

CONTENU DU PROTOCOLE D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT MENTIONNÉ À L'ARTICLE L. 5311-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Protocole de Recherche Clinique

Avis favorable du CPP de Lorraine le / /
Autorisation de l'AFSSAPS le / /

1.1 TITRE

1.2 Promoteur :

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54035 NANCY Cedex

1.3 Responsable de la recherche agissant pour le compte du promoteur / et autorisé à signer le protocole et ses modifications éventuelles au nom du promoteur :

Direction de la Recherche et de l'Innovation
Ph. BOULANGE – Directeur de la Recherche et de l'Innovation
Hôpital Saint Julien – Rue Foller
54035 NANCY Cedex

1.4 Investigateur principal (nom, qualification, adresse, téléphone, e-mail)

1.5 Investigateurs associés (nom, qualification, adresse, téléphone, e-mail)
Joindre une liste en annexe si nécessaire

Version N° ____ du/....../

SOMMAIRE

- 1. INFORMATIONS GENERALES : (Page de garde P 1/8)**
- 2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE**
- 3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :**
- 4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE :**
- 5. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE :**
- 6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE :**
- 7. EVALUATION DE L'EFFICACITE :**
- 8. EVALUATION DE LA SECURITE :**
- 9. EFFETS INDESIRABLES :**
- 10. STATISTIQUES :**
- 11. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.**
- 12. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.**
- 13. CONSIDERATIONS ETHIQUES.**
- 14. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE.**
- 15. FINANCEMENT ET ASSURANCE, SI CES POINTS NE FONT PAS L'OBJET D'UN DOCUMENT DISTINCT (PAR EXEMPLE CONTRAT OU CONVENTION)**
- 16. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.**
- 17. LISTE DES ANNEXES, LE CAS ECHEANT.**

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE :

- résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée ;
- résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche ;
- description de la population à étudier ;
- références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :

- description de l'objectif principal de la recherche et, le cas échéant, des objectifs secondaires, ainsi que des objectifs de toute étude ancillaire éventuelle.

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE :

- énoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires ;
- description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus ;
- description des mesures prises pour réduire et éviter les biais telles que notamment le tirage au sort et les méthodes de mise en insu ;
- description précise du déroulement de la recherche comportant notamment une description des produits utilisés au cours de la recherche, des actes pratiqués et des méthodes utilisées, le cas échéant, une description de la posologie et des modalités d'administration du ou des produits expérimentaux. Description de la forme unitaire, du conditionnement et de l'étiquetage du ou de ces produits ;
- durée prévue de participation des personnes, et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de la recherche, y compris le suivi, le cas échéant ;
- description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :
 - de la participation d'une personne à la recherche ;
 - d'une partie ou de la totalité de la recherche ;
 - dispositions mises en oeuvre en vue du maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu, le cas échéant ;
- identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.

Important à préciser :

- La définition de la fin de la recherche si elle ne correspond pas au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche et la justification de cette définition
- Les modalités de la prise en charge médicale des personnes prévue en fin de recherche, si elle est nécessaire, ainsi qu'en cas d'arrêt prématuré de la recherche et en cas d'exclusion de la recherche
- Le cas échéant, l'interdiction pour les personnes de participer simultanément à une autre recherche et la période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche

5. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE :

- critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche ;
- critères de non-inclusion ;
- procédure d'arrêt prématuré de la recherche ou d'exclusion pour une personne de la recherche et procédure de suivi de la personne.

6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE :

Seront mentionnés, le cas échéant, les médicaments autres que les médicaments expérimentaux nécessaires à la réalisation de la recherche en précisant notamment les médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.

7. EVALUATION DE L'EFFICACITE :

- description des paramètres d'évaluation de l'efficacité ;
- méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité.

8. EVALUATION DE LA SECURITE :

Rappel :

- * Un **événement indésirable** est une manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche
- * Un **événement indésirable grave (EIG)** est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue: décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, Incapacité ou handicap important ou durable, anomalie/malformation congénitale
- * **La liste des effets indésirables graves EIG et EI** attendus lié à l'étude doivent être répertoriés par l'investigateur dans ce paragraphe et dans la note information patient
- * Un EIG est inattendu (EIGI) lorsqu'il ne figure pas sur cette liste.
- * **Un fait nouveau** peut être : fréquence inattendue d'un EIG attendu, événement indésirable grave lié à la procédure de l'essai, efficacité insuffisante dans les maladies à pronostic vital, données non cliniques

- description des paramètres d'évaluation de la sécurité ;

Document servant de référence pour déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave

- méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité ;

- procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables : **A rajouter :**

Transmission des EIG et faits nouveaux :

→ Dès que l'investigateur prend connaissance d'un EIG et ou d'un fait nouveau, il le déclare immédiatement au promoteur

→ Il remplit le plus précisément possible le formulaire de déclaration d'évènement fourni par la DRI, puis le faxe à la Direction de la Recherche

N° FAX : 03 83 85.98.14

→ Le promoteur le retransmet immédiatement par fax au Centre régional de Pharmacovigilance

→ Si l'EIG a un caractère inattendu (EIGI) ou si c'est un fait nouveau, le CRPV entre en contact avec l'investigateur pour rédiger un rapport initial qui sera transmis dans les 7 jours si décès, sinon dans les 15 jours

→ Lorsque l'évènement n'est pas résolu à la date d'envoi du fax, l'investigateur est tenu d'envoyer un rapport complémentaire afin de documenter l'évolution ou de réactualiser les données manquantes

- modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.
(A préciser)

Préciser :

- L'indication des motifs justifiant ou non la constitution d'un comité de surveillance indépendant

(Un comité de surveillance indépendant peut décider de l'arrêt définitif ou transitoire de l'étude. il a pour rôle de surveiller l'évolution de l'étude (évènements indésirables, résultats,..) et peut demander aux investigateurs des rapports complémentaires.)

➤ Le cas échéant, la mention des modalités particulières de levée de l'insu et de déclaration de suspicion d'effets indésirables graves inattendus au ministre chargé de la santé et au comité de protection des personnes concerné

9. EFFETS INDESIRABLES :

Rappel des définitions:

* **Effet indésirable** : Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée ou à une préparation de thérapie cellulaire ou à tout élément expérimental.

* **Effet indésirable inattendu** : Un effet indésirable est considéré comme "inattendu" si sa nature, sa sévérité ou son évolution ne correspondent pas au résumé des caractéristiques du produit ou à la brochure investigateur ou à tout autre référentiel reconnu par les Autorités.

-Définir dans ce paragraphe les critères permettant de déterminer le caractère inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave sous la forme d'une liste d'effets indésirables prévisibles ou sous la forme de critères de fréquence ou de gravité ou de tout autre élément pertinent.

10. STATISTIQUES :

- description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues ;
- nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, avec sa justification statistique ;
- degré de signification statistique prévu ;
- critères statistiques d'arrêt de la recherche ;
- méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides ;
- gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale ;
- choix des personnes à inclure dans les analyses.

11. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.

12. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.

Le contrôle qualité sera effectué par les Attachées de Recherche Clinique de la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI), mandatées par le promoteur.

La nature et la fréquence du monitoring sera établi selon la grille monitoring/risque établie.

L'ARC de la DRI contrôlera, tout au long de l'étude, lors de visites de monitoring planifiées avec l'investigateur :

- Les données recueillies au cours de l'étude
- Les consentements de tous les patients inclus

A ce titre, l'investigateur s'engage à mettre à la disposition de l'ARC lors de ses visites de monitoring :

- Les dossiers médicaux des patients
- Les cahiers de recueil de données

- Les formulaires de consentement des patients inclus

Ce monitoring effectué par les ARC de la DRI permettra d'évaluer :

- La protection des personnes
- La fiabilité des données par rapport aux documents sources
- La conformité de l'essai par rapport au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques et à la législation en vigueur en matière de recherches biomédicales

Au terme de ce contrôle qualité, un **rapport de monitoring** sera rédigé par l'ARC et remis au Directeur chargé de la Recherche qui prendra des directives en fonctions des conclusions de ce rapport.

13. CONSIDERATIONS ETHIQUES.

- FICHER NATIONAL

En application de l'article de Loi L 1121-16, les personnes qui ne présentent aucune affection et qui se prêtent volontairement à cette recherche ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur pathologie seront inscrites sur le fichier national des volontaires.

La période d'exclusion sera de _____

Le CPP peut également décider, compte tenu des risques et des contraintes que comporte la recherche, que les personnes qui y participent doivent être également inscrites dans le fichier)

Préciser si les patients de cette étude seront recensés dans ce fichier national.

- CPP/DGS :

Le protocole, le formulaire d'information et de consentement de l'étude seront soumis pour avis et autorisation au CPP de Lorraine et à la DGS.

- AMENDEMENT :

Si des amendements au protocole, c'est-à-dire qui en modifient le sens ou les objectifs ou qui modifient les contraintes subies ou les risques encourus par les participants, s'avèrent nécessaires ils seront d'abord soumis à l'avis du promoteur de l'étude. Après réception de l'accord du promoteur, ces amendements seront ensuite soumis à l'avis du CPP et de l'autorité compétente (AFSSAPS/DGS). Les modifications prévues dans l'amendement au protocole ne pourront être mises en œuvre qu'après la réception de l'avis favorable de ces 2 instances.

- CONSENTEMENT

Avant de recueillir le consentement du patient, l'investigateur s'engage lui à délivrer une information claire et la plus complète possible sur l'étude envisagée ; il lui remet également la notice d'information.

L'investigateur s'engage à recueillir le consentement éclairé de chaque patient avant toute investigation ou consultation induite de façon spécifique par la recherche biomédicale

Le consentement écrit et signé doit IMPERATIVEMENT être recueilli AVANT toute participation du patient à l'étude, en particulier avant toute randomisation

Le formulaire de consentement, sera signé en trois exemplaires par le sujet et le médecin investigateur :

- Un exemplaire sera remis à la personne participant à la recherche
- Un exemplaire sera conservé et archivé par l'investigateur
- Un exemplaire sera récupéré par l'ARC lors des visites de monitoring et archivé par le promoteur

A préciser :

- La description des modalités de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche et la justification de l'inclusion de personnes mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 du code de la santé publique, notamment lorsque la recherche est mise en oeuvre dans des situations d'urgence mentionnées à l'article L. 1122-1-2 du même code
- A titre exceptionnel, lorsque, dans l'intérêt d'une personne malade, le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, la mention de la possibilité pour l'investigateur, dans le respect de sa confiance, de réserver certaines informations liées à ce diagnostic, conformément à l'article L. 1122-1 du code de la santé publique

14. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE.

15. FINANCEMENT ET ASSURANCE, SI CES POINTS NE FONT PAS L'OBJET D'UN DOCUMENT DISTINCT (PAR EXEMPLE CONTRAT OU CONVENTION)

➤ Financement :

➤ Assurance :

Le promoteur souscrira pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'étude, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

16. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.

17. LISTE DES ANNEXES, LE CAS ECHEANT.