Ce document est conçu pour être utilisé pour la rédaction de protocole d’essai clinique portant sur le médicament.

Il a pour vocation d’être utilisable aussi bien pour les démarches scientifiques, réglementaires que financières.

**Il est bien sûr à adapter à chaque projet**. De ce fait, certains chapitres ne sont pas à renseigner systématiquement. Il faut alors les supprimer (si niveau ≥ x)

**Attention : Les paragraphes de niveau 1 ne peuvent être supprimés. Si nécessaire, indiquer « non applicable ».**

**Conseils d’utilisation du document**

* Mise en forme générale du document :

Toutes les pages du protocole doivent être paginées (Page n sur total de pages).

Le pied de page doit faire figurer la date et le numéro de version du protocole.

Version: Le protocole en draft doit être numéroté V0.x (à chaque modification, incrémenter : V0.0, V0.1, V0.2… etc). Le protocole soumis au CPP et à l’ANSM doit être noté V1.0. Les modifications suite aux remarques doivent être numérotées V1.x. (1.1, 1.2… etc). La soumission d’un nouvel amendement doit être notée V2.0, puis V3.0…

**Attention : la liste et les coordonnées des centres investigateurs ainsi que la note d’information et le formulaire de recueil de consentement doivent figurer en annexe avec leur propre version et leur propre pagination afin de ne pas faire partie intégrante du protocole.** En cas de modification de ces seuls documents, les cases des formulaires d’amendement touchant le protocole (est-il modifié ?) seront cochées NON.

**Veillez à ne pas mentionner de noms d’investigateurs ou de centres dans le corps du protocole.**

* Utilisation du document

En italique vert figurent les conseils pour la rédaction du protocole; le texte normal représente les paragraphes standards d’un protocole d’essai clinique.

**Ce texte en vert est à éliminer au fur et à mesure de la rédaction.**

**Protocole *(titre abrégé)***

**N° EUCT :** n° ?

**Ref :** RC/ ?

**«***Titre complet de l’essai***»**

**Investigateur Coordonnateur :**

*Discipline, Coordonnées complètes (adresse, tél, fax, email)*

**Méthodologiste :**

*Nom et Coordonnées complètes (adresse, tél, fax, email)*

**Promoteur :**

**CHU de Nantes**Direction de la Recherche et de l’Innovation

5, allée de l’île Gloriette  
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel : 02 53 48 28 35Fax : 02 53 48 28 36

# *Page de signature*

**SIGNATURE DU PROMOTEUR**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Le promoteur s’engage à réaliser cet essai selon toutes les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever l’essai clinique et selon le protocole. | | |
| **Nom et fonction du représentant signataire :**  **Pour le promoteur et par délégation du Directeur Général, le Directeur de la Recherche et de l’Innovation** | **Date :** | **Signature :** |

**SIGNATURE DES INVESTIGATEURS**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| J'ai lu l’ensemble des pages du protocole de l’essai clinique dont le CHU de Nantes est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l’essai. Je m'engage à réaliser l’essai en respectant le protocole 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 de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain * la règlementation européenne et/ou la législation nationale et la réglementation relative aux essais cliniques * le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 en vigueur «le Règlement européen sur la protection des données » et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 modifiée relative à la protection des données personnelles   Je m’engage à signaler immédiatement au point de contact désigné par le promoteur tout événement susceptible de répondre à la définition d'un manquement grave.  Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès à ce protocole ainsi qu’aux documents relatifs à la conduite de l’essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents. | | | |
| **Investigateur coordonnateur** | **Nom :** | **Date :** | **Signature :** |
| **Investigateur principal** | **Nom et établissement :** | **Date :** | **Signature :** |
| Autre (si nécessaire ; sinon : éliminer la ligne) | **Nom, fonction et coordonnées :** | **Date :** | **Signature :** |

# *LISTE DES ABREVIATIONS*

Tableau à compléter/simplifier selon le contenu du protocole

|  |  |
| --- | --- |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ARC | Attaché de Recherche Clinique (moniteur) |
| AE | Evènement Indésirable |
| AR | Effet Indésirable |
| CIC | Centre d’Investigation Clinique |
| CNIL | Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés |
| CPP | Comité de Protection des Personnes |
| CRF  DSMB | Case Report Form (cahier d’observation)  Data Safety and Monitoring Board |
| eCRF | Electronic Case Report Form (cahier d’observation électronique) |
| EMA | European Medicines Agency |
| MR | Méthodologie de Référence CNIL |
| RCP | Résumé des Caractéristiques d'un Produit |
| SAE | Evènement Indésirable Grave |
| SAR | Effet Indésirable Grave |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction |
| TEC | Technicien d'Etude Clinique |

# *Table des Matières*

[*Page de signature* 3](#_Toc115885271)

[*LISTE DES ABREVIATIONS* 4](#_Toc115885272)

[*Table des Matières* 5](#_Toc115885273)

[INTRODUCTION 8](#_Toc115885274)

[1. Justification de l’essai 9](#_Toc115885275)

[1.1. Positionnement de l’essai clinique 9](#_Toc115885276)

[1.2. Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à l’essai clinique 9](#_Toc115885277)

[1.2.1. Bénéfices 9](#_Toc115885278)

[1.2.2. Risques 10](#_Toc115885279)

[1.2.3. Balance bénéfices / risques 11](#_Toc115885280)

[2. Objectifs et criteres de jugement 12](#_Toc115885281)

[2.1. Objectif et critère d’évaluation principal 12](#_Toc115885282)

[2.1.1. Objectif principal 12](#_Toc115885283)

[2.1.2. Critère d’évaluation principal 12](#_Toc115885284)

[2.2. Objectifs et critères d’évaluation secondaires 12](#_Toc115885285)

[2.2.1. Objectif(s) secondaire(s) 12](#_Toc115885286)

[2.2.2. Critère(s) d’évaluation secondaire(s) 12](#_Toc115885287)

[2.3. Objectif et critères d’évaluation des études ancillaires (si applicable, sinon éliminer ce point) 12](#_Toc115885288)

[3. Traitements utilisés pendant l’éssai 13](#_Toc115885289)

[3.1. Description des traitements nécessaires et modalités d’administration 13](#_Toc115885290)

[3.1.1. Médicament(s) expérimental (aux) / comparateur 13](#_Toc115885291)

[3.1.2. Autres traitements 14](#_Toc115885292)

[3.2. Méthodes de suivi de l'adhésion au traitement 14](#_Toc115885293)

[3.3. Circuit des médicaments expérimentaux 15](#_Toc115885294)

[3.3.1. Circuit général 15](#_Toc115885295)

[3.3.2. Conditions de stockage des médicaments expérimentaux (si applicable sinon supprimer) 15](#_Toc115885296)

[3.3.3. Procédure de levée d’aveugle (si applicable sinon supprimer) 15](#_Toc115885297)

[3.4. Médicaments et traitements autorisés et interdits 16](#_Toc115885298)

[3.4.1. Traitements autorisés 16](#_Toc115885299)

[3.4.2. Traitements non autorisés 16](#_Toc115885300)

[3.4.3. Traitement d’urgence (si applicable sinon supprimer) 16](#_Toc115885301)

[4. Population étudiée 17](#_Toc115885302)

[4.1. Description de la population 17](#_Toc115885303)

[4.2. Critères de pré-inclusion (si applicable, sinon supprimer ce point) 17](#_Toc115885304)

[4.3. Critères d'inclusion 18](#_Toc115885305)

[4.4. Critères de non-inclusion 20](#_Toc115885306)

[5. DESIGN ET Déroulement de l’essai 21](#_Toc115885307)

[5.1. Calendrier de l’essai 21](#_Toc115885308)

[5.2. Méthodologie générale de l’essai 25](#_Toc115885309)

[5.3. Schéma de l’essai 25](#_Toc115885310)

[5.4. Description et justification du schéma thérapeutique 26](#_Toc115885311)

[5.5. Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical 26](#_Toc115885312)

[5.6. Règles d'arrêt de la participation d’une personne 26](#_Toc115885313)

[5.6.1. Critères d’arrêt prématuré de la participation d'une personne à l’essai clinique 26](#_Toc115885314)

[5.6.2. Procédures d’arrêt prématuré de la participation d'une personne à l’essai clinique 27](#_Toc115885315)

[5.6.3. Critères d’arrêt d'une partie ou de la totalité de l’essai clinique (hors considérations biostatistiques) 27](#_Toc115885316)

[5.7. Modalité de prise en charge des patients à la fin de l’essai clinique 28](#_Toc115885317)

[5.8. INDEMNISATION (le cas échéant) 28](#_Toc115885318)

[6. Data Management ET STATISTIQUES 29](#_Toc115885319)

[6.1. Recueil et traitement des données de l’essai 29](#_Toc115885320)

[6.1.1. Recueil, traitement et circulation des données 29](#_Toc115885321)

[6.1.2. Identification du participant 30](#_Toc115885322)

[6.1.3. Auto-questionnaires (si applicable, sinon supprimer) 30](#_Toc115885323)

[6.2. Statistiques 31](#_Toc115885324)

[6.2.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues 31](#_Toc115885325)

[6.2.2. Justification statistique du nombre de sujets nécessaires 31](#_Toc115885326)

[6.2.3. Degré de signification statistique prévu 32](#_Toc115885327)

[6.2.4. Critères statistiques d'arrêt de l’essai clinique 32](#_Toc115885328)

[6.2.5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides 32](#_Toc115885329)

[6.2.6. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale (applicable qu’en cas d’analyse intermédiaire) 32](#_Toc115885330)

[6.2.7. Choix des personnes à inclure dans les analyses 32](#_Toc115885331)

[6.2.8. Randomisation 33](#_Toc115885332)

[7. Pharmacovigilance et gestion des évènements indésirables 34](#_Toc115885333)

[7.1. Définitions 34](#_Toc115885334)

[7.2. Paramètres d'évaluation de la sécurité (si applicable) 35](#_Toc115885335)

[7.2.1. Critères d’évaluation particuliers liés à la sécurité 35](#_Toc115885336)

[7.2.2. Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité 35](#_Toc115885337)

[7.3. Liste des AE/AR attendus 35](#_Toc115885338)

[7.4. Gestion des événements indésirables 35](#_Toc115885339)

[7.4.1. Recueil des AE/AR graves (SAE) et non graves (NSAE) 35](#_Toc115885340)

[7.4.2. Résultats d’examens anormaux 35](#_Toc115885341)

[7.4.3. Notification des SAE/SAR 35](#_Toc115885342)

[7.4.4. Exclusion au recueil et à la notification 35](#_Toc115885343)

[7.4.5. Périodes de recueil et de notification 35](#_Toc115885344)

[7.4.6. Responsabilités du promoteur 35](#_Toc115885345)

[7.4.7. Comité indépendant de surveillance (DSMB) 35](#_Toc115885346)

[7.5. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables 35](#_Toc115885347)

[7.5.1. Conduite à tenir vis-à-vis du patient concerné par un AE/AR 35](#_Toc115885348)

[7.5.2. Conduite à tenir vis-à-vis des autres patients (uniquement pour essai clinique de phase I incluant des volontaires sains testant une molécule) 35](#_Toc115885349)

[8. Aspects administratifs et réglementaires 35](#_Toc115885350)

[8.1. Droit d'accès aux données et documents source 35](#_Toc115885351)

[8.2. Monitoring de l’essai 35](#_Toc115885352)

[8.3. Inspection / Audit 35](#_Toc115885353)

[8.4. Considérations éthiques 35](#_Toc115885354)

[8.4.1. Consentement éclairé écrit 35](#_Toc115885355)

[8.4.2. Modalités de recueil du consentement en cas d’urgence (si applicable sinon supprimer) 35](#_Toc115885356)

[8.4.3. Comité de Protection des Personnes 35](#_Toc115885357)

[8.5. Déclaration aux autorités compétentes 35](#_Toc115885358)

[8.6. Amendements au protocole 35](#_Toc115885359)

[8.7. Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales (si applicable sinon supprimer) 35](#_Toc115885360)

[8.8. Financement et assurance 35](#_Toc115885361)

[8.9. Règles relatives à la publication 35](#_Toc115885362)

[8.10. Déclaration du promoteur 35](#_Toc115885363)

[8.11. Devenir des échantillons biologiques (si applicable sinon supprimer) 35](#_Toc115885364)

[8.12. Archivage des données de l’essai 35](#_Toc115885365)

[Liste des annexes 35](#_Toc115885366)

[Annexe 1 : Listing des investigateurs 35](#_Toc115885367)

[Annexe 2: Résumé du protocole 35](#_Toc115885368)

[Annexe 3: Références bibliographiques 35](#_Toc115885369)

[Annexe 4: Comite independant de surveillance *(SI APPLICABLE)* 35](#_Toc115885370)

[Annexe 5: PLAN DE MINIMISATION DEs RISQUES 35](#_Toc115885371)

[Annexe: Fiche à compléter par l’investigateur pour l’enregistrement de l’essai dans Clinical trials 35](#_Toc115885372)

[Annexe: Explication de certains critères pour l’enregistrement de l’essai sur Clinical trials 35](#_Toc115885373)

# INTRODUCTION

Résumé très succinct (½ page maximum), expliquant les grandes lignes et les objectifs du protocole, sans entrer dans les détails techniques. Y citer le médicament testé. Bien préciser la DCI (nom commercial) le cas échéant.

# Justification de l’essai

## Positionnement de l’essai clinique

Il s'agit ici de justifier le bien-fondé et la pertinence scientifique du projet d’essai clinique et des questions posées.

L'argumentaire se base sur un état général de la question. Ici la qualité de la synthèse bibliographique est fondamentale et est un critère d'évaluation privilégié des experts des comités scientifiques.

Les références bibliographiques doivent être indexées (numérotées).

L’argumentaire doit faire appel au résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de l’essai clinique concerné.

La lecture de ce chapitre doit permettre de répondre aux questions suivantes :

* Quel est le but de l'essai ?
* Quelle est la pertinence de l'essai ?
* L'état général de la question est-il évoqué de manière précise (bases scientifiques) ?
* La question posée est-elle sans réponse à ce jour ?
* Quelles sont les perspectives et retombées attendues ? Quels pourront être les progrès apportés par l’essai dans la prise en charge de telle ou telle pathologie ?

## Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à l’essai clinique

### Bénéfices

#### Bénéfice individuel

La personne qui se prête à l’essai clinique peut-elle attendre un bénéfice personnel ? Comment ce bénéfice peut-il se manifester pour la personne (action directe sur les symptômes, amélioration de la prise en charge, accès facilité à des examens ou traitements, …) ?

Comment ce bénéfice pourra-t-il être objectivé (évaluation subjective de la personne, évaluation extérieure médicale, scientifique, économique ou sociale, …) ?

#### Bénéfice collectif

Peut-on envisager un bénéfice collectif ?

Quelle en serait la nature (amélioration des connaissances sur la maladie, optimisation de la prise en charge, intérêt économique, …) ?

### Risques

Attention : La description du risque est un item global, à distinguer de la liste des effets indésirables, à réserver à la section pharmacovigilance (voir infra).

#### Risque individuel

* Risques et contraintes physiques

Indiquer les contraintes liées directement à l’essai clinique et lister en détails tous les risques qui en découlent pour la personne qui se prête à l’essai clinique (en dehors des EI) : sont-ils sérieux, ou probablement anodins, temporaires ou permanents, les examens ou traitements sont-ils possiblement douloureux et/ou physiquement contraignants ?

Exemples : Journée d’hospitalisation supplémentaire ; prises de sang ; consultations et/ou déplacements supplémentaires ; examens complémentaires invasifs ; examens complémentaires non invasifs ; questionnaire à renseigner…

* Risques liés à la maladie

Risque d’évolution naturelle de la maladie

* Risques liés aux traitements à l’essai y compris comparateur le cas échéant (AR)

Indiquer ici seulement le ou les AR attendus majeurs (les plus fréquents et/ou graves) et leur(s) conséquence(s) éventuelle(s). Eviter trop de redondances avec la partie vigilance.

Si le ME dispose d’une AMM en France : comparaison et, le cas échéant, description et justification des divergences pertinentes en terme de sécurité des personnes entre la note d’information et la notice du médicament, au regard des contre- indications et des SAR ou des mises en garde ou précautions d’emploi particulières.

* Risques liés aux traitements et gestes/explorations associés *(si applicable)*

Indiquer ici seulement le ou les 2 EI attendus majeurs (les plus fréquents et/ou graves) et leur(s) conséquence(s) éventuelle(s).

*La liste des risques liés aux traitements et interventions sert à établir la balance bénéfice/ risque pour le CPP. Ces risques seront plus détaillés au niveau de la vigilance.*

La liste exhaustive des EI figure dans la section pharmacovigilance.

* Risques et contraintes psychologiques

*Décrire les risques et contraintes psychologiques encourus par la personne, en distinguant ceux directement liés à l’état de la maladie, et ceux résultant de l’essai clinique (souffrance psychique, sentiment de dépendance, crainte sur l’avenir du traitement à l’issue de l’essai clinique,…).*

* Risques socio-économiques

Décrire les risques sociaux et/ou économiques encourus par la personne, en distinguant ceux liés à la maladie et ceux résultant de l’essai clinique (altération du statut social et/ou sur l’emploi ; conséquence sur les assurances et les crédits ; dévaluation du lien de confiance dans le médecin traitant ; altération de la relation avec les autres ; coûts annexes liés à l’essai et ou aux traitements ; frais de transport, de parkings…)

#### Risque collectif

Envisager le risque de résultats erronés, l’utilisation idéologique ou commerciale de l’essai, les risques financiers pour la société, la production de déchets dangereux…

### Balance bénéfices / risques

Analyser / argumenter la balance bénéfice/risque en quelques lignes.

**Les références bibliographiques figurent en annexe du document.**

# Objectifs et criteres de jugement

**Dans cette partie, les objectifs et critères doivent être simplement énoncés, sans rentrer dans les modalités de calcul ou de recueil.**

## Objectif et critère d’évaluation principal

### Objectif principal

Cet objectif doit être unique. Il permettra de confirmer ou non l’hypothèse testée.

### Critère d’évaluation principal

Il est directement lié à l’objectif principal.

Il précise quelle est la variable (qualitative ou quantitative) à analyser pour valider l’objectif principal. Sa définition doit être précise et rigoureuse.

## Objectifs et critères d’évaluation secondaires

### Objectif(s) secondaire(s)

Il peut y avoir plusieurs objectifs secondaires.

*On peut ici séparer les objectifs confirmatoires et exploratoires.*

### Critère(s) d’évaluation secondaire(s)

Ils sont liés directement aux objectifs secondaires.

Ils précisent quelles sont les variables (qualitatives ou quantitatives) à analyser pour valider les objectifs secondaires.

## Objectif et critères d’évaluation des études ancillaires (si applicable, sinon éliminer ce point)

Veuillez préciser la ou les recherche(s) ancillaire(s) et la ou les détailler en un paragraphe. Décrire ses ou leurs objectifs et critères d’évaluation.

# Traitements utilisés pendant l’éssai

Seront notamment décrits dans cette section les médicaments expérimentaux et les médicaments nécessaires à la réalisation de l’essai clinique.

## Description des traitements nécessaires et modalités d’administration

### Médicament(s) expérimental (aux) / comparateur

Pour chaque médicament, faire un paragraphe par médicament incluant les trois items ci-dessous (identification du traitement, administration, adaptation posologique).

#### Identification des traitements

Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit présenter le résumé caractéristique du produit :

- Nom de la molécule,

- Composition qualitative et quantitative (excipient, principe actif) du produit,

- Fabricant de la molécule et/ou détenteur de l’AMM,

- Forme galénique et conditionnement utilisés ; indiquer si le produit a l’AMM et préciser s’il existe des génériques et si ces génériques sont autorisés dans le protocole,

- Mode d’administration (voie d’administration, posologie, durée du traitement).

#### Administration

Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit contenir :

- la description du schéma d’administration suivant l’essai

- la préparation du produit,

- et si nécessaire réaliser un tableau décrivant le schéma d’administration,

Attention à certains cas spécifiques pour les modalités d'administration (ex. : gériatrie).

#### Adaptation de la posologie

Préciser l’adaptation thérapeutique à réaliser le cas échéant et/ou en cas de SAR et préciser dans quel cas le traitement doit être arrêté.

### Autres traitements

Pour chaque médicament ou traitement, faire un paragraphe par médicament/traitement incluant les trois items ci-dessous (identification, administration, adaptation posologique).

#### Médicaments auxiliaires

##### Identification

Pour chaque traitement associé (traitement administré avec le traitement protocolaire pour prévenir ou limiter les EI), rédiger un paragraphe qui doit présenter le résumé caractéristique du produit :

- Nom de la molécule,

- Composition qualitative et quantitative (excipient, principe actif…) du produit,

- Fabricant de la molécule et/ou détenteur de l’AMM,

- Forme galénique et conditionnement utilisés ; indiquer si le produit a l’AMM et préciser s’il existe des génériques et si ces génériques sont autorisés dans le protocole,

- Mode d’administration (voie d’administration, posologie, durée du traitement).

##### Administration

Pour chaque traitement rédiger un paragraphe qui doit contenir :

- la description du schéma d’administration suivant l’essai,

- la préparation du produit,

- et si nécessaire réaliser un tableau décrivant le schéma d’administration.

##### Adaptation de la posologie

Préciser l’adaptation thérapeutique à réaliser le cas échéant et/ou en cas de SAR et préciser dans quel cas le traitement doit être arrêté.

#### Autres traitements non médicamenteux (si applicable sinon supprimer)

*Exemple : dispositif médical, kinésithérapie*

##### Identification

##### Administration

##### Adaptation de la posologie

## Méthodes de suivi de l'adhésion au traitement

Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe décrivant la procédure de retour et de destruction le cas échéant. Ceci permettra d’assurer le suivi des unités thérapeutiques de l’essai (comptabilité, compliance…)

Décrire les carnets patients, le cas échéant, les modes de vérification/décompte des unités entamées ou vides.

Voir avec la pharmacie les modalités pratiques, le cas échéant.

## Circuit des médicaments expérimentaux

### Circuit général

Ce paragraphe doit répondre aux questions :

- qui produit (si différent de qui fournit),

- qui fournit (pharmacie à usage interne, industriel, prestataire de service…),

- qui prend en charge le ré-étiquetage le cas échéant,

- qui stocke,

- qui dispense,

- qui détruit.

Dans ce paragraphe, il est important d’indiquer les modalités adoptées en matière de traçabilité, de conservation, de destruction et de réexpédition des médicaments expérimentaux et des médicaments auxiliaires non autorisés.

### Conditions de stockage des médicaments expérimentaux *(si applicable sinon supprimer)*

#### Description du stockage à la pharmacie (si applicable sinon supprimer)

Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit décrire le stockage dans le cadre du protocole.

#### Description du stockage dans le service (si applicable sinon supprimer)

Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit décrire le stockage dans le service (stabilité du produit une fois conditionné pour être administré).

#### Description du stockage chez le patient (si applicable sinon supprimer)

Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit décrire le stockage chez le patient.

### Procédure de levée d’aveugle *(si applicable sinon supprimer)*

Evaluer si une levée d’aveugle est nécessaire dans le projet. Expliciter dans quelles conditions est-on autorisé à lever l’aveugle (uniquement si la prise en charge immédiate du patient en dépend). Expliciter les modalités de levée d’aveugle. Des instructions claires sur la levée d’aveugle pour un ou plusieurs participants en cas d’urgence doivent y figurer, afin de permettre à l’investigateur de lever l’aveugle sans l’accord préalable du Promoteur **si la sécurité des participants concernés est menacée**.

Pour chaque traitement étudié et/ ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit décrire le management des médicaments dans le cas d’une levée d’aveugle (ex si la toxicité fait courir un risque au patient).

Définir également les conditions de levées d’aveugle pour l’ensemble des volontaires d’une même cohorte (pas uniquement sous l’angle de la gestion individuelle). Par exemple si l’aveugle est levé pour une personne, et que l’on constate que le produit à l’essai lui a été administré, décrire la conduite à tenir vis-à-vis des autres volontaires (levée d’aveugle ou non ?).

## Médicaments et traitements autorisés et interdits

### Traitements autorisés

Lister quels sont les traitements autorisés ou indiquer « Aucun traitement autre que celui ou ceux à l’essai n’est autorisé dans le protocole ».

### Traitements non autorisés

Lister quels sont les traitements non autorisés en précisant le cas échéant les périodes d’exclusion (wash-out) ou indiquer « Aucun traitement n’est interdit dans le protocole ».

### Traitement d’urgence *(si applicable sinon supprimer)*

Précisez dans quelles circonstances il y a urgence et faire un listing détaillé des traitements de secours qui peuvent être administrés (durée, posologie).

Voir avec la pharmacie les modalités pratiques, le cas échéant.

# Population étudiée

## Description de la population

- Rappeler le nombre de sujets prévus (en renvoyant au paragraphe de justification du nombre de sujets nécessaires, section « statistique »).

- Décrire la population étudiée (à laquelle les résultats seront généralisés) : où on les trouve, profil(s), pathologie(s).

- Préciser les cas liés au protocole d’urgence et réanimation.

- Préciser les cas où les patients sous curatelle ou tutelle seront la population « cible » (psychiatrie, neurologie, gériatrie…).

- Préciser la nature des sujets (sains et/ou malades) qui seront sollicités (description générale de la population : femmes enceintes, mineurs…).

- Préciser le choix de mener l’essai clinique sur une population de patients ou de volontaires sains et préciser comment ces populations seront recrutées.

- Indiquer comment le recrutement est prévu (consultations, réseau de médecins, petites annonces, …). **Si l’essai est pris en charge par le CIC, préciser qu’il se déroule dans le service XXX et non dans le CIC XXX (pour concordance avec l’autorisation de lieux de recherche ARS).** Lorsqu'il s'agit de sujets malades, il est utile de montrer que leur recrutement sera effectivement possible (**faisabilité avec file active**, taux de refus, etc).

- Indiquer si les personnes qui participent à l’essai clinique pourront participer simultanément à un autre essai clinique et le cas échéant la durée de la période d’exclusion à l’issue de cet essai clinique.

- Lorsque le recrutement des participants est effectué au moyen d'annonces publicitaires, des copies du matériel de publicité sont présentées, y compris tout document imprimé ainsi que tout enregistrement sonore ou vidéo utilisé. **Les procédures proposées pour traiter les réponses aux annonces publicitaires sont décrites.** Ceci comprend notamment des copies des communications utilisées pour inviter les participants à participer à l'essai clinique et les dispositions prises pour informer ou conseiller les personnes qui se manifestent et dont il s'avère qu'elles ne peuvent pas participer à l'essai clinique.

## Critères de pré-inclusion (si applicable, sinon supprimer ce point)

Ils définissent les caractéristiques requises pour qu’un sujet puisse intégrer l’essai et sont liés :

- aux critères généraux (âge, sexe, ethnie, critères psychosociaux, moyen(s) de contraception féminin\* et masculin efficace(s) tout au long de l’essai...),

- à la pathologie (critères de diagnostic cliniques et biologiques bien définis),

- à l’existence d’un consentement éclairé et écrit du patient (obligatoire),

- à l’affiliation à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d’un tel régime (obligatoire sauf dérogation autorisée par le CPP, possible si bénéfice > risque pour la personne).

Ces critères peuvent ne pas exister ; sont alors directement décrits les critères d'inclusion.

Il y a visite de pré-inclusion avec des critères de pré-inclusion si des actes spécifiques à l’essai sont prévus en amont de l’inclusion définitive ; dans ce cas, le patient doit avoir signé son consentement dès cette pré-inclusion.

Lorsqu’un délai significatif doit être laissé au patient entre sa sollicitation de participation à l’essai et son inclusion, il est préférable de parler de critères de screening avec information patient puis de critères d’inclusion.

## Critères d'inclusion

Soit il s'agit des caractéristiques décrites précédemment, dans le cas où il n'y a pas de pré-inclusion, soit ils définissent les caractéristiques complémentaires à celles de pré-inclusion.

Préciser dans les critères d’inclusion la tranche d’âge (limite inférieure et le cas échéant limite supérieure) des patients / volontaires sains à recruter.

Pour les protocoles d’urgence et de réanimation pour lesquels le patient n’est pas en capacité de communiquer avec l’équipe lors de son inclusion, il est difficile, dans ce contexte, de savoir avec exactitude si le patient est majeur ou non : prévoir l’inclusion en urgence des mineurs 16-18 ans pour éviter les exclusions/sorties prématurées.

\*Exemple de rédaction pour les moyens de contraception/grossesse :

Les femmes doivent remplir l'un des critères suivants au moment de l’inclusion :

* utiliser des mesures contraceptives adéquates, et présenter un test de grossesse négatif (préciser si test urinaire ou dosage sanguin) avant de recevoir la première dose du médicament à l'essai ;
* ou être en post-ménopause (âgée de plus de 50 ans avec aménorrhée pendant au moins 12 mois après l'arrêt de tous les traitements hormonaux exogènes) ;
* ou (si âgée de moins de 50 ans) avoir été en aménorrhée pendant au moins 12 mois après l'arrêt des traitements hormonaux exogènes et avec des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculo-stimulante (FSH) correspondant aux niveaux post-ménopause ;
* ou avoir subi une stérilisation chirurgicale irréversible par hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou salpingectomie bilatérale (cette opération doit être documentée).

\*Autre exemple de rédaction pour les moyens de contraception/grossesse (selon les **recommandations du CTFG**) :

Par mesure de précaution, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contrôle des naissances efficace et les participants masculins doivent utiliser une contraception pour éviter la grossesse du partenaire pendant la durée de l'essai.

• Les femmes en âge de procréer1 participant à l'essai et les partenaires des sujets masculins participant à l'essai doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces (c'est-à-dire une méthode qui entraîne un taux d'échec de moins de 1% par an lorsqu'elles sont utilisées de manière cohérente et correctement), avant l'entrée dans l'essai, pendant l'essai et pendant 90 jours après la dernière dose du médicament à l'essai. Les méthodes de contraception hautement efficaces sont définies comme l'une des méthodes suivantes: contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) associée à une inhibition de l'ovulation (orale, intravaginale, transdermique), contraception hormonale progestative seule associée à une inhibition de l'ovulation (orale, injectable, implantable 2), dispositif intra-utérin (DIU) 2, système intra-utérin de libération d'hormones (SIU) 2, occlusion tubaire bilatérale, partenaire vasectomisé, abstinence sexuelle

• Le patient de sexe masculin avec un partenaire doit être prêt à utiliser la contraception masculine (préservatifs) pendant l'essai et jusqu'à 90 jours après la dernière dose du médicament à l'essai.

Les partenaires de sujets masculins participant à l'essai peuvent utiliser des contraceptifs hormonaux comme l'une des méthodes de contraception acceptables, car ils ne recevront pas le médicament à l'essai (c'est-à-dire, contraception hormonale orale, capuchon, diaphragme ou éponge avec spermicide).

1 Une femme est considérée comme étant en âge de procréer, c'est-à-dire fertile, après la ménarche et jusqu'à ce qu'elle devienne postménopausée à moins qu'elle ne soit définitivement stérile. Les méthodes de stérilisation permanente comprennent l'hystérectomie, la salpingectomie bilatérale et l'ovariectomie bilatérale. La ligature des trompes n'est PAS une méthode de stérilisation permanente. Un état postménopausique est défini comme l'absence de règles pendant 12 mois sans cause médicale alternative.

2 de préférence avec une moindre dépendance de l'utilisateur

*Conseils pratiques sur la durée d'utilisation de moyens contraceptifs à prévoir dans les essais cliniques lorsqu’un des médicaments à l’essai présente un potentiel génotoxique.*

*Cela s'applique à tous les médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments de thérapie innovante (MTI).*

**Pour les hommes inclus dans l’essai clinique :**

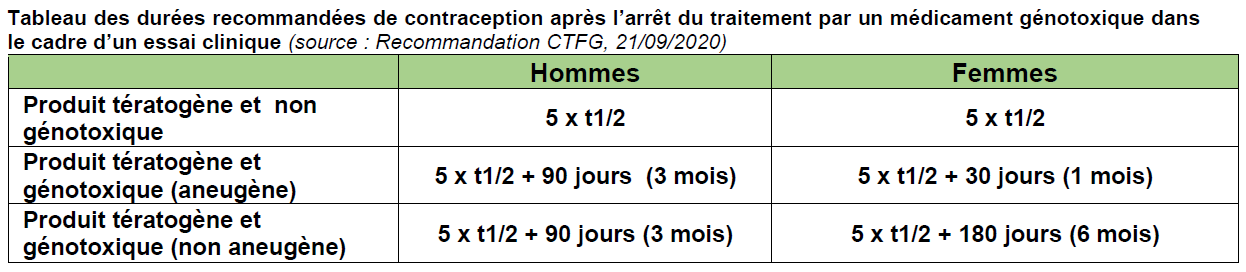
Pour les hommes participant à des essais cliniques, la durée recommandée d'utilisation de mesures contraceptives efficaces après l'arrêt du traitement par un composé génotoxique doit suivre les recommandations actuelles du CTFG :

* Utilisation d'un préservatif pour éviter la conception pendant le traitement et jusqu'à la fin de l'exposition systémique pertinente chez l'homme exposé c’est-à-dire pendant 5 demi-vies (5 x t1/2 globale) après la dernière dose à laquelle est ajoutée 3 mois (durée de vie des spermatozoïdes de 60-75 jours pour la production de spermatozoïdes + 10-14 jours pour le transport vers l'épididyme).

**Pour les femmes incluses dans l’essai clinique :**

Pour les femmes participant à des essais cliniques, la durée recommandée d’utilisation de mesures contraceptives efficaces après l’arrêt du traitement par un composé génotoxique doit être :

* Utilisation d’une contraception pendant le traitement et jusqu’à la fin de l’exposition systémique pertinente chez la femme exposée c’est-à-dire pendant 5 demi-vies après la dernière dose à laquelle est ajoutée 6 mois (durée de la folliculogénèse en prenant en compte la fin de l'exposition systémique pertinente, y compris des métabolites génotoxiques potentiels).
* Pour un produit aneugène pur, la durée recommandée de la contraception devrait être jusqu'à la fin de l'exposition systémique pertinente c'est-à-dire cinq demi-vies après la dernière dose à laquelle est ajoutée 1 mois.



Etude cas-témoin : Les cas et les témoins doivent avoir les mêmes critères de sélection, si ce n’est que les témoins n’ont pas la maladie. Ajouter une section spécifiant les critères d’appariement

## Critères de non-inclusion

Ils définissent les caractéristiques qui ne permettent pas au sujet d’être inclus dans l’essai et peuvent être liés :

- aux critères généraux (individuels, démographiques, moyen(s) de contraception féminin et masculin efficace(s) tout au long de l’essai…),

- à une contre-indication à l’un des traitements, à un produit de contraste ou un produit radio-pharmaceutique, à une exploration fonctionnelle, à un examen d’imagerie (exemple : IRM\*), sujet en période d’exclusion, dépassement du plafond annuel des indemnités…,

- à des traitements et maladies associées interférentes, des antécédents,

- à des difficultés de suivi (départ en vacances, mutation imminente, éloignement géographique, motivation insuffisante),

- au statut juridique des personnes,

- patient sous sauvegarde de justice (toujours interdits).

\* La contre-indication à l’IRM devra figurer dans les critères de non-inclusion des essais faisant appel à cette technique d’imagerie médicale. Les différents facteurs de cette contre-indication à l’IRM (claustrophobie, présence d’éléments métalliques, …) devront être listés dans une rubrique à part.

**Il est recommandé d’exclure, sauf justification à faire figurer dans ce paragraphe, les mineurs, majeurs sous tutelle, femmes enceintes, femmes allaitantes, patients protégés…**

*Les critères d’inclusion / de non inclusion de l’essai doivent être cohérents (éviter les dissymétries) entre eux et avec les objectifs de l’essai.*

Le cas échéant, prévoir qu’un patient ne pourra pas être inclus 2 fois (si cela induit un biais statistique dans l’essai).

# DESIGN ET Déroulement de l’essai

## Calendrier de l’essai

Le début de l’essai clinique correspond au premier acte de recrutement d’un patient défini par la date de signature du premier consentement.

Le déroulement de l’essai est soigneusement décrit (de la visite initiale jusqu’à la fin de l’essai) et également résumé sous forme d’un tableau récapitulatif du déroulement de l’essai ou « calendrier de l’essai » ou « flow-chart » (détaillant toutes les visites, traitements, actes, examens, évaluations cliniques et / ou prélèvements biologiques).

Expliquer le déroulement de l’essai visite par visite (de la pré-inclusion à la fin de l’essai) en détaillant tous les actes pratiqués à chacune des visites. Les modalités de surveillance et de suivi des participants doivent être précisées et adaptées (en termes de nature et de fréquence) par rapport à l’essai.

Décrire brièvement le déroulement de tout acte médical pratiqué dans le cadre de l’essai et tout particulièrement les actes pratiqués spécifiquement pour les besoins de l’essai clinique.

Dans le cas spécifique de prélèvement sanguin, préciser la nature du prélèvement (veineux, artériel, capillaire) ainsi que le volume du sang prélevé par acte, par mois et sur l’ensemble de l’essai. Préciser distinctement le volume prélevé dans le cadre du soin courant et celui pour les besoins de l’essai clinique.

Ces informations sont notamment importantes quand les participants concernés sont des enfants. Dans ce cas notamment, les volumes prélevés par acte et par mois ne doivent pas dépasser les limites fixées dans les recommandations européennes en fonction du poids des enfants.

Dans le cas spécifique des biopsies, préciser leur localisation, leur nature (tissu sain/tissu lésé/biopsie tumorale), le mode de prélèvement, la surface concernée, le nombre de biopsies …

Dans le cas spécifique de l’imagerie médicale irradiante (radiographie, TDM, TEP-TDM), préciser séparément la dose d’irradiation (exprimée en mSv) liée à la technique d’imagerie et celle liée au produit radiopharmaceutique en cas d’utilisation. La dose totale d’irradiation par acte et celle de l’ensemble de l’essai sont à calculer. Ces données sont à fournir distinctement pour les actes pratiqués dans le cadre du soin courant et ceux spécifiques à l’essai clinique.

Décrire en détails tout acte qui constitue l’objet même de l’essai (Ex. : une nouvelle technique chirurgicale).

En cas d’escalade de dose : décrire précisément les données requises et les résultats de pharmacocinétique/tolérance nécessaires pour les prises de décision (exemple : données de pharmacocinétique/tolérance de la cohorte précédente ; intervention du DSMB).

Bien justifier la méthodologie d’administration du produit concernant : les sujets sentinelle, le mode d’administration, les intervalles entre les cohortes, la progression de doses.

Un exemple de « calendrier de l’essai » vous est présenté en page suivante.

Ce tableau doit permettre de préciser les informations sur :

- la chronologie de toutes les visites (de la pré-inclusion à la fin de l’essai),

- les actes pratiqués à chacune des visites. Distinguer les actes spécifiques à l’essai clinique de ceux du soin courant/standard,

- les séquences ou périodes d'administration,

- la chronologie d'administration du médicament expérimental, des actes, examens etc.

Concernant les valeurs normales de laboratoires :

Celles-ci n’étant pas utilisées par la promotion (intérêt pour le soin), il a été acté de ne pas récupérer ces valeurs normales de laboratoires en systématique.

Cependant, s’il y a un réel besoin de valeurs normales sur un ou plusieurs dosages car essentielles à l’interprétation du résultat pour l’essai : 2 options sont à envisager :

* La centralisation du ou des dosage(s) sur un seul et unique laboratoire ou,
* Le recueil des valeurs à chaque analyse concernée dans les eCRF. Les biostatisticiens doivent voir avec le PI si besoin d’analyse(s) spécifique(s) à partir de ces valeurs.

**CALENDRIER DE L’ESSAI *à adapter***

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Actions** | J-30  (Visite de pré-inclusion) | J0  (Visite d’inclusion) | S8 | S16 | S24 | S36 | Sortie d’essai |
| Information patient | X |  |  |  |  |  |  |
| Consentement éclairé (si présence d’une étude ancillaire\* à consentement indépendant, rajouter une ligne)  *Le consentement éclairé doit être recueilli à la visite de pré-inclusion si des critères de pré-inclusion sont définis dans le protocole avec des actes spécifiques à l’essai prévus entre pré-inclusion et inclusion. Dans le cas contraire, le consentement est recueilli à la visite d’inclusion.* | X *(Si des critères de pré-inclusions ont été définis)* | X |  |  |  |  |  |
| Randomisation le cas échéant |  | X |  |  |  |  |  |
| Antécédents | X |  |  |  |  |  |  |
| Examen clinique | X | X | X | X | X | X | X |
| Mesure d’efficacité et/ou de sécurité |  | X | X | X | X | X | X |
| Examens paracliniques *(à préciser)* |  | X | X | X | X | X | X |
| Actes Médicaux (ECG…) Chaque acte doit se situer sur une ligne |  |  |  |  |  |  |  |
| Analyses (biochimie, hématologie…)  Chaque analyse doit se situer sur une ligne ou une note de bas de tableau doit reprendre la liste de ces analyses |  | X | X | X | X | X | X |
| Traitements |  |  | X | X | X | X |  |
| Adhésion au traitement |  | X | X | X | X | X | X |
| Evénements indésirables |  |  | X | X | X | X | X |
| Contacts téléphoniques |  |  | X |  |  |  | X |

*\* Si présence d’une ou plusieurs étude(s) ancillaire(s), ne pas oublier d’ajouter au tableau une/des ligne(s) correspondant aux examens spécifiquement requis et/ou aux visites additionnelles spécifiques.*

## Méthodologie générale de l’essai

Définir les grandes caractéristiques de l’essai clinique en choisissant parmi les termes standards :

L’essai clinique présente les caractéristiques suivantes :

* *Etude médicament (phase I, II, III, IV), génétique, de thérapie génique, thérapie cellulaire, pharmacologique clinique, pharmacocinétique, de cosmétologie, radiothérapie, pharmaco-économique …*
* *Etude* ***monocentrique ou multicentrique*** *(et dans ce cas, nationale ou internationale),*
* *Etude* ***contrôlée*** *(au moins un groupe témoin sera utilisé – indiquer le nombre de groupes – préciser, par exemple, pour un médicament s'il s'agit d'un placebo ou d'un médicament de référence) ou non, de supériorité, de non-infériorité, d’équivalence,*
* *Etude* ***randomisée*** *(stratifiée ou non) ou non randomisée,*
* *Etude* ***ouverte*** *ou en* ***simple ou double insu,***
* Etude e**n groupes parallèles** ou **croisée (crossover)** ou **plan factoriel.**

Liste non exhaustive

## Schéma de l’essai

Le schéma permet de mettre en évidence :

* La durée de l’essai avec ses grandes phases (durée d’inclusion, durée de suivi)
* La durée d'exposition au médicament expérimental pour une personne
* Les grandes caractéristiques de la méthodologie : existence de mise en insu ou de bras de randomisation

Il ne faut pas expliquer ou détailler les visites et les traitements (réservé à la section 5.1. avec le calendrier de l’essai).

Le schéma doit résumer le design de l’essai et ses différentes étapes afin de faciliter la compréhension de l’essai.

Exemple de schéma :

3° bras :

………….

1° bras :

………..

Critères d’inclusion satisfaits

Consentement et inclusion

2° bras :

…………

Indication

Randomisation

Evaluation à JX

## Description et justification du schéma thérapeutique

Rappeler la dénomination exacte du médicament expérimental.

Décrire et justifier la voie d’administration, la posologie, le schéma thérapeutique et la durée du traitement.

Si l’essai clinique porte sur un médicament expérimental administré pour la première fois chez l'homme : préciser les informations sur le choix de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration du médicament expérimental, le choix de la première dose administrée, de la dose maximale prévue et du nombre de personnes recevant le médicament expérimental simultanément, le rythme de progression des doses et les modalités de décision.

Si le schéma est complexe, bien expliciter les séquences, les règles de passage d’une séquence à une autre, les règles et critères d’évaluation et d’arrêt.

L’ANSM et l’EMA sont particulièrement vigilants aux essais FIH (First in Human – Essai de 1ère administration chez l’homme) et exigent une sécurité maximale.

## Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical

Lister les données propres à l’essai qui pourront être recueillies directement dans le cahier d’observation (ex : mesures rapprochées de la tension après injection du produit à l’essai, questionnaire patient cognitif en psychiatrie, auto-évaluation remplie par les patients). Ces données ne feront pas l’objet de notification dans le dossier médical du patient dit source. (Possibilité de renvoi sur le CRF joint en annexe).

Evaluer l’intérêt d’avoir recours à un questionnaire de qualité de vie qui permet de donner une approche supplémentaire à l’essai clinique (intéressant à exploiter et à publier)

NB : Il ne faut lister ici que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication et spécifiques à l’essai, non intégrées au dossier médical du patient. Les autres données relatives au patient et nécessaires à son suivi en dehors de l'essai, seront colligées dans son dossier médical.

## Règles d'arrêt de la participation d’une personne

### Critères d’arrêt prématuré de la participation d'une personne à l’essai clinique

Le retrait de consentement, le décès du patient ou un critère d’exclusion sont les seuls critères possibles entrainant un arrêt prématuré de la participation d’une personne à l’essai clinique. Une déviation au protocole, une survenue d’un SAE/SAR, ou tout autre situation n’est pas un critère d’arrêt prématuré de la participation d’une personne à l’essai clinique.

Les sorties d’essais ne peuvent être effectives qu’après confirmation par l’investigateur et le promoteur. Ces sorties d’essai sont toujours définitives.

Ces critères doivent être clairement définis et validés par le méthodologiste de l’essai.

### Procédures d’arrêt prématuré de la participation d'une personne à l’essai clinique

Les modalités de la prise en charge médicale des personnes prévues en cas d’arrêt prématuré de l’essai seront décrites.

*Les informations à recueillir sont :*

* + *Date de visite de fin de l’essai et type de données à collecter pour la visite de fin d’étude (à adapter selon le protocole),*
  + *Raison de sortie prématurée (retrait de consentement, décès ou critère d’exclusion).*

Pour les modalités d’exploitation des données des personnes ayant arrêté prématurément l’essai, se reporter à la section statistique 6.2.5.

### Critères d’arrêt d'une partie ou de la totalité de l’essai clinique (hors considérations biostatistiques)

Définir la fin de l’essai clinique (correspond-t-elle au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à l’essai clinique, si non argumenter la définition ex pour un essai de survie la fin de l’essai est quand on a fini de récolter les données du critère principal).

Préciser si les délais de traitements des échantillons biologiques ou de données de type imagerie exigeront du temps bien au-delà de la date de dernier suivi du dernier patient ; la date de fin de l’essai sera alors décalée (à repréciser dans le calendrier d’essai mentionné dans le résumé annexé).

Définir les règles et modalités de suspension de l’essai clinique / de l’administration du produit / de l’escalade de dose en fonction des SAR/AR survenus, notamment les modalités de prise de décision.

La fin de l’essai clinique correspond à la dernière visite du dernier patient ou à la date de décision de fin d’essai par le Promoteur en cas d’arrêt anticipé de l’essai clinique.

Une partie ou la totalité de l’essai peut être arrêtée définitivement ou temporairement sur décision de l'ANSM, du CPP, du Promoteur de l’essai *après avis du DSMB (le cas échéant).*

Dans tous les cas :

- Une confirmation écrite sera envoyée à l'investigateur coordonnateur de l’essai (précisant les raisons d'arrêt prématuré) *ainsi qu'à l'investigateur principal de chaque centre le cas échéant,*

-Tous les patients de l'essai seront informés et devront réaliser leur visite de sortie prématurée.

Pour compléter cette partie, se référer à la section « statistiques » qui présente les critères statistiques d’arrêt de l’essai clinique.

*Si 1ere administration à l’homme ou utilisation d’un médicament ou produit de santé chez des personnes ne présentant aucune affection :* Tout fait nouveau ou SAR doit conduire à la suspension de l’administration ou utilisation du médicament chez les personnes participant à l’essai clinique dans l'attente de l'adoption de mesures définitives, et à la prise de mesures urgentes appropriés (arrêt de l’essai si nécessaire).

## Modalité de prise en charge des patients à la fin de l’essai clinique

*Définir la prise en charge des patients à la fin de l’essai.*

## 5.8. INDEMNISATION (le cas échéant)

Les personnes de cet essai bénéficieront d’une indemnisation à hauteur de *?????* €.

# Data Management ET STATISTIQUES

## Recueil et traitement des données de l’essai

*Si cahier d’observation papier : voir le data-manager pour adapter le texte.*

### Recueil, traitement et circulation des données

Le recueil des données de chaque personne se prêtant à l’essai clinique est réalisé par l’intermédiaire d’un cahier d’observation électronique (eCRF). Chaque personne responsable de ce recueil (investigateur, TEC…) :

* est identifiée dans le tableau de délégation des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur),
* aura un compte « utilisateur » avec les droits informatiques spécifiques à son rôle  (droit de saisir ou modifier une donnée, droit de verrouiller ou signer une page de eCRF).

*Note : Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans l’eCRF. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques ; il doit permettre de déceler les écarts majeurs au protocole.*

*Dans la mesure où il est conseillé d’alléger les CRFs afin de limiter le travail des TEC puis des moniteurs et ne conserver que les données nécessaires aux biostatisticiens, il peut être convenu de ne pas saisir, par exemple, tous les bilans biologiques demandés par le protocole. En cas d’anomalies, un AE (ou un SAE) sera noté dans le tableau des AEs. Du fait que, si un centre ne réalise pas toutes les analyses demandées par le protocole, cela ne sera pas « visible » dans le CRF, il relèvera de l’ARC de monitoring de vérifier dans les dossiers médicaux si tous les examens demandés ont bien été réalisés et de faire noter en déviation toutes les analyses demandées et non effectuées.*

La saisie, la consultation ou la modification des données ne sera possible que via les pages de l’eCRF (masques de saisie), sur (*Indiquer le lien internet approprié*[*https://nantes-lrsy.ennov.com/EnnovClinical/login*](https://nantes-lrsy.ennov.com/EnnovClinical/login) *ou autre le cas échéant)*.

Ces données sont enregistrées directement de l’eCRF dans une base de données hébergée sur un serveur dédié, avec un accès contrôlé (identifiant/mot de passe) selon le rôle de l’utilisateur. Tout ajout, modification ou suppression de données sera tracé dans un fichier électronique non modifiable (la piste d’audit).

Note : Le Data Manager ne peut ni effacer ni modifier les données enregistrées dans la piste d’audit.

### Identification du participant

L’investigateur principal et les co-investigateurs s’engagent à maintenir confidentielles les identités des personnes se prêtant à l’essai clinique en leur attribuant un code.

Ce code est utilisé pour tous les eCRF et tous les documents joints. C’est la seule information qui permet à postériori de faire la correspondance avec le participant.

L’identification des patients dans l'eCRF se limitera au mois/année de naissance et aux initiales, c’est-à-dire la première lettre du nom et du prénom, complétées par un numéro attribué à l’inclusion du patient.

### Auto-questionnaires (si applicable, sinon supprimer)

Le participant peut compléter électroniquement l’auto-questionnaire en ligne sur (*Indiquer le lien internet approprié*[*https://nantes-lrsy.ennov.com/EnnovClinical/login*](https://nantes-lrsy.ennov.com/EnnovClinical/login) *ou* <https://hestia.chu-nantes.fr> *ou autre le cas échéant).* Son accès est distinct de celui des investigateurs, TECs et ARCs de monitoring.

Une « Fiche patient » est créée par le TEC ou l’investigateur, comprenant des informations nominatives (*a minima* initiales du nom et du prénom, adresse de messagerie). Une fois la fiche saisie, les données sont enregistrées dans le système informatique mais ne sont plus visibles (car cryptées) ni réutilisables par le TEC, l’investigateur ou le Data Manager en charge de l’essai.

L’équipe clinique peut contacter et relancer le participant via la messagerie électronique du système.

Note : l’eCRF est un outil destiné aux professionnels de santé uniquement (investigateurs, TECs, ARCs de Monitoring). La saisie de données de questionnaires par les participants eux-mêmes est possible mais avec un accès différent et des droits informatiques spécifiques. La CNIL rappelle en effet que les données nominatives des participants (nom, prénom, adresse de messagerie…) ne doivent pas pouvoir être réutilisées pour d’autres traitements informatiques que ceux présentement décrits.

## Statistiques

Cette partie est à rédiger en collaboration avec un méthodologiste-biostatisticien.

L’analyse statistique sera réalisée par un biostatisticien de la plateforme de méthodo-biostatistique.

Les analyses statistiques seront réalisées sous un des logiciels suivants :

* + R,
  + SAS,
  + Stata.

Une revue des données sera réalisée en aveugle (si applicable) en fin d'essai, avant le début des analyses statistiques. Lors de cette revue seront présents : l’investigateur principal, le chef de projet, l’ARC de monitoring, le data-manager, l’économiste de la santé (si applicable), le statisticien et toute personne concernée de près par le protocole. L’objectif sera de faire le point sur le déroulement de l’essai, sur les éventuels problèmes rencontrés et de classer les éventuelles déviations en mineures ou majeures.

*A noter qu’il est possible voire conseillé de prévoir des revues de données intermédiaires (sans analyse statistique) afin d’éviter toute dérive dans la saisie des données et de mieux anticiper la fin de l’essai clinique.*

### Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

L’ensemble des variables sera décrit globalement et par groupe. La description comprendra les effectifs et pourcentages des modalités pour les variables qualitatives et les minimums, maximum, moyenne, écart-type et médiane pour les variables quantitatives.

*Spécifier et justifier les méthodes statistiques qui seront utilisées :*

*- Méthodes prévues pour l’analyse des critères de jugement.*

- Si des analyses intermédiaires sont prévues, spécifier le calendrier et les méthodes utilisées (nombre de patients concernés par chaque analyse et tests statistiques utilisés).

- Analyses en sous-groupes : spécifier les sous-groupes.

### Justification statistique du nombre de sujets nécessaires

Rappeler le nb de patients prévus.

Si essai randomisé : NSN = nombre de patient randomisé

Si essai non randomisé : NSN = nombre d’inclusion

En général le nombre de sujets nécessaires est calculé à partir du critère de jugement principal. Ce nombre doit être justifié et tous les éléments permettant sa détermination doivent figurer dans le protocole :

* + variabilité du critère de jugement,
  + la différence minimale que l’on espère mettre en évidence entre les différents groupes,
  + le risque α ou risque de première espèce, généralement fixé à 5 %, qui est le risque de conclure à une différence significative alors qu’en réalité cette différence n’existe pas,
  + la puissance 1-β qui correspond à la probabilité de mettre en évidence une différence significative sachant qu’elle est vraie, en général elle est fixée entre 80 et 95 %.

Ce calcul nécessite soit de rechercher les données chiffrées dans la littérature, soit d’estimer ces données par rapport à des données personnelles, soit de les estimer à partir d’une étude pilote.

### Degré de signification statistique prévu

Le seuil de significativité est fixé à 5%.

### Critères statistiques d'arrêt de l’essai clinique

En cas d’analyse intermédiaire, précisez les règles d’arrêt de l’essai.

### Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Définition des modalités de gestion des données manquantes pour les cas suivants : perdus de vue, arrêts prématurés (retrait de consentement, décès, critères d’exclusion), données manquantes.

### Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale *(applicable qu’en cas d’analyse intermédiaire)*

Expliciter si, au décours d’analyse(s) intermédiaire(s), des modifications du plan d’analyse statistique peuvent être envisagées et, dans ce cas, expliciter la gestion.

Si non applicable, éliminer ce point.

### Choix des personnes à inclure dans les analyses

Définir précisément la ou les populations à analyser.

Pour les essais randomisés, l’analyse porte généralement sur la « population en intention de traiter », c’est à dire sur l’ensemble des patients randomisés dans le groupe où ils furent randomisés (quel que soit, le dispositif médical/traitement reçu, les déviations aux protocoles) ou sur la « population d’analyse en intention de traiter modifiée » permettant d’exclure les patients non analysables sur le plan éthique ou scientifique.

L’analyse peut éventuellement être complétée d’une analyse « per-protocol » (analyse uniquement sur les patients qui ont été traités en conformité au protocole) ou d’une analyse en « traitement reçu » (en fonction de la nature du traitement reçu).

### Randomisation

Si prévu dans l’essai clinique, décrire succinctement les dispositions mises en œuvre en vue du maintien de l’insu :

- La randomisation est centralisée ou non.

- Spécifier à quel moment dans le suivi du patient a lieu la randomisation.

- Préciser le ratio, la méthode de randomisation (par blocs, …) et la stratification, le cas échéant.

*Paragraphe à adapter :*

La randomisation sera effectuée en *ouvert/aveugle* et stratifiée par *XX*. Elle sera réalisée selon un ratio 1 : 1 et sera équilibrée par blocs.

La randomisation sera réalisée sous Ennov Clinical par la connexion au site internet : <https://nantes-lrsy.ennov.com/EnnovClinical/login>. La connexion s’effectuera grâce à un login, un mot de passe et un numéro d’essai, délivrés par le data-manager du département Promotion de la Direction de la Recherche et de l’Innovation du CHU de Nantes. Les informations suivantes devront être renseignées :

- Première initiale du nom,

- Première initiale du prénom,

- Mois et Année de naissance,

- Respect des critères d’inclusion et de non inclusion (oui/non ou valeurs).

- Critères de stratification

Le numéro et le bras de randomisation seront attribués automatiquement lors de la randomisation. Une confirmation par mail sera envoyée à la personne ayant effectuée la randomisation ainsi qu’à toutes les personnes concernées.

Les listes de randomisation seront réalisées par un statisticien du département Promotion de la Recherche du CHU de Nantes. Un guide explicatif de la randomisation sera disponible en ligne sous Ennov Clinical.

# Pharmacovigilance et gestion des évènements indésirables

*Cette partie est à rédiger en collaboration avec la cellule vigilance.*

## Définitions

*Selon l’article R1123-46 du code de la santé publique et le guide ICH E2B*

|  |  |
| --- | --- |
| Evénements indésirables (Adverse Event, AE) | 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. |
| Intensité des Evénements indésirables | Elle sera cotée selon les critères suivants : *(faire figurer en annexe les critères d’évaluation choisis si applicable. Ex : CTC AE).* Pour tout événement non noté dans la classification choisie, la cotation sera la suivante :  Grade 1, léger ; symptômes légers ou asymptomatiques ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement ; intervention non indiquée.  Grade 2, modéré ; intervention minimale, locale ou non invasive indiquée ; limitation des « AVQ\* instrumentales » adaptées à l'âge.  Grade 3, sévère ou médicalement significatif mais ne mettant pas immédiatement la vie en danger ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation indiquée ; handicapant ; limitant les AVQ\*\*.  Grade 4, conséquences mettant la vie en danger ; intervention urgente indiquée.  Grade 5, décès lié à l'AE.  *Activités de la vie quotidienne (AVQ)*  *\*Les « AVQ instrumentales » désignent la préparation des repas, l'achat de produits alimentaires ou de vêtements, l'utilisation du téléphone, la gestion de l'argent, etc.*  *\*\*Les AVQ d'autosoins désignent le fait de se laver, de s'habiller et de se déshabiller, de se nourrir, d'utiliser les toilettes, de prendre des médicaments et de ne pas être alité.* |
| Effets Indésirables (Adverse Reaction, AR) | 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. |
| Effet indésirable d'un médicament expérimental | Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée. (également applicable aux produits de thérapie cellulaire) |
| Effets/ Evènements indésirables graves (Serious Adverse Reaction, SAR / Serious Adverse Event, SAE) | Tout effet / évènement indésirable qui :  \* entraîne le décès,  \* met en jeu le pronostic vital,  \* entraîne une incapacité ou une invalidité temporaire ou définitive,  \* nécessite ou prolonge une hospitalisation du patient,  \* entraîne une anomalie congénitale ou néonatale,  \* est médicalement important (la liste des effets/ évènements médicalement important est définie par l’EMA). |
| Effets indésirables inattendus | 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 de Sécurité (FNS) | 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. |
| Causalité | L'investigateur doit déterminer la relation entre l'administration de l'IMP et la survenue d'un AE/SAE comme non suspecté ou suspecté tel que défini ci-dessous :  *Non suspecté (pas de possibilité raisonnable de lien) :*  Une relation de cause à effet entre l’AE/SAE et l'administration de l’IMP est peu probable ou lointaine, ou d'autres médicaments, interventions thérapeutiques ou conditions sous-jacentes fournissent une explication suffisante pour l'événement observé.  *Suspecté (possibilité raisonnable de lien) :*  Il existe une possibilité raisonnable que l'administration de l’IMP ait causé l’AE/SAE. Une "possibilité raisonnable" signifie qu'il existe des preuves suggérant une relation de cause à effet entre la PI et l'événement indésirable.  **Le lien de causalité doit être évalué et fourni pour chaque AE/SAE sur la base des informations actuellement disponibles. La causalité doit être réévaluée et fournie à mesure que des informations supplémentaires sont disponibles.** |
| Abus | Utilisation excessive intentionnelle, persistante ou sporadique d’un médicament qui est accompagnée par des réactions physiques ou psychologiques nocives. |
| Surdosage | Administration d’une quantité de médicament, donnée lors d’une administration ou de manière cumulative, qui est au-dessus de la dose maximale recommandée selon les règles de conformité ou d’utilisation du produit. Un jugement clinique devra toujours être appliqué.  (surdosage réel : dû à une quantité brute trop importante /surdosage relatif : dû aux facteurs prédisposants du patient tel que insuffisance rénale, hypo-albuminémie…) |
| Mésusage ou utilisation hors AMM | Situation où le produit est intentionnellement utilisé de manière non conforme aux spécifications d’utilisation du produit (ex : voie d’administration/posologie ou indication différentes que celle listés dans le document de référence). |
| Défaut qualité | Non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d’AMM/ marquage CE/documentation technique ou une déviation par rapport aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) / aux bonnes pratiques de distribution, de conservation, d’étiquetage. |
| Erreur médicamenteuse (EM) | Correspond à toute omission ou réalisation non intentionnelle, avérée (ou potentielle), d'un acte survenu au cours du processus de soins, *dans le circuit (de la fabrication à l’administration)* impliquant un produit qui peut être à l’origine d’un risque ou d’un événement indésirable pour le patient. Le risque d’erreur ou l’erreur potentielle, concerne les situations où l’erreur ne s’est pas produite, a été interceptée mais aurait pu survenir. |

## Paramètres d'évaluation de la sécurité (si applicable)

### Critères d’évaluation particuliers liés à la sécurité

Il s’agit ici de paramètres supplémentaires aux paramètres d’évaluation de la sécurité déjà décrits. Ce sont des moyens d’évaluation de la sécurité, autre que le suivi des EI et EIG. Par exemple, un dispositif de surveillance particulier à un produit ou à une technique.

Décrire plus précisément les paramètres de mesure, les fourchettes de jugement et les méthodes.

### Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

Décrire les méthodes et calendrier retenus pour le recueil et l’analyse des critères d’évaluation de la sécurité décrits dans le paragraphe précédent :

- Déclaration spontanée, monitoring…

- Informations recueillies : symptômes, dates, évolution, mesures prises

- Examens et bilans biologiques systématiques

Si nécessaire : Voir en annexe XX – plan de minimisation des risques

## Liste des AE/AR attendus

*Ces données sont à définir avec le concours de la cellule vigilance. Penser à indiquer les fréquences et la gravité si connues de ces différents EI.*

Dans le cadre du présent protocole, les Effets Indésirables attendus sont en lien avec le traitement à l’essai, le comparateur / placebo, les traitements associés, la pathologie à l’essai et les procédures du protocole.

Les AR attendus avec le(s) traitement(s) à l’essai sont listés dans les RCP/BI respectives, version en vigueur (la section 4.8 du RCP/ « RSI » de la BI étant considérée comme informations de références pour la sécurité).

Les AR Attendus avec les traitements associés sont listés dans chaque RCP version en vigueur.

Concernant le protocole, les AE attendus sont…

Les principaux AE attendus concernant la pathologie à l’essai sont…

## Gestion des événements indésirables

*Penser à adapter le guide de vigilance (0062-IM-355 PROM-VIG Guide de vigilance) selon ce paragraphe.*

### Recueil des AE/AR graves (SAE) et non graves (NSAE)

Tout AE/AR, qu’il soit attendu ou inattendu, grave ou non grave, doit être recueilli en temps réel dans l’eCRF de l’essai qu’il soit relevé par l’investigateur ou rapporté spontanément par le patient.

*Certains évènements, ou résultats d’examen jugés déterminants pour l’évaluation de la sécurité, sont définis au préalable (objectifs de l’essai).*

*L’endroit où ils seront saisis dans le CRF doit être spécifié (partie résultat ou partie vigilance), afin de limiter la double saisie.*

### Résultats d’examens anormaux

Une valeur de laboratoire anormale/résultat d’examen est considérée comme un AE si l'anomalie :

* + entraîne l’arrêt de l'étude,
  + nécessite l’introduction d’un traitement, une modification/interruption du traitement à l’étude ou toute autre intervention thérapeutique,
  + est jugée cliniquement significative (c'est-à-dire qu'elle indique un nouveau processus pathologique et/ou une toxicité organique, ou qu'elle est un signe de l'apparition d'une maladie ou qui constitue une exacerbation/aggravation d'une maladie existante).

Si une anomalie de laboratoire ou le résultat d’examen anomal est une composante d'un diagnostic ou d'un syndrome, alors seul le diagnostic ou le syndrome doit être enregistré comme AE*.*

### Notification des SAE/SAR

Tout SAE/SAR, qu’il soit attendu ou inattendu doit être notifié sans délai, et au plus tard dans les 24h, au promoteur à compter du jour où l’investigateur en a connaissance, dans l’eCRF (notification électronique via l’eCRF **qui déclenche automatiquement l’envoi d’un email à l’adresse recherche-pv@chu-nantes.fr**, en cas d’indisponibilité, la notification de SAE/SAR devra être envoyée au promoteur par mail à recherche-pv@chu-nantes.fr).

L’investigateur documente au mieux l’événement, et le diagnostic médical : les informations renseignées sur ce formulaire ainsi que sur les documents joints doivent être complètes, précises, claires (ne pas mettre d’abréviation…) et codées.

L’investigateur doit établir un lien de causalité des événements indésirables.

La survenue d’un fait nouveau de sécurité doit faire l’objet d’une notification au promoteur

**Grossesse :**

Si une femme débute une grossesse dans le cadre de l’essai clinique ou dans certains cas si c’est son compagnon qui participe à l’essai clinique (médicament pouvant atteindre la lignée séminale de l’homme), la grossesse doit être notifiée immédiatement au promoteur.

L’investigateur informe le service de vigilance du promoteur grâce au formulaire grossesse.

L’investigateur doit suivre la patiente jusqu’au terme de la grossesse (voire jusqu’à la majorité de l’enfant) ou de son interruption et en notifier l’issue au promoteur grâce au formulaire de suivi de grossesse.

S’il s’agit d’une exposition paternelle, l’investigateur doit obtenir l’accord de la parturiente pour recueillir les informations sur la grossesse.

**Situations d’Intérêt Particulier :**

Le surdosage, le mésusage, les erreurs ou risques d’erreurs, les défauts qualité font également l’objet d’une notification au promoteur même s’il n’y a pas d’événement indésirable associé à l’aide du formulaire de notification de Situation d’Intérêt Particulier (SIP).

### Exclusion au recueil et à la notification

Au regard de la spécificité de l'essai, certains événements indésirables ne doivent pas être recueillis dans la section « événements indésirables » du CRF :

- Les AE liés à un problème technique sans rapport avec l'étude mais lié à la prise en charge actuelle du patient, comme le remplacement systématique du cathéter ou l'organisation logistique, ne seront pas collectés.

- Les conditions médicales/maladies présentes avant la première administration du traitement à l’étude ne seront considérées comme des événements indésirables que si elles s'aggravent (y compris en terme d’intensité ou de fréquence) après le début des IMPs.

- Hospitalisation/situation pour des problèmes techniques non liés à l'étude (ex : changement de cathéter, hébergement et organisation logistique...)

- Hospitalisation programmée avant l’inclusion pour une affection préexistante qui ne s'est pas aggravée pendant l’essai

-

-

-

-

Les événements suivants seront recueillis comme AE non graves, quel que soit le critère de gravité (pas de notification au promoteur) :

-

-

De même, certains SAE ne feront pas l'objet d'une déclaration immédiate et ne seront pas collectés en tant qu'AE :

- Hospitalisation/situation pour des problèmes techniques non liés à l'étude (ex : changement de cathéter, hébergement et organisation logistique...),

- Hospitalisation programmée avant l’inclusion pour une affection préexistante qui ne s'est pas aggravée.

Les hospitalisations prévues ou les interventions chirurgicales pour une maladie qui existait avant l'inclusion du patient ne doivent pas être considérées comme des AE, sauf si l'état s'est détérioré de manière inattendue pendant l'essai.

### Périodes de recueil et de notification

Tout AE/AR/SAE/SAR doit être recueilli et, le cas échéant, notifié au promoteur s’il survient pour un participant à l’essai clinique :

* A partir de la date de signature du consentement,
* Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l’essai,
* Jusqu’à X mois après la fin de l’essai pour le participant à l’essai clinique *(à adapter selon la demi-vie du produit notamment, Un SAR peut survenir après l’arrêt d’un traitement. Il est nécessaire de préciser la durée de la surveillance, en tenant compte des paramètres pharmacocinétiques et d’exposition. Le délai de recueil des EI doit donc être prévu y compris après sortie d’essai).*

Après la fin du suivi du patient et sans limitation de durée si l'investigateur a connaissance d'un SAR susceptible d'être dû au traitement expérimental.

Inclusion

V0

First admin IMP

Last admin IMP

Sortie étude

Recueil AE/AR

SAR

Restriction notif., etc

Restriction recueil, etc

*Schéma à adapter selon les spécificités de recueil (période, exclusion, etc)*

### Responsabilités du promoteur

Le promoteur est responsable de l’évaluation continue de la sécurité de l’essai clinique, et ce qu’il s’agisse des actes pratiqués ou des produits utilisés.

Conformément à la réglementation, le promoteur déclarera toute suspicion de SUSAR aux autorités compétentes selon les délais réglementaires prévus par la réglementation Européenne et Française.

Le promoteur doit aussi déclarer sans délai à l’ANSM et au CPP les faits nouveaux avec ou sans mesures urgentes de sécurité.

Le promoteur étant un promoteur non commercial, il n'est pas titulaire de l’AMM des IMPs étudiés. Par conséquent, un seul rapport annuel de sécurité sera établi pour l'essai, basé uniquement sur les données de cet essai clinique et comprenant l'évaluation de tous les IMPs de l’essai.

### Comité indépendant de surveillance (DSMB)

Indiquer les motifs justifiant ou non la constitution d’un comité indépendant de surveillance.

Ce comité devra être indépendant du promoteur et de l’essai. Sa composition doit être définie et adéquate (en termes de nombre de ses membres et leur spécialité).

Décrire la constitution, les modalités de fonctionnement et les paramètres évalués par le comité indépendant de surveillance.

En cas d’escalade de dose : décrire précisément les données requises et les résultats de pharmacocinétique/tolérance nécessaires pour les prises de décision du DSMB (exemple : données de pharmacocinétique/tolérance de la cohorte précédente).

*Le DSMB est un comité consultatif chargé de donner un avis au promoteur et au coordonnateur de l’essai sur la sécurité d’un essai clinique. Ses membres compétents dans le domaine des essais cliniques (pathologie et méthodologie) ne sont pas impliqués dans l’essai. Ils sont nommés pour la durée de l’essai et s’engagent sur leur participation comme sur le respect de la confidentialité des données. Le choix des membres du DSMB est fait de façon collégiale par le coordonnateur et le promoteur. Le DSMB est destinataire des RAS et peut être sollicité par le vigilant si un SUSAR ou un EIG présente une difficulté particulière d’analyse ou si un doute sur la balance bénéfice/risque apparaît en cours d’essai.*

*Dans le cas des essais de phase précoce, veiller à ce que les membres du DSMB puissent se rendre disponibles rapidement lorsqu’ils seront sollicités et aux différentes fréquences prévues, sinon prévoir des back up.*

*Prévoir dans le cas des phases précoces un arrêt des inclusions (STOP&GO) pour permettre au DSMB de statuer, et ne pas enrôler des patients supplémentaires tant que la sécurité du produit et de l’essai n’auront pas été évalués.*

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

### Conduite à tenir vis-à-vis du patient concerné par un AE/AR

Tout évènement qu’il soit grave ou non grave, attendu ou inattendu, doit être suivi jusqu’à guérison, consolidation ou décès (évènement clos).

Les AE/AR sont suivi jusqu’à clôture (différent de résolution). Si c’est un AE/AR impactant pour l’essai clinique, on cherche à connaitre la date de fin. Si c’est un AE/AR « banal », on est moins exigeant.

Lorsqu’un patient décède, l’évolution de l’AE/AR en cours n’est pas obligatoirement « décès » : seul un AE/AR qui a contribué à la mort du patient peut avoir une évolution « fatale ».

### Conduite à tenir vis-à-vis des autres patients (uniquement pour essai clinique de phase I incluant des volontaires sains testant une molécule)

*Définir la conduite à tenir en cas de SAE/SAR vis-à-vis des autres patients afin de garantir que toutes les précautions soient prises (avant la poursuite de l’administration et/ou en termes de suivi des sujets déjà traités).*

Lorsqu’il s’agit de volontaires sains, tout SAR doit être considéré comme un fait nouveau. La conduite à tenir est alors la suivante :



# Aspects administratifs et réglementaires

## Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu’au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

Les données recueillies lors de l’essai feront l’objet d’un traitement informatique, en conformité avec les exigences de la CNIL et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

En cas d'atteinte à la sécurité des données, et conformément au règlement européen 2016/679 (RGPD) :

- toute mesure technique ou organisationnelle adaptée serait dès que possible entreprise par le CHU de Nantes, responsable de traitement, ou l'un de ses sous-traitant le cas échéant, afin d'atténuer voire supprimer si possible toute conséquences négative.

- en cas de risque pour les droits et libertés des personnes concernées, le CHU de Nantes en ferait la notification à la CNIL, dans les conditions de l'article 33 du RGPD.

- si le risque s'avère élevé malgré les mesures prises, le CHU de Nantes informerait les personnes concernées, individuellement si cela est possible, sinon par une communication publique ou autre mesure alternative (article 34).

## Monitoring de l’essai

Le monitoring sera assuré par le département promotion de la Direction de la Recherche. Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) se rendra régulièrement sur chaque site (investigateur et pharmacie) afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d’observations.

Le protocole a été classé selon le niveau risque estimé pour le patient se prêtant à l’essai clinique. Il sera suivi de la manière suivante : *(choisir une des classes)*

Risque A : risque prévisible faible ou négligeable

Risque B : risque prévisible proche de celui des soins usuels

Risque C : risque prévisible élevé

Risque D : risque prévisible très élevé

La fréquence et l’intensité du monitoring dépend du risque de l’essai. Le niveau de risque doit être déterminé en concertation avec l’investigateur coordonnateur, l’ARC et le chef de projet, avant le début de l’essai. Un plan de monitoring, validé par l’investigateur, le chef de projet et l’ARC de monitoring définit les données qui seront monitorées et la fréquence des visites

Les visites de monitoring sur site seront organisées après rendez-vous avec l’investigateur. Les ARC devront pouvoir consulter sur chaque site :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus,

- les dossiers médicaux et infirmiers des patients,

- le classeur investigateur

- les lieux de stockage et dispensation des médicaments.

## Inspection / Audit

Dans le cadre du présent essai, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l’accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

## Considérations éthiques

### Consentement éclairé écrit

L’investigateur s’engage à obtenir le consentement libre et éclairé de la personne, recueilli par écrit, après lui avoir délivré l’information sur le protocole (note d’information et formulaire de recueil de consentement en annexe). Il lui remettra un exemplaire de la note d’information et un formulaire de recueil de consentement. La personne ne pourra être incluse dans l’essai qu’après avoir pris connaissance de la note d’information et signé et daté le formulaire de recueil de consentement après avoir disposé, si nécessaire, d’un temps de réflexion *(à adapter selon le protocole)*.

L’investigateur doit également signer et dater le formulaire de recueil de consentement. Ces deux documents seront délivrés sur papier en 2 exemplaires minimum afin que le patient et l’investigateur puissent chacun en garder un exemplaire. L’original de l’investigateur sera classé dans le classeur investigateur. En cas de consentement signé en duplicate, l’investigateur conserve l’original, le duplicata est remis au patient. *(à adapter selon le type de document prévu).*

*Préciser dans le cas d’un essai avec un financeur privé notamment que les consentements seront tripliqués ou à défaut qu’une copie sera faite et mise sous enveloppe scellée, datée et signée par l’Investigateur ou tout autre personne mandatée, puis récupérée par l’ARC de monitoring au décours des visites.*

*A titre exceptionnel lorsque dans l’intérêt d’une personne malade le diagnostic de sa maladie n’a pu lui être révélé, indiquer la possibilité pour l’investigateur, dans le respect de la confiance du patient, de réserver certaines informations liées à ce diagnostic, conformément à l’article L 1122-1 du CSP (et après accord du CPP).*

Décrire en détail les modalités de recueil de consentement pour les personnes protégées, hors d’état d’exprimer leur consentement et pour les mineurs. Penser à prévoir au maximum les cas particuliers qui pourraient se poser (ex : mineur ne communiquant plus avec ses parents).

Les *mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement* recevront une information adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que *des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser l’essai clinique* *(à adapter. ex : de leur tuteur, curateur, parent)*, eux-mêmes informés par l'investigateur.

Ils seront consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à l’essai clinique sera recherchée. Il ne pourra être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.

*Si mineur :*

Le consentement (écrit) sera donné par les deux parents ou les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale.

Pour les mineurs devenant majeurs au cours de leur participation, la confirmation de leur consentement sera requise après délivrance d'une information appropriée.

*Si tutelle (mineur ou majeur) :*

L'autorisation (écrite) sera donnée par le représentant légal et par le conseil de famille s'il a été institué, ou par le juge des tutelles *(si risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain).*

*Si curatelle (majeur) :*

Le consentement (écrit) est donné par l'intéressé assisté par son curateur / *si risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain* : Le juge des tutelles sera saisi aux fins de s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur. En cas d'inaptitude, le juge prendra la décision d'autoriser ou non l’essai clinique.

*Si majeur hors d’état d’exprimer son consentement*

L'autorisation (écrite) sera donnée par la personne de confiance, à défaut de celle-ci, par la famille, ou, à défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cet essai clinique s'il retrouve sa capacité à consentir.

### Modalités de recueil du consentement en cas d’urgence (*si applicable sinon supprimer)*

*Si la situation d’urgence ne permet pas de recueillir le consentement préalable de la personne, le protocole (soumis à l’avis du CPP) peut prévoir que :*

Le consentement de la personne ne sera pas recherché ; seul sera sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance, s'ils sont présents *(si absents ou dans l’incapacité de signer, le mentionner dans le dossier médical).*

*Le protocole peut prévoir une dérogation (appréciée par le CPP) en cas d’urgence vitale immédiate :*

Dans le cas d'une urgence vitale immédiate, il sera dérogé à l’obligation de recueil de consentement lors de l’inclusion. L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance *(par exemple, si le patient décède ou reste dans l’incapacité de se prononcer)* sont :

- informés dès que possible

- si l’essai clinique se poursuit *(consultations, suivi…)* : sollicités pour obtenir leur consentement pour la poursuite de cet essai clinique.

Penser pour un protocole en situation d’urgence aux cas particuliers et sensibles :

- le consentement d'urgence pour un patient sous curatelle, tutelle.

- le consentement d’urgence d’un patient étranger.

Expliquer au CPP, la décision à prendre sur l’analyse ou non de ces données. Ex :

- pour les cas particuliers/sensibles, si le patient a fini l’essai que fait-on de ces données, doivent-elles être exclues automatiquement de l’analyse ?

- idem que fait-on des données si le patient décède, et que le membre de la famille/la personne de confiance n’a pas signé de consentement à l’inclusion et ne peut être retrouvé ?

A titre informatif, voici le schéma de synthèse pour les consentements d’urgence :



### Comité de Protection des Personnes

Le promoteur s’engage à soumettre le projet d’essai à l’autorisation préalable d’un Comité de Protection des Personnes (CPP).

## Déclaration aux autorités compétentes

Le présent protocole fera l’objet d’une demande d’autorisation auprès de l’ANSM.

## Amendements au protocole

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour autorisation/information auprès de l’ANSM et au comité de protection des personnes concerné conformément à la loi en vigueur et ses arrêtés d'application.

Le protocole modifié devra faire l’objet d’une version actualisée datée.

Les formulaires d’information et de recueil consentement du patient feront l’objet de modification si nécessaire.

## Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales (si applicable sinon supprimer)

*Uniquement pour une recherche interventionnelle avec produit(s) de santé chez des personnes ne présentant aucune affection et se prêtant volontairement à la recherche ou des personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique (ou sur demande CPP).*

Les personnes participant à cet essai seront inscrites dans le fichier national recensant 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 état pathologique.

Si une personne ne peut pas participer simultanément à une autre recherche et / ou s’il est prévu une période d’exclusion, il peut également être demandé ces inscriptions.

Dans ce cas l’investigateur doit vérifier, avant toute inclusion, que la personne n’est pas sous période d’exclusion ou hors plafond d’indemnisation.

## Financement et assurance

Le promoteur assure le financement de l’essai et souscrit une police d’assurance garantissant les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile, conformément à la réglementation.

## Règles relatives à la publication

Préciser les restrictions éventuelles pour la mise à disposition du public des résultats (base ANSM/CTIS).

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, promoteur de l’essai qui sera nécessairement cité. *Les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus (ou autres règles le cas échéant).* L’investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs*. (Paragraphe à adapter selon le cas)*

*Les publications résultant des projets financés dans le cadre des appels à projets du Ministère de la Santé doivent obligatoirement porter la mention : "This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (acronyme du programme, année du programme, n° d’enregistrement : ex PHRC 2014 XXXX, ou PREPS 2014 XXXX, …)".*

Le promoteur incrémentera la base de l'Union Européenne des résultats de l'essai clinique dès que la publication princeps issue de ces travaux sera effective et ce, afin de ne pas porter préjudice à la protection de la propriété intellectuelle*.*

## Déclaration du promoteur

Le CHU de Nantes, promoteur de l’essai, confirme que les investigateurs et les institutions associés à l'essai clinique doivent permettre le suivi, les audits et les inspections réglementaires de l'essai clinique, y compris la fourniture d'un accès direct aux données et aux documents de base.

## Devenir des échantillons biologiques (si applicable sinon supprimer)

A la fin de l’essai clinique, les échantillons biologiques résultant du prélèvement de *(préciser)* seront :

- détruits

ou

- conservés (nouvel intérêt scientifique). Dans ce dernier cas, l'accord écrit du patient sera recueilli et les échantillons seront conservés : *Selon les cas :*

- Dans une des biocollections du CHU de Nantes : biocollection thématique *« ??? »* placée sous la responsabilité de *« ??? »*. Cette biocollection et la procédure de recueil du consentement ont été déclarées sous le numéro *« ??? »* au CPP *« ??? »* situé à *???.*

- Dans une biocollection sous la responsabilité du CHU de*???* (après accord de cession).

## Archivage des données de l’essai

L’investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l’essai pour au moins 25ans après la fin de l’essai. A la fin de l’essai, l’investigateur recevra une copie des données de chaque patient de son centre envoyée par le promoteur.

# Liste des annexes

**! Les annexes doivent être adaptées, versionnées et paginées individuellement !**

* Listing investigateurs (identité, fonction, spécialité, lieu d’exercice = établissement & service, n°RPPS des investigateurs, coordonnées complètes, nombre de patients prévus par centre)
* Résumé du protocole
* Références bibliographiques
* Charte du DSMB
* Composition du Comité Indépendant de Surveillance lorsqu'il est prévu (nom et fonction des membres).
* Composition du Comité Scientifique si existe
* Techniques de laboratoires
* Liste des intervenants principaux et coordonnées (CRO, laboratoires d’analyse, fournisseurs importants…)
* Questionnaires
* Budget de l’essai détaillé (pour seule soumission à un appel d‘offre) ; à éliminer lors d’une soumission règlementaire

Une annexe intégrée dans la présente trame (fiche à compléter pour enregistrement Clinical Trial) n’est destinée qu’au chef de projet du département promotion et à l’investigateur. Elle ne sera pas soumise aux autorités compétentes et est destinée à l’enregistrement de l’essai dans la base Clinical Trial (CT)

# Annexe 1 : Listing des investigateurs

Attention : la liste des investigateurs portée en annexe doit impérativement comporter les coordonnées de l'établissement et du service de rattachement (adresse, téléphone, fax, e-mail), ainsi que le numéro RPPS de chaque investigateur.

*Il est possible de ne mentionner que les investigateurs principaux (1/centre)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **NOM ET PRENOM** | **Spécialité** | **Fonction** | **Nom de l’établissement** | **Nom et adresse du service de rattachement** | **Téléphone, fax et e-mail** | **N° RPPS** | **Nombre de patients prévus** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

# Annexe 2: Résumé du protocole

Ce résumé tient sur trois pages au maximum et résume de façon claire et logique les grandes lignes du protocole et sa pertinence scientifique. Les champs/lignes inutiles seront à éliminer.

|  |  |
| --- | --- |
| **Titre de l’essai** | Le titre complet de l’essai comprend les éléments suivants :  - Monocentrique ou multicentrique,  - Type d’essai : épidémio, génétique, médicament…,  - Phase,  - Contrôlée ou non,  - Randomisée ou non,  - Ouverte ou en simple ou double insu,  - Prospective ou rétrospective.  A noter : chaque fois que le titre de l’essai sera repris, il devra être strictement identique à celui défini dans la page de garde. Lorsque vous utilisez une appellation abrégée de votre protocole, vous pouvez la préciser après le titre complet. |
| **N° EUCT** |  |
| **Mots clés** |  |
| **Promoteur de l’essai** | **CHU DE NANTES** |
| **Investigateur coordonnateur (si essai multicentrique)** |  |
| **Investigateur principal (si essai monocentrique)** |  |
| **Nombre de centres prévus** | Si multicentrique : Etude nationale ou internationale |
| **Planning de l’essai** | * Durée totale : *??* *Attention : la date de fin de l’essai clinique peut être la DVDP ou la dernière analyse si analyses biologiques ou centralisées* * Période de recrutement : *??* * Durée de traitement par patient : *??* * Durée de suivi par patient : *??* * *Durée de traitement des EBH/données si nécessaire (permet de justifier un rapport final au-delà de 1 an après dernier suivi du dernier patient)* |
| **Type et design de l’essai** | Essai sur médicament   * Monocentrique ou multicentrique *??* * Phase : 1, 2, 3, 4 *???* * Contrôlée ou non *??* * Randomisée ou non *??* * Ouverte ou en simple ou double insu *??* * Prospective ou rétrospective *??* |
| **Nombre de cas prévisionnel** | *??* |
| **Objectifs de l’essai** | Objectif principal : *??*  Objectif(s) secondaire(s) : *??* |
| **Critères de jugement** | Critère de jugement principal : *??*  Critère(s) de jugement secondaire(s) : *??* |
| **Traitement à l’essai** |  |
| **Traitement comparateur/**  **placebo (si applicable)** |  |
| **Critères principaux de sélection, d’inclusion, de non-inclusion et d’exclusion** |  |
| **Calendrier des différentes visites et des différents examens** |  |
| **Analyse statistiques** | Décrire très brièvement quelles sont les méthodes statistiques utilisées |
| En cas d’étude ancillaire : la décrire en quelques lignes (si non éliminer cette ligne) | |

# Annexe 3: Références bibliographiques

Indiquer ici toutes les publications auxquelles vous avez fait référence en les numérotant.

Veiller aux références des études antérieures ; présenter une bibliographie récente.

# Annexe 4: Comite independant de surveillance *(SI APPLICABLE)*

# Annexe 5: PLAN DE MINIMISATION DEs RISQUES

***(SI APPLICABLE)***

Rythme d’analyse des EvI / EvIG :

Réconciliation de bases :

Mise à jour des documents de référence :

Spécificité de codage et harmonisation des EvI :

# Annexe 6: Fiche à compléter par l’investigateur pour l’enregistrement de l’essai dans Clinical trials

*Cette annexe sera à détacher du protocole par la suite (****non transmis aux agences).***

***L’annexe suivante est une aide pour permettre à l’investigateur de compléter en anglais cette fiche ci-dessous.***

***Merci de ne pas utiliser de pronoms personnels (recourir à la voix passive)***

**PROTOCOL SECTION**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **STUDY IDENTIFICATION** | | |
| Organization’s Unique Protocol ID : | |  |
| Brief Title : | |  |
| Acronym (if any) : | |  |
| Official Title : | |  |
| Study Type : | | \*Interventional *(or clinical trial) — participants assigned to intervention(s) based on a protocol*  \*Observational *participants not assigned to intervention(s) based on a protocol; typically in context of routine care*  \*Expanded Access *availability of an experimental drug or device outside of a clinical trial protocol* |
| **STUDY STATUS** | | |
| Study Start Date :  *Date study is open for recruitment (Anticipated) or date first participant is enrolled (Actual).* | |  |
| Primary Completion Date :  *Final data collection date for primary outcome measure* | |  |
| Study Completion Date :  *Final data collection date for study.* | |  |
| **SPONSOR / COLLABORATORS** | | |
| Collaborators :  *Organization(s) providing support: funding, design, implementation, data analysis or reporting.*  *Required by International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and World Health Organization (WHO)*  *Enter only the organization name.* | |  |
| **STUDY DESCRIPTION** | | |
| Brief Summary :  *REQUIRED* |  | |
| Detailed Description : |  | |
| **CONDITIONS AND KEYWORDS** | | |
| Conditions or Focus of Study :  *(MeSH)* |  | |
| Keywords : |  | |
| **STUDY DESIGN** | | |
| Study Design (FOR INTERVENTIONAL ONLY) :  Study Design (FOR OBSERVATIONAL ONLY) : | 1) Primary purpose (select one) :  Treatment / Prevention / Diagnostic / Supportive Care / Screening / Health Services Research / Basic Science / Device Feasibility / Other  2) Study Phase (select one) :  NA / Early Phase 1 (or Phase 0) / Phase 1 / Phase 1-2 / Phase 2 / Phase 2-3 / Phase 3 / Phase 4  *Use "N/A" for trials that do not involve drug or biologic products*  3) Interventional Study Model (select one) :  Single Group / Parallel / Crossover / Factorial / Sequential  4) Model Description :  5) Number of Arms :  6) Masking :  Participant / Care Provider / Investigator / Outcomes Assessor  7) Masking description :  8) Allocation (select one) :  NA, Randomized or Non-randomized  9) Enrollment :  Number of Participants ?  Anticipated or Actual ?  1) Observational Study Model (select one) :  Cohort / Case-Control / Case-Only / Case-Crossover / Ecologic or Community studies / Family-Based / Other  2) Time perspective (select one) :  Retrospective / Prospective / Cross-sectional / Other  3) Biospecimen Retention (select one) :  None Retained / Samples With DNA / Samples Without DNA  4) Enrollment :  Number of Participants ?  Anticipated or Actual ?  5) Number of Groups/Cohorts : | |

|  |  |
| --- | --- |
| **ARMS, GROUPS AND INTERVENTIONS** | |
| Arm Information (FOR INTERVENTIONAL ONLY) :  Group Information (FOR OBSERVATIONAL ONLY) : | *Repeat the 3 items below as many times as the number of arms*  1) Title :  2) Type (select one) :  Experimental / Active Comparator / Placebo Comparator / Sham comparator / No intervention / Other  3) Description :    *Repeat the 2 items below as many times as the number of arms*  1) Group/Cohort Label :  2) Group/Cohort Description :  *(Describe the intervention(s) to be administered. For drugs use generic name and include dosage form, dosage, frequency and duration.)* |
| Interventions: | 1) Type (select one) :  Drug / Device / Biological-Vaccine / Procedure-Surgery / Radiation / Behavioral / Genetic / Dietary Supplement / Combination Product / Diagnostic test / Other  2) Name :  *For a drug, use generic name if established. Use the same name as in the associated Arm/Group Description(s).*  3) Description :  *Do not repeat information already included in arm/group descriptions.*  4) Other Names :  *Include brand names, serial numbers and code names to improve search results on the ClinicalTrials.gov web site.* |
| **OUTCOME MEASURES** (Repeat the 3 items below as many times as the number of secondary outcomes) | |
| Primary Outcome Measure Information : | Title :  Description :  Time Frame : |
| Secondary Outcome Measure Information : | Title :  Description :  Time Frame : |
| **ELIGIBILITY** | |
| Sex: |  |
| Gender-based study? | YES / NO |
| Age limits : | Min : Max : |
| Accepts Healthy Volunteers ? | *Optional for Observational Studies* YES / NO |
| Eligibility Criteria : | Inclusion Criteria :  Exclusion Criteria : |
| For Observational Studies only : | Study Population description :  Sampling Method (select one) :  Probability Sample / Non-Probability Sample |

|  |  |
| --- | --- |
| **IPD SHARING STATEMENT** | |
| Plan to Share IPD : | Select one : YES / NO/ Undecided  *Indicate if there is a plan to make individual participant data (IPD) available to other researchers.* |
| IPD Sharing Plan Description : |  |

# Annexe 7: Explication de certains critères pour l’enregistrement de l’essai sur Clinical trials

*Cette annexe sera à détacher du protocole par la suite* ***(non transmis aux agences).***

|  |  |
| --- | --- |
| Criteria | Explanation |
| Brief Title: | Protocol title intended for the lay public. (Limit: 300 characters) |
| Study Type: | Interventional, Observational [check the following box if an Observational Study is also a Patient Registry: Patient Registry] or Expanded Access |
| Collaborators: | Other organizations (if any) providing support, including funding, design, implementation, data analysis and reporting. The data provider is responsible for confirming all collaborators before listing them. Provide up to 10 full names of collaborating organizations. (Limit: 160 characters per name) |
| Brief Summary: | Short description of the protocol intended for the lay public. Include a brief statement of the study hypothesis. (Limit: 5000 characters) |
| Detailed Description: | Extended description of the protocol, including more technical information (as compared to the Brief Summary) if desired. Do not include the entire protocol; do not duplicate information recorded in other data elements, such as eligibility criteria or outcome measures. (Limit: 32,000 characters) |
| Study Start Date: | Date that enrollment to the protocol begins. |
| Primary Completion Date: | Date that the final subject was examined or received an intervention for the purposes of final collection of data for the primary outcome, whether the clinical trial concluded according to the prespecified protocol or was terminated. |
| Study Completion Date: | Final date on which data was (or is expected to be) collected. |
| Study Design: | Primary Purpose: Treatment, Prevention, Diagnostic, Supportive Care, Screening, Health Services Research, Basic Science, Other Study Phase: NA, 0, 1, 1/2, 2, 2/3, 3 or 4 Intervention Model: Single Group, Parallel, Crossover or Factorial Number of Arms: xx Masking: Open Label, Single Blind or Double Blind; Masked Roles: Subject, Caregiver, Investigator or Outcomes Assessor Allocation: NA, Randomized or Non-randomized Study Endpoint Classification: Safety, Safety/Efficacy, Efficacy, Bio-equivalence, Bio-availability, Pharmacokinetics, Pharmacokinetics/dynamics, or Pharmacodynamics Enrollment: xxx subjects (anticipated) |
| Primary Outcome Measures: | \* Title: A concise name for the specific measure that will be used to determine the effect of the intervention(s) or, for observational studies, related to core objectives of the study and receiving the most emphasis in assessment. (Limit: 254 characters)  \* Time Frame: Time point(s) at which outcome measure is assessed. (Limit: 254 characters)  \* Description: Additional information about the outcome measure, if needed for clarification. (Limit: 999 characters)  \* Safety Issue?: Is this outcome measure assessing a safety issue? Select: Yes/No |
| Conditions: | Primary disease or condition being studied, or focus of the study. Diseases or conditions should use the National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) controlled vocabulary when possible. |
| Keywords: | Words or phrases that best describe the protocol. Keywords help users find studies in the database. Use NLM's Medical Subject Heading (MeSH) controlled vocabulary terms where appropriate. Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations. |
| Arm | Arm Label \* (FDAAA) - the short name used to identify the arm. (Limit: 62 characters)   Arm Type: select one:  \* Experimental  \* Active Comparator  \* Placebo Comparator  \* No intervention  \* Other   Arm Description: brief description of the arm. This element may not be necessary if the associated intervention descriptions contain sufficient information to describe the arm. (Limit: 999 characters) |
| Interventions: | Intervention Type: select one per intervention  \* Drug (including placebo)  \* Device (including insurance)  \* Biological/Vaccine  \* Procedure/Surgery  \* Radiation  \* Behavioral (e.g., Psychotherapy, Lifestyle Counseling)  \* Genetic (including gene transfer, stem cell and recombinant DNA)  \* Dietary Supplement (e.g., vitamins, minerals)  \* Other   Intervention Name:  \* For drugs use generic name; for other types of interventions provide a brief descriptive name. (Limit: 160 characters)  \* For investigational new drugs that do not yet have a generic name, a chemical name, company code or serial number may be used on a temporary basis. As soon as the generic name has been established, update the associated protocol records accordingly.  \* For non-drug intervention types, provide an intervention name with sufficient detail so that it can be distinguished from other similar interventions.   Intervention Description: cover key details of the intervention. Must be sufficiently detailed to distinguish between arms of a study (e.g., comparison of different dosages of drug) and/or among similar interventions (e.g., comparison of multiple implantable cardiac defibrillators). For example, interventions involving drugs may include dosage form, dosage, frequency and duration. (Limit: 1000 characters)   Other Names: list other names used to identify the intervention, past or present (e.g., brand name for a drug). These names will be used to improve search results in ClinicalTrials.gov. (Limit: 160 characters per name) |
| Gender: | Both, Female or Male |
| Central Contact: | Definition: Person providing centralized, coordinated recruitment information for the entire study. |
| Study Officials/Investigators: | Person(s) responsible for the overall scientific leadership of the protocol, including study principal investigator. |
| Locations: | Recruitment Status: Not yet recruiting, Recruiting, Active/not recruiting, Enrolling by invitation, Completed, Suspended, Terminated (Halted Prematurely), Withdrawn (no participants enrolled) |
| Citations: | PubMed Identifier |
| Links: | Link to a related web page to this study, if applicable. |