



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

UNITE METHODOLOGIE ET ETUDES POST-INSCRIPTION

Les études post-inscription pour les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes)

Modèle de protocole

Date de validation par le collège : novembre 2013

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Version non validée par le Collège

Les auteurs

Martin Blachier¹,

Le groupe Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-inscription (ISPEP) :

Françoise Roudot-Thoraval (Présidente)

Elisabeth Baumelou-Torck

Marie-Christine Bene

Alain Bernard

Evelyne Eschwege

Pascale Fabbro-Peray

François Lacoïn

Maryse Lapeyre-Mestre

Emmanuel Oger

Muriel Vray

Remerciements

Catherine Rumeau-Pichon^{1,2}, Laura Zanetti¹, Laure Lacoïn¹, Pascale Zagury¹, Sophie Stamenkovic¹, Corinne Collignon³, Hubert Galmiche³, Catherine Denis³ et Emmanuel Cohn⁴, Caroline Tranche⁴ et Anne D'Andon⁴ pour leur relecture.

Hélène de Turckheim¹ qui a effectué la mise en page de ce document.

¹ Unité méthodologie et études post-inscription, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

² Service évaluation économique et santé publique, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

³ Service évaluation des dispositifs médicaux, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

⁴ Service évaluation des médicaments, Direction de l'évaluation médico-économique et de santé publique, Haute Autorité de Santé (Paris)

Préambule

Ce document a pour objectif de présenter une structure de protocole listant les éléments correspondant aux attentes de la Haute Autorité de Santé lors de la soumission du protocole d'une étude post-inscription. Il est fourni à titre indicatif ; des protocoles ayant une autre structure correspondant à l'objectif du travail envisagé sont acceptés.

Il est rappelé que tout protocole d'étude post-inscription doit être fourni en 10 versions papiers reliées et 10 versions numériques. Ces éléments doivent être adressés au service d'évaluation du médicament/du dispositif (se référer à la notice de dépôt disponible sur le site de la HAS).

Sommaire

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Page de garde | 8 |
| 2. | Comité scientifique | 9 |
| 3. | Promoteur | 10 |
| 4. | Résumé du protocole, synopsis | 11 |
| 5. | Introduction et justification de l'étude | 12 |
| 5.1 | Contexte | 12 |
| 5.2 | Justification de l'étude | 12 |
| 6. | Objectifs | 13 |
| 6.1 | Objectif principal | 13 |
| 6.2 | Objectifs secondaires | 13 |
| 7. | Méthode | 14 |
| 7.1 | Schéma général de l'étude..... | 14 |
| 7.2 | Justification du schéma de l'étude et faisabilité | 14 |
| 7.3 | Population étudiée..... | 14 |
| 7.3.1 | Définition des populations | 14 |
| 7.3.2 | Professionnels de santé ou centres participants (le cas échéant) | 14 |
| 7.3.3 | Inclusion des patients | 15 |
| 7.3.3.1. | Critères d'inclusion | 15 |
| 7.3.3.2. | Critères de non-inclusion | 15 |
| 7.4 | Evaluation de l'exposition | 15 |
| 7.5 | Critère d'évaluation..... | 15 |
| 7.5.1 | Critère d'évaluation principal | 15 |
| 7.5.2 | Critères d'évaluation secondaires | 16 |
| 7.6 | Nombre de sujets nécessaire..... | 16 |
| 7.7 | Recueil des données | 16 |
| 7.7.1 | Mode de recueil de données | 16 |
| 7.7.2 | Données centres ou professionnels de santé | 16 |
| 7.7.3 | Données patients..... | 16 |
| 7.7.4 | Variables recueillies..... | 17 |
| 7.8 | Avantages et limites | 17 |
| 8. | Déroulement de l'étude | 18 |
| 8.1 | Modalités générales | 18 |
| 8.2 | Recrutement des professionnels de santé ou centres participants | 18 |
| 8.3 | Mise en place de l'étude..... | 18 |
| 8.4 | Recrutement des patients | 18 |
| 8.5 | Modalités de suivi des patients | 18 |
| 9. | Gestion et contrôle de la qualité des données | 19 |
| 9.1 | Saisie et contrôle des données recueillies..... | 19 |
| 9.2 | Monitoring central | 19 |
| 9.3 | Monitoring sur site / contrôle qualité sur site..... | 19 |

| | |
|--|-----------|
| 10. Analyses statistiques | 20 |
| 10.1 Information générale..... | 20 |
| 10.2 Description des professionnels de santé | 20 |
| 10.3 Patients..... | 20 |
| 10.3.1 Déroulement de l'étude | 20 |
| 10.3.2 Description des Patients..... | 20 |
| 10.4 Analyse des critères d'évaluation..... | 21 |
| 11. Aspects réglementaires..... | 22 |
| 12. Responsabilité des intervenants | 23 |
| 13. Calendrier prévisionnel | 24 |
| 14. Publication des résultats..... | 25 |
| 15. Bibliographie..... | 26 |
| 16. Annexes..... | 27 |

1. Page de garde

Sur la page de garde d'un protocole, il convient d'indiquer :

- le titre de l'étude ;
- le numéro de version du protocole ;
- la date de validation de la version présentée dans le document.

De plus, il est souhaitable que le promoteur et le gestionnaire d'étude soient identifiés ainsi que les personnes contacts au sein des ces deux structures (NOM, prénom, coordonnées).

2. Comité scientifique

Dans tous les cas, quel que soit l'objectif, le type de produit de santé étudié et le type d'étude envisagé, un Comité scientifique doit être constitué.

Ce Comité scientifique doit être indépendant : il convient d'en lister les membres, leurs spécialités ainsi que leurs coordonnées et leurs Déclarations Publiques d'Intérêt. Il convient aussi que les membres des Commissions d'évaluation de la HAS, passés ou présents, qui ont participé à l'évaluation ne fassent pas partie du Comité scientifique.

Ce Comité scientifique est pluridisciplinaire et qualifié, incluant des experts de la pathologie étudiée et au moins un épidémiologiste, pharmaco-épidémiologiste ou méthodologiste. Il est nécessaire parfois d'y associer un économiste de la santé (lorsque l'étude comporte un volet médico-économique ou d'impact sur l'organisation des soins), tout comme il convient, lorsque la qualité de vie sera un critère important à prendre en compte, de recourir à un expert qualifié dans ce domaine.

Le Comité scientifique engage sa responsabilité scientifique sur les choix et hypothèses retenus.

Le protocole doit être approuvé et signé par les membres du Comité scientifique.

S'il est prévu de mettre en place un comité d'adjudication des événements de l'étude, alors ses membres doivent être identifiés ; un comité d'adjudication est un comité d'experts cliniciens du domaine médical concerné dont le but est d'harmoniser et de standardiser l'évaluation des critères de jugement. Le Comité d'adjudication ne se substitue pas au Comité scientifique de l'étude et inversement.

3. Promoteur

Le promoteur devra être clairement identifié. Si le promoteur fait appel à un prestataire, celui-ci devra être identifié.

Les personnes responsables au sein de ces structures doivent être identifiées individuellement (nom, spécialité, fonction, coordonnées).

4. Résumé du protocole, synopsis

Le résumé consiste en une synthèse des principales informations du protocole. A côté de chaque item est indiqué le paragraphe auquel il fait référence. Les informations-clés de ces différents paragraphes devront figurer dans ce résumé.

| | |
|-------------------------|--|
| TITRE DE L'ETUDE | |
| COMITE SCIENTIFIQUE | Composition : NOM, prénom, spécialités et coordonnées |
| TYPE D'ETUDE | <u>Schéma général de l'étude*</u> : (7.1 Schéma général de l'étude, p 14) |
| METHODOLOGIE | <p><u>Objectif principal</u> : (6.1 Objectif principal, p 13)</p> <p><u>Objectif(s) secondaire(s)</u> : (6.2 Objectifs secondaires, p 13)</p> <p><u>Population</u> : (7.3.1 Définition des populations / 7.3.2 Professionnels de santé ou centres participants (le cas échéant), p 14)</p> <p><u>Critères d'éligibilité (inclusion, non-inclusion)</u> : (7.3.3.1 Critères d'inclusion / 7.3.3.2 Critères de non-inclusion, p 15)</p> <p><u>Evaluation de l'exposition</u> : (7.4 Evaluation de l'exposition, p 15)</p> <p><u>Critère(s) de jugement principal et secondaire(s)</u>: (7.5 Critère d'évaluation, p 15)</p> <p><u>Effectif nécessaire</u> : (7.6 Nombre de sujets nécessaire, p 16)</p> <p><u>Mode de recueil des données</u> : (7.7.1 Mode de recueil de données, p 16)</p> |
| CALENDRIER DE L'ETUDE | (13 Calendrier prévisionnel, p 24) Date de remise du rapport final : |
| PROMOTEUR | |
| GESTIONNAIRE DE L'ETUDE | |

5. Introduction et justification de l'étude

5.1 Contexte

Il s'agit de décrire le contexte de la maladie ou du handicap étudié(e). L'épidémiologie de la maladie en France mérite d'être rappelée en s'appuyant sur des références bibliographiques. Il convient également d'expliquer la place de la technologie de santé dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de prévention de la maladie en mettant en exergue l'apport de cette nouvelle technologie dans la prise en charge actuelle.

Pour cela, un rappel des études disponibles sur la technologie étudiée et sur ses alternatives ainsi qu'un rappel des conférences de consensus ou des dernières recommandations sont souhaités. Cette littérature peut comprendre des études cliniques, des données épidémiologiques.

5.2 Justification de l'étude

Il convient, notamment, de rappeler l'intitulé précis de la demande de données complémentaires émises par les autorités (HAS, CEPS, DGS) ainsi que les échéances fixées.

Dans le cas où l'étude répond à la demande des autorités d'enregistrement (ANSM, EMA), il convient de présenter le libellé de leur demande et de fournir un argumentaire justifiant le recours à cette étude pour répondre point par point à la demande d'étude post-inscription.

Il convient également de préciser si l'étude proposée permettra d'apporter une réponse à l'ensemble de la demande et si non, à quelle partie de la demande s'adresse cette étude. En cas de réponse partielle, il convient de préciser les autres sources d'informations envisagées pour répondre aux données non renseignées.

6. Objectifs

6.1 Objectif principal

Il convient d'exposer l'objectif principal de façon claire et sans ambiguïté.

6.2 Objectifs secondaires

Il s'agit de lister l(es) objectif(s) secondaire(s) de cette étude dans les termes les plus précis possibles. Il est attendu une hiérarchisation de ces objectifs en fonction de leur degré d'importance.

7. Méthode

7.1 Schéma général de l'étude

Il doit tout d'abord être précisé le type d'étude réalisée : essai clinique (explicatif ou pragmatique), études observationnelles (cohorte, cas-témoins, cas-témoins niché dans une cohorte...), modélisation, ...

- avec ou sans suivi : transversale vs longitudinale et si longitudinale : rétrospective vs prospective
- comparative vs non comparative
- mono vs multicentrique
- international vs national
- étude sur base de données vs étude ad-hoc
- etc...

7.2 Justification du schéma de l'étude et faisabilité

Les auteurs du protocole doivent argumenter le choix du schéma de l'étude. Les arguments peuvent être méthodologiques ou relever de la faisabilité. Le schéma d'étude choisi et les alternatives possibles doivent toujours être discutés.

Doivent aussi être précisées et justifiées la durée de suivi prévue, la fréquence des visites, la durée de la période d'inclusion ou la période de recueil des données considérée. Si l'étude est comparative, le comparateur doit être précisé et son choix argumenté.

Lorsqu'un tirage au sort du traitement est prévu, celui-ci doit être décrit.

Lors de la discussion de la faisabilité de l'étude, certains points doivent être notamment abordés :

- La taille de l'échantillon ;
- L'évaluation de l'exposition ;
- La durée du suivi ;
- Le recrutement des centres et/ou des professionnels de santé ainsi que celui des patients.

7.3 Population étudiée

7.3.1 Définition des populations

La population à laquelle s'intéresse la demande d'étude doit être identifiée précisément afin de pouvoir extrapoler à celle-ci les résultats issus de la population étudiée.

La population source est la population dans laquelle sont recrutés les patients (base de données, échantillon de médecins...).

La population étudiée doit être décrite de manière très précise (c.f.7.3.3).

Le protocole doit justifier/argumenter le choix de ces populations au regard des objectifs fixés.

7.3.2 Professionnels de santé ou centres participants (le cas échéant)

Lorsqu'il est prévu de sélectionner des professionnels de santé, des centres hospitaliers, ou des pharmacies, la base de sondage dans laquelle ils sont tirés au sort doit être indiquée. L'exhaustivité et la représentativité de la base de sondage doit être décrite et discutée.

Le plan d'échantillonnage doit permettre d'assurer la représentativité de ces professionnels de santé ou de ces centres. Ce plan doit être détaillé précisément et argumenté.

Le nombre de centres ou de professionnels de santé qu'il est prévu de solliciter et le taux attendu de participation doivent être explicités.

Dans le cas de populations très restreintes, l'exhaustivité doit être discutée. En cas de recrutement visant l'exhaustivité des patients, la base de recrutement doit être décrite et discutée.

7.3.3 Inclusion des patients

7.3.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion doivent être précis et ne laisser aucun doute quant à la population étudiée. Si un critère correspond à un diagnostic, celui-ci doit être précis et les sous-critères diagnostiques explicités et justifiés.

De plus, le choix d'inclure des patients utilisant déjà la technologie (prévalents) ou/et débutant l'utilisation de cette technologie (incidentes) dépend de l'objectif de l'étude. La ou les option(s) retenue(s) doivent être argumentées.

7.3.3.2. Critères de non-inclusion

Il convient de limiter le nombre de critères de non-inclusion pour permettre une meilleure extrapolation des résultats de l'étude.

NB : Dans une étude en conditions réelles d'utilisation, il est souhaitable que les critères d'éligibilité soient le moins restrictifs possibles. Au mieux, tout patient susceptible d'utiliser la technologie étudiée doit être éligible quelle que soit la raison pour laquelle la technologie est utilisée; en particulier il est préférable que les critères liés aux indications remboursables ne figurent pas dans les critères d'éligibilité.

7.4 Evaluation de l'exposition

L'exposition à une technologie de santé ainsi que sa mesure doivent être clairement définies. L'éventuelle prise en compte de la durée d'exposition doit être systématiquement discutée.

Le cas échéant, il doit être précisé si une évaluation de la relation dose-effet ou durée de traitement-effet est prévue.

7.5 Critère d'évaluation

7.5.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal doit être défini de façon claire et opérationnelle. Il ne doit pas être l'énoncé simple d'un diagnostic mais les critères diagnostiques doivent être précisés et justifiés. S'il s'agit d'un critère composite, les données composant ce critère et la ou les sources de ces données doivent être clairement détaillées.

Le choix du critère d'évaluation principal devra faire l'objet d'un argumentaire étayé.

La dimension temporelle doit être intégrée dans la définition de ce critère : délai de l'évaluation, évaluations répétées, intervalles acceptables entre les évaluations.

Un comité d'adjudication indépendant peut être mis en place afin de valider les événements selon des critères définis a priori dans le protocole

Si une échelle de mesure est utilisée, sa version en français doit être validée (méthode et références bibliographiques). Si le critère principal concerne la variation observée ou l'atteinte d'un

seuil sur cette échelle de mesure, la variation et/ou le seuil jugés cliniquement pertinents sur cette échelle doivent être définis et argumentés.

Dans le cas des études comparatives, la comparabilité de la méthode d'évaluation du critère principal dans les différents groupes doit être discutée.

Si l'utilisation d'une base de données existante est prévue, il convient de préciser à partir de quelles variables le critère de jugement est construit et d'argumenter ce choix.

7.5.2 Critères d'évaluation secondaires

Il convient de respecter la hiérarchie retenue pour la description des objectifs secondaires.

NB : Il est préférable de citer tous les critères qui seront analysés par la suite. Ceux qui ne sont pas préalablement mentionnés dans le protocole ne pourront être analysés qu'à visée purement exploratoire.

7.6 Nombre de sujets nécessaire

Un calcul du nombre de sujets nécessaire doit être détaillé dans cette partie. Il est calculé à partir des hypothèses émises sur le critère de jugement principal. Ces hypothèses doivent être argumentées. Les valeurs choisies pour les différents paramètres du calcul sont indiquées ici : précision de l'estimation désirée ou différence minimale observable, puissance, risque alpha selon le schéma de l'étude.

Eventuellement, le nombre retenu pourra être appliqué aux critères secondaires pour en estimer la précision, a priori.

7.7 Recueil des données

7.7.1 Mode de recueil de données

Il convient de préciser par qui, comment et quand sont recueillies les données. L'outil de recueil utilisé doit être décrit et annexé : eCRF, CRF papier,

Si l'utilisation d'une base de données existante est prévue, le mode de recueil et la période de collecte des données doivent être rappelés. Il convient aussi de détailler l'ensemble des données collectées permettant de répondre aux objectifs de l'étude.

7.7.2 Données relatives aux centres ou professionnels de santé

L'ensemble des données qui seront recueillies concernant les centres ou les professionnels de santé doivent être précisées.

Des informations concernant tous les centres et/ou professionnels de santé contactés pour participer à l'étude doivent être enregistrées, de façon à pouvoir s'assurer de la représentativité des centres et/ou professionnels de santé participants en les comparant aux centres et/ou professionnels de santé contactés non participants et aux données nationales disponibles.

Les motifs de non-participation doivent être recueillis.

7.7.3 Données patients

Dans le cas où l'étude porte sur un échantillon de sujets, il est important de mettre en place un registre des patients éligibles (inclus et non inclus) et de documenter les caractéristiques des patients inclus et non inclus afin de pouvoir s'assurer de la représentativité de la population d'étude.

Le protocole devra décrire ici les informations recueillies permettant de justifier l'inclusion ou non d'un patient dans l'étude.

Les motifs de non inclusion doivent être recueillis à des fins de comparaison.

7.7.4 Variables recueillies

Les données médicales recueillies lors de l'inclusion des patients et à chaque visite sont à détailler dans ce paragraphe.

Pour chaque visite, il doit être précisé, quelle source de données et quel mode de recueil est utilisé (questionnaires remplis par les professionnels de santé, par les patients...).

La présence d'une fiche de sortie prématurée et/ou d'une fiche d'évènement/effet indésirable doit être précisée.

S'il est prévu que les patients répondent à des questionnaires ou soient contactés directement, il convient de préciser en deux parties distinctes : les données recueillies par les professionnels de santé et celles recueillies auprès des patients.

Dans le cas d'une enquête rétrospective, il convient d'argumenter la plausibilité de récupérer les données prévues de manière rétrospective.

Il est apprécié que les données recueillies à chaque visite soient présentées sous forme d'un tableau récapitulatif.

7.8 Avantages et limites

Les avantages et limites de la méthodologie sont discutés avec objectivité dans ce paragraphe. Les moyens à mettre en place pour pallier ces limites sont détaillés dans le guide méthodologique « les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) » HAS, novembre 2011.

Les principaux biais doivent être évoqués : biais de sélection, biais d'information ainsi que les biais de confusion.

8. Déroulement de l'étude

8.1 Modalités générales

La répartition des responsabilités de l'étude doit être détaillée : responsabilité du Comité scientifique, du promoteur, du gestionnaire d'étude. Les étapes de validation des documents par le Comité scientifique sont décrites.

8.2 Recrutement des professionnels de santé ou centres participants

La procédure de recrutement des professionnels de santé et toutes ses étapes doivent être détaillées. Les stratégies qui seront mises en place dans les cas où les objectifs de recrutement ne sont pas atteints doivent être décrites.

Dans le cas de l'utilisation d'une base de données, les modalités de sélection des professionnels de santé collectant des données de routine doivent être précisées.

8.3 Mise en place de l'étude

Les étapes suivantes de la mise en place de l'étude sont détaillées ici : envoi des documents aux professionnels de santé, mise en place de l'étude sur site, formation des professionnels de santé aux outils de l'étude, etc...

8.4 Recrutement des patients

Il doit notamment être précisé si les inclusions sont consécutives ou si un algorithme d'inclusion est préalablement choisi. Il convient aussi d'indiquer le nombre maximal d'inclusions par médecin ou par centre.

S'il est prévu une randomisation (essai pragmatique), la procédure de randomisation du traitement doit être détaillée.

S'il est prévu un appariement des patients à l'inclusion (études cas-témoins ou études de cohortes comparatives), la procédure d'appariement devra être détaillée.

8.5 Modalités de suivi des patients

Dans cette rubrique, il convient de détailler les visites prévues lors du suivi. Si les patients sont contactés directement par le centre coordinateur, les modalités de recueil de l'information doivent être décrites. Il convient aussi de détailler les mesures mises en œuvre permettant de minimiser les perdus de vue.

9. Gestion et contrôle de la qualité des données

9.1 Saisie et contrôle des données recueillies

Les principales précisions qu'il convient d'apporter à propos de la gestion des données recueillies sont :

- Saisie des données : Qui effectue la saisie ? Y a-t-il une double-saisie ? ...
- Contrôle de cohérence de la base de données : comment ont été définis ces contrôles ? qui fait ces contrôles et par quels moyens ?
- Codage médical des données si approprié : classification(s) utilisée(s) (CIM10, MedDRA, ...), qui effectue le codage et comment ?

9.2 Monitoring central

Concernant le monitoring central, les points suivants doivent être précisés :

- Relances prévues aux professionnels de santé : situations envisagées, fréquence des relances, moyens utilisés ;
- Procédure mise en place en cas de patients perdus de vue (contacts des patients par le biais d'un call-center, par le biais des professionnels de santé, recherche du statut vital auprès des mairies de naissance...).

9.3 Monitoring sur site / contrôle qualité sur site

Dans le cadre du contrôle qualité/monitoring sur site, les points suivants doivent être précisés :

- Qui est chargé de ce contrôle qualité/monitoring sur site ;
- Quand le contrôle/monitoring a-t-il lieu ;
- Sur quels points porte ce contrôle/monitoring (vérification de l'exhaustivité du registre des patients éligibles, quelles données du cahier d'observation sont contrôlées, ...).

Dans le cadre d'un contrôle-qualité :

- Combien de sites sont sélectionnés et comment sont ils sélectionnés ;
- Sur combien de dossiers porte le contrôle-qualité ;
- Quel seuil de qualité est défini ;
- Comment est calculé le taux de conformité ;
- Quelles sont les mesures prises en cas de qualité insuffisante.

10. Analyses statistiques

10.1 Information générale

La présentation des variables en fonction de leur nature (catégorielles, continues, ordinales...), le seuil de significativité choisi, le caractère bilatéral ou unilatéral des analyses doivent être précisés ici.

Le logiciel d'analyse statistique utilisé et sa version doivent être indiqués.

10.2 Description des professionnels de santé

Il convient de préciser comment seront décrits dans le rapport final à partir des informations recueillies au 7.7.2, les caractéristiques des professionnels de santé impliqués dans l'étude : le nombre de professionnels de santé contactés, le nombre et le taux de professionnels de santé ayant accepté de participer, le nombre et le taux de professionnels de santé actifs (ayant recruté au moins un patient), la répartition des motifs de non-participation.

Les professionnels de santé ayant accepté de participer, actifs et non actifs devront être comparés entre eux. Ils devront aussi être comparés aux professionnels de santé non participants ainsi qu'aux données nationales disponibles afin de s'assurer de la représentativité de l'échantillon participant à l'étude.

10.3 Patients

10.3.1 Déroulement de l'étude

Il convient de préciser comment sera décrit le déroulement de l'étude dans le rapport final. Les points suivants devront être notamment présents :

- Nombre de patients ayant réalisé chaque visite ;
- Délai entre les visites, durée de suivi totale des patients dans l'étude ;
- Patients sortis prématurément (décès, causes de décès, perdus de vue, raisons de perte de vue...) ;
- Nombre de patients ayant arrêté leur traitement.

La réalisation d'un flow-chart doit être prévue.

10.3.2 Description des Patients

A partir des informations recueillies au **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, il convient de préciser comment seront décrites les caractéristiques des patients. Si l'étude est une étude comparative, les caractéristiques des patients doivent aussi être décrites selon les différents groupes.

Si d'autres études ont été menées à partir de populations similaires, il convient de prévoir la comparaison des patients de cette étude à ceux des études antérieures.

Les patients perdus de vue devront être comparés (caractéristiques à l'inclusion) à ceux qui auront eu un suivi complet. Le nombre de patients perdus de vue à chaque visite devra être précisé.

10.4 Analyse des critères d'évaluation

Pour chaque critère d'évaluation sera décrit :

- La population sur laquelle sera faite l'analyse ;
- La construction du critère d'évaluation (variables, seuil, score composite...) ;
- Le type d'analyse effectué ;
- La gestion des données manquantes, analyses de sensibilité.

11. Aspects réglementaires

Le promoteur doit s'assurer du respect de l'ensemble des aspects réglementaires relatif à la qualification de l'étude au regard de la législation en vigueur. Les aspects réglementaires suivants devront être décrits :

- Avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et autorisation de la Commission Nationale informatique et libertés (CNIL) ;
- Avis ou autorisation d'un comité de protection des personnes (le cas échéant) ;
- Avis de l'Agence nationale du médicament (le cas échéant) ;
- Avis du Conseil National de l'ordre des Médecins ou Conseil National de l'ordre des Pharmaciens sur les conventions passées entre les professionnels de santé et les entreprises ;
- Déclarations de pharmacovigilance, matériovigilance,

12. Responsabilité des intervenants

Il doit être précisé ce qui est de la responsabilité du promoteur, du Comité scientifique et du gestionnaire de l'étude.

Si l'étude est réalisée à la demande d'une ou de plusieurs autorités, cela doit être signalé.

13. Calendrier prévisionnel

Un calendrier précis et réaliste doit être fourni détaillant les différentes phases de l'étude jusqu'à la remise du rapport final de résultats aux autorités.

Les dates prévisionnelles de début et fin d'inclusion, de gel de base, et de remis du rapport final aux autorités de santé doivent impérativement être précisées.

14. Publication des résultats

Les modalités prévues de publication des résultats doivent être précisées.

15. Bibliographie

L'ensemble des références utilisées pour argumenter les différents points doivent figurer dans cette partie.

16. Annexes

Doivent figurer dans les annexes :

- Note d'information du patient et/ou consentement ;
- Questionnaires des professionnels de santé et/ou des patients ;
- Fiche d'évènement indésirable ;
- Fiche de sortie prématurée d'étude (si existante).



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr