**Protocole P1 + résumé; DM A ANSM + Q2 CPP; HPS A ANSM + A et Q2 CPP; Médicaments A3 ANSM + Q2 CPP; PB A3 ANSM**

**Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3; DM A ANSM; HPS A ANSM + A CPP; Médicaments A5 ANSM; PB A5 ANSM**

Protocole P1 + pied de page; DM A ANSM; HPS A ANSM+ A CPP; Médicaments A4 ANSM; PB A4 ANSM

**PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVETIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (catégorie 1)**

**N° EudraCT : Protocole P1; Médicaments A2 ANSM + Q1 CPP**

**PROMOTEUR :**Protocole P1 + résumé + 14.1  
Protocole P1 + résumé  
Tél : Protocole P1 + résumé / Fax : Protocole P1 + résumé

**INVESTIGATEUR COORDONNATEUR :**HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.3 ANSM; PB G1.1 ANSM  
Service de :   
Médicaments G1.5 ANSM; PB G1.5 ANSM  
Tél : HPS I1 CPP / Fax :   
E-mail : HPS I1 ANSM + I1 CPP

**Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du 01/02/2017  
du protocole-type du GIRCI SOHO**

CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHU DE POITIERS.  
AUCUNE INFORMATION NON PUBLIEE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT ETRE DIVULGUEE SANS AUTORISATION ECRITE PREALABLE DU CHU DE POITIERS

**HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Version | Date | Raison de la Mise à Jour |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE**

**Signature de l’investigateur**

|  |
| --- |
| J'ai lu ce protocole d’essai clinique dont le CHU de Poitiers est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l’essai. Je m'engage à mener cet essai en respectant ses directives et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l’essai en respectant :   - les principes de la “Déclaration d’Helsinki”,   - les règles et recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (ICH-E6) et française (règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches portant sur des médicaments à usage humain - décisions du 24 novembre 2006),   - la législation nationale et la réglementation relative aux essais cliniques,  - la conformité avec la Directive Essais Cliniques de l’UE [2001/20/EC].   Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès au protocole et aux documents relatifs à la conduite de l’essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents. Investigateur : Dr/ Pr XXXXX (Prénom NOM)    Signature : …………………………………………….. Date : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Signature de l’Investigateur Coordonnateur**

|  |
| --- |
| Investigateur Coordonnateur : Dr/ Pr XXXXX (Prénom NOM)   Signature : …………………………………………….. Date : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Signature de l’Investigateur Coordonnateur**

|  |
| --- |
| Promoteur : Jean-Pierre DEWITTE Pour le Directeur Général et par délégation le Directeur de la Recherche,   Signature : …………………………………………….. Date : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**PRINCIPAUX CORRESPONDANTS**

**Investigateur coordonnateur/principal**HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.3 ANSM; PB G1.1 ANSM HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.1 ANSM; PB G1.3 ANSM  
Protocole 18.1  
Service:   
HPS I1 ANSM + I1 CPP  
Tél : HPS I1 CPP  
Fax :   
E-mail : HPS I1 ANSM + I1 CPP

**Autres Spécialités**

HPS I2 ANSM + I2 CPP ; Médicaments G2.3 ANSM; PB G2.1 ANSM HPS I2 ANSM + I2 CPP ; Médicaments G2.1 ANSM; PB G2.3 ANSM  
Protocole 18.1  
Service:   
HPS I2 ANSM + I2 CPP  
Tél : HPS I2 CPP  
Fax :   
E-mail : HPS I2 ANSM + I2 CPP

**Pharmacie coordinatrice**Dr. Isabelle PRINCET  
Service de Pharmacie  
CHU de Poitiers  
2 rue de la Milétrie – CS 90577   
86 021 Poitiers cedex  
Tél : 05 49 44 43 64  
Fax : 05 49 44 44 69  
E-mail : i.princet@chu-poitiers.fr

**Unité de vigilance de la recherche**Dr. Sophie DURANTON  
Direction de la Recherche Clinique  
CHU de Poitiers  
2 rue de la Milétrie – CS 90577  
86021 Poitiers cedex  
Tél : 05.49.44.30.50  
Fax : 05.49.44.30.58  
E-mail : sophie.duranton@chu-poitiers.fr

**Promoteur**Protocole P1 + résumé + 14.1  
  
Protocole P1 + résumé  
Tél : Protocole P1 + résumé  
Fax : Protocole P1 + résumé  
E-mail :

**Plateforme Méthodologie**Médicaments G3.1 ANSM; PB G3.1 CPP  
Médicaments G3.2 ANSM; PB G3.2 CPP  
Médicaments G3.3 ANSM; PB G3.3 CPP  
Tél : Médicaments G3.4 ANSM; PB G3.4 CPP  
Fax :   
E-mail :

**LISTE DES ABREVIATIONS**

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé  
CPP Comité de Protection des Personnes

**RESUME DU PROTOCOLE VERSION XX**

|  |  |
| --- | --- |
| Titre | Protocole P1 + résumé; DM A ANSM + Q2 CPP; HPS A ANSM + A et Q2 CPP; Médicaments A3 ANSM + Q2 CPP; PB A3 ANSM  Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3; DM A ANSM; HPS A ANSM + A CPP; Médicaments A5 ANSM; PB A5 ANSM |
| Promoteur | Protocole P1 + résumé + 14.1 Protocole P1 + résumé Tél : Protocole P1 + résumé / Fax : Protocole P1 + résumé |
| Investigateur Coordonnateur | HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.3 ANSM; PB G1.1 ANSM HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.1 ANSM; PB G1.3 ANSM Protocole 18.1 Service:  HPS I1 ANSM + I1 CPP Tél : HPS I1 CPP / Fax :  HPS I1 ANSM + I1 CPP |
| Justification / contexte |  |
| Objectif Principal | Protocole résumé + 2.1; DM F6 ANSM; HPS G ANSM + G CPP; Médicaments E2.1 ANSM; PB E2.1 ANSM; Q4 CPP (tous) |
| Objectifs Secondaires | Protocole résumé + 2.2; DM F6 ANSM; HPS G ANSM + G CPP; Médicaments E2.2 ANSM; PB E2.2 ANSM; Q4 CPP (tous) |
| Critère de Jugement Principal |  |
| Critères de Jugement Secondaires |  |
| Schéma de la recherche |  |
| Critères d'Inclusion |  |
| Critères de Non Inclusion des Sujets |  |
| Traitements / Stratégies / Procédures |  |
| Taille d'étude |  |
| Durée de la Recherche | Durée de la période d\’inclusion : Protocole 5.3 + 18.2 Durée de la participation pour chaque participant :  Durée totale de l’étude : DM F6 ANSM; PB E8.9 ANSM; Médicaments E8.9 ANSM; HPS G ANSM |
| Analyse statistique des données |  |
| Retombées attendues |  |

1 JUSTICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

1.1 Etat actuel des connaissances

# 1.1.1 Sur la pathologie

# 1.1.2 Sur les traitements, stratégies et procédures de référence et à l’étude

1.2 Hypothèse de la recherche et résultats attendus

1.3 Justification des choix méthodologiques

Protocole 1.3

|  |
| --- |
| prendre contact avec la plateforme de methodologie   pour aide a la redaction du paragraphe 2.3 |

1.4 Rapport bénéfices / risques prévisibles

# 1.4.1 Bénéfices

# 1.4.2 Risques

L’investigateur doit constamment surveiller, évaluer et documenter les risques et doit s’assurer qu’ils pourront être gérés de manière satisfaisante.

1.5 Retombées attendues

2 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

|  |
| --- |
| prendre contact avec la plateforme de methodologie   pour aide a la redaction de ce chapitre |

2.1 Objectif principal

Protocole résumé + 2.1; DM F6 ANSM; HPS G ANSM + G CPP; Médicaments E2.1 ANSM; PB E2.1 ANSM; Q4 CPP (tous)

2.1 Objectifs secondaires

Protocole résumé + 2.2; DM F6 ANSM; HPS G ANSM + G CPP; Médicaments E2.2 ANSM; PB E2.2 ANSM; Q4 CPP (tous)

3 CRITERES DE JUGEMENT

3.1 Critère d’évaluation principal

3.2 Critères d’évaluation secondaires

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

|  |
| --- |
| prendre contact avec la plateforme de methodologie   pour aide a la redaction de ce chapitre |

4.1 Schéma de la recherche

4.2 Méthode pour la randomisation

5 CRITERES D’ELIGIBILITE

5.1 Critères d’inclusion

Tous les patients inclus dans cette recherche devront vérifier tous les critères d’inclusion listés ci-dessous :

Protocole 5.1; DM F6 ANSM; HPS G ANSM

Protocole 5.1; Q6 CPP (tous)

5.2 Critères de non inclusion

Tous les patients inclus dans cette recherche ne devront avoir aucun des critères de non inclusion listés ci-dessous :

Protocole 5.2; DM F6 ANSM; HPS G ANSM

5.3 Faisabilité et modalités de recrutement

Protocole 5.3; Q7 CPP (tous)

Protocole 5.3 + 18.2

6 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

6.1 Calendrier de la recherche

Protocole 5.3 + 18.2

DM F6 ANSM; PB E8.9 ANSM; Médicaments E8.9 ANSM; HPS G ANSM

6.2 Tableau récapitulatif du suivi d’un participant à la recherche

*(\*) V-X : unité de temps à adapter en fonction de la recherche : A (année), M (mois), S (semaine), J (jour), H (heure)*

*1Examen clinique : détail de ce que comporte l’examen clinique*

*2Bilan biologique : liste des examens biologiques*

*3Examens para-cliniques : liste des examens para-cliniques*

6.3 Visites de pré-inclusion / inclusion = Visite V0

# 6.3.1 Recueil du consentement

|  |
| --- |
| prendre contact avec la promotion interne   pour aide a la redaction de ce chapitre |

Lors de la visite de *pré-inclusion (voir selon l’étude si visite d’inclusion),* le médecin investigateur informe le patient de la possibilité de participer à cet essai clinique et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d’une recherche et vérifie les critères d’éligibilité.

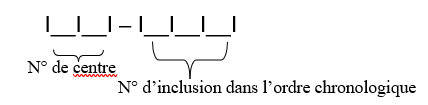
Un exemplaire de la note d’information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par le médecin investigateur.

Après cette séance d’information, le participant dispose d’un délai de réflexion. Le médecin investigateur est responsable de l’obtention du consentement éclairé écrit du participant.  
Si le participant donne son accord de participation, ce dernier et l’investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement. Celui-ci **doit être signé avant la réalisation de tout examen** clinique ou biologique ou para-clinique nécessité par la recherche.

L’exemplaire original sera conservé dans le classeur de l’investigateur. Un exemplaire (un autre original ou une copie) sera remis au patient.

L’investigateur précisera dans le dossier médical du patient sa participation à la recherche, les modalités du recueil du consentement ainsi que celle de l’information.

*Décrire le processus de numérotation du patient, par exemple :*Le patient se verra attribuer un numéro de patient, selon la règle :



*Procédure d’urgence si applicable*

Dans le cas d’une situation d’urgence et conformément à l’article L.1122-1-2, le consentement sera sollicité auprès de « proches » et seulement rétrospectivement auprès du patient dès une récupération suffisante lui permettant de donner son consentement libre et éclairé.

Dans le cas où les « proches » ne peuvent pas être présents au moment de l’inclusion, une procédure d’urgence sera mise en place dans le cas d’une urgence vitale immédiate. Dans ce cas un médecin indépendant de l’étude, non déclaré comme médecin investigateur, peut donner son consentement d’urgence. L'intéressé, ou le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance sont informés dès que possible et leur consentement leur est demandé pour la poursuite de cette recherche.

# 6.3.2 Déroulement de la visite

La visite de pré-inclusion/inclusion est assurée par le médecin investigateur. La visite de pré-inclusion a lieu entre X jours/semaines/mois et au plus tard X jours/semaines/mois avant la visite d’inclusion.

Avant tout examen lié à la recherche, l’investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du participant (ou de son représentant légal le cas échéant).

6.4 Visite de randomisation = Visite (Vx, ou Jx, ou Mx…)

# 6.4.1 Description des examens

# 6.4.2 Randomisation du patient

Lorsqu’un investigateur souhaite effectuer la randomisation/l’inclusion après avoir vérifié l’éligibilité du participant/cluster, il se connecte sur le site Internet de l’e-CRF https://www.chu-poitiers.hugo-online.fr/. L’investigateur complète la page « randomisation » après avoir préalablement confirmé tous les critères d’éligibilité du participant/cluster sur le site. Après validation du contenu, la randomisation/ l’inclusion est effectuée et l’e-CRF :

* *Si l’étude est en ouvert :* communique immédiatement à l’investigateur en clair le résultat de la randomisation l’inclusion, en particulier le groupe de traitement */stratégie/procédure* alloué(e) au participant/cluster et le numéro de la boîte de traitement.

***OU***

* *Si l’étude est en double aveugle :* communique immédiatement à l’investigateur le numéro unique de randomisation/d’inclusion, correspondant à une boîte de traitement */stratégie/procédure* alloué(e) au participant/cluster.

Les numéros de randomisation sont établis selon des listes établies à l’avance par le méthodologiste de la recherche (voir paragraphe 5.2).

6.5 Visites de suivi = visite (Vx, ou Jx ou Sx ou Mx…)

# 6.5.1 Visite (Vx, ou Sx, ou Jx, ou Mx…)

# 6.5.2 Visite (Vx, ou Sx, ou Jx, ou Mx…)

6.6 Visite de fin de la recherche

En cas de sortie prématurée, l’investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible dans le dossier médical et réaliser une visite de fin d’étude. Il complètera la page de sortie prématurée du CRF.   
En cas de sujet perdu de vue, l’investigateur mettra tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne et connaître les raisons.

6.7 Règles d’arrêt de la participation d’une personne à la recherche

|  |
| --- |
| prendre contact avec la promotion interne   pour aide a la redaction de ce chapitre |

# 6.7.1 Arrêt de participation définitif ou temporaire d’un patient dans l’étude)

En fonction de l’état de santé du patient, l’investigateur devra faire son possible pour que les patients continuent à participer à l’étude et / ou à recevoir leur traitement. Cependant, il pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d’une personne à la recherche ou d’une partie ou de la totalité de la recherche. Les éléments suivants peuvent justifier l’arrêt définitif ou temporaire de la participation d’une personne à la recherche ou d’une partie ou de la totalité de la recherche.

*Voir si applicable :*

* Evénement(s) indésirable(s) qu’il(s) soi(en)t lié(s) à une procédure du protocole ou au produit à l’étude,
* Déviation au protocole (apparition d’un critère de non-inclusion du protocole, prise d’un traitement non autorisé),
* Survenue d’une modification rendant impossible les investigations à effectuer ou la prise du traitement ou modifiant la réponse au traitement à l’étude,
* Retrait du consentement : les patients peuvent retirer leur consentement et demander à sortir de l’étude à n’importe quel moment et ce, quelle qu’en soit la raison,
* Toute raison qui servirait au mieux les intérêts du sujet (par exemple en cas d’événements indésirables graves nécessitant une prise en charge incompatible avec le protocole).

La date et la raison de la sortie d’essai ou de l’arrêt du traitement devront être notées dans le dossier médical du patient et le cahier d’observation. La visite de fin d’étude devra être réalisée dans la mesure du possible.

Dans tous les cas, et dans la mesure du possible, l’investigateur devra compléter la visite de fin d’étude du CRF.

# 6.7.2 Modalités de remplacement des patients exclus, le cas échéant

# 6.7.3 Modalités et calendrier de recueil pour ces données

Les données disponibles des patients sortis d’étude pour raison médicale seront recueillies pour l’analyse. Les données des patients ayant retiré leur consentement seront analysées uniquement si les patients ont donné leur accord. Si le patient n’a pas donné son accord, toutes les données de l’étude le concernant seront supprimées.

# 6.7.4 Modalités de suivi de ces personnes

La sortie d'étude d'un participant ne changera en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie. Il ne bénéficiera cependant pas des évaluations cliniques prévues selon le protocole.

6.8 Contraintes liées à la recherche et indemnisation éventuelle des participants

Protocole 6.8; Q10 CPP (tous)

Protocole 6.8; Q9 CPP (tous)

6.9 Collection d’échantillons biologiques

|  |
| --- |
| prendre contact avec la promotion interne   pour aide a la redaction de ce chapitre |

*SI APPLICABLE*

# 6.9.1 Objectifs

# 6.9.2 Description de(s) (la) collection(s)

# 6.9.3 Conservation

# 6.9.4 Devenir de la collection

6.10 Arrêt d’une partie ou de la totalité de la recherche

Le CHU de Poitiers se réserve le droit d'interrompre l’étude, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d’inclusion ne sont pas atteints.

L’étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d’événements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil d'innocuité du produit. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives au produit, au vu desquels les objectifs de l'étude ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l’étude.

En cas d’arrêt prématuré de l’étude, l’information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l’ANSM et au CPP.

7 TRAITEMENT(S) / STRATEGIE(S) / PROCEDURES DE LA RECHERCHE

7.1 Traitement / stratégie / procédure expérimental(e)

Médicament expérimental : médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d’un essai clinique (article 2 du règlement européen).

|  |
| --- |
| Pour un traitement de type médicament |

|  |
| --- |
| Pour un placebo |

|  |
| --- |
| Pour un traitement de type dispositif médical (DM) |

|  |
| --- |
| Pour une stratégie/procédure |

7.2 Traitement / Stratégie / Procédure de comparaison

|  |
| --- |
| Pour un traitement de type dispositif médical (DM) |

|  |
| --- |
| Pour une stratégie/procédure |

7.3 Circuit des produits

|  |
| --- |
| prendre contact avec la pharmacie du chu de poitiers   pour aide a la redaction de ces chapitres |

# 7.3.1 Libération et distribution des produits

# 7.3.2 Fourniture des produits

# 7.3.3 Conditionnement des produits

# 7.3.4 Etiquetage des produits

Chaque patient se verra remettre *XXXX boîtes, flacons* pour la totalité de la durée du traitement.

# 7.3.5 Expédition et gestion des produits

# 7.3.6 Dispensation des produits et observance

# 7.3.7 Stockage

# 7.3.8 Retour et destruction des produits non utilisés

7.4 Insu

|  |
| --- |
| prendre contact avec la plateforme de methodologie   pour aide a la redaction de ce chapitre |

# 7.4.1 Organisation de l’insu

La pharmacie est destinataire de la liste de randomisation.

# 7.4.2 Levée de l’insu

En situation d’urgence médicale nécessitant une levée d’aveugle, la procédure DRC-VIGI-003 du promoteur sera suivie.

7.5 Réductions et ajustements de dose

Les retards et modifications de dose seront effectués selon les recommandations suivantes. L’évaluation des toxicités se fera selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) du NCI (National Cancer Institute).

# 7.5.1 Réductions/ajustements de doses

Les tableaux suivants résument les modifications de dose du médicament 1, médicament 2,… pour gérer d’éventuelles toxicités.

Tableau 1 : diminutions de dose pour *médicament 1*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dose initiale** | **Réductions de dose du Médicament 1** | | | | |
| Dose -1 | Dose -2 | Dose -3 | Dose -4 | Dose -5 |
|  |  |  |  |  | discontinue |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dose initiale** | **Réductions de dose du Médicament 1** | | | | |
| Dose -1 | Dose -2 | Dose -3 | Dose -4 | Dose -5 |
|  |  |  |  |  | discontinue |

Tableau 2 : diminutions de dose pour *médicament 2*

# 7.5.2 Réductions de dose pour les toxicités hématologiques

Les tableaux suivants décrivent les recommandations de réduction de dose pour *médicament 1 / médicament…* en cas de thrombopénie, neutropénie et anémie.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Actions recommandées** | |
| **Taux plaquettes** | **Médicament 1** | **Médicament 2** |
|  |  |  |
| **Taux PNN** | **Médicament 1** | **Médicament 2** |
|  |  |  |
| **Taux hémoglobine** | **Médicament 1** | **Médicament 2** |
|  |  |  |

# 7.5.3 Réductions de dose pour les toxicités non hématologiques

Les lignes directrices d’ajustement de dose pour *médicament 1 / médicament 2…* en cas de toxicités non hématologiques sont résumées comme suit :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Symptômes** | **Actions recommandées** | |
|  | **Médicament 1** | **Médicament 2** |
| **Symptôme 1** |  |  |
| Grade 2-3 |  |  |
| Grade 4 |  |  |
| **Symptôme 2** |  |  |
| Grade 3 |  |  |
| Grade 4 |  |  |

8 TRAITEMENTS ET PROCEDURES ASSOCIE(E)S

8.1 Traitements / procédures associé(e)s autorisés

# 8.1.1 Médicaments auxiliaires

Médicament auxiliaire: médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental (article 2 du règlement européen).

# 8.1.2 Autres traitements / procédures

8.2 Traitements / Procédures associé(e)s interdit(e)s

8.3 Interactions médicamenteuses

9 EVALUATION DE LA SECURITE

|  |
| --- |
| prendre contact avec l'unite de vigilance des essais cliniques   pour aide a la redaction de ce chapitre |

9.1 Définitions

**Evénement indésirable** (article R1123-46 du code de la santé publique)  
Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

**Effet indésirable** (article R1123-46 du code de la santé publique)  
Evénement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

**Evénement ou effet indésirable grave** (article R1123-46 du code de la santé publique et guide ICH E2B)  
Tout événement ou effet indésirable qui :

* entraîne la mort,
* met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
* nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
* provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
* se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
* ou tout événement considéré comme médicalement grave,

et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

L’expression « mise en jeu du pronostic vital » est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l’événement indésirable.

**Effet indésirable inattendu** (article R1123-46 du code de la santé publique)

* Pour les recherches portant sur un médicament, effet indésirable inattendu : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l’investigateur lorsque le produit n’est pas autorisé.
* Pour les recherches portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro, effet indésirable inattendu : tout effet du dispositif dont la nature, la sévérité ou l’évolution ne concordent pas avec les informations de référence figurant respectivement dans la notice d’instruction ou dans la notice d’utilisation du dispositif lorsque celui-ci fait l’objet d’un marquage CE, et dans le protocole ou la brochure pour l’investigateur lorsqu’il ne fait pas l’objet d’un tel marquage.
* Pour les autres recherches impliquant la personne humaine, effet indésirable inattendu : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l’évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.

**Fait nouveau**(article R1123-46 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.

**Imputabilité :** relation entre l’EvI et la recherche. L’EvI lié à la recherche deviendra un EI. Les facteurs à prendre en compte pour la détermination de l’imputabilité sont :

* la chronologie des évènements,
* la disparition de l’EvI lors de l’arrêt du (des) médicament(s) et/ou la réapparition en cas de ré-administration,
* la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des médicaments,
* la notion d’antécédent d'évènement similaire lors de l’administration du médicament ou d’un médicament de la même classe,
* l’existence d’une autre étiologie.

**Intensité :** l’intensité des EvI est évaluée par l’investigateur, soit en s’aidant d’une échelle de gradation des évènements indésirables annexée au protocole (ex : classification NCI-CTC pour les essais en cancérologie), soit selon la classification suivante :

* léger de grade 1 : EvI généralement transitoire et sans retentissement sur les activités normales,
* modéré de grade 2 : EvI suffisamment gênant pour retentir sur les activités normales,
* sévère de grade 3 : EvI modifiant considérablement le cours normal des activités du patient, ou invalidant, ou constituant une menace pour la vie du patient.

Remarque : le critère d’intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

9.2 Description des événements indésirables graves attendus

Tout évènement indésirable grave ne concordant pas avec ceux décrits dans la liste des événements attendus ou dans la dernière version du document de référence est qualifié d’inattendu.

9.3 Conduite à tenir par l’investigateur en cas d’événement indésirable, de fait nouveau ou de grossesse

# 9.3.1 Recueil des événements indésirables (EvI)

Dès la signature du consentement, l’investigateur est responsable du recueil de tous les évènements indésirables. Il rapporte tous les événements indésirables graves et non graves (EvI biologiques et cliniques) qui surviennent entre la signature du consentement et la fin de participation du patient ou la fin de recueil des événements indésirables, dans le cahier d’observation.

Ces évènements indésirables seront évalués à chaque visite au cours de l’étude par un interrogatoire et lors de l’examen clinique du patient.

**Exception au recueil :**

# 9.3.2 Déclaration des événements indésirables graves (EvIG), des événements indésirables d’intérêt et des faits nouveaux

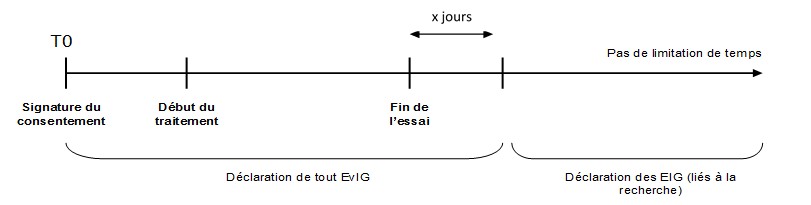
L’investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

**Délais de déclaration**

L’investigateur doit déclarer au promoteur, **sans délai** à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave (EvIG), tout événement indésirable d’intérêt ou tout fait nouveau de sécurité s’il survient :

* à partir de la date de signature du consentement,
* pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
* jusqu’à *X jours* ***(à définir entre l’unité de vigilance et l’investigateur)*** après la fin du suivi du participant prévue par la recherche

Par ailleurs, quel que soit le délai de survenue après la fin de l’étude, tout EvIG susceptible d’être dû à la recherche doit être déclaré sans délai au promoteur dès lors qu’aucune autre cause que la recherche ne peut raisonnablement lui être attribuée (par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l’exposition au médicament, tels des cancers ou des anomalies congénitales).



**Exception à la déclaration sans délai**

Par exemple, les circonstances suivantes ne seront pas à déclarer immédiatement au promoteur mais seront saisies dans le CRF:

* passage en hôpital de jour,
* hospitalisation pour traitement de routine ou surveillance de la pathologie étudiée non associé à une détérioration de l’état du patient,
* etc…

**Modalités de déclaration au promoteur**

Tout EvIG, quelle que soit sa relation de causalité avec le traitement de l’essai ou la recherche, doit être déclaré par fax au **05 49 44 30 58.**

Coordonnées de l’unité de vigilance du promoteur :

Unité de Vigilance des Essais Cliniques du CHU Poitiers (Direction de la Recherche)  
Dr. Sophie DURANTON  
téléphone au 05 49 44 30 50  
fax au 05 49 44 30 58  
mail au sophie.duranton@chu-poitiers.fr

**Informations à transmettre au promoteur**

L’investigateur doit documenter au mieux l’événement, en donner si possible, le diagnostic médical. **L’investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EvIG jusqu’à sa résolution,** sa stabilisation à un niveau jugé par lui comme médicalement acceptable ou le retour à l’état antérieur, **même si le patient a arrêté la procédure de la recherche.** Un complément d’information concernant le suivi et l’évolution de l’événement, si elle n’est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyé au promoteur par l’investigateur dès que possible.

Chaque EvIG sera décrit sur le formulaire prévu à cet effet (« Déclaration d’Evènement Indésirable Grave ») en essayant d’être le plus exhaustif possible. Les informations à transmettre sont les suivantes :

* identification du patient (numéro, code, date de naissance, date d’inclusion, sexe, poids, taille),
* gravité de l’EvI,
* date de début et de fin de l’EvI,
* description claire et détaillée de l’EvI (diagnostic, symptômes, intensité, chronologie, actions entreprises et résultats),
* évolution de l’EvI,
* maladies en cours ou antécédents pertinents du patient,
* traitements reçus par le patient au moment de la survenue de l’EvIG,
* lien de causalité de l’EvI avec le(s) médicament(s) expérimental (aux), le(s) comparateur(s), les éventuels traitements associés, la recherche ou d’autres critères (défini par l’investigateur).

L’investigateur doit également joindre au rapport d’EvIG, à chaque fois que possible :

* une copie du compte-rendu d’hospitalisation ou de prolongation d’hospitalisation,
* éventuellement, une copie du rapport d’autopsie,
* une copie de tous les résultats d’examens complémentaires réalisés, y compris les résultats négatifs pertinents en y joignant les valeurs normales du laboratoire,
* tout autre document qu’il juge utile et pertinent.

Ces documents seront **anonymisés** et porteront le n° d’identification du patient.

# 9.3.3 Déclaration des grossesses

Toute grossesse devra être déclarée immédiatement au promoteur.  
L’investigateur informe l’unité de Vigilance des Essais Cliniques du promoteur et envoie par fax le formulaire d’EvIG sur lequel doit être noté la date prévisible d’accouchement, les coordonnées de l’obstétricien et de la maternité prévue pour l’accouchement si la grossesse se poursuit.   
L’investigateur doit suivre la patiente jusqu’au terme de la grossesse ou de son interruption (interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG), fausse couche, etc...) et en notifier l’issue au promoteur. S’il s’agit d’une exposition paternelle, l’investigateur doit obtenir l’accord de la parturiente pour recueillir les informations sur la grossesse.  
Si l’issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané avec hospitalisation, mort fœtale, anomalie congénitale, ...) l’investigateur doit suivre la procédure de déclaration des EvIG.

# 9.3.4 Tableau récapitulatif du circuit de déclaration par type d’événement

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Type d'evenement** | **modalites de notification** | **delai de notification au promoteur** |
| Evénement indésirable **non grave** | Dans le cahier d’observation | Pas de notification immédiate |
| Evénement indésirable **grave**ou**événement d’intérêt** (si applicable) | Formulaire de déclaration initiale d’EvIG + follow up si nécessaire + recueil dans le cahier d’observation | **Déclaration sans délai au promoteur** |
| Fait nouveau | Rapport écrit | **Déclaration sans délai au promoteur** |
| Grossesse | Formulaire de déclaration d’EvIG | Dès confirmation de la grossesse |

9.4 Déclaration par le promoteur des effets indésirables graves inattendus, des faits nouveaux et autres évènements

Le promoteur évalue, indépendamment de l’investigateur, le lien de causalité entre l’événement indésirable grave, les traitements expérimentaux *(A adapter en fonction de l’étude : médicament, dispositif médical/procédure de mise en place du DM…),* les traitements associés et la recherche.  
Tous les événements indésirables graves pour lesquels l’investigateur ou le promoteur estime qu’une relation de causalité peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d’effets indésirables graves.

Le promoteur évalue si l’effet indésirable grave est attendu ou inattendu en se basant sur la liste des évènements indésirables graves attendus décrits dans le paragraphe 9.2 du protocole et sur le document de référence tel que défini dans le protocole.

Le promoteur déclare selon les délais en vigueur les informations de sécurité aux autorités compétentes et au CPP selon les exigences réglementaires spécifique à chaque type d’essai.

S’agissant d’une étude portant sur un médicament, le promoteur enregistre dans la base de données EudraVigilance tous les effets indésirables graves inattendus.

Dans le cas d’une recherche en insu, le promoteur déclare les EIGI à l’ANSM après avoir levé l’insu.

**Tableau récapitulatif des déclarations par type d’étude**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Type d’étude et type d’EvI** | **Déclaration aux autorités compétentes concernées** | **Délai de déclaration initiale** | **Délai du follow up** |
| Médicament : SUSAR | EMA, ANSM | - décès ou mise en jeu du pronostic vital : sans délai - autre critère : max 15 j | Max 8j |
| DM : SUSAR et EvIG lié au geste de mise en œuvre | ANSM | - décès ou mise en jeu du pronostic vital : sans délai  - autre critère : max 15 j | - Max 8 j  -Max 15 j |
| HPS : SUSAR | ANSM | - décès ou mise en jeu du pronostic vital : sans délai  - autre critère : max 15 j | Max 8j |
| Cosméto/Tatouage : effet indésirable grave | ANSM | Max 7 j | Sans délai |
| Cosméto/Tatouage : effet indésirable ayant nécessité un traitement médical et effet indésirable paraissant revêtir un caractère de gravité justifiant une déclaration | ANSM | Max 15j | Sans délai |
| Cosméto/Tatouage : autres effets indésirables | ANSM | A la fin de l’essai si durée < 3 mois ou trimestriellement |  |
| Organes/Tissus : effet indésirable grave et incident grave | ANSM | immédiatement | imméditement |
| PSL : effet indésirable et incident grave | ANSM | immédiatement | imméditement |

Le promoteur déclare sans délai les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

* à l’ANSM,
* au Comité de Protection des Personnes,
* au directeur général de l’Agence Régionale de Santé (si applicable : voir 9.5).

Le promoteur et l’investigateur prennent les mesures urgentes appropriées. Le promoteur en informe l’autorité compétente et le comité de protection des personnes.

9.5 Essai chez un volontaire sain

*Articles R1123-46 et R1123-62 du code de la santé publique, Circulaire DGS/PP1/2016/61 du 1er mars 2016.*

Pour les essais portant sur les volontaires sains, en cas de première administration ou utilisation d’un produit de santé expérimental, tout effet indésirable grave sera considéré comme un fait nouveau. Il devra être déclaré sans délai à l’ANSM, au CPP et au Directeur général de l’ARS.

Le promoteur :

* suspend l’administration ou l’utilisation du produit expérimental chez les personnes participant à la recherche dans l’attente de l’adoption de mesures définitives et jusqu’à la démonstration de l’absence de danger ; les personnes participant à la recherche devront systématiquement être informées et leur consentement obtenu avant toute nouvelle administration du produit à l’étude.
* prend les mesures de sécurité appropriées,
* informe sans délai l’autorité compétente et le comité de protection des personnes

Pour les recherches sur le médicament ou sur les préparations de thérapie cellulaire, et portant sur des volontaires sains, le promoteur déclare sans délai à l'ANSM tous les événements ou effets indésirables graves (article R1123-54 du code de la santé publique).

9.6 Rapport annuel de sécurité

*Article R1123-61 du code de la santé publique.*

A la date anniversaire de *l’autorisation de la recherche (pour les études portant sur un médicament)/la première inclusion (pour tous les autres types de recherche),* le promoteur rédige un rapport de sécurité comprenant :

* la liste des effets indésirables graves susceptibles d’être liés au(x) traitement(s) expérimental(aux) de la recherche incluant les effets graves attendus et inattendus, survenus dans l’essai concerné pendant la période couverte par le rapport,
* une analyse concise et critique de la sécurité des participants se prêtant à la recherche.
* les tableaux de synthèse de tous les effets indésirables graves survenus dans l’essai concerné depuis le début de la recherche

Ce rapport est envoyé à l’ANSM et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de *l’autorisation de la recherche/la première inclusion.*

10 SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

Protocole 10; Q11 CPP (tous)

11 ASPECTS STATISTIQUES

|  |
| --- |
| prendre contact avec la plateforme de methodologie   pour aide a la redaction de ces chapitres |

11.1 Calcul de la taille d’étude

Protocole 11.1; Q12 CPP (tous)

11.2 Méthodes statistiques employées

11.3 Analyse de la sécurité

|  |
| --- |
| prendre contact avec la cellule de vigilance   pour aide a la redaction de ce chapitre |

12 DROIT D’ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

12.1 Accès aux données

12.2 Données source

12.3 Confidentialité des données

13 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

|  |
| --- |
| prendre contact avec la promotion interne   pour aide a la redaction de ce chapitre |

13.1 Consignes pour le recueil des données

13.2 Contrôle de la qualité

13.3 Gestion des données

|  |
| --- |
| Gestion des données pour une étude e-CRF |

|  |
| --- |
| Gestion des données pour une étude CRF papier |

13.4 Audits et inspections

14 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

|  |
| --- |
| prendre contact avec la promotion interne   pour aide a la redaction de ces chapitres |

14.1 Approbation de la recherche

14.2 Modifications au protocole

14.3 Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit

14.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche

15 CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE

|  |
| --- |
| prendre contact avec la promotion interne   pour aide a la redaction de ces chapitres |

16 RAPPORT FINAL

17 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

|  |
| --- |
| prendre contact avec la plateforme de methodologie   pour aide a la redaction de ces chapitres |

17.1 Communications scientifiques

17.2 Communication des résultats aux participants

17.3 Cession des données

18 FAISABILITE DE L’ETUDE

18.1 Expertise scientifique

Protocole 18.1

18.2 Collaborations

Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3; DM A ANSM; HPS A ANSM + A CPP; Médicaments A5 ANSM; PB A5 ANSM

Protocole 5.3 + 18.2

18.3 Financement du projet (si ce point ne fait pas partie d’un document distinct)

Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3; DM A ANSM; HPS A ANSM + A CPP; Médicaments A5 ANSM; PB A5 ANSM

19 BIBLIOGRAPHIE

20 LISTE DES ANNEXES