

Protocole de Recherche Clinique

TITRE

Avis favorable du CPP Est- 3 le / /

Avis favorable de l’AFSSAPS le / /

- Investigateur Coordonnateur / Titre / Adresse / téléphone / e-mail
 - Investigateur Associés / Titre / Adresse / téléphone / e-mail
- Joindre une liste en annexe si nécessaire

-Pour une recherche multicentrique : au minimum, le nom et la qualité de l’investigateur coordonnateur ainsi que les coordonnées de chaque lieu de recherche ; le nom, la qualité et les coordonnées des autres investigateurs pouvant être indiqués en pièce jointe ou dans un document distinct. Dans ce cas, le dit-document doit être identifié comme "liste des investigateurs", doit porter un numéro de version et une date et être mentionné dans le protocole.

Promoteur : CHU de Nancy

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

Responsable de la recherche au niveau 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

SOMMAIRE

- 1. RESUME DU PROTOCOLE**
- 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. STATISTIQUES :**
- 10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.**
- 11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.**
- 12. CONSIDERATIONS ETHIQUES.**
- 13. ASPECT MEDICAUX LEGAUX**
- 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.**

1. RESUME DU PROTOCOLE

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE :

2.1- Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux :
(*La définition du médicament expérimental inclut le placebo et le ou les comparateurs*)

2.2- Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée (*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 (*Faire 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 moyens thérapeutiques actuellement usuels et des risques induits par la participation à la recherche : effets indésirables*)

2.4- Description et justification de la voie d’administration, de la posologie, du schéma d’administration et de la durée de traitement. (*La justification doit tenir compte, le cas échéant, de l’inclusion de mineurs : caractère approprié de la voie, de la présentation, de la dose....*)

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

2.6- Description de la population à étudier :

Il convient 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 .

- 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.

Les objectifs de l'étude doivent être précis. Il ne doit y avoir qu'un seul objectif principal, et il peut y avoir un ou plusieurs objectifs secondaires

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE :

4.1- énoncé précis des critères d'évaluation principaux et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires ;

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

4.3- description des mesures prises pour réduire et éviter les biais telles que notamment le tirage au sort et les méthodes de mise en insu ;

4.4- Description de la posologie et des modalités d'administration du ou des médicaments expérimentaux. Description de la forme unitaire, du conditionnement et de l'étiquetage du ou des médicaments expérimentaux.

4.5 - Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de l'essai, 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

4.6 - 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.

4.7 - Procédures de comptabilité du ou des médicaments expérimentaux.

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 :

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 la recherche ou d'exclusion pour une personne de la recherche et procédure de suivi de la personne.

- a) Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne de la recherche ;
- b) Modalités et calendrier de recueil pour ces données ;
- c) Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant ;
- d) 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 et de décrire les modalités d'information et de recueil du consentement.

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

Seront notamment décrits dans cette section les médicaments expérimentaux et les médicaments nécessaires à la réalisation de la recherche.

- 6.1- Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche.
- 6.2- Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.
- 6.3- Méthodes de suivi de l'observance au traitement.
- 6.4- Conditions de stockage des médicaments expérimentaux.

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 L'EFFICACITE :

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

8. EVALUATION DE LA SECURITE :

- 8.1 - description des paramètres d'évaluation de la sécurité

Préciser le type de document servant de référence pour déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave ou définir 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.

- 8.2- méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la 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. 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 (événements 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)

8.3 – **EIG** : 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

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.

8.4. "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 ;

9.3- degré de signification statistique 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 d'analyse de la stratégie initiale ;

9.7- choix des personnes à inclure dans les analyses.

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

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 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.

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 doit notamment permettre au Comité de pouvoir apprécier que **les conditions définies dans l’article L1121-2** sont réunies*

13. ASPECT MEDICAUX LEGAUX

13.1 - Consentement

A préciser :

-12.4.1 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

12.4.2 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

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

13.2- CPP/DGS :

Le protocole, le formulaire d'information et de consentement de l'étude seront soumis pour avis et autorisation au CPP Est- III et à l'AFSSAPS

13.3- Fichier 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.

13.4- 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). 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.

13.5- 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.

14. 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.

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

Financement :

16. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.

17. LISTE DES ANNEXES, LE CAS ECHEANT.

A RAJOUTER SI CES INFORMATIOONS NE FIGURENT PAS DANS LE PROTOCOLE

Document de référence pour les effets indésirables graves

L'article 3 de l'arrêté du 24 mai 2006 dispose que :

"Les informations suivantes sont jointes au protocole et justifiées, si elles ne figurent pas déjà dans celui-ci :

...

3. L'identification du document servant de référence pour déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave ;"

Définition de la fin de la recherche

L'article 3 de l'arrêté du 24 mai 2006 dispose que :

"Les informations suivantes sont jointes au protocole et justifiées, si elles ne figurent pas déjà dans celui-ci :

...

5. 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 ;"

Prise en charge après la fin de participation à la recherche

L'article 3 de l'arrêté du 24 mai 2006 dispose que :

"Les informations suivantes sont jointes au protocole et justifiées, si elles ne figurent pas déjà dans celui-ci :

...

6. 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 ;"

Période d'exclusion

L'article 3 de l'arrêté du 24 mai 2006 dispose que :

"Les informations suivantes sont jointes au protocole et justifiées, si elles ne figurent pas déjà dans celui-ci :

...

7. 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 ;"