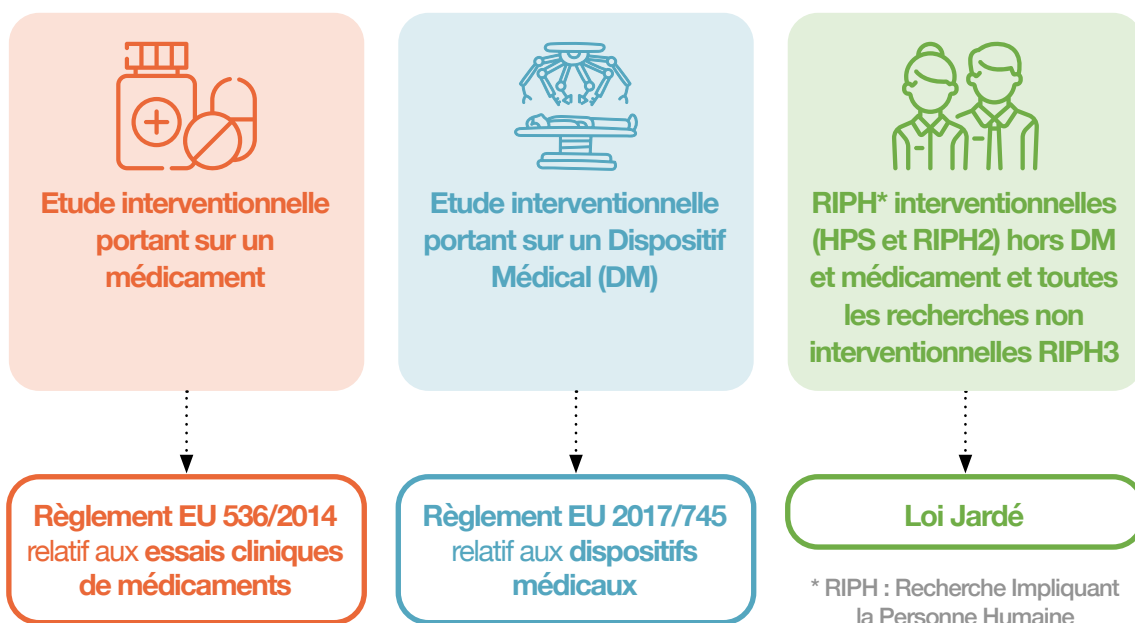
# RÈGLEMENTATION



FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

# RÈGLEMENTATION

Trois grands types d'études cliniques se distinguent selon le règlement qui leur est applicable.



## Le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments

Le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments s'applique à toutes les études cliniques **interventionnelles portant sur les médicaments** et réalisées dans au moins un pays de l'Union européenne. Ce règlement distingue **deux catégories** : les essais cliniques et les essais cliniques « à faible niveau d'intervention ».

## Le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux (DM)

Le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux (DM) s'applique à toutes les études cliniques **interventionnelles portant sur un dispositif médical** et conduit dans au moins un pays de l'Union européenne. Pour rappel les DM sont classés selon leur niveau de risque, la classe I étant celle à plus faible risque et la classe III celle à plus fort risque.

Les essais européens sur dispositifs médicaux (DM) sont classés en 7 cas différents et sont appelés Investigations Cliniques (IC).

Plusieurs éléments sont à prendre en compte pour la classification des investigations cliniques :

- ☑ **Est-ce que l'IC vise à établir la conformité du DM ?**
- ☑ **Est-ce que le DM est marqué CE ?**
  - **Est-il utilisé dans l'indication du marquage CE ?**
- ☑ **Quel est la classe du DM ?**
- ☑ **Est-ce qu'il y a des procédures additionnelles?**
  - **Sont-elles invasives ou lourdes ?**

Nous vous invitons à consulter le lien ci-dessous pour le détail des différents cas.

→ <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1>

## La Loi Jardé

**La Loi Jardé** distingue 3 catégories de recherches impliquant la personne humaine en fonction de leur niveau de risque. Depuis la parution des règlements européens sur les DM et sur les médicaments, le champ d'application de la loi Jardé a été réduit à toutes les recherches non interventionnelles et aux autres recherches interventionnelles qui ne portent ni sur un DM ni sur un médicament.

- ☑ **Cat. 1 :** Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;
- ☑ **Cat.2 :** Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- ☑ **Cat.3 :** Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

# Selon le type de règlement et la catégorie de la recherche, les démarches réglementaires sont différentes :

INVESTIGATIONS CLINIQUES (DM)					ESSAI CLINIQUE MEDICAMENT	RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE LOI JARDE			HORS LOI JARDÉ		
IC visant à établir la conformité d'un DM		Autres Investigations cliniques			Essai clinique à faible niveau d'intervention	Essai clinique	RIPH 1	RIPH 2	RIPH 3	Etudes rétrospectives sur données Expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé Etudes sur produits cosmétiques Evaluations des pratiques professionnelles Enquêtes de satisfaction	
CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4.1	CAS 4.2			CAS 4.3	CAS 4.4	Recherches interventionnelles Hors produit de santé		Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales
Numéro unique CIV-ID (EUDAMED)					Enregistrement n°CTIS		Enregistrement (n°ID-RCB)				
Enregistrement Clinical Trials (NCT)											
→ Autorisation ANSM (Cas 2, 4.3, 4.4) et pour les cas 3 et 4.2 si procédure additionnelle lourde et/ou invasive					Autorisation ANSM		Information ANSM (envoi du résumé de l'étude et avis du CPP)				
→ Validation ANSM (Cas 1, 4.1) et Cas 3 et 4.2 sans procédure additionnelle lourde et/ou invasive)											
Avis favorable du CPP											
CNIL Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL si hors champ MR*					CNIL Engagement de conformité à la MR003 ou Autorisation CNIL si hors champ MR*			1. Engagement de conformité à la MR004 : Inscription au registre des traitements de l'établissement + registre Health Data Hub 2. Hors MR004 : Circuit Health Data Hub- CESREES-CNIL			
Assurance (responsabilité civile du promoteur)		/		NA sauf si procédure additionnelle lourde / invasive	Assurance (responsabilité civile du promoteur)			/			
Information et Consentement écrit, libre et éclairé					Information et Consentement écrit ou oral, libre et éclairé			Information et absence d'opposition			Information et droit d'opposition

\* MR : Méthodologie de Référence

# Les Bonnes Pratiques Cliniques

Les bonnes pratiques cliniques ou BPC sont précisées par la décision du 24 novembre 2006 qui fixe les règles pour conduire les recherches impliquant la personne humaine portant sur des médicaments :

*« Ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales »*

**Les BPC s'appliquent donc aux essais portant sur des médicaments.**

A l'heure actuelle il n'existe pas de référentiel pour les études non médicamenteuses. Par extension, on applique ces BPC aux études portant sur des dispositifs médicaux ou aux études hors produits de santé. Il est prévu la parution de BPC pour les recherches ne portant pas sur un médicament.

## Les responsabilités de l'investigateur :

- ✓ Pouvoir garantir la qualification et les compétences nécessaires
- ✓ Vérifier l'adéquation des ressources : potentiel de recrutement, disponibilité, personnel compétent etc...
- ✓ Assurer les soins et la continuité des soins pendant la recherche
- ✓ Respecter les délais d'obtention des autorisations réglementaires
- ✓ Respecter le protocole
- ✓ Informer et recueillir le consentement du participant
- ✓ Gérer et assurer la traçabilité des unités de traitement dans son centre
- ✓ Recueillir des données de qualité
- ✓ Respecter la confidentialité
- ✓ Notifier les informations de sécurité au promoteur
- ✓ Archiver les données
- ✓ Communiquer les résultats de la recherche

## Responsabilités du promoteur :

- ✓ Concevoir la recherche (le promoteur fait appel aux personnes ayant les compétences appropriées)
- ✓ Sélectionner les investigateurs
- ✓ Mettre en place et suivre un système qualité
- ✓ Gérer et suivre la recherche, effectuer le contrôle qualité (monitoring)
- ✓ Traiter les données
- ✓ Prévoir l'indemnité versée aux personnes qui se prêtent à la recherche, si applicable
- ✓ Assurer le financement de la recherche
- ✓ Obtenir les autorisations réglementaires (CPP, ANSM, CNIL)
- ✓ Mettre à disposition et gérer les unités de traitement (y compris conditionnement, étiquetage, mise en insu, importation et distribution)
- ✓ Gérer les effets indésirables et faits nouveaux
- ✓ Diffuser les nouvelles informations de sécurité
- ✓ Archiver les données

## Qualité des données

La qualité des données recueillies en recherche clinique est primordiale. Une donnée source de qualité doit répondre aux critères suivants :

- ✓ **Attribuable** : connaître l'identité du professionnel de santé qui a observé et produit la donnée source
- ✓ **Lisible** : la donnée doit être lisible et doit durer dans le temps
- ✓ **Contemporaine** : le moment où la donnée est enregistrée doit correspondre au moment où elle est collectée
- ✓ **Originale** : la donnée doit provenir du premier enregistrement de la donnée
- ✓ **Fiable** : la donnée doit être vraie

Le contrôle qualité effectué par l'ARC mandaté par le promoteur a pour objectifs de :

- ✓ Vérifier que les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits.

- ☑ Vérifier que les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources.
- ☑ Vérifier que la recherche est conduite conformément au protocole en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.





# L'ESSAI CLINIQUE EN PRATIQUE



FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

# L'ESSAI CLINIQUE EN PRATIQUE

## Le protocole

- ✓ **Le protocole** est un document daté, approuvé par le promoteur et par l'investigateur, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche. Il doit être rédigé dans le respect des BPC et nécessite une validation par les autorités compétentes.
- ✓ **Une déviation au protocole** est le non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des BPC ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur, un membre du personnel du promoteur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche.
- ✓ **La faisabilité** d'une étude clinique permet de s'assurer que l'étude pourra bien être mise en œuvre conformément au protocole dans chaque centre investigateur prévu.

## Le consentement

- ✓ Aucune recherche ne peut être pratiquée sur une personne sans que cette dernière n'ait donné son consentement (oral ou écrit, le cas échéant) ou lorsque cette personne s'est opposée à participer à la recherche.
- ✓ L'investigateur informe individuellement la personne puis recueille son consentement ou sa non opposition en fonction de la catégorie de recherche. Seuls les investigateurs déclarés au CPP et identifiés dans le tableau de délégation des tâches sont habilités à délivrer l'information et à recueillir le consentement du participant. Par ailleurs, les modalités d'information et d'obtention du consentement ou de la non opposition doivent être documentées précisément dans le dossier médical.

## L'inclusion et le suivi du participant



### Participant

Identification des participants répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion relatifs à la recherche.

Cette étape est réalisée par l'investigateur qui dirige et surveille la recherche, ou toute autre personne ayant préalablement été formée à la recherche.

### Identification Eligibilité

Avant la réalisation des examens spécifiques liés à la recherche, le participant est informé précisément par l'investigateur ou une personne qualifiée habilitée, de la possibilité de participer à la recherche et de ce qui l'attend précisément : objectif, durée, calendrier des visites, examens, bénéfices et risques, alternatives, prise en charge des frais...

Généralement, cette information s'accompagne d'une note d'information remise au patient qui présente en détail la recherche.

### Information

Le consentement libre et éclairé ou la non opposition suivant les cas doit être obligatoirement obtenu par l'investigateur ou la personne qualifiée le représentant.

Le consentement est recueilli :

- Après que l'information ait été délivrée
- Après un délai de réflexion suffisant
- Obligatoirement avant le début de la recherche
- Avant tout examen réalisé spécifiquement pour la recherche

### Consentement

L'inclusion donne lieu à la réalisation du premier examen ou acte spécifique à la recherche.

Parfois, une étape de randomisation fait également partie de la recherche : il s'agit d'un procédé selon lequel l'attribution d'un traitement ou d'une procédure est effectuée de façon aléatoire par tirage au sort afin d'améliorer la qualité des résultats de recherche.

### Inclusion Randomisation

Le participant est convoqué selon un calendrier précis pour être évalué conformément à un protocole déterminé à l'avance : il bénéficiera à chaque venue d'un interrogatoire et d'évaluations portant sur des critères cliniques, biologiques, radiologiques... Il est très important qu'il puisse s'organiser pour respecter ce calendrier.

Un ensemble de données sera collecté de manière anonyme à chaque visite.

### Suivi du participant

A l'issue de l'étude, toutes les données recueillies de manière anonyme sont analysées : la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée par l'investigateur des résultats globaux de celle-ci, selon les modalités qui lui sont précisées dans le document d'information.

Toute étude donne lieu à une ou des publications scientifiques des investigateurs à destination de leurs pairs et d'un public de spécialistes, permettant ainsi la diffusion d'avancées significatives pour la prise en charge des pathologies.

### Fin de l'étude



# LA GESTION DES DONNÉES CLINIQUES



FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

# LA GESTION DES DONNÉES CLINIQUES

## Les données sources

Ce sont l'ensemble des informations concernant le participant et figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche.

- ✓ Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les **documents sources**. Leur consultation et leur utilisation s'opèrent via un accès direct et réglementé.
  - Ces données sont sous un format papier et/ou informatique et doivent obligatoirement être lisibles, exactes et complètes.
- ✓ Dans le cadre d'une recherche, une donnée correspond à toute information concernant le participant à la recherche, requise par le protocole et nécessaire à l'évaluation de l'essai.

Selon le **Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)** du 23 mai 2018, une donnée à caractère personnel (DCP) est toute information relative à une personne physique identifiée ou pouvant être identifiée, directement ou indirectement.

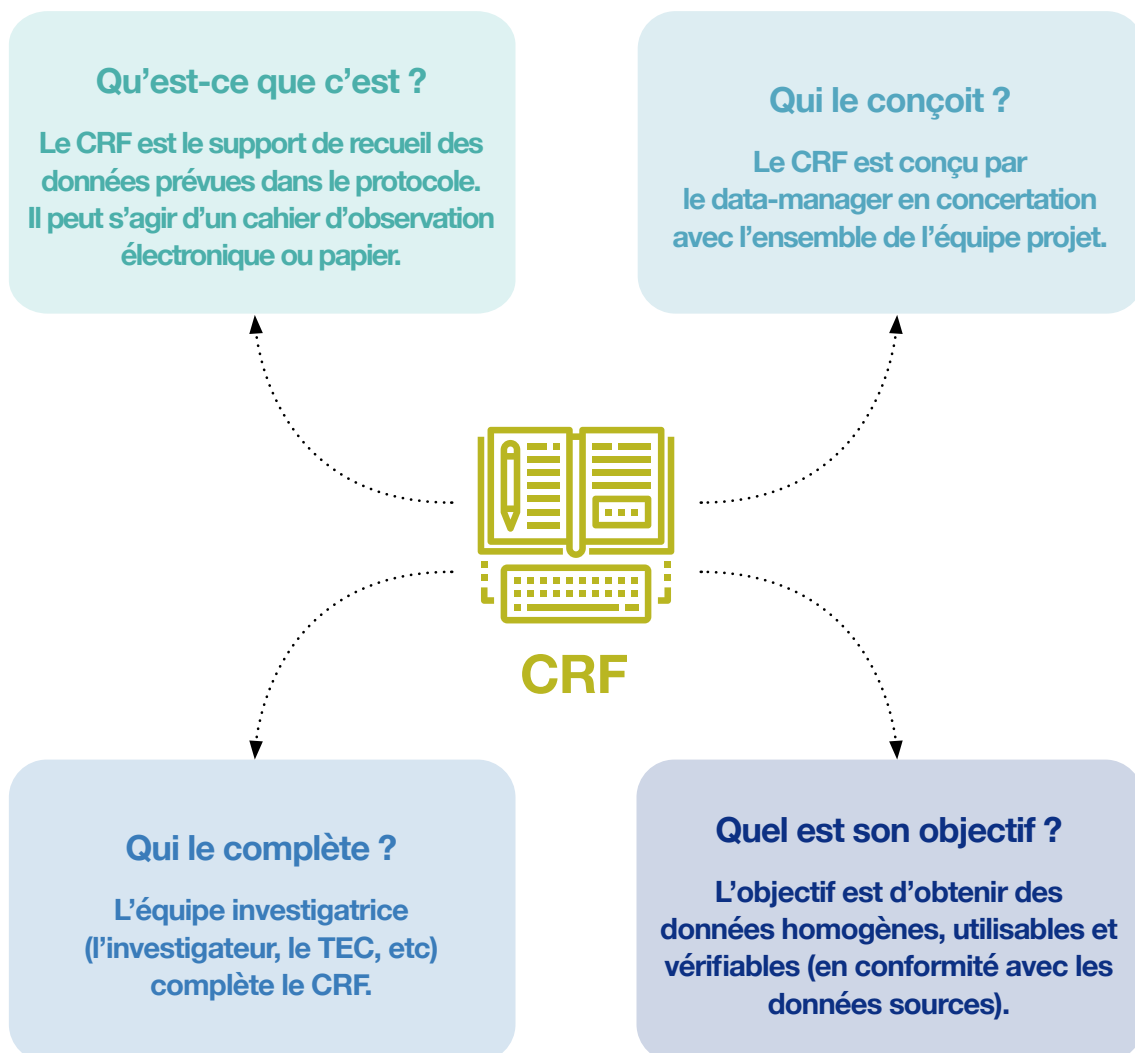
→ Les données de santé font partie des DCP dites « sensibles » au sens du RGPD.

Les données anonymes utilisées à des fins statistiques ou de recherche ne sont pas soumises au RGPD, bien que le processus en lui-même soit considéré comme un traitement de données, donc soumis aux dispositions du **RGPD**.

→ <https://editioneo.com/blog/rgpd-donnees-anonymes/>

## Les données collectées

- ✓ Les données collectées sur les personnes se prêtant à la recherche clinique sont rendues anonymes dans le but d'empêcher irréversiblement l'identification de la personne concernée. .
- ✓ Le traitement d'anonymisation permet de garantir **l'individualisation, la corrélation et l'inférence** des informations de la personne humaine se prêtant à la recherche..
  - Toutes les données d'une recherche sont collectées dans des cahiers d'observation, appelé communément CRF (Case Report Form).



## Le monitoring

Le monitoring est la procédure visant à vérifier que les données originales du participant, issues des données sources correspondent à celles reportées dans les cahiers d'observation et à celles saisies dans la base de données informatisée.

- ✓ Les données recueillies au cours de la recherche sont la propriété du Promoteur.

## Retrait de consentement

Un patient souhaite se retirer de l'étude :

- ✓ **Cas 1** : Le participant retire son consentement et décide de faire valoir son droit d'opposition au traitement de ses données ou demande l'effacement de ces dernières. Dans ce cas précis, aucune des données de ce participant ne pourra être analysée.
  - ✓ **Cas 2** : Le participant retire son consentement mais ne s'oppose pas au traitement de ses données. Dans ce cas précis, les données recueillies avant le retrait du consentement pourront alors être traitées avec les autres données recueillies dans le cadre de cette étude
- **Attention, dès lors que le participant a retiré son consentement, aucune nouvelle donnée ne peut être collectée.**

## Conservation des données

L'archivage des documents essentiels de l'étude se fait par le promoteur et par l'investigateur dans un endroit sécurisé avec accès restreint.



# LA GESTION DES UNITÉS DE TRAITEMENT



FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

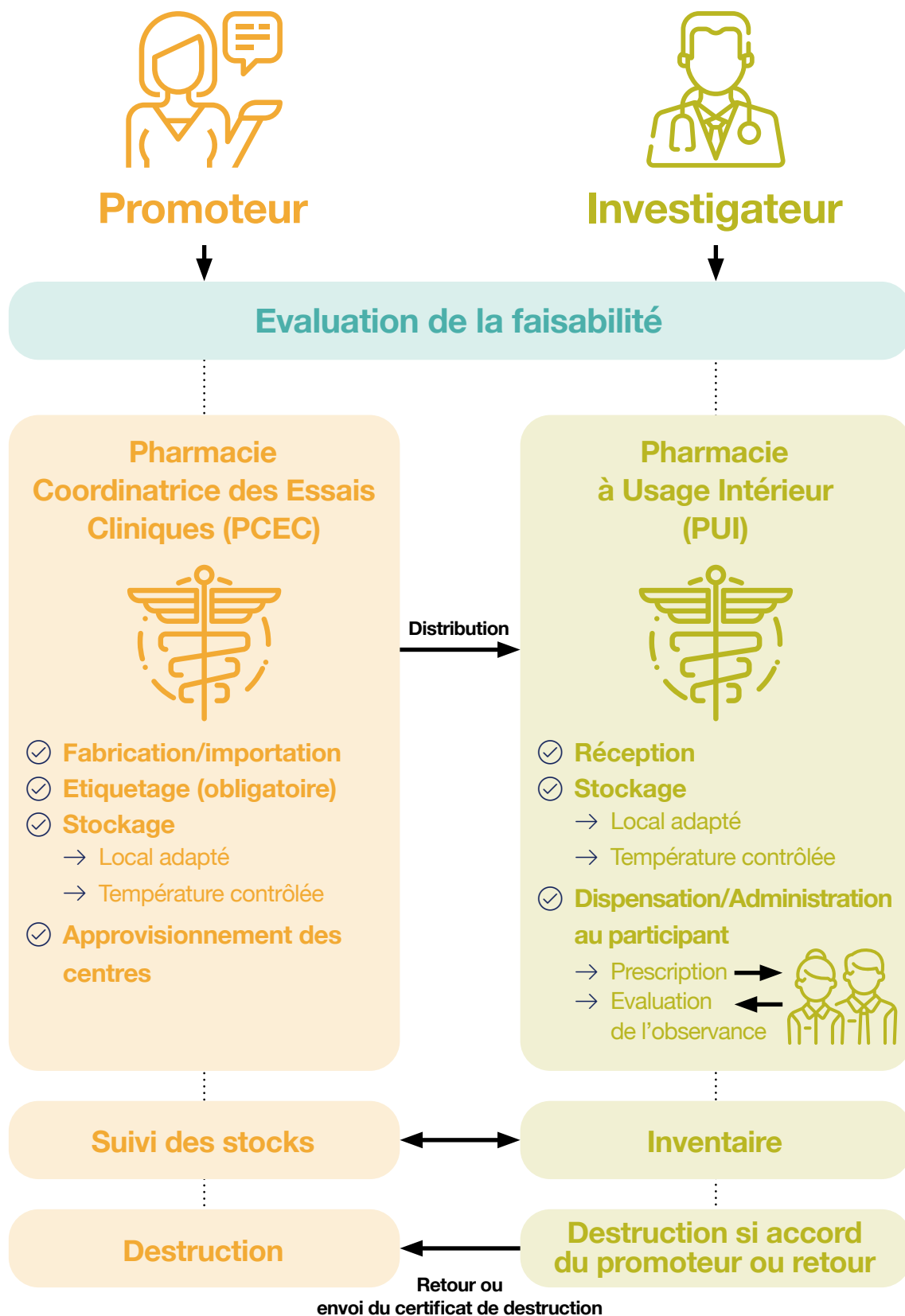
# LA GESTION DES UNITÉS DE TRAITEMENT

## Définitions :

- **Médicament expérimental (ME)** : un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris comme placebo, lors d'un essai clinique.
- **Médicament auxiliaire (MA)** : un médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme un médicament expérimental.

- ✓ **Selon le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, le coût des médicaments expérimentaux, auxiliaires, des dispositifs médicaux et des actes requis par le protocole sont pris en charge par le promoteur.**
- ✓ Le CSP précise les modalités de prise en charge éventuelle par la sécurité sociale des médicaments bénéficiant d'une AMM et utilisés dans la recherche par un établissement public, conformément ou non aux conditions ouvrant droit à leur remboursement.
- ✓ **L'étiquetage des unités thérapeutiques ou médicaments expérimentaux est obligatoire.** L'étiquetage garantit la protection de la personne qui se prête à la recherche et la traçabilité du produit, permet l'identification du produit et de la recherche et facilite l'usage adéquat du médicament expérimental.
- ✓ Lorsqu'une recherche est conduite dans un établissement de santé disposant d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), le pharmacien assurant la gérance de la **pharmacie à usage intérieur** assure notamment la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation des médicaments expérimentaux.

## La gestion des unités de traitement





# LA VIGILANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES



FORMATION A LA RECHERCHE CLINIQUE  
ET AUX BONNES PRATIQUES CLINIQUES

# LA VIGILANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

## La vigilance, pourquoi ?

Maintenir un rapport bénéfices/risques favorable durant tout le déroulement de l'essai clinique.

**Recueil exhaustif, continu et qualitatif  
des données de sécurité de l'essai clinique**



**Meilleure connaissance du rapport bénéfices/risques  
permettant une réaction rapide du promoteur  
en cas d'alerte de sécurité**

→ Tout doit être fait pour assurer la sécurité des participants.

## Que peut vous apporter l'unité de vigilance des essais cliniques ?

- ✓ Aide à la **rédaction/validation de tous les aspects concernant la sécurité des protocoles et des CRF**
- ✓ Rédaction d'une **synthèse annuelle de la sécurité de votre essai clinique** (Rapports Annuels de Sécurité réglementaires)
- ✓ Préparation de rapports pour les comités de surveillance indépendants
- ✓ Formation et assistance auprès des sites investigateurs pour le recueil et la notification des données de sécurité
- ✓ Information des investigateurs (newsletters...)
- ✓ Obtention de données de sécurité de qualité : réconciliation des EvIG entre les bases de données clinique et de vigilance, validation du codage des EvIG selon le dictionnaire MedDRA (standard international)
- ✓ Aide à la **rédaction/validation des résultats concernant la sécurité** (rapport final, article scientifique)

## Que faut-il notifier au promoteur ?

Tous les EvIG, évènements d'intérêts, défauts de DM (DD), situations spéciales (SS), fait nouveau (FN) et grossesses survenant chez un participant entre la signature du consentement et la fin de son suivi (cf indications du protocole).

⚠ **Les EvIG susceptibles d'être liés au produit expérimental ou à la recherche doivent continuer à être notifiés après la fin du suivi du participant, sans limitation de durée.**

### Quels sont les délais ?

- ☑ Les EvIG, évènements d'intérêts, DD, SS, FN et grossesses doivent être notifiés dès leur prise de connaissance.

### Qui notifie ?

- ☑ Les investigateurs déclarés sur l'étude sont responsables de la notification des données de sécurité.

### Comment doit-on notifier ?

- ☑ Les données de sécurité (EvIG, évènements d'intérêt, DD, SS, grossesses) doivent être notifiés à l'aide des formulaires de notification correspondant. Les FN doivent faire l'objet d'un rapport écrit.

## Procédure de notification des données de sécurité

Dès que vous prenez connaissance d'un évènement à notifier :

- 1. Compléter le formulaire de notification** disponible dans le classeur investigateur ou l'e-CRF
- 2. Joindre à la notification** les résultats d'examens et les comptes rendus d'hospitalisation anonymisés
- 3. Envoyer ce formulaire au promoteur de l'étude**
- 4. Suivre les évènements** jusqu'à leur résolution / consolidation (follow-up)
- 5. Saisir l'évènement en parallèle sur le CRF / e-CRF**

# Guide de remplissage du formulaire de notification des données de sécurité

Exemple du formulaire de notification pour les études « médicament »

→ 1 seul évènement notifié par formulaire

Logo Etablissement	<b>NOTIFICATION D'EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE (EvIG)</b>		<input type="checkbox"/> Notification initiale <input type="checkbox"/> Notification de suivi n° ....
Référence interne :	ACRONYME ETUDE	Etude Médicament	
Cadre réservé au promoteur	Titre de l'étude	N° xxx	

1- PATIENT			
Numéro du patient : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]	Initiales : N [ ] - P [ ]	Centre : .....	
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Poids (kg) : [ ][ ][ ]	Taille (cm) : [ ][ ][ ]	Date de naissance (mois, année) : [ ][ ] [ ][ ][ ][ ]
Date d'inclusion : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]	Date de randomisation : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]		
Bras de randomisation : A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/>			
Antécédents/facteurs de risque en rapport avec l'évènement	Date de début	En cours	Date de fin
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	

2- EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE	
<b>Critère de gravité de l'évènement</b> <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation* * Date de début : [ ][ ][ ][ ][ ][ ] Date de fin : [ ][ ][ ][ ][ ][ ] ou <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité importante ou durable <input type="checkbox"/> Malformation / Anomalie congénitale <input type="checkbox"/> Evènement potentiellement grave / Situation médicalement significative	<b>Description de l'évènement</b> (⇒ Joindre les comptes-rendus d'hospitalisation/consultation et les résultats d'examen après anonymisation)  → Diagnostic retenu :  → Mesures prises – Traitements correcteurs :
<b>Intensité de l'évènement :</b> <input type="checkbox"/> Grade 1 : Léger <input type="checkbox"/> Grade 4: Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Grade 2 : Modéré <input type="checkbox"/> Grade 5: Décès <input type="checkbox"/> Grade 3 : Sévère	
Date à laquelle vous avez eu connaissance de l'évènement : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]	
Date de début de l'évènement (1 <sup>er</sup> symptôme) : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]	
Date d'apparition du critère de gravité : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]	
<b>Evolution de l'évènement :</b> <input type="checkbox"/> Résolu sans séquelles <input type="checkbox"/> Résolu avec séquelles (préciser) : ..... <input type="checkbox"/> En cours de résolution (amélioration)* <input type="checkbox"/> Non résolu (état inchangé ou aggravé)* <input type="checkbox"/> Evolution Inconnue* <input type="checkbox"/> Décès	
Date de résolution : [ ][ ][ ][ ][ ][ ] *Une notification de suivi devra être complétée	
Patient décédé : Date : [ ][ ][ ][ ][ ][ ] Cause : ..... En lien avec l'EvIG ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Autopsie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Date de l'autopsie : [ ][ ][ ][ ][ ][ ] (⇒ Joindre le compte-rendu anonymisé)	



**Lister uniquement les antécédents pertinents en rapport avec l'EvIG**

**Au moment de l'EvIG**

Le décès n'est pas un EvIG mais l'évolution d'un EvIG

**Date de début de l'évènement** : date d'apparition des 1<sup>ers</sup> signes cliniques

**Date d'apparition du critère de gravité** : date de survenue du décès, de la mise en jeu du pronostic vital, de l'hospitalisation/ prolongation d'hospitalisation...

**La date de résolution de l'évènement peut être différente de la date de fin d'hospitalisation / date de fin de gravité**

Numéro du patient : [ ][ ]-[ ][ ][ ][ ]		Initiales : N [ ][ ] - P [ ][ ]		Centre : .....		ACRONYME	
<b>3- MEDICAMENTS</b>							
<ul style="list-style-type: none"> <li>Noter tous les médicaments pris par le patient au moment de la survenue de l'événement.</li> <li>Indiquer, si applicable, les modifications de traitement suite à l'événement.</li> </ul>							
Médicament(s) à l'étude		<input type="checkbox"/> Non administré(s)		Levée d'aveugle ? : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		Date levée d'aveugle [ ][ ][ ][ ][ ][ ]	
Médicament(s)	Posologie	Date de début	Date de dernière prise avant l'EVI	Action prise : 0 : aucune 1 : arrêt 2 : $\Delta$ posologie 3 : $\nabla$ posologie 4 : ne sait pas	Date de l'action	Après l'action, l'EVI : 0 : a disparu      3 : s'est aggravé 1 : s'est amélioré      4 : inconnu 2 : est inchangé      5 : NA	
<b>Médicaments concomitants</b>							
Médicaments et voies d'administration	Indication	Posologie	Date de début	Action prise : 0 : aucune 1 : arrêt 2 : $\Delta$ posologie 3 : $\nabla$ posologie 4 : ne sait pas	Date de l'action	Après l'action, l'EVI : 0 : a disparu      3 : s'est aggravé 1 : s'est amélioré      4 : inconnu 2 : est inchangé      5 : NA	
<b>4- CONCLUSION INVESTIGATEUR</b>							
Selon vous, l'événement indésirable semble plutôt lié :							
▪ Au(x) médicament(s) à l'étude :				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser : .....		
▪ A un médicament concomitant :				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser : .....		
▪ Aux procédures de l'essai clinique :				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser : .....		
▪ A la pathologie étudiée :				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser : .....		
▪ A une autre pathologie préexistante ou intercurrente :				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser : .....		
▪ Autre :				<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser : .....		
<b>5- IDENTIFICATION INVESTIGATEUR/ NOTIFICATEUR</b>							
<b>INVESTIGATEUR :</b>				<b>NOTIFICATEUR :</b>			
Nom -Prénom : .....				Nom - fonction : .....			
Téléphone : .....				Téléphone : .....			
Mail : .....				Mail : .....			
Date de notification : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]				Date de notification : [ ][ ][ ][ ][ ][ ]			
Signature : .....				Signature : .....			
Notification à faxer au promoteur au : xx.xx.xx.xx.xx ou à envoyer par mail à xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx, CHU de xxxxxx, Adresse							

**Ce sont les Médicaments Expérimentaux (ME) et les médicaments concomitants pris avant ou au moment de la survenue de l'EvIG.**

**Les médicaments administrés pour traiter l'EvIG sont à renseigner dans la partie « 2 - traitements correcteurs ».**

**Conclusion Investigateur :** l'investigateur a-t-il des arguments pour suspecter le rôle du ME dans la survenue de cet EvIG ?

#### **Identification Investigateur/Notificateur**

Si absence de l'investigateur :

- Compléter la case notificateur
- Envoyer le formulaire au promoteur
- Renvoyer le formulaire contre-signé par l'investigateur dès son retour

# Définitions

## Événement Indésirable (Evl)

Toute manifestation nocive survenant chez un participant, qu'elle soit **liée ou non** à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

## Effet Indésirable (EI)

Événement indésirable **lié** à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

## Critères de gravité

- décès,
- mise en jeu du pronostic vital,
- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation,
- incapacité ou handicap important ou durable,
- anomalie ou malformation congénitale,
- tout événement médicalement significatif.

## Effet Indésirable Grave Inattendu (EIGI/SUSAR)

Tout effet indésirable grave dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les documents de référence (RCP, BI, protocole, notice d'utilisation...).

## Défectuosité du DM (DD)

Tout défaut en matière d'identité, de qualité, de durabilité, de fiabilité, de sécurité ou de performances d'un dispositif faisant l'objet d'une investigation, y compris tout dysfonctionnement, toute erreur d'utilisation ou tout défaut dans les informations fournies par le fabricant.

### **Situation spéciale (SS)**

- abus,
- erreur médicamenteuse,
- mésusage ou utilisation hors AMM ou surdosage.

### **Fait Nouveau (FN)**

Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la recherche ou du produit à l'étude.

Pour les recherches portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé (FIM) chez des volontaires sains, tout EI<sub>G</sub> est constitutif d'un fait nouveau.