|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | Protocole étude clinique interventionnelle (Modèle) | Clinical trial Center |
| AAHRPP-DSQ-037 | Version 6.0 | Date d’application :  02/04/2024 |

*SUPPRIMEZ CETTE PAGE DANS LA VERSION FINALE DE VOTRE DOCUMENT*

**DEFINITION**

Un protocole de recherche clinique est un document décrivant le(s) objectif(s), la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l’organisation d’une expérimentation. Le terme protocole recouvre le protocole original ainsi que ses versions successives et ses modifications (Art 2,22° Loi 7 Mai 2004[[1]](#footnote-1))

**INSTRUCTIONS D’UTILISATION**

* Ce document est un modèle de protocole basé sur les directives des bonnes pratiques cliniques de recherche (ICH GCP E6 R2[[2]](#footnote-2)).
* Il doit être utilisé pour l’écriture du protocole dans le cas d’une expérimentation prospective interventionnelle, non médicamenteuse et ne portant pas sur un dispositif médical.
* Les parties proposées dans ce modèle peuvent être adaptées en fonction de vos besoins.
* Certains renseignements peuvent également être fournis dans d'autres documents qui doivent être référencés dans le protocole en annexes (par exemple, consentement éclairé).
* Le texte en rouge qui correspond aux instructions d’utilisation doit être retiré, ainsi que cette première page.
* Le texte en noir doit être conservé.
* Le texte en vert doit être adapté à votre étude.
* Vous pouvez modifier les styles de titres et de mise en page. N’oubliez pas de mettre à jour la table des matières.
* Chaque version de protocole doit être numérotée et datée en pied-de-page.
* Le protocole doit de préférence être rédigé en anglais si vous souhaitez publier les résultats de votre étude. Ce document est également disponible en français, à utiliser selon votre choix.
* Format final : PDF

Titre du Protocole

|  |  |
| --- | --- |
| Acronyme / Code du Protocole | A compléter |
| Version et date du protocole | A compléter |
| Promoteur | Cliniques universitaires Saint-Luc  Belgique |
| Investigateur-Promoteur | Nom et coordonnées |
| Support Financier/Matériel | Les institutions (entreprises, gouvernements, etc.) qui apportent un soutien quelconque ne doivent pas figurer sur la liste des sponsors, mais doivent être mentionnées ici. |

Les informations contenues dans ce document sont la propriété du promoteur/investigateur-promoteur et ne peuvent être reproduites, publiées ou divulguées à des tiers sans l'autorisation écrite du promoteur/ investigateur-promoteur.

Historique des versions

| **Version** | **Date d’approbation** |  | **Modifications** |
| --- | --- | --- | --- |
| 1.0 |  | Originale |  |
| 2.0 |  | Amendement |  |
| 3.0 |  | Amendement |  |
| 4.0 |  | Amendement |  |

1. Page de signature

**INVESTIGATEUR-PROMOTEUR**

Nom Signature Date

**INVESTIGATEUR PRINCIPAL DU SITE PARTICIPANT**

J'accepte de mener cette étude conformément à la conception et aux dispositions spécifiques du présent protocole et je n'apporterai de modifications au protocole qu'après en avoir informé le promoteur.

Je comprends que je peux mettre fin ou suspendre le recrutement de l'étude à tout moment si cela s'avère nécessaire pour protéger au mieux les intérêts des sujets de l'étude.

J'accepte de mener ou de superviser personnellement cette étude et de veiller à ce que tous les associés, collègues et employés qui participent à la conduite de cette étude soient informés de leurs obligations en la matière.

Je conduirai l'étude conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques, à la déclaration d'Helsinki et aux principes moraux, éthiques et scientifiques qui justifient la recherche médicale. L'étude sera menée conformément à toutes les lois et réglementations pertinentes relatives à l'expérimentation clinique et à la protection des patients.

Je veillerai à ce que les exigences relatives à l'examen et à l'approbation du comité d'éthique soient respectées.

Je m'engage à tenir des dossiers adéquats et précis et à les rendre disponibles à des fins d'audit et d'inspection conformément aux exigences réglementaires pertinentes, y compris la fourniture d'un accès direct aux données et aux documents sources.

J'accepte de signaler rapidement au comité d'éthique tout changement dans l'activité de recherche et tout problème imprévu impliquant des risques pour les sujets humains ou d'autres personnes. En outre, je n'apporterai aucune modification à la recherche sans l'approbation du comité d'éthique, sauf si cela s'avère nécessaire pour assurer la sécurité des participants à l'étude.

Nom Signature Date

1. Résumé du protocole

1 à 2 pages max

|  |  |
| --- | --- |
| Titre de l’étude |  |
| Acronyme |  |
| Promoteur | Cliniques universitaires Saint-Luc |
| Investigateur-promoteur |  |
| Services / Centre(s) participant(s) et investigateur(s) principal(aux) |  |
| Pathologie |  |
| Justification scientifique / Références littéraires |  |
| Objectifs | * Primaire: * Secondaire: |
| Design de l’étude |  |
| Nombre de patients |  |
| Principaux critères d’inclusion (critères d’inclusion/d’exclusion) |  |
| Durée totale de l’étude:   * date prévue d’ouverture de recrutement * date prévue de fin d’étude |  |
| Procédures d’étude |  |

1. Calendrier des activités de l’étude

Insérez un tableau reprenant les visites et les activités prévues. Le calendrier doit inclure les visites cliniques (dépistage, période d'étude, visites de suivi), tous les contacts (par exemple, les contacts téléphoniques) et toutes les interventions et procédures de l'étude à réaliser au cours du protocole.

Table des matières à mettre à jour

Pour que vos titres soient repris dans la table des matières, vous devez utiliser des styles de titres configurés dans le document. Utilisez les titres proposés dans la barre d’outils du document Word ou créez vos propres styles de titres.

Table of content

[1. Page de signature 4](#_Toc162540376)

[2. Résumé du protocole 5](#_Toc162540377)

[3. Calendrier des activités de l’étude 6](#_Toc162540378)

[4. Liste des abréviations et définitions 9](#_Toc162540379)

[5. Ethique 10](#_Toc162540380)

[6. Objectifs 11](#_Toc162540381)

[6.1. Primaire 11](#_Toc162540382)

[6.2. Secondaire 11](#_Toc162540383)

[7. Critères d’évaluation (Endpoints) 11](#_Toc162540384)

[7.1. Primaire 11](#_Toc162540385)

[8. Informations et justification scientifique 12](#_Toc162540386)

[9. Plan d’étude 12](#_Toc162540387)

[9.1. Design 12](#_Toc162540388)

[9.2. Description de la population 12](#_Toc162540389)

[9.3. Stratégies de recrutement des participants 14](#_Toc162540390)

[10. Interventions et procédures 17](#_Toc162540391)

[10.1. Méthode d'affectation des participants aux groupes d'intervention 17](#_Toc162540392)

[10.2. Collecte des échantillons de laboratoire 17](#_Toc162540393)

[10.3. Amendements au protocole 18](#_Toc162540394)

[10.4. Écarts par rapport au protocole (déviations) 18](#_Toc162540395)

[11. Rapports de sécurité 18](#_Toc162540396)

[11.1. Définitions 18](#_Toc162540397)

[11.2. Évaluation, enregistrement et analyse des paramètres de sécurité 19](#_Toc162540398)

[12. Gestion des données 21](#_Toc162540399)

[12.1. Assurance qualité des données 21](#_Toc162540400)

[12.2. Analyses statistiques 22](#_Toc162540401)

[12.3. Traitement et enregistrement des données 22](#_Toc162540402)

[12.4. Case Report Form (CRF) 23](#_Toc162540403)

[12.5. Stockage des données 23](#_Toc162540404)

[12.6. Accès aux données 23](#_Toc162540405)

[13. Assurance 24](#_Toc162540406)

[14. Fin d’étude 24](#_Toc162540407)

[14.1. Pour un participant 24](#_Toc162540408)

[14.2. Pour l’étude 24](#_Toc162540409)

[15. Résultats et publication 24](#_Toc162540410)

[16. Archivage 24](#_Toc162540411)

[17. Rapport d’étude 25](#_Toc162540412)

[18. Références de la littérature 25](#_Toc162540413)

[19. Annexes 25](#_Toc162540414)

1. Liste des abréviations et définitions
2. Ethique

* *Le présent protocole, ses modifications éventuelles, le formulaire de consentement éclairé et d'autres documents pertinents (par exemple, les annonces de recrutement) seront soumis au comité d'éthique (CE) pour approbation formelle de la conduite de l'étude. La décision du comité d'éthique concernant la conduite de l'étude sera communiquée par écrit au promoteur. Toute la correspondance avec le comité d'éthique sera conservée dans le dossier de l'investigateur.*
* *L'étude sera menée conformément aux exigences légales et réglementaires (loi belge du 7 mai 2004, loi belge sur les droits des patients du 22 août 2002, GDPR 2018), ainsi qu'aux lignes directrices pour les bonnes pratiques cliniques (International Conference on Harmonization 1996), et à la dernière version de la Déclaration d'Helsinki (World Medical Association).*
* *Tous les sujets de cette étude recevront un formulaire de consentement décrivant cette étude et fournissant suffisamment d'informations pour que les sujets puissent prendre une décision éclairée quant à leur participation à cette étude. Ce formulaire de consentement sera soumis avec le protocole à l'examen et à l'approbation du CE. Le consentement formel d'un sujet, en utilisant le formulaire de consentement approuvé par le CE, sera obtenu avant que ce sujet ne soit soumis à une procédure de l'étude. Ce formulaire de consentement doit être signé par le sujet ou son représentant légal, et par le professionnel de la recherche désigné par l'investigateur pour obtenir le consentement. Le document écrit de consentement éclairé doit être rédigé dans la langue de la population de patients potentiels.*
* *L'identité du participant restera confidentielle conformément au Règlement général sur la protection des données du 27 avril 2016 (en application le 25 mai 2018), à la loi belge du 30 juillet 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la loi belge sur le droit des patients (22 août 2002). Les données personnelles seront codées. Les sujets ne seront pas identifiés par leur nom ou de toute autre manière reconnaissable dans les dossiers, les résultats ou les publications liés à l'étude.*

1. Objectifs

Un objectif est la raison d'être de l'étude en termes de question scientifique à laquelle il faut répondre. Chaque objectif est exprimé sous la forme d'une déclaration de but (par exemple, évaluer, déterminer, comparer, apprécier) et inclut le but général (par exemple, efficacité, sûreté) et/ou le but spécifique (par exemple, effet d'une intervention sur l'incidence d'une maladie, la gravité d'une maladie, le comportement en matière de santé).

Les objectifs doivent être simples (pas complexes), spécifiques (pas vagues) et énoncés à l'avance (pas une fois la recherche effectuée). Après l'énoncé de l'objectif principal, des objectifs secondaires peuvent être mentionnés.

* 1. Primaire
  2. Secondaire

1. Critères d’évaluation (Endpoints)

Un critère d'évaluation de l'étude est une mesure ou une observation spécifique permettant d'évaluer l'effet de la variable de l'étude (intervention de l'étude). Les critères d'évaluation de l'étude doivent être hiérarchisés et correspondre aux objectifs de l'étude et aux hypothèses testées.

Il convient de toujours préciser le moment (de la mesure) ainsi que le critère d'évaluation concerné, en particulier lorsqu'il est possible d'effectuer plus d'une mesure au cours de l'étude.

Le(s) critère(s) principal(aux) doit(vent) être clairement spécifié(s) et son(leur) importance et son(leur) rôle(s) dans l'analyse et l'interprétation des résultats de l'étude doit(vent) être défini(s). Le critère d'évaluation principal permet de conclure que l'étude a atteint son objectif. En règle générale, il ne doit y avoir qu'un seul critère d'évaluation primaire qui fournira une mesure cliniquement pertinente, valide et fiable de l'objectif principal.

Le critère d'évaluation primaire doit être une mesure quantitative claire et incontestable de l'effet, qui sera au centre de l'analyse primaire et déterminera le choix de la taille de l'échantillon.

* 1. Primaire

1. Informations et justification scientifique

* Explication scientifique pour définir la question : Discussion de la littérature et des données importantes qui sont pertinentes pour l'étude et qui fournissent le contexte de l'étude (revue de la littérature avec liste de références).
* Justification de l'étude au regard des connaissances actuelles : Résumé des résultats d'études non cliniques in vitro ou in vivo qui ont une signification clinique potentielle, et résumé des études cliniques pertinentes.
* Avantages attendus de la recherche
* Un résumé des risques et des bénéfices connus et potentiels, y compris une évaluation des bénéfices et des risques attendus.
* Les perspectives pour la communauté scientifique, l'hôpital et la santé publique.

1. Plan d’étude
   1. Design

Définition des caractéristiques de la recherche biomédicale par des termes standards

* Type d'expérimentation
* Monocentrique ou multicentrique (nationale ou internationale) ; nombre de centres
* Avec ou sans bénéfice individuel direct
* Méthode d'assignation aux procédures (randomisation, stratification)
* Nombre de groupes d'étude
* Configuration de l'étude : groupes parallèles ou cross-over
* Durée approximative de l'inscription à l'étude
* Durée prévue de la participation des sujets
* Méthodes de collecte des données pour l'évaluation des objectifs de l'étude
* Autres détails spécifiques au protocole, tels que la centralisation des évaluations (par exemple, laboratoire central ou centre de lecture central pour les scanners cliniques)
* Plans d'analyse intermédiaire
  1. Description de la population
     1. Population de patients
* Caractéristiques des sujets à inclure : âge, sexe, poids, taille, race, antécédents médicaux, paramètres biologiques, définition de la pathologie et énumération de ses caractéristiques
* Justification de la répartition des participants par sexe et par âge
* Description des groupes et sous-groupes de participants, y compris, le cas échéant, les groupes de participants ayant des besoins spécifiques, la participation de volontaires sains, les participants atteints de maladies rares et ultra-rare
* Justification de l'inclusion de participants incapables de donner leur consentement éclairé ou d'autres populations particulières telles que les mineurs
* Nombre de patients prévus
  + 1. Critères d’inclusion

Indiquer que les sujets doivent répondre à tous les critères d'inclusion pour pouvoir participer à l'étude, puis énumérer chaque critère.

* + 1. Critères d’exclusion

Indiquer que tous les sujets répondant à l'un des critères d'exclusion au début de l'étude seront exclus de la participation à l'étude, puis énumérer chaque critère.

* + 1. Vérification de l'éligibilité des sujets

Les sujets non retenus sont ceux qui consentent à participer à l'étude mais qui ne remplissent pas un ou plusieurs critères requis pour participer à l'étude au cours des procédures de sélection. Ces sujets ne seront pas inclus dans l'étude. Un ensemble minimal d'informations sur les sujets non retenus sera conservé afin d'assurer la transparence du rapport sur les sujets non retenus.

Les sujets non retenus ne peuvent pas faire l'objet d'une nouvelle sélection / peuvent faire l'objet d'une nouvelle sélection si [remplir]

* + 1. Retrait de participation

Les sujets sont libres de se retirer de l'étude à tout moment. Un sujet doit être retiré de l'étude si lui-même ou son représentant légal retire son consentement.

Un investigateur peut retirer un sujet de l'étude pour les raisons suivantes : Ajustez les raisons ci-dessous si elles ne correspondent pas à la conception de votre étude. Vous pouvez également ajouter d'autres raisons

* Grossesse ;
* Non-respect significatif de l'intervention de l'étude ;
* Si un événement clinique indésirable, une anomalie de laboratoire ou un autre état ou situation médicale survient de telle sorte que la poursuite de la participation à l'étude ne serait pas dans le meilleur intérêt du sujet ;
* Si le sujet répond à un critère d'exclusion (nouveau ou non reconnu auparavant) qui empêche la poursuite de la participation à l'étude ;
* Autre :

Dans tous les cas, la raison pour laquelle les sujets sont retirés doit être enregistrée en détail dans le formulaire électronique de rapport de cas (eCRF) et dans le dossier médical du sujet. Les données recueillies sur les sujets doivent être prises en compte dans l'analyse des données de l'étude.

Un sujet sera considéré comme perdu pour le suivi s'il ne se présente pas aux [remplir] visites prévues et/ou si le personnel du site de l'étude ne parvient pas à le contacter.

Les mesures suivantes doivent être prises si un sujet ne se présente pas à une visite prévue dans le cadre de l'étude : Ajustez les actions ci-dessous si elles ne correspondent pas à la conception de votre étude.

* Le site tentera de contacter le sujet et de reprogrammer la visite manquée dans un délai de [remplir], de conseiller le sujet sur l'importance de respecter le calendrier des visites et de vérifier si le sujet souhaite et/ou doit continuer à participer à l'étude ;
* Avant qu'un sujet ne soit considéré comme perdu pour le suivi, l'investigateur ou son représentant fera tout son possible pour reprendre contact avec le sujet (c'est-à-dire trois appels téléphoniques et une lettre certifiée à la dernière adresse postale connue du sujet ou des méthodes locales équivalentes). Ces tentatives de contact doivent être consignées dans le dossier médical du sujet ou dans le dossier de l'étude ;
* Si le sujet reste injoignable, il sera considéré comme s'étant retiré de l'étude, la raison principale étant qu'il a été perdu pour le suivi.
  + 1. Suivi des sujets après leur participation

Veuillez décrire les dispositions prises pour prendre soin des sujets après la fin de leur participation à l'étude, lorsque des soins supplémentaires sont nécessaires en raison de la participation des sujets à l'étude et qu'ils diffèrent de ceux normalement attendus pour la prise en charge standard de leur pathologie.

* 1. Stratégies de recrutement des participants
     1. Processus de recrutement

Description détaillée du processus de recrutement :

* Comment les participants potentiels seront-ils identifiés ?
* Quelles ressources seront utilisées pour le recrutement ? (Décrivez le format des ressources, par exemple papier ou électronique, et la manière dont elles seront présentées aux participants potentiels, par exemple lors d'une consultation, par téléphone, par courrier, via un affichage, via les médias sociaux, ...)
* Qui approchera les participants potentiels et qui obtiendra leur consentement éclairé ? (Décrivez le rôle professionnel et indiquez s'il existe une relation clinique préalable avec les participants potentiels)
* L'identification des participants potentiels impliquera-t-elle l'accès à des informations identifiables ? Dans l'affirmative, décrivez les mesures qui seront mises en place pour confirmer que l'accès à ces informations est légal.
  + 1. Processus de consentement informé

Les informations relatives à l'étude sont fournies aux patients ou à leur représentant légal par l'investigateur lors de la consultation, conformément aux exigences relatives au consentement couvertes par l'ICH-GCP (E6).

Ils sont également informés qu'ils peuvent retirer leur consentement à tout moment au cours de l'étude sans aucune conséquence. Ce point est inscrit dans le formulaire de consentement éclairé.

Les patients ou leur représentant légal reçoivent le formulaire d'information et de consentement et ont le temps de réfléchir à leur participation à l'étude. Ils ont la possibilité de poser des questions à l'investigateur (par courriel, par téléphone ou lors d'une consultation).

L'investigateur s'assure qu'ils ont bien compris les informations. Ils signent et datent le formulaire de consentement éclairé en même temps que l'investigateur.

Les patients ou leur représentant légal reçoivent une copie du formulaire de consentement éclairé signé.

Exigences particulières : conserver le texte applicable ci-dessous

* participants présentant des incapacités temporaires ou définitives à donner leur consentement (soins intensifs/unité d'urgence, troubles cognitifs, participants privés de leurs droits) : sans objet (supprimer le texte suivant) ou (supprimer "sans objet") fournir une justification pour le recrutement de personnes majeures incapables. Le représentant légal s'exprime à la place du participant qui sera invité à signer un formulaire de consentement éclairé dès qu'il recouvre sa capacité à donner son consentement, à tout moment de l'étude clinique. En cas d'incapacité, le représentant légal exerce les droits du patient. Le participant majeur qui n'est pas en mesure de donner son consentement en toute connaissance de cause est associé à la décision dans la mesure du possible et en tenant compte de sa capacité de compréhension (importance de fournir une information orale adaptée).
* situations d'urgence dans lesquelles un consentement éclairé ne peut être obtenu avant l'inclusion du participant : non applicable (supprimer le texte suivant) ou (supprimer "non applicable") décrire pourquoi il ne serait pas possible d'obtenir le consentement des participants potentiels ou d'un représentant légal avant de les recruter pour l'étude clinique. L'investigateur documentera les démarches visant à établir un contact avec le représentant légal du participant. L'investigateur vérifiera que le patient n'a pas exprimé d'objection préalable à sa participation à l'étude. Cette information est consignée dans le dossier du patient. Le participant sera invité à signer un formulaire de consentement éclairé dès qu'il retrouvera sa capacité à donner son consentement, à n'importe quel moment de l'étude.
* participants incapables de signer ou de lire le formulaire de consentement éclairé (en raison d'un problème de santé) : sans objet (supprimer le texte suivant) ou (supprimer "sans objet") un témoin impartial doit être présent pendant toute la durée du processus de consentement. Le témoin impartial sera identifié (compléter avec une description de la manière dont le témoin est identifié). Après que le document de consentement écrit et toute autre information écrite à fournir aux participants ont été lus et expliqués au participant ou à son représentant légal, et après que le participant ou son représentant légal a consenti oralement à sa participation à l'étude et, s'il est capable de le faire, a personnellement signé et daté le document de consentement, le témoin doit personnellement signer et dater le document de consentement. En signant le document de consentement, le témoin atteste que les informations contenues dans le document de consentement et toute autre information écrite ont été expliquées avec précision et apparemment comprises par le participant ou son représentant légal, et que le consentement a été donné librement par le participant ou son représentant légal.
* participants potentiels (ou leur représentant légal) qui ne parlent pas la langue nationale : sans objet (supprimer le texte suivant) ou (supprimer "sans objet") le consentement éclairé sera également donné dans différentes langues (néerlandais, anglais et français). Si nécessaire, un traducteur impartial doit être présent tout au long du processus de consentement. Le traducteur peut être demandé à notre service social ou être un membre de la famille du participant. Après que le document de consentement écrit et toute autre information écrite à fournir aux participants ont été lus et expliqués au participant ou à son représentant légal, et après que le participant ou son représentant légal a personnellement signé et daté le document de consentement, le traducteur doit personnellement signer et dater le document de consentement. En signant le document de consentement, le traducteur atteste que les informations contenues dans le document de consentement et toute autre information écrite ont été expliquées avec précision et apparemment comprises par le participant ou son représentant légal, et que le consentement a été donné librement par le participant ou son représentant légal.
* Mineurs : sans objet (supprimer le texte suivant) ou (supprimer "sans objet") justifier le recrutement de mineurs. L'information sera donnée aux deux parents, au tuteur ou à tout autre représentant mandaté du participant mineur. Le formulaire de consentement éclairé sera signé par eux. Le mineur doit être impliqué dans le processus de consentement éclairé, en tenant compte de son âge, de son degré de maturité (capacité de compréhension) et de sa prise en charge médicale s'il est sélectionné pour participer. L'objection délibérée d'un mineur à participer à l'expérience doit toujours être respectée, même si les parents ont donné leur consentement, sauf si l'enfant a besoin d'un traitement qui n'est pas encore disponible en dehors de l'expérience, si l'intervention expérimentale peut être bénéfique sur le plan thérapeutique ou si aucune autre thérapie n'est possible. Dans ce contexte particulier, si l'enfant est très jeune ou immature, un parent ou un tuteur peut passer outre cette objection. Si l'enfant est plus âgé et plus proche de pouvoir donner son consentement, l'investigateur doit essayer d'obtenir l'assentiment exprès ou l'avis favorable du comité d'éthique pour commencer ou poursuivre le traitement expérimental. Après l'âge de 6 ans, le mineur doit signer un formulaire d'information adapté à son âge et à sa capacité de compréhension.

Le participant mineur signera un formulaire de consentement éclairé lorsqu'il atteindra l'âge de la capacité juridique. A ce moment, la participation sera rediscutée entre le participant et l'investigateur.

Remarque : Le représentant légal du participant est la personne désignée par un mandat écrit, daté et signé par les deux parties, pour représenter les droits et défendre les intérêts du participant. S'il n'y a pas de personne légalement désignée, le représentant légal sera, dans l'ordre, le cohabitant (conjoint, légal ou effectif), l'enfant majeur, le père ou la mère, le frère ou la sœur majeurs.

1. Interventions et procédures

Se référer au calendrier des activités (tableau).

Le calendrier doit inclure les visites cliniques (dépistage, période d'étude, visites de suivi), tous les contacts (par exemple, les contacts téléphoniques) et toutes les interventions et procédures de l'étude à réaliser au cours du protocole.

Le protocole doit préciser le temps que chaque phase du projet est susceptible de prendre, ainsi qu'un calendrier détaillé mois par mois pour chaque activité à entreprendre.

* 1. Méthode d'affectation des participants aux groupes d'intervention

Les méthodes spécifiques utilisées pour affecter les patients aux groupes d'intervention, pour sélectionner et randomiser les patients éligibles, pour effectuer l'affectation ultérieure doivent être décrites.

* 1. Collecte des échantillons de laboratoire
     1. Types et nombre d’échantillons

Dressez la liste de tous les types d'échantillons biologiques et indiquez la quantité et le volume des échantillons que vous prélèverez au cours de l'étude.

* + 1. Périodes de la collecte des échantillons

Quand les échantillons doivent-ils être prélevés au cours de l'étude, et existe-t-il une fenêtre temporelle autorisée sans créer d'écart par rapport au protocole ?

* + 1. Gestion et analyse des échantillons

Comment les échantillons seront-ils prélevés et quelles méthodes seront utilisées pour les analyser ? Expliquez également où les analyses seront effectuées.

Veuillez vous assurer que tous les centres participants sont couverts.

* + 1. Stockage et transport des échantillons

Décrire les conditions et les lieux de stockage spécifiques. Décrivez la manière dont les échantillons biologiques seront expédiés et dans quelles conditions (le cas échéant). Mentionnez également dans quelle(s) biobanque(s) ils seront stockés et qui est le tuteur médical de la (des) biobanque(s).

Veuillez vous assurer que tous les centres participants sont couverts.

* + 1. Usage future des échantillons conservés

Veuillez décrire ce que vous ferez des échantillons biologiques après la fin de l'étude. Tous les échantillons seront-ils détruits ou les conserverez-vous après la fin de l'étude ?

Si vous les conservez : dans quel but, où, pendant combien de temps et dans quelles conditions les échantillons biologiques seront-ils conservés ?

* 1. Amendements au protocole

Si des amendements au protocole (modifiant le sens ou les objectifs ou modifiant les contraintes subies ou les risques encourus par les sujets) s'avèrent nécessaires, ils seront soumis à l'avis du Comité d'Ethique ayant examiné le protocole initial.

* 1. Écarts par rapport au protocole (déviations)

Le promoteur et tous les investigateurs acceptent de prendre toutes les mesures raisonnables pour corriger les déviations/violations du protocole. Tous les écarts doivent être consignés par l'équipe chargée de l'étude dans un registre des déviations de protocole, qui doit être disponible à tout moment à des fins d'audit/d'inspection. Dans des circonstances d'urgence, des déviations du protocole visant à protéger les droits, la sécurité ou le bien-être des sujets humains peuvent être mises en œuvre sans l'approbation préalable du promoteur et du CE.

Tout écart significatif par rapport aux critères d'inclusion ou d'exclusion de l'étude, à la conduite de l'étude, à la prise en charge ou à l'évaluation des patients sera décrit, justifié et communiqué au comité d'éthique, le cas échéant.

1. Rapports de sécurité

Conserver cette section si les procédures de l'étude sont susceptibles de provoquer des événements indésirables ou des événements liés à la sécurité, ou justifier s'il n'y a pas d'évaluation de la sécurité à effectuer.

* 1. Définitions

|  |  |
| --- | --- |
| **Evénements** | |
| **Terme** | **Définition** |
| **ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE (EI)ADVERSE EVENT (AE)** | Tout événement médical indésirable survenant chez un sujet et n'ayant pas nécessairement de relation de cause à effet avec les procédures de l'étude. |
| **ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE (EIG)**  **SERIOUS ADVERSE EVENT (SAE)** | Tout événement médical indésirable survenant chez un sujet et répondant à au moins l'un des critères de gravité suivants :   * entraîne la mort * menace le pronostic vital (risque immédiat de décès) * nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante * entraîne une invalidité/incapacité persistante ou importante * entraîne une anomalie congénitale ou une malformation à la naissance. |
| **ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE GRAVE, INATTENDU ET LIÉ À LA RECHERCHE**  **RELATED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE EVENT** | Tout EIG où, de l'avis de l'investigateur, l'événement a été considéré comme :   * **Lié à l'administration d'une procédure de recherche** - résulte de l'administration d'une procédure de recherche * **inattendu** - le type d'événement qui n'est pas répertorié dans le protocole comme une occurrence attendue. |

|  |  |
| --- | --- |
| **CAUSALITE** | |
| **Terme** | **Définition** |
| **NON LIE** | Un événement indésirable qui n'est pas lié à l'intervention de l'étude. |
| **PEU PROBABLE** | Un événement indésirable pour lequel une autre explication est plus probable et/ou la relation dans le temps suggère qu'une relation de cause à effet est improbable. |
| **POSSIBLEMENT LIE** | Un événement indésirable qui pourrait être dû à l'intervention de l'étude. Une autre explication n'est pas concluante. La relation dans le temps est raisonnable ; la relation de cause à effet ne peut donc pas être exclue. |
| **PROBABLEMENT LIE** | Un événement indésirable qui pourrait être dû à l'intervention de l'étude. La relation dans le temps est suggestive. Une autre explication est moins probable. |
| **LIE** | Un événement indésirable qui est répertorié comme étant lié à l'intervention de l'étude et qui ne peut être raisonnablement expliqué par une autre solution. La relation temporelle est très suggestive. |

* 1. Évaluation, enregistrement et analyse des paramètres de sécurité
     1. Période et fréquence de la collecte des informations sur les EI et les EIG

#### Evénements indésirables - Adverse events

Recueillir et enregistrer dans le CRF, à partir du moment où le patient a signé le consentement jusqu'à sa dernière visite, tous les EI/EIG, y compris les anomalies de laboratoire, qui ne sont pas connus pour l'intervention de l'étude, qui sont potentiellement liés à l'intervention de l'étude et sans rapport avec la maladie ou les antécédents connus du patient. Recueillir les événements liés pendant l'intervention et pendant un minimum de xxx heures/jours après.

#### Evénements indésirables graves - Serious adverse events

Tous les EIG doivent être recueillis et faire l'objet d'une notification immédiate (dans les 24 heures) à partir de la signature du consentement jusqu'à la dernière visite du patient, pendant l'intervention et pendant au moins xxx heures/jours après. L'investigateur doit signaler tout EIG survenu après ces périodes et dont on pense qu'il est lié à l'intervention de l'étude ou à la procédure spécifiée dans le protocole.

Si l'investigateur ne se rend pas compte immédiatement de la survenue d'un événement indésirable grave, il doit le signaler dans les 24 heures après en avoir pris connaissance et documenter l'heure à laquelle il s'en est rendu compte pour la première fois.

* + 1. Méthode de detection des EI et EIG

Les EI seront déclarés par le participant (ou, le cas échéant, par un soignant, un substitut ou le représentant légal du participant).

Les EI peuvent être signalés spontanément ou obtenus lors d'un interrogatoire, d'un examen ou d'une évaluation du participant. Il convient de veiller à ne pas introduire de biais lors de la collecte des EI et/ou des EIG. Les questions sur des EI spécifiques doivent être guidées par un jugement clinique dans le contexte d'EI connus, lorsque cela est approprié pour le programme ou le protocole.

Les EI, y compris les EIG, survenant pendant la période à domicile doivent être recueillis lors des visites en clinique ou lors des appels avec les participants, et signalés le plus tôt possible (dans le cas d'un EIG, dans les 24 heures suivant la connaissance de l'événement).

* + 1. Suivi des EI et EIG

Les EI non graves doivent être suivis jusqu'à leur résolution ou leur stabilisation, ou signalés comme des EIG s'ils deviennent graves.

Pour les événements indésirables ayant une relation de cause à effet avec l'intervention de l'étude, un suivi par l'investigateur est nécessaire jusqu'à ce que l'événement ou ses séquelles disparaissent ou se stabilisent à un niveau acceptable pour l'investigateur.

Un suivi est également nécessaire pour les EI non graves qui entraînent une interruption ou un arrêt de l'intervention de l'étude et pour ceux qui sont présents à la fin de l'intervention de l'étude, le cas échéant.

Tous les EI non graves identifiés et/ou les anomalies de laboratoire doivent être enregistrés et décrits dans le CRF.

Les investigateurs ne sont pas tenus de rechercher activement des EI ou des EIG chez les anciens participants à l'étude. Toutefois, si l'investigateur apprend l'existence d'un EIG, y compris un décès, à tout moment après la sortie d'un participant de l'étude, et s'il considère que l'événement est raisonnablement lié à l'intervention ou à la participation à l'étude, l'investigateur doit en informer rapidement le promoteur.

* + 1. Exigences réglementaires en matière de déclaration des EIG

L'investigateur signalera tous les EIG au promoteur dans les 24 heures après en avoir pris connaissance et documentera le moment où il s'est rendu compte de l'événement indésirable pour la première fois. La notification rapide des EIG par l'investigateur au promoteur est essentielle pour que les obligations légales et les responsabilités éthiques à l'égard de la sécurité des participants soient respectées.

L'investigateur utilise le formulaire standard CIOMS SAE FORM (voir annexe) pour soumettre l'EIG au promoteur. L'investigateur soumettra au promoteur ou à la personne désignée par lui toute mise à jour des données relatives à l'EIG dans les 24 heures suivant la mise à disposition des informations mises à jour.

L'investigateur informera le promoteur en cas de décès d'un patient, quelle qu'en soit la cause, au cours de la période de participation du patient, dans les 24 heures suivant le moment où il en a eu connaissance. L'investigateur informera également le comité d'éthique du décès d'un patient lié à l'intervention de l'étude.

L'investigateur qui reçoit du promoteur un rapport de sécurité décrivant des EIG ou d'autres informations spécifiques sur la sécurité (par exemple, un résumé ou une liste d'EIG) le déposera avec la brochure de l'investigateur.

* + 1. Anomalies dans les résultats des tests de laboratoire

Les anomalies suivantes dans les résultats des tests de laboratoire doivent être consignées dans le CRF :

* tout résultat de test de laboratoire cliniquement significatif ou répondant à la définition d'un EIG
* toute anomalie dans les résultats de laboratoire qui a nécessité l'arrêt ou l'interruption de l'intervention du participant dans le cadre de l'étude
* toute anomalie dans les résultats des tests de laboratoire qui a nécessité que le participant reçoive un traitement correctif spécifique.

Dans la mesure du possible, l'investigateur chargé du rapport devrait utiliser le terme clinique plutôt que le terme de laboratoire (par exemple, anémie ou valeur basse de l'hémoglobine).

1. Gestion des données
   1. Assurance qualité des données

Toutes les données de l'étude seront traitées conformément à la loi sur le règlement général sur la protection des données (RGPD) et aux règles institutionnelles [loi belge datée du 20 juillet 2018 et du 22 août 2002].

La collecte et le traitement des données personnelles des participants à cette étude seront limités aux données nécessaires pour atteindre les objectifs de l'étude. Ces données doivent être collectées et traitées avec des précautions adéquates pour garantir la confidentialité et le respect des lois et réglementations applicables en matière de protection de la vie privée.

Des mesures techniques et organisationnelles appropriées doivent être mises en place pour protéger les données à caractère personnel contre les divulgations ou les accès non autorisés, la destruction accidentelle ou illicite, ou la perte ou l'altération accidentelle. Le promoteur et le personnel du site dont les responsabilités nécessitent l'accès à des données personnelles acceptent de préserver la confidentialité de l'identité des sujets.

Le consentement éclairé obtenu du sujet comprend le consentement explicite au traitement des données à caractère personnel et à l'accès direct de l'investigateur/institution à son dossier médical original (données/documents sources) à des fins de suivi, d'audit, d'examen par le comité d'éthique et d'inspection réglementaire liés à l'étude. Ce consentement porte également sur le transfert des données à d'autres entités, le cas échéant.

La vie privée et la confidentialité des données générées à l'avenir à partir d'échantillons stockés seront protégées par les mêmes normes que celles qui s'appliquent à toutes les autres données cliniques. L'investigateur veillera à ce que la confidentialité des données des sujets soit préservée. Sur les CRF ou tout autre document, les sujets ne seront pas identifiés par leur nom, mais par leur numéro d'étude. Les documents qui identifient les noms des participants par rapport à leur numéro d'étude seront conservés par l'investigateur dans la plus stricte confidentialité.

Les moniteurs, auditeurs et autres agents autorisés auront un accès direct aux dossiers médicaux originaux des sujets de l'étude pour la vérification des procédures et/ou des données de l'étude clinique, sans violer la confidentialité des sujets, dans la mesure où la loi et les règlements le permettent. Lors de toute présentation des résultats de cette étude lors de réunions ou dans des publications, l'identité des sujets restera confidentielle.

* 1. Analyses statistiques
* Raisons du choix de la taille de l'échantillon, de la puissance statistique de l'étude, du niveau de signification à utiliser
* Décrire les analyses, les comparaisons et les tests statistiques prévus
* Raisons de l'exclusion d'un sujet d'une analyse
* Suivi prévu des résultats
* Fréquence et nature des analyses intermédiaires
  1. Traitement et enregistrement des données

Les sujets inclus dans l'étude se verront attribuer un numéro d'étude unique. Sur tous les documents soumis au promoteur, les patients ne seront identifiés que par leur numéro d'étude. La liste d'identification des sujets sera conservée par le site. Le nom et tout autre détail d'identification directe ne seront pas inclus dans la base de données de l'étude.

Un formulaire électronique de rapport de cas (eCRF) sera utilisé dans le logiciel REDCap. L'eCRF sera rempli pour les sujets qui ont signé le consentement éclairé. Cet eCRF comprendra des pages spécifiques pour les critères d'inclusion et d'exclusion, et pour le rapport de chaque visite. L'investigateur examinera, approuvera et validera chaque eCRF complété ; la signature de l'investigateur (validation) servira d'attestation de la responsabilité de l'investigateur pour garantir que toutes les données saisies dans l'eCRF sont complètes, exactes et authentiques.

Toutes les données seront traitées selon les principes qu'impose le règlement général européen sur la protection des données (RGPD), en vigueur depuis le 25 mai 2018.

1. Qui est responsable du traitement des données à caractère personnel ?

Compléter. En général, il s’agit de l’investigateur-promoteur

2. Qui est le délégué à la protection des données pour le traitement ?

Le DPD institutionnel est joignable à cette adresse électronique : rgpd@saintluc.uclouvain.be

3. Quel est l’objectif du traitement de données ?

Recherche scientifique

4. Quelle est la base légale du traitement de données ?

Le consentement, mais il peut être retiré

4. Qui sont les destinataires potentiels des données à caractère personnel ?

Tous les chercheurs impliqués dans cette étude clinique ou dans des projets de recherche qui utilisent du matériel provenant de cette étude clinique. Le personnel impliqué dans le suivi et l'évaluation éthique et les personnes des autorités compétentes. Les parties sous-traitantes qui effectuent des analyses sur des données ou du matériel liés à l'étude.

5. Il est possible que les données personnelles soient consultées par des personnes se trouvant dans des pays qui n'utilisent pas les mêmes normes que l'UE en termes de protection juridique des données. Dans ce cas, nous garantissons que les conditions de la législation européenne et belge sur la protection des données personnelles seront respectées.

6. Période de conservation des données:

Les documents relatifs à l'étude seront conservés pendant au moins 20 ans, les données incluses dans le dossier médical pendant 30 ans.

* 1. Case Report Form (CRF)

Un système de saisie électronique des données (EDC), à savoir REDCap, sera utilisé pour la collecte des données. Les données rapportées dans chaque eCRF doivent être cohérentes avec les données sources. Si l'information n'est pas connue, cela doit être clairement indiqué dans l'eCRF. Toutes les données manquantes ou ambiguës seront clarifiées.

Les eCRF seront élaborés sur la base du protocole. La version finale de l'eCRF sera approuvée par l'investigateur-promoteur.

Toutes les entrées et corrections de données ne seront effectuées que par le personnel du site de l'étude, avec l'autorisation de l'investigateur principal. Les données seront vérifiées par du personnel formé (moniteur) et toute erreur ou incohérence sera clarifiée. L'investigateur principal doit vérifier que toutes les données saisies dans l'eCRF sont exactes et correctes.

REDCap est fourni et maintenu par l'Université Vanderbilt ; une licence d'utilisation a été accordée aux CUSL. REDCap est un système basé sur le web.

* 1. Stockage des données

Les données sont accessibles via un navigateur web directement sur le serveur sécurisé de REDCap. Le serveur est hébergé sur le campus des Cliniques universitaires Saint-Luc et répond aux exigences de sécurité et de sauvegarde du niveau hospitalier.

* 1. Accès aux données

Un accès direct sera accordé aux représentants autorisés du promoteur, de l'institution hospitalière et des autorités réglementaires afin de permettre la surveillance, les audits et les inspections liés à l'étude.

L'accès à REDCap est contrôlé par mot de passe. Chaque utilisateur recevra un identifiant et un mot de passe personnels et aura un rôle spécifique qui comporte des restrictions prédéfinies sur ce qui est autorisé dans REDCap. Toute activité dans le logiciel est tracée et transparente grâce à la piste d'audit et aux fichiers historiques.

1. Assurance

L'expérimentation est couverte selon la loi belge du 7 mai 2004 par une assurance sans faute (type de couverture : assurance responsabilité civile).

Titulaire du contrat d’assurance:

Cliniques universitaires Saint-Luc

Avenue Hippocrate, 10

1200 Bruxelles

Émetteur du certificat d'assurance:

MS Amlin Insurance SE

Boulevard du Roi Albert II, 37

1030 Bruxelles

N° de police : LXX00259

1. Fin d’étude
   1. Pour un participant

Le participant a terminé l'étude s'il a accompli toutes les procédures de l'étude, y compris la dernière visite ou la dernière procédure prévue, comme décrit dans le présent protocole.

* 1. Pour l’étude

Globalement, la fin de l'étude est atteinte lorsque la dernière procédure de l'étude pour le dernier participant a eu lieu : dernier participant, dernière visite.

Dès que l'ensemble de l'étude est terminée (cf. la définition ci-dessus), l'investigateur-promoteur doit informer le comité d'éthique en temps utile, conformément aux exigences réglementaires (dans les 90 jours suivant la fin de l'étude, ou si l'étude a dû être interrompue prématurément, ce délai doit être réduit à 15 jours et les raisons doivent être clairement expliquées).

1. Résultats et publication

Le protocole doit préciser non seulement la diffusion des résultats dans les médias scientifiques, mais aussi auprès de la communauté et/ou des participants, et envisager la diffusion auprès des décideurs politiques, le cas échéant. La politique de publication doit être clairement discutée - par exemple, qui prendra l'initiative de la publication et qui sera remercié dans les publications, etc.

Cette étude est enregistrée sur Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/> ) et est accessible au public.

1. Archivage

Les documents essentiels de l’étude sont conservés pendant 20 ans après la fin de l’étude, conformément à la législation belge : AR 18 Mai 2006 art.24.

Les documents sources sont conservés pendant 30 ans, conformément à la législation belge : Art 35 loi belge du 22 Avril 2019.

Préciser qui réalise l’archivage, où sont archives les documents et quelles sont les conditions d’accès.

1. Rapport d’étude

Date limite de rédaction du rapport final, qui le rédigera et à qui il sera transmis.

1. Références de la littérature

Liste des références bibliographiques liées à cette étude clinique

1. Annexes

**CIOMS SAE FORM**

|  |  |
| --- | --- |
| **SERIOUS ADVERSE EVENT REPORT** | **SUSAR** (Suspect Unexpected Serious Adverse Reaction):  **⁯ YES ⁯NO** |
| PROTOCOL NAME: | |
| ETHICS COMMITTEE REFERENCE NUMBER: | EUDRACT / SITE N° / PATIENT N°  …. - …… - .. / … / …. |

**I. REACTION INFORMATION**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. PATIENT INITIALS | 1a. COUNTRY | 2. DATE OF BIRTH | | | 2a. AGE | 3. SEX | 4-6 REACTION ONSET | | | 9-12 CHECK ALL APPROPRIATE |
| (first, last) |  | Day | Month | Year | Years |  | Day | Month | Year | TO ADVERSE REACTION |
| 7 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data) | | | | | | | | | | PATIENT DIED  INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION  INVOLVED PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY  LIFE THREATENING  CONGENITAL ANOMALY  OTHER MEDICALLY IMPORTANT CONDITION |
| 8 MedDRA : SYSTEM ORGAN CLASS  LOWEST LEVEL TERM | | | | | | | | | |
| 14: OUTCOME: DAY/MONTH/YEAR: …. / …. / ….  RESOLVED: RESOLVED WITH SEQUELAEONGOING:  UNKNOWN: FATAL (+date of death): | | | | | | | | | |

**II. SUSPECT DRUG(S) / DEVICE(S) INFORMATION**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 15. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)/ DEVICE(S) | | 22. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG / REMOVING DEVICE?  YES NO NA |
| 16. CAUSALITY: CERTAIN: PROBABLE: POSSIBLE:  UNLIKELY: CONDITIONAL: UNASSESSABLE: | |
| 17. DAILY DOSE(S) | 18. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION | 23. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION?  YES NO NA |
| 19. INDICATION(S) FOR USE | |
| 20. THERAPY DATES (from/to) | 21. THERAPY DURATION | |

**III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY**

|  |
| --- |
| 24. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction) |
| 25. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnoses, allergies, pregnancy with last menstrual period, etc.) |

**IV. INVESTIGATOR INFORMATION**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 26a. NAME OF REPORTER | | 28-28a. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR |
| 26b. MFR CONTROL NO. | 26c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER |
| 26d. REPORT SOURCE STUDY LITERATURE HEALTH PROFESSIONAL REGULATORY AUTHORITY OTHER | SPONSOR USE: REPORT NO. |
| DATE OF THIS REPORT | 27a. REPORT TYPE INITIAL FOLLOW-UP | INVESTIGATOR / REPORTER SIGNATURE |

1. [Loi du 7 Mai 2004](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table_name=loi) relative aux expérimentations sur la personne humaine [↑](#footnote-ref-1)
2. [ICH GCP E6 (R2) Guide de bonnes pratiques cliniques](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf) [↑](#footnote-ref-2)