**Titre de la recherche**

*I.1) Protocole P1 + résumé ; DM A ANSM + Q2 CPP ; HPS A ANSM + A et Q2 CPP ; Médicaments A3 ANSM + Q2 CPP ; PB A3 ANSM*

**ACRONYME**

*I.2) Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3 ; DM A ANSM ; HPS A ANSM + A CPP ; Médicaments A5 ANSM ; PB A5 ANSM*

Protocole version n° X en date du XX/XX/201X

*I.3) 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 : *I.4) Protocole P1 ; Médicaments A2 ANSM + Q1 CPP*

Cette recherche a obtenu le financement de

**PROMOTEUR :**

*II.1) Protocole P1 + résumé + 14.1 ; B1 ANSM (tous) ; HPS B1 CPP*

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

2 rue de la Milétrie

86021 POITIERS cedex

Tél : 05 49 44 33 89 / Fax : 05 49 44 30 58

**INVESTIGATEUR COORDONNATEUR**

III.1) Protocole P1 + P4 + résumé ; DM G1 ANSM (tous les champs en dessous)

Nom Investigateur

+ HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.3 ANSM; PB G1.1 ANSM

Service de : *indiquer le nom du service*

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers –

+ Protocole 18.1

2 rue de la Milétrie – CS 90577

86021 Poitiers cedex

+ HPS I1 ANSM + I1 CPP

Tél : 05 49 44 *xx xx* + HPS I1 CPP / Fax : 05 49 44 xx xx

E-mail : *xxxxxxxx*@chu-poitiers.fr

+ 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** |
| 1 |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**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 du Promoteur**

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

**PRINCIPAUX CORRESPONDANTS**

**Investigateur coordonnateur/principal**

III.1) Protocole P1 + P4 + 18.1 + résumé ; DM G1 ANSM ; HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.3 G1.1 ANSM

PB G1.3 G1.1 ANSM

**Autres spécialités**

**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 4469

E-mail : [i.princet@chu-poitiers.fr](mailto:i.princet@chu-poitiers.fr)

**Unité de vigilance de la recherche clinique**

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

[sophie.duranton@chu-poitiers.fr](mailto:sophie.duranton@chu-poitiers.fr)

**Promoteur**

II.1) Protocole P1 + P4 + 14.1 + résumé + B1 ANSM (tous) + HPS B1 CPP

**Plateforme Méthodologie** *Nom et coordonnées*

XVII.) DM G3 ANSM ; Médicaments G3.1/2/3/4 ANSM ; PB G3.1/2/3/4 ANSM

**SOMMAIRE**

[1 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE 11](#_Toc493749350)

[1.1 Etat actuel des connaissances 11](#_Toc493749351)

[1.1.1 Sur la pathologie 11](#_Toc493749352)

[1.1.2 Sur les traitements, stratégies et procédures de référence et à l’étude 11](#_Toc493749353)

[1.2 Hypothèse de la recherche et résultats attendus 11](#_Toc493749354)

[1.3 Justification des choix méthodologiques 11](#_Toc493749355)

[1.4 Rapport bénéfices / risques prévisibles 11](#_Toc493749356)

[1.4.1 Bénéfices 12](#_Toc493749357)

[1.4.2 Risques 12](#_Toc493749358)

[1.5 Retombées attendues 12](#_Toc493749359)

[2 OBJECTIFS DE La recherche 13](#_Toc493749360)

[2.1 Objectif principal 13](#_Toc493749361)

[2.2 Objectifs secondaires 13](#_Toc493749362)

[3 Critères de jugement 14](#_Toc493749363)

[3.1 Critère d’évaluation principal 14](#_Toc493749364)

[3.2 Critères d’évaluation secondaires 14](#_Toc493749365)

[4 Conception de la recherche 15](#_Toc493749366)

[4.1 Schéma de la recherche 15](#_Toc493749367)

[4.2 Méthode pour la randomisation 15](#_Toc493749368)

[5 CRITERES D’éligibilité 17](#_Toc493749369)

[5.1 Critères d’inclusion 17](#_Toc493749370)

[5.2 Critères de non inclusion 17](#_Toc493749371)

[5.3 Faisabilité et modalités de recrutement 18](#_Toc493749372)

[6 Déroulement de la recherche 19](#_Toc493749373)

[6.1 Calendrier de la recherche 19](#_Toc493749374)

[6.2 Tableau récapitulatif du suivi d’un participant à la recherche 20](#_Toc493749375)

[6.3 Visites de pré-inclusion / inclusion = Visite V0 21](#_Toc493749376)

[6.3.1 Recueil du consentement 21](#_Toc493749377)

[6.3.2 Déroulement de la visite 22](#_Toc493749378)

[6.4 Visite de randomisation = Visite (Vx, ou Jx, ou Mx…) 22](#_Toc493749379)

[6.4.1 Description des examens 22](#_Toc493749380)

[6.4.2 Randomisation du patient 22](#_Toc493749381)

[6.5 Visites de suivi = visite (Vx, ou Jx ou Sx ou Mx…) 23](#_Toc493749382)

[6.5.1 Visite (Vx, ou Sx, ou Jx, ou Mx…) 23](#_Toc493749383)

[6.5.2 Visite (Vx, ou Sx, ou Jx, ou Mx…) 23](#_Toc493749384)

[6.6 Visite de fin de la recherche 23](#_Toc493749385)

[6.7 Règles d’arrêt de la participation d’une personne à la recherche 24](#_Toc493749386)

[6.7.1 Arrêt de participation définitif ou temporaire d’un patient dans l’étude 24](#_Toc493749387)

[6.7.2 Modalités de remplacement des patients exclus, le cas échéant 24](#_Toc493749388)

[6.7.3 Modalités et calendrier de recueil pour ces données 25](#_Toc493749389)

[6.7.4 Modalités de suivi de ces personnes 25](#_Toc493749390)

[6.8 Contraintes liées à la recherche et indemnisation éventuelle des participants 25](#_Toc493749391)

[6.9 Collection d’échantillons biologiques 25](#_Toc493749392)

[6.9.1 Objectifs 25](#_Toc493749393)

[6.9.2 Description de(s) (la) collection(s) 26](#_Toc493749394)

[6.9.3 Conservation 26](#_Toc493749395)

[6.9.4 Devenir de la collection 26](#_Toc493749396)

[6.10 Arrêt d’une partie ou de la totalité de la recherche 26](#_Toc493749397)

[7 TRAITEMENT(S) / Stratégie(s) / Procédures de la recherche 27](#_Toc493749398)

[7.1 Traitement / stratégie / procédure expérimental(e) 27](#_Toc493749399)

[7.2 Traitement / Stratégie / Procédure de comparaison 27](#_Toc493749400)

[7.3 Circuit des produits 28](#_Toc493749401)

[7.3.1 Libération et distribution des produits 28](#_Toc493749402)

[7.3.2 Fourniture des produits 28](#_Toc493749403)

[7.3.3 Conditionnement des produits 28](#_Toc493749404)

[7.3.4 Etiquetage des produits 28](#_Toc493749405)

[7.3.5 Expédition et gestion des produits 28](#_Toc493749406)

[7.3.6 Dispensation des produits et observance 29](#_Toc493749407)

[7.3.7 Stockage 29](#_Toc493749408)

[7.3.8 Retour et destruction des produits non utilisés 29](#_Toc493749409)

[7.4 Insu 29](#_Toc493749410)

[7.4.1 Organisation de l’insu 29](#_Toc493749411)

[7.4.2 Levée de l’insu 29](#_Toc493749412)

[7.5 Réductions et ajustements de dose 30](#_Toc493749413)

[7.5.1 Réductions/ajustements de doses 30](#_Toc493749414)

[7.5.2 Réductions de dose pour les toxicités hématologiques 30](#_Toc493749415)

[7.5.3 Réductions de dose pour les toxicités non hématologiques 30](#_Toc493749416)

[8 Traitements et procédures associé(e)s 31](#_Toc493749417)

[8.1 Traitements / procédures associé(e)s autorisés 31](#_Toc493749418)

[8.1.1 Médicaments auxiliaires 31](#_Toc493749419)

[8.1.2 Autres traitements / procédures 31](#_Toc493749420)

[8.2 Traitements / Procédures associé(e)s interdit(e)s 31](#_Toc493749421)

[8.3 Interactions médicamenteuses 31](#_Toc493749422)

[9 Evaluation de la securite 32](#_Toc493749423)

[9.1 Définitions 32](#_Toc493749424)

[9.2 Description des événements indésirables graves attendus 33](#_Toc493749425)

[9.3 Conduite à tenir par l’investigateur en cas d’événement indésirable, de fait nouveau ou de grossesse 33](#_Toc493749426)

[9.3.1 Recueil des événements indésirables (EvI) 33](#_Toc493749427)

[9.3.2 Déclaration des événements indésirables graves (EvIG), des événements indésirables d’intérêt et des faits nouveaux 34](#_Toc493749428)

[9.3.3 Déclaration des grossesses 36](#_Toc493749429)

[9.3.4 Tableau récapitulatif du circuit de déclaration par type d’événement 36](#_Toc493749430)

[9.4 Déclaration par le promoteur des effets indésirables graves inattendus, des faits nouveaux et autres évènements 36](#_Toc493749431)

[9.5 Essai chez un volontaire sain 38](#_Toc493749432)

[9.6 Rapport annuel de sécurité 38](#_Toc493749433)

[10 Surveillance de la recherche 39](#_Toc493749434)

[11 Aspects STATISTIQUES 40](#_Toc493749435)

[11.1 Calcul de la taille d’étude 40](#_Toc493749436)

[11.2 Méthodes statistiques employées 40](#_Toc493749437)

[11.3 Analyse de la sécurité 40](#_Toc493749438)

[12 DROIT D’ACCES AUX DONNEeS ET DOCUMENTS SOURCE 42](#_Toc493749439)

[12.1 Accès aux données 42](#_Toc493749440)

[12.2 Données source 42](#_Toc493749441)

[12.3 Confidentialité des données 42](#_Toc493749442)

[13 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE 43](#_Toc493749443)

[13.1 Consignes pour le recueil des données 43](#_Toc493749444)

[13.2 Contrôle de la qualité 43](#_Toc493749445)

[13.3 Gestion des données 43](#_Toc493749446)

[13.4 Audits et inspections 44](#_Toc493749447)

[14 CONSIDERATIONS ETHIQUES et réglementaires 45](#_Toc493749448)

[14.1 Approbation de la recherche 45](#_Toc493749449)

[14.2 Modifications au protocole 45](#_Toc493749450)

[14.3 Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit 46](#_Toc493749451)

[14.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche 46](#_Toc493749452)

[15 CONSERVATION DES DOCUMENTS ET des DONNEES relatifs à la recherche 47](#_Toc493749453)

[16 Rapport final 48](#_Toc493749454)

[17 Règles relatives à la publication 49](#_Toc493749455)

[17.1 Communications scientifiques 49](#_Toc493749456)

[17.2 Communication des résultats aux participants 49](#_Toc493749457)

[17.3 Cession des données 49](#_Toc493749458)

[18 FAISABILITE DE L’ETUDE 50](#_Toc493749459)

[18.1 Expertise scientifique 50](#_Toc493749460)

[18.2 Collaborations 50](#_Toc493749461)

[18.3 Financement du projet (si ce point ne fait pas partie d’un document distinct) : 50](#_Toc493749462)

[19 Bibliographie 51](#_Toc493749463)

[20 LISTE DES ANNEXES 52](#_Toc493749464)

[21 AnnexeS 53](#_Toc493749465)

[21.1 Annexe 1 : Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains 53](#_Toc493749466)

[21.2 Annexe 2 : Etiquetage et Traçabilité des Produits expérimentaux 57](#_Toc493749467)

[21.3 Annexe 3 : Carte patient 58](#_Toc493749468)

**LISTE DES ABREVIATIONS***.*

|  |  |
| --- | --- |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
|  |  |
| ARC | Attaché de Recherche Clinique |
| BPC | Bonnes Pratiques Cliniques |
|  |  |
| CIS | Comité Indépendant de Surveillance |
| CNIL | Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés |
| CPP | Comité de Protection des Personnes |
| CRF | Case Report Form (cahier d’observation) |
| e-CRF | Cahier d’observation électronique |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| EvI | Evènement Indésirable |
| EvIG | Evènement Indésirable Grave |
| EIG | Effet Indésirable Grave |
| EIGI | Effet Indésirable Grave Inattendu |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| IDE | Infirmier (ère) Diplômé(e) d'Etat |
|  |  |
|  |  |
| MR | Méthodologie de Référence |
|  |  |
|  |  |
| RCP | Résumé des Caractéristiques d'un Produit |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction |
|  |  |
| TEC | Technicien d'Etude Clinique |
|  |  |
|  |  |

**Résumé du protocole VERSION XX**

|  |  |
| --- | --- |
| Titre | *Titre 🡪 I.1) Protocole P1 + résumé ; DM A ANSM + Q2 CPP ; HPS A ANSM + A et Q2 CPP ; Médicaments A3 ANSM + Q2 CPP ; PB A3 ANSM*  Acronyme 🡪 I.2) *Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3 ; DM A ANSM ; HPS A ANSM + A CPP ; Médicaments A5 ANSM ; PB A5 ANSM* |
| Promoteur | *II.1) Protocole P1 + résumé + 14.1 ; B1 ANSM (tous) ; HPS B1 CPP* |
| Investigateur Coordonnateur | III.1) Protocole P1 + P4 + 18.1 + résumé ; DM G1 ANSM ; HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.3 G1.1 ANSM ; PB G1.3 G1.1 ANSM |
| Justification / contexte | V.) (version courte) Résumé + Q3 CPP (tous) |
| Objectif Principal | VI.1) 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 | VI.2) 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 | VII.1) Protocole résumé + 1.2 + 1.3 + 2.1 + 11.1 (version courte) |
| Critères de Jugement Secondaires | VII.2) Protocole résumé + 2.2 (version courte) |
| Schéma de la recherche |  |
| Critères d’Inclusion | VIII.1) Protocole résumé ; HPS G CPP ; Médicaments E3 ANSM ; PB E3 ANSM (version courte) |
| Critères de Non-Inclusion des Sujets | VIII.2) Protocole résumé ; HPS G CPP ; Médicaments E4 ANSM ; PB E4 ANSM (version courte) |
| Traitements / Stratégies / Procédures | IX.) Protocole Résumé + 1.2 + 4.1 (version courte) |
| Taille d’étude | XIII.1) Résumé + 18.2 (version courte) |
| Durée de la Recherche | *XIV.1,2 et 3)Protocole résume + 6.1*  Durée de la période d’inclusion : + Protocole 5.3 + 18.2  Durée de la participation pour chaque participant : + DM F6 ANSM ; HPS G ANSM  Durée totale de l’étude : + DM F6 ANSM ; PB E8.9 ANSM ; Médicaments E8.9 ANSM ; HPS G ANSM |
| Analyse statistique des données | XV.) (version courte) |
| Retombées attendues | V.3) (version courte) |

**Abstract**

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the *date* under the n° *numéro.*

***Titre complet de la recherche en anglais et acronyme*.**

***Titre* *simplifié de la recherche de 120 caractères maximum en anglais*.**

*Nom du promoteur* is the sponsor of this research.

This research will be conducted with the support of *nom de la firme pharmaceutique / source of grants (PHRC,…).*

**Brief summary :** *courte description de la recherche et de son objectif principal en anglais, en 5 lignes environ.*

**Detailed description :** *résumé de la recherche en anglais comportant une partie justification scientifique détaillée de 10 lignes environ, description du traitement/stratégie/procédure en 3 lignes environ et description du suivi en 5 lignes environ.*

**Primary outcome:** *critère de jugement principal et visite au cours de laquelle celui-ci est recueilli en anglais (exemples : at inclusion (D0) ou 6 months after inclusion).*

**Secondary outcomes:** *liste de* *tous les critères de jugement secondaires et visites durant lesquels ceux-ci sont recueillis en anglais.*

* **Study design :** *description des principales caractéristiques de la recherche selon le type de recherche.*
* **Eligibility criteria:** 
  + inclusion criteria: *liste des principaux critères d’inclusion en anglais.*
  + exclusion criteria: *liste des principaux critères de non inclusion en anglais.*
* **Arm number or label and arm type** : *brève description des bras du protocole* *(experimental/active comparator/placebo, comparator/sham comparator/no intervention/other.*
* **Interventions :** *description succincte des traitements/stratégies/procédures* *de la recherche, pour chacun des bras le cas échéant.*
* **Number of subjects :** *taille d’étude.*
* **Statistical analysis :** *bref rappel des méthodes statistiques.*
* **Conditions :** *pathologie ou objet de la recherche. Utiliser des termes du MeSH (National Library of Medecine’s Medical Subject Headings).*
* **Key-words :** *mot-clés décrivant la recherche.*

# JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

## Etat actuel des connaissances

### Sur la pathologie

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

Traitements et Stratégies 🡪 IX.) Protocole 1.1.2 + 7.1 (version longue)

## Hypothèse de la recherche et résultats attendus

Critère de jugement principal 🡪 VII.1) Protocole résumé + 1.2 + 1.3 + 2.1 + 11.1 (version courte)

Traitements et stratégies 🡪 IX.) Protocole Résumé + 1.2 + 4.1 (version courte)

## Justification des choix méthodologiques

**Prendre contact avec la Plateforme de Méthodologie**

**pour aide à la rédaction du paragraphe 2.3**

V.(version longue)

Critère de jugement principal 🡪 VII.1) Protocole résumé + 1.2 + 1.3 + 2.1 + 11.1 (version courte)

## Rapport bénéfices / risques prévisibles

### Bénéfices

V.1) Q5 CPP (tous)

### Risques

V.2) Q5 CPP (tous)

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

## Retombées attendues

V.3) (version longue)

# OBJECTIFS DE La recherche

**Prendre contact avec la Plateforme de Méthodologie**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

## Objectif principal

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

Critère de jugement principal 🡪 VII.1) Protocole résumé + 1.2 + 1.3 + 2.1 + 11.1 (version courte)

## Objectifs secondaires

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

Critères de jugement secondaires 🡪 Protocole résumé + 2.2 (version courte)

# Critères de jugement

## Critère d’évaluation principal

Critère de jugement principal 🡪 VII.1) Protocole 3.1 ; DM F6  ANSM ; HPS G ANSM + G CPP; Médicaments E5 ANSM ; PB E5 ANSM (version longue)

## Critères d’évaluation secondaires

Critères de jugement secondaires🡪 VII.2) Protocole 3.2 ; DM F6  ANSM ; HPS G ANSM + G CPP; Médicaments E5 ANSM ; PB E5 ANSM (version longue)

# Conception de la recherche

**Prendre contact avec la Plateforme de Méthodologie**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

## Schéma de la recherche

Traitements et Stratégies 🡪 IX.) Protocole Résumé + 1.2 + 4.1 (version courte)

## Méthode pour la randomisation

# CRITERES D’éligibilité

## Critères d’inclusion

Critère d’inclusion 🡪 VIII.1) Protocole 5.1 ; DM F6 ANSM ; HPS G ANSM (version longue*)*

Justification d’inclusion 🡪 VIII.3) Protocole 5.1 ; Q6 CPP (tous)

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

## Critères de non inclusion

VIII.2) Protocole 5.2 ; DM F6 ANSM ; HPS G ANSM (version longue)

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

## Faisabilité et modalités de recrutement

Modalités de recrutement 🡪 VIII.4) Protocole 5.3 ; Q7 CPP (tous)

Durée des inclusions 🡪 XIV.1) Protocole 5.3 + 18.2

# Déroulement de la recherche

**Période de traitement**

*Temps entre chaque visite*

VxJ1

*Temps entre chaque visite*

Bras A

*Nom du bras*

V1J1

Bras B

*Nom du bras*

*Traitements à prendre +durée (utiliser des flèches)*

V1J1

**RANDOMISATION**

*X jours maximum*

**INCLUSION**

**Période de suivi**

*1 visite tous les X mois/semaines pendant X mois/années*

VxJ1

V2J1

Signature du consentement

V2J1

**Période de suivi**

*1 visite tous les X mois/semaines pendant X mois/années*

*Traitements à prendre +durée (utiliser des flèches)*

## Calendrier de la recherche

XIV. 1, 2 et 3) Protocole résume + 6.1

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nom de la visite | Pré-inclusion  V-X\* | Inclusion  V0 | Visite  V1 | Visite  V2 | Visite  V X | Fin de traitement | Fin d’étude |
| Consentement éclairé | ✓ |  |  |  |  |  |  |
| Examen clinique 1 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |  |  |  |
| Bilan biologique 2 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |  |  |  |
| Dosage des ß HCG | ✓ |  |  |  |  |  |  |
| Examens para cliniques 3 |  | ✓ |  |  |  |  |  |
| ….. |  |  |  |  |  |  |  |
| Recherche des EI |  | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

*(\*) 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*

*2 Bilan biologique : liste des examens bi*o*logiques*

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

## Visites de pré-inclusion / inclusion = Visite V0

### Recueil du consentement

**Prendre contact avec la Promotion Interne**

**pour aide à la rédaction 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 :

I\_\_I\_\_I – I\_\_I\_\_I\_\_I

N° de centre

N° d’inclusion dans l’ordre chronologique

*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.

### 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).

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

### Description des examens

### 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).

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

### Visite (Vx, ou Sx, ou Jx, ou Mx…)

### Visite (Vx, ou Sx, ou Jx, ou Mx…)

## 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.

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

**Prendre contact avec la plateforme de méthodologie**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

### 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.

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

### 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.

### 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.

## Contraintes liées à la recherche et indemnisation éventuelle des participants

*Modalités indemnisation 🡪 XIII.2) Protocole 6.8 ; Q10 CPP (tous)*

*Justification de l’existence 🡪 XIII.3) Protocole 6.8 ; Q9 CPP (tous)*

## Collection d’échantillons biologiques

**Prendre contact avec la Promotion Interne**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

*SI APPLICABLE*

### Objectifs

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

### Conservation

### Devenir de la collection

## 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.

# TRAITEMENT(S) / Stratégie(s) / Procédures de la recherche

## Traitement / stratégie / procédure expérimental(e)

Traitements et Stratégies 🡪 IX.) Protocole 1.1.2 + 7.1 (version longue)

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***

## Traitement / Stratégie / Procédure de comparaison

***Pour un traitement de type dispositif médical (DM):***

***Pour une stratégie/procédure***

## Circuit des produits

**Prendre contact avec la Pharmacie du CHU de Poitiers**

**pour aide à la rédaction de ces chapitres**

### Libération et distribution des produits

### Fourniture des produits

### Conditionnement des produits

*.*

### Etiquetage des produits

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

### Expédition et gestion des produits

### Dispensation des produits et observance

### Stockage

### Retour et destruction des produits non utilisés

## Insu

**Prendre contact avec la Plateforme de Méthodologie**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

### Organisation de l’insu

La pharmacie est destinataire de la liste de randomisation.

### Levée de l’insu

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

## 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).

### 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 |

Tableau 2 : diminutions de dose pour *médicament 2*

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

### 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** |
|  |  |  |

### 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 |  |  |

# Traitements et procédures associé(e)s

## Traitements / procédures associé(e)s autorisés

### 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).

### Autres traitements / procédures

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

## Interactions médicamenteuses

# Evaluation de la securite

**Prendre contact avec l’unité de Vigilance des Essais Cliniques**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

## 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.

## 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.

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

### 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 :**

### 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).



x jours

**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 faxau  **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](mailto: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.

### 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.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Type d’événement** | **Modalités de notification** | **Délai 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 |

## 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 | Immédiatement |
| PSL : effet indésirable et incident grave | ANSM | immédiatement | immédiatement |

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.

## 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).

## Rapport annuel de sécurité

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

Ala 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*.

# Surveillance de la recherche

Motifs de constitution comité surveillance 🡪 XIX.) Q11 CPP (tous)

Le Comité de Surveillance Indépendant (CSI) est un comité consultatif chargé de donner au promoteur d’un essai clinique et au conseil scientifique le cas échéant, un avis sur la conduite de l’essai.

Le CSI est composé de [*donner le nombre*] membres indépendants de la recherche, les noms et les fonctions sont décrits dans la charte du CSI, jointe au protocole. Les membres se verront remettre une charte dans laquelle sont décrites les modalités de fonctionnement du comité.

Le comité se réunira au moins **[*donner le nombre*]** **fois** par an. Des réunions extraordinaires peuvent être demandées par le promoteur ou le conseil scientifique de l’essai, notamment en cas :

* de fréquence accrue des effets indésirables attendus
* d’événements indésirables graves liés aux procédures de l’essai clinique dont la fréquence et / ou la gravité serait susceptible de modifier le rapport bénéfice-risque de l’essai.

L’avis du CSI est transmis dans les meilleurs délais au promoteur et à l’investigateur coordonnateur de l’essai. Il sera transmis par le promoteur au Comité de Protection des Personnes et aux autorités compétentes dans le cadre du rapport annuel de sécurité.

# Aspects STATISTIQUES

**Prendre contact avec la Plateforme de Méthodologie**

**pour aide à la rédaction de ces chapitres**

## Calcul de la taille d’étude

Critère de jugement principal 🡪 VII.1) Protocole résumé + 1.2 + 1.3 + 2.1 + 11.1 (version courte)

Taille de l’étude (nbre personne à inclure) 🡪 XIII.1) Protocole 11.1 ; Q12 CPP (tous) (version longue)

## Méthodes statistiques employées

XV.) (version longue)

*.*

## Analyse de la sécurité

**Prendre contact avec la cellule Vigilance**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

Un plan d’analyse détaillé sera défini et fera l’objet d’une validation par le Conseil Scientifique de l’étude, s’il existe. Les modifications ultérieures devront intervenir avant la levée d’insu sur la base de données et seront systématiquement validées par le Conseil Scientifique.

# DROIT D’ACCES AUX DONNEeS ET DOCUMENTS SOURCE

## Accès aux données

L’acceptation de la participation au protocole implique que les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l’audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

## Données source

Ensemble des informations 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.

## Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu’aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s’y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom du patient seront enregistrées, accompagnées d’un numéro codé propre à l’étude indiquant l’ordre d’inclusion des sujets.

Le promoteur s’assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l’accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

# CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

**Prendre contact avec la Promotion Interne**

**pour aide à la rédaction de ce chapitre**

## Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d’observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données doivent être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données enregistrées dans l’e-CRF *[CRF]* et provenant des documents sources doivent être cohérentes entre elles ; dans le cas contraire, les différences doivent être justifiées et documentées.

L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies.

## Contrôle de la qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, et conformément au plan de monitorage basé sur le risque (participant, logistique, impact, ressources), les éléments suivants seront revus :

* Les consentements éclairés
* Le respect du protocole de l'étude et des procédures qui y sont définies
* La déclaration des EvIG si applicable, le recueil des EvI,
* La qualité des données recueillies dans le cahier d’observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc…)
* La gestion des produits éventuels.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité (monitoring) effectuées à intervalles réguliers par l’Attaché de Recherche Clinique.

Toute visite fera l’objet d’un rapport de monitorage par compte-rendu écrit.

## Gestion des données

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

L’investigateur devra dater et signer les pages du CRF complétées à la fin du recueil des données ; elles seront considérées comme documents source.

Ce document fera partie intégrante du dossier médical du patient et y sera conservé en permanence.

**Gestion des données pour une étude CRF papier**

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront notées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d’une justification par l’investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

## Audits et inspections

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le [promoteur et](http://www.chusa.jussieu.fr/urcest/sous_cadre.php?fich=Lexique/new_index.php?isphp=0&fich=EC/legislation/DispositionslegislativesPromoteur.htm) indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données s

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d’un essai européen par exemple).

L’audit, aussi bien que l’inspection, pourront s’appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l’autorité compétente pour une inspection de la recherche.

# CONSIDERATIONS ETHIQUES et réglementaires

**Prendre contact avec la promotion interne**

**pour aide à la rédaction de ces chapitres**

Le promoteur et l’(es) investigateur(s) s’engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu’en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d’Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d’urgence nécessitant la mise en place d’actes thérapeutiques précis, l’(es) investigateur(s) s’engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

## Approbation de la recherche

Cette recherche a reçu l’avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de *nom du CPP* 🡪XVIII.) DM H.1 ANSM ; HPS J ANSM ; PB H1.1 ANSM et l’autorisation de l’ANSM*.*

Le nom du promoteur II.1) Protocole P1 + P4 + 14.1 + résumé + B1 ANSM (tous) + HPS B1 CPP

, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d’assurance en responsabilité civile auprès de *nom de la société d’assurance* conformément aux dispositions de l’article L1121-10 du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l’occasion de cette recherche font l’objet d’un traitement informatisé à *nom de la structure responsable du traitement des données* dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l’informatique, aux fichiers et aux libertés  modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l’article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l’information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006, mise à jour le 21 juillet 2016. Le *nom de la structure responsable du traitement des données* a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence »*.*

*Si la recherche ne rentre pas dans le champ d’application de la MR-001* : Le *nom de la structure responsable du traitement des données* a déclaré la recherche à la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL).

*Si applicable :*

- Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT sous le n° *numéro enregistrement XXX*

- Cette recherche est enregistrée sur le site http://clinicaltrials.gov/

- Après la recherche, la conservation de la collection d’échantillons biologiques sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l’Agence Régionale de Santé (et soumise au CPP pour avis si changement de finalité de recherche).

## Modifications au protocole

Toute modification substantielle, c’est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l’interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l’objet d’un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et, le cas échéant, une autorisation de l’ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n’ayant pas d’impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d’information.

Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et, le cas échéant, à l’ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche. .

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s’engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéfices, risques et contraintes de la recherche fait l’objet d’une nouvelle note d’information et d’un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

## Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d’information et de consentement remis au patient.

Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l’investigateur, ou un médecin qui le représente avant l’inclusion définitive dans l’étude.

Le formulaire est signé par les deux parties :

Un exemplaire original est conservé par l’investigateur,

* Un exemplaire (une copie ou un deuxième original) sera remis au patient.

L’investigateur devra s’assurer que la personne qui se prête à la recherche aura eu le temps de prendre sa décision librement et aura pu lire et comprendre la notice d’information et le formulaire de consentement.

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

# CONSERVATION DES DOCUMENTS ET des DONNEES relatifs à la recherche

**Prendre contact avec la promotion interne**

**pour aide à la rédaction de ces chapitres**

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l’investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

***- pour une durée de 10 ans suivant la fin de la recherche*** *(recherches portant sur des produits cosmétiques),*

***- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche*** *(recherches portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l’article L.5311-1 du code de la santé publique),*

***- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche*** *(recherches portant sur des produits sanguins labiles, des organes, des tissus d’origine humaine ou animale ou des préparations de thérapie cellulaire),*

***- pour une durée de 40 ans suivant la fin de la recherche*** *(recherches portant sur des médicaments dérivés du sang ou des dispositifs médicaux incorporant une substance qui est susceptible d’être considérée comme un médicament dérivé du sang),*

• Le protocole et les modifications éventuelles au protocole

• Les cahiers d’observation (copies)

• Les dossiers source des participants ayant signé un consentement

• Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

***- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche***

• L’exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l’investigateur pendant la durée réglementaire d’archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l’accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d’archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l’objet d’audit ou d’inspection.

A l’issue de la période d’utilité pratique, l’ensemble des documents à archiver, tels que définis dans la procédure DRC-DOC-004 « classement et archivage des documents liés aux recherches» du CHU de Poitiers sera transféré sur le site d’archivage (Service Central des Archives – CHU Poitiers) et sera placé sous la responsabilité du Promoteur pendant *15 ans* après la fin de l’étude conformément aux pratiques institutionnelles.

# Rapport final

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

# Règles relatives à la publication

**Prendre contact avec la Plateforme de Méthodologie**

**pour aide à la rédaction de ces chapitres**

## Communications scientifiques

L’analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par *nom de la structure*. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l’autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l’accord préalable de l’investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

L’investigateur coordonnateur/principal s’engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des vigilants ayant participé à l’analyse de la sécurité des participants, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire *nom du laboratoire pharmaceutique /* la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d’écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l’ICMJE, avril 2010).

## Communication des résultats aux participants

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

## Cession des données

La gestion des données est assurée par *nom de la structure*. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l’objet d’un contrat écrit.

# FAISABILITE DE L’ETUDE

## Expertise scientifique

Centre coordonnateur 🡪 III.1) Protocole P1 + P4 + 18.1 + résumé ; DM G1 ANSM ; HPS I1 ANSM + I1 CPP ; Médicaments G1.3 G1.1 ANSM ; PB G1.3 G1.1 ANSM

## Collaborations

*Acronyme 🡪 I.2) Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3 ; DM A ANSM ; HPS A ANSM + A CPP ; Médicaments A5 ANSM ; PB A5 ANSM*

Taille de l’étude (nbr personne à inclure) 🡪 XIII.1) Résumé + 18.2 (version courte)

Durée des inclusions 🡪 XIV.1) Protocole 5.3 + 18.2

Le projet « Acronyme » bénéfice*….*

En effet, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à XXX patients sur une période d’inclusion de XX mois ce qui correspond aux capacités de recrutement des centres investigateurs pressentis

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

*Acronyme 🡪 I.2) Protocole P1 + entête + 18.2 + 18.3 ; DM A ANSM ; HPS A ANSM + A CPP ; Médicaments A5 ANSM ; PB A5 ANSM*

Le projet « Acronyme » bénéficie d’un financement

# Bibliographie

# LISTE DES ANNEXES

Annexe X : Déclaration d’Helsinki

Annexe X : Etiquetage et Traçabilité des Produits expérimentaux

Annexe X : Carte patient

Annexe X : Suivi des toxicités

Annexe X : Critères d’évaluation de la maladie

Annexe X : RCP

Annexe X : Questionnaires patients