

**CONTENU DU PROTOCOLE D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE PORTANT
SUR UN DISPOSITIF MEDICAL OU SUR UN DISPOSITIF MEDICAL DE
DIAGNOSTIC *IN VITRO***

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

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.

2.1. Description générale du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro faisant l'objet de la recherche :

- identification du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro : dénomination commune et, le cas échéant, dénomination commerciale, modèle, version y compris la version du logiciel, numéro de série et de lot ;
- identification du fabricant du dispositif.

La description générale du dispositif inclut pour les dispositifs médicaux celle des matériaux, des tissus humains et/ou animaux et des substances actives entrant en contact avec les tissus ou les liquides biologiques.

Sont également précisés :

- a) La destination prévue du dispositif médical ou du dispositif médical de diagnostic in vitro, le cas échéant telle que spécifiée respectivement dans la notice d'instruction ou notice d'utilisation, et celle prévue dans la recherche ;
- b) Les contre-indications, avertissement, risques possibles ;
- c) Les instructions d'utilisation, ou d'installation du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro, notamment toutes les exigences en matière de stockage et de manipulation, de stérilisation, toute vérification en matière de sécurité et de performance préalable à l'utilisation et toutes les précautions à prendre après utilisation ;
- d) Un résumé de la formation et de l'expérience nécessaires à l'utilisation du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro ;
- e) Une description des procédures médicales, de laboratoire ou chirurgicales impliquées dans l'utilisation du dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro faisant l'objet de la recherche biomédicale.

2.2. Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée ; (Faire une *revue exhaustive et critique de l'état actuel de la connaissance*)

2.3. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche. Les risques pris en compte sont ceux liés au dispositif médical ou le cas échéant au dispositif médical de diagnostic in vitro et ceux liés à la procédure de mise en oeuvre du dispositif médical ;

Faire ici un exposé précis et argumenté :

- des bénéfices éventuels pour le participant, ou pour certains participants ;
- des bénéfices attendus pour la société, en les appréciant par rapport aux dispositifs usuels ;
- des risques induits par la participation à la recherche : effets indésirables ;

2.4. Description et justification des modalités d'utilisation du ou des dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, et de la durée de traitement le cas échéant ;

2.5. Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur ;

2.6. Description de la population à étudier ;

Il convient ici d'indiquer et de justifier la (ou les) population(s) qui seront concernée(s) par la recherche. Une argumentation précise est particulièrement nécessaire s'il est prévu d'inclure des personnes particulièrement protégées définies dans les articles suivants du code de la santé publique :

- *L. 1121-5 : femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent ;*
- *L. 1121-6 : personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, personnes hospitalisées sans consentement et personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ;*
- *L. 1121-7 : mineurs ;*
- *L. 1121-8 : personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement ;*
- *L. 1122-1-2 : personnes en situations d'urgence ne pouvant pas donner un consentement préalable .*

2.7. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche.

(Mettre ici la présentation en annexe des résumés ou des copies des articles scientifiques les plus à même de justifier le bien-fondé de la présente recherche est bienvenue)

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :

Description de l'objectif principal de la recherche et, le cas échéant, des objectifs secondaires, ainsi que les objectifs de tout étude ancillaire éventuelle.

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE :

4.1. Enoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires ;

(Les critères d'évaluation doivent correspondre aux objectifs correspondants ; ils doivent se retrouver dans le cahier d'observation.)

4.2. Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et examens prévus ;

4.3. Description des paramètres d'évaluation (autres que ceux relatifs à la sécurité traités en 7) et des méthodes pour mesurer, recueillir et analyser ces paramètres ;

4.4. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais d'analyse telles que notamment :

a) Le tirage au sort ;

b) Les méthodes de mise en insu ;

4.5. Description détaillée des modalités d'utilisation du ou des dispositifs sur le ou lesquels porte la recherche et des procédures médicales ou chirurgicales impliquées dans la mise en oeuvre du dispositif dans la recherche, le cas échéant ;

4.6. 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 ;
(Définir et justifier la date de fin de la recherche si elle ne correspond pas au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche)

4.7. 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 ;

4.8. Dispositions mises en oeuvre en vue du maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu, le cas échéant ;
(Le cas échéant, mention des modalités particulières de levée de l'insu et de déclaration de suspicion d'effets indésirables graves inattendus à l'Afssaps et au CPP)

4.9. Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.

5. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE :

(Les catégories de personnes particulièrement vulnérables doivent apparaître soit dans les critères d'inclusion, soit dans les critères de non-inclusion)

5.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche ;

5.2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche ;

5.3. Procédure d'arrêt prématuré de l'utilisation par le (ou les) dispositif(s) médical(aux) ou dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, la procédure d'exclusion de la recherche des personnes qui s'y prêtent correspondant à l'arrêt de l'utilisation et du suivi de la personne dans le cadre de la recherche, précisant :

a) Les critères et les modalités d'arrêt prématuré du traitement avec le (ou les) dispositif(s) médical(aux), ou dispositif(s) médical(aux) de diagnostic in vitro ou d'exclusion d'une personne de la recherche ;

b) Modalités et calendrier de recueil pour ces données ;

c) Les modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant ;

d) Les modalités de suivi de ces personnes.

Il est en outre indispensable :

➤ *de préciser et justifier l'existence ou non d'une interdiction pour les personnes de participer simultanément à une autre recherche et la période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche*

➤ *de décrire les modalités d'information et de recueil du consentement :*

6. TRAITEMENT UTILISE CHEZ LES PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE AUTRE QUE LE DISPOSITIF FAISANT L'OBJET DE LA RECHERCHE :

6.1. Description de tout dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro ou médicament qui est utilisé pour les besoins de la recherche y compris lors de la mise en oeuvre du dispositif médical faisant l'objet de la recherche et pour la période de suivi.

Concernant le(s) médicament(s), il sera fait mention notamment de la dénomination commune internationale ou le cas échéant du nom de tous les médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche, leurs doses, leurs schémas d'administration, leurs voies et modes d'administration, ainsi que les durées de traitement ;

6.2. Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.

(Préciser 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 du traitement et en cas d'exclusion de la recherche)

7. EVALUATION DE LA PERFORMANCE :

7.1. Description des paramètres d'évaluation des performances ;

7.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la performance.

8. EVALUATION DE LA SECURITE :

8.1. 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

8.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de sécurité ;

(Il est nécessaire de justifier la mise en place ou non d'un comité de surveillance indépendant, et s'il y a lieu, d'indiquer sa composition, son fonctionnement et les garanties apportées pour respecter son indépendance)

8.3. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables ;

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

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 a 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

8.4. Dispositions à prendre en vue d'assurer la sécurité en cas de défaillance du dispositif médical y compris en cas de dysfonctionnement isolé du dispositif sans retentissement clinique ainsi qu'en cas de mauvaise utilisation ;

8.5. Le protocole décrit les risques possibles et les effets indésirables prévisibles sur la base des données disponibles ;

8.6. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.

9. STATISTIQUES :

9.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues ;

9.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique ;
(En cas de recherche multicentrique, l'exposé du nombre prévu de participants dans chaque lieu de recherche est attendu)

9.3. Degré de signification prévu ;

9.4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche ;

9.5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides ;

9.6. Gestion des modifications apportées au plan statistique initial ;

9.7. Choix des personnes à inclure dans les analyses.

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

Préciser les modalités les modalités

- D'accès des participants aux données les concernant ;
- De l'exercice du droit d'accès et de rectification des données informatisées *et* les modalités de l'exercice du droit d'accès et de rectification des données informatisées

11. 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 seront établies 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 fonction des conclusions de ce rapport.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES.

Argumenter sur le bien-fondé de la recherche envisagée, au regard de la balance entre les bénéfices et les risques, des contraintes et des alternatives thérapeutiques.

*Cette argumentation permet de vérifier que **les conditions définies dans l'article L1121-2** sont réunies :*

Art L1121-2 :

« Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;

- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;

- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;

- si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.

L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société.

La recherche biomédicale ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies.

Leur respect doit être constamment maintenu »

➤ FICHER NATIONAL

(Un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches ainsi que les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur pathologie. 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.

13. CPP/AFSSAPS :

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.

14. CONSENTEMENT

Décrire des modalités de recueil de 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 œuvre 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 révéler, 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.

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

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

Préciser:

- les modalités d'accès des participants aux données les concernant ;
- la conformité des traitements automatisés avec la législation en vigueur ;
- les modalités de l'exercice du droit d'accès et de rectification des données informatisées.

16. 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.

15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.

16.LISTE DES ANNEXES, LE CAS ECHEANT