



LETTRE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE CLINIQUE

DIPLOID

Effet de l'inhibition de la glycoprotéine P sur la pharmacocinétique de deux formes galénique de tacrolimus

Catégorie de la recherche : Recherche impliquant la personne humaine sur des médicaments	
Réf. CHU de Rennes : 35RC19_8877_DIPLOID	N° EUDRACT : 2020-001655-41
Promoteur : CHU de Rennes Contact : Direction de la Recherche et de l'Innovation CHU de Rennes – Hôpital de Pontchaillou 2 rue Henri le Guilloux 35 033 Rennes Cedex 9 Tél. : 02.99.28.25.55 Délégué à la Protection des Données : dpo@chu-rennes.fr	Investigateur Principal : Pr. Bruno LAVIOLLE Centre d'Investigation Clinique (INSERM 1414), Unité de Pharmacologie Clinique CHU de Rennes – Hôpital de Pontchaillou 2 rue Henri le Guilloux 35033 Rennes cedex 9 Tél. : 02.99.28.96.68

Madame, Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à l'étude clinique intitulée « DIPLOID ». Le CHU de RENNES est le promoteur de cette étude, il en est responsable et en assure l'organisation.

Avant de décider de participer à cette étude, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Cette lettre d'information est destinée à vous aider à prendre une décision concernant votre participation à l'essai qui vous est proposé. Prenez le temps de lire attentivement les informations suivantes, et d'en discuter avec vos proches. Si toutefois certains points manquent de clarté après la lecture de cette lettre d'information et l'information orale qui vous a été donnée sur le protocole, ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin investigateur. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez participer ou non à l'étude.

Si vous décidez de participer à cette recherche, vous devrez signer un formulaire de consentement. Cette signature confirmera que vous êtes d'accord pour participer à cette étude.

1- OBJECTIF DE L'ETUDE

Le tacrolimus est un médicament anti-rejet utilisé dans la prévention du rejet de greffe. Il existe sous différentes formes pharmaceutiques (forme à libération immédiate et formes à libération prolongée). Le tacrolimus qui pénètre dans les cellules de votre tube digestif en est partiellement relargué sous l'action d'une protéine qui s'oppose à l'absorption des médicaments (la P-gp) présente à la surface du tube digestif et limitant donc son absorption. Cette protéine peut avoir une expression différente selon la zone du tube digestif. Or les deux formes pharmaceutiques sont absorbées dans des zones différentes du tube digestif. L'objectif de cette étude est d'observer si l'inhibition de cette protéine a le même effet sur l'évolution des concentrations sanguines en tacrolimus lors d'une administration de deux formes différentes de tacrolimus à libération prolongée (Advagraf® versus Envarsus®)

Nous vous proposons donc de participer à une étude en tant que volontaire sain.

Cette étude comprend 4 périodes durant lesquelles vous recevrez successivement dans un ordre tiré au sort : le tacrolimus Advagraf®, le tacrolimus Envarsus®, le tacrolimus Envarsus® avec un inhibiteur de la P-gp (le vérapamil), le tacrolimus Advagraf® avec un inhibiteur de la P-gp (le vérapamil). Des prélèvements seront effectués à intervalles réguliers pour évaluer l'exposition en tacrolimus de chaque volontaire.

La durée de participation de chaque volontaire sera de 2,5 à 6,5 mois.

Si vous êtes en âge de procréer, une contraception efficace devra être mise en place pendant toute la durée de l'étude et pendant 10 jours après la dernière administration du traitement à l'étude.

2- DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude se déroulera au sein de l'Unité d'Investigation Clinique du CHU de Rennes.

Cette étude prévoit une visite de sélection et 4 périodes de traitement.

Visite de sélection :

Vous devrez vous rendre à jeun à cette visite.

Lors de cette visite, il vous sera demandé de signer le consentement ci-après et il sera réalisé :

- un examen clinique (interrogatoire et examen physique avec mesure de la taille et du poids) ;
- une prise de sang (18 mL) ;
- un test de grossesse sanguin si vous êtes une femme ;
- un bilan cardiaque (électrocardiogramme).

Ces résultats devront être normaux.

Les prélèvements effectués dans le cadre du bilan biologique seront envoyés à la réception centralisée des prélèvements du CHU Pontchaillou et traités selon les procédures habituelles des laboratoires.

Si vous êtes retenu pour participer à l'étude à l'issue de cette visite de sélection, la première période de traitement aura lieu dans les 15 jours.

Périodes de traitement :

Lors de chacune des 4 périodes de traitement vous serez hospitalisé à jeun à l'Unité d'Investigation Clinique à partir de 7h30 ou 8h en fonction de la période de traitement. Vous serez installé dans une chambre. Nous vous poserons un cathéter dans une veine de l'avant-bras pour permettre les prises de sang d'un volume de 6 ml chacune.

Pour les périodes nécessitant la prise d'un comprimé de vérapamil celle-ci sera réalisée à 8h00. La prise de votre traitement expérimental aura lieu à 9h00, le premier prélèvement à 8h55 puis 8 autres suivront jusqu'à 19h. Vous recevrez un petit déjeuner standardisé à 10h15, puis un déjeuner du CHU à 13h et vous quitterez l'UIC après 19h.

Vous vous représenterez à l'Unité d'Investigation Clinique à partir de 8h30 le lendemain pour un dernier prélèvement à 9h00.

Chacune des périodes sera espacée d'au minimum 14 jours.

Un test de grossesse urinaire sera réalisé à chaque début de période pour les femmes. Ce test devra être négatif.

A chaque début de période, il sera également vérifié que vous n'avez pas présenté d'infection dans les deux semaines précédant la période. Une infection dans les deux semaines précédant une période imposera son report jusqu'à 2 semaines après la fin de l'épisode infectieux.

En plus des analyses biologiques effectuées dans le cadre du protocole, une analyse génétique visant à déterminer vos caractéristiques pour des enzymes de votre métabolisme ainsi que des protéines de transport sera effectuée. Un tube de sang supplémentaire de 6 ml sera prélevé à cette fin lors de la première période.

Les prélèvements sanguins réalisés dans le cadre des dosages de pharmacocinétique et de pharmacogénétique seront directement pris en charge par les laboratoires de pharmacologie et de génétique du CHU de Rennes. Les échantillons seront conservés pendant 5 ans maximum après la fin de la période de suivi de l'étude puis détruits.

A l'issue de chaque période de traitement, la sortie sera autorisée après avis médical. Il n'existe aucune contre-indication à ce que vous utilisiez votre véhicule personnel ou les transports en commun.

Si, au cours de l'étude, une particularité sur votre état de santé est décelée, vous serez alors dirigé vers un médecin du CHU de Rennes ou vers votre médecin traitant, à qui nous transmettrons nos observations. Vous bénéficierez d'un conseil médical adapté.

Enfin, au fur et à mesure des visites, vos données démographiques, cliniques et biologiques ainsi que les événements indésirables éventuels seront recueillies dans votre dossier médical pour les besoins de l'étude.

Appel téléphonique de fin d'essai :

Un appel téléphonique de fin d'essai sera réalisé 2 semaines (+/- 5 jours) après la dernière administration afin de vérifier l'absence de tout événement indésirable.

A l'issue de l'étude, et à votre demande, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche par votre médecin investigateur.

Conservation des prélèvements et réutilisation pour des recherches ultérieures

Suite aux dosages de pharmacocinétique, vos échantillons de sang seront conditionnés et stockés aux laboratoires de pharmacologie du CHU de Rennes pour des analyses ultérieures de concentration en métabolites et en biomarqueurs. Ils pourront faire l'objet de cession à d'autres chercheurs en France ou à l'étranger. Les échantillons seront conservés pendant 5 ans maximum après la fin de la période de suivi de l'étude puis détruits.

Suite aux dosages de pharmacogénétique, vos échantillons de sang seront conditionnés et stockés aux laboratoires de génétique du CHU de Rennes pour des études ultérieures de polymorphismes génétiques. Ils pourront faire l'objet de cession à d'autres chercheurs en France ou à l'étranger. Les

échantillons seront conservés pendant 5 ans maximum après la fin de la période de suivi de l'étude puis détruits.

A l'issue des 5 ans après le dernier contact du dernier patient inclus, les échantillons seront détruits.

3- RISQUES POTENTIELS DE L'ETUDE

Les effets indésirables, très peu probables, qui peuvent survenir avec le tacrolimus sont une néphrotoxicité, un risque d'infections, des troubles neurologiques, une hyperglycémie. Aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté dans des études d'administration en dose unique chez le volontaire sain. Par ailleurs, des doses largement supérieures de tacrolimus ont déjà été utilisées chez le volontaire sain sans avoir induit d'effet indésirable.

Les effets indésirables les plus fréquents, très peu probables, qui peuvent survenir avec le vérapamil sont l'apparition de sensations vertigineuses, céphalées, bouffées, hypotension, constipation, nausée, œdèmes périphériques et troubles du rythme cardiaque. Toutefois, ces effets indésirables sont essentiellement rapportés lors d'administrations répétées du médicament ce qui ne sera pas le cas dans l'étude.

4- BENEFICES POTENTIELS DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude destinée à améliorer la connaissance des médicaments, pour laquelle aucun bénéfice direct n'est attendu pour les sujets participants.

5- INDEMNISATION DES PARTICIPANTS

Pour la participation à cette étude, vous serez indemnisé(e) à hauteur de 150€ par période, soit 600€ par sujet.

Si jamais vous êtes exclu(e) de l'étude après la visite de sélection, vous recevrez une indemnisation de 20€.

De plus, un dédommagement pour la prise en charge de vos frais de déplacements engendrés par la recherche est prévu. Le remboursement de ces transports sera effectué sur présentation des justificatifs de frais originaux (billets de trains, tickets de métro, ...) ou selon un barème d'indemnités kilométriques.

Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne humaine prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de ces données au terme du délai prévu par le Code de la santé publique. ».

En revanche, vous ne pourrez pas participer à cet essai si vous avez déjà atteint le plafond d'indemnisation de 4500€, et ce conformément à l'arrêté du 25 avril 2006.

6- EXISTENCE D'UNE PERIODE D'EXCLUSION

Le fait d'accepter de participer à cette étude entraîne l'interdiction de participer à un autre essai jusqu'à 2 mois après la fin de votre participation.

7- PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et n'engendre aucun surcoût à votre charge.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment, sans encourir aucun préjudice de ce fait.

Dans ce cas, vous devez informer le médecin investigateur de votre décision.

Dans le cas où vous retirez votre consentement, nous effectuerons un traitement informatique de vos données personnelles déjà recueillies sauf opposition écrite de votre part. En revanche, nous considérerons que votre refus s'applique sur la réutilisation ultérieure ou le partage des données.

Si vous l'autorisez, votre médecin traitant sera informé de votre participation à cette étude.

Votre médecin traitant sera informé, avec votre accord, en cas de mise en évidence d'anomalies clinique ou biologique.

Durant l'étude, vous serez averti(e) par votre médecin investigateur des faits nouveaux pouvant affecter votre volonté de participer à l'étude.

Les Autorités de Santé, votre médecin investigateur ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en serez averti(e) et les raisons vous seraient expliquées et vous recevrez les indemnités correspondant aux visites réalisées.

8- CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES PERSONNELLES

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHU de Rennes et votre médecin investigateur vous proposent de participer, et dont la finalité répond à des critères d'intérêt public, vos données personnelles seront transmises, traitées et analysées au regard des objectifs qui vous ont été présentés.

Ces données pourront également être transmises aux autorités de santé françaises.

A cette fin, les données médicales recueillies, seront transmises au Promoteur de la recherche ou à ses partenaires (personnes ou sociétés agissant pour son compte), en France.

Ces données pourront également être transmises aux autorités de santé françaises.

Pour valoriser le travail de recherche, une publication des résultats de l'étude est prévue dans un journal médical ou scientifique. Dans ce cadre, il est possible que des rapporteurs, experts ou membres du conseil éditorial du journal demandent à accéder aux données pseudonymisées collectées afin de relire et évaluer la valeur des conclusions de l'article scientifique ou médical avant sa publication.

Dans tous les cas, par souci de confidentialité, ces données seront codées (ou pseudonymisées) c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales.

L'article lui-même présentera des résultats globaux et leur interprétation médicale et scientifique, sans mention de données individuelles. Il ne sera donc pas possible de vous identifier à partir des résultats publiés.

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence MR-001 » établi par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL). Le CHU de Rennes, en tant que promoteur de l'étude, a signé

un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » qui garantit que le traitement des données personnelles suit bien les exigences de la CNIL.

Le personnel impliqué dans l'étude est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée) et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition au traitement des données, de portabilité, de rectification, d'effacement et de limitation de vos données personnelles.

Toutefois, si l'effacement de vos données est susceptible de rendre impossible ou de compromettre la réalisation des objectifs de la recherche, les données collectées antérieurement à votre opposition seront conservées, conformément au Règlement Général de Protection des Données (art. 17.3 c et 17.3 d) de l'Union Européenne n°2016/679.

Le CHU de RENNES est le responsable de traitement au sens du Règlement Européen 2016/679, puisqu'il détermine les finalités et les moyens du traitement des données dans le cadre de cette étude. L'article 9 de ce règlement lui permet de traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Les données vous concernant seront conservées pendant une durée de 25 ans à compter de la fin de l'étude.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité ou du Délégué à la Protection des Données du CHU de Rennes (dpo@chu-rennes.fr).

Pour toute réclamation relative au traitement de vos données de santé, vous pouvez saisir la CNIL.

(<https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>).

Réutilisation des données personnelles à des fins de recherches ultérieures

Dans le respect de la réglementation en vigueur et dans un esprit de partage du bien commun que représentent les données d'une recherche, une mise à disposition de vos données personnelles pseudonymisées est envisagée selon une base légale de mission d'intérêt public, dans une finalité de recherche, en France, en Europe ou en dehors de l'Union Européenne. L'accès à la réutilisation des données sera contrôlé par un comité du CHU de Rennes qui s'assurera de la pertinence scientifique et du bienfondé de chaque demande. Si vous en acceptez le principe, le transfert sécurisé de vos données sera réalisé conformément aux recommandations de la CNIL.

L'exercice de vos droits s'applique à la présente recherche. En cas de retrait de votre consentement à l'étude DIPLOID, les données vous concernant pourront être effacées avant leur réutilisation. Si toutefois elles avaient déjà été partagées, elles ne pourraient plus être détruites ou rappelées.

Chaque recherche autorisée fera l'objet d'une information collective sur le site internet du CHU de Rennes (<https://www.chu-rennes.fr>).

9- ASPECTS LEGAUX

Un contrat d'**assurance** N° 0100661314039 200014 a été souscrit par le CHU de Rennes, auprès de la compagnie d'assurance HDI Global SE, pour couvrir les risques liés à cette recherche. Cette assurance couvre non seulement la responsabilité du CHU de Rennes en tant que promoteur d'une recherche interventionnelle impliquant la personne humaine mais également celle de tout autre intervenant, en accord avec l'article L 1121-10 du Code de la Santé Publique.

Conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique, le **Comité de Protection des Personnes** OUEST II d'Angers a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 09/10/2020.

Conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique, **l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé** a étudié ce projet de recherche et a émis une autorisation à sa réalisation le 25/08/2020.

Si vous acceptez de participer à cette étude, merci de compléter et de signer le formulaire de consentement. Vous conserverez cette lettre d'information.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE CLINIQUE

DIPLOID

Effet de l'inhibition de la glycoprotéine P sur la pharmacocinétique de deux formes galénique de tacrolimus

Catégorie de la recherche : Recherche impliquant la personne humaine sur des médicaments

Réf. CHU de Rennes : 35RC19_8877_DIPLOID

N° EUDRACT : 2020-001655-41

Promoteur : CHU de Rennes

Contact : Direction de la Recherche et de l'Innovation

CHU de Rennes – Hôpital de Pontchaillou

2 rue Henri le Guilloux

35 033 Rennes Cedex 9

Tél. : 02.99.28.25.55

Délégué à la Protection des Données :

dpo@chu-rennes.fr

Investigateur Principal :

Pr. Bruno LAVIOLLE

Centre d'Investigation Clinique (INSERM 1414), Unité de Pharmacologie Clinique

CHU de Rennes – Hôpital de Pontchaillou

2 rue Henri le Guilloux

35033 Rennes cedex 9

Tél. : 02.99.28.96.68

J'ai lu et compris la lettre d'information qui m'a été remise et que je conserve. Une information orale m'a été donnée et le médecin investigateur a répondu à toutes mes questions concernant l'étude.

Si nécessaire, je pourrai à tout moment, demander des informations complémentaires au Professeur Bruno LAVIOLLE (Tél : 02.99.28.96.68).

J'ai été informé(e) de mon droit à refuser de participer à l'étude sans encourir aucun préjudice.

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude et j'accepte librement et volontairement de participer. Cela n'engendrera aucun surcoût à ma charge.

Je peux à tout moment décider de quitter l'étude sans motiver ma décision.

J'ai compris que les données collectées à l'occasion de la recherche seront protégées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes suivantes, soumises au secret professionnel : l'équipe du médecin investigateur, les personnes mandatées par le promoteur ou les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par la Loi Informatique et Libertés et par le Règlement Européen 2016/679. J'ai été informé(e) de mon droit d'accès, d'opposition au traitement des données, de portabilité, de rectification, d'effacement et de limitation des données me concernant auprès du médecin investigateur.

Je certifie être affilié(e) au régime de la Sécurité Sociale, être majeur(e) et ne bénéficier d'aucun régime de protection légale (sauvegarde de justice, tutelle, curatelle).

Je suis informé(e) de la possibilité qu'une partie des prélèvements effectués à l'occasion de ce protocole de recherche soit conservée pour une utilisation ultérieure à des fins de recherche, y compris dans le domaine de la génétique, sur l'évaluation de concentration en métabolites et en biomarqueurs ou sur des études de polymorphismes génétiques ou faire l'objet de cession à d'autres chercheurs en France ou à l'étranger. J'ai compris que les échantillons seraient conservés pendant 5 ans maximum après la fin de la période de suivi de l'étude puis détruits. J'ai également été informé(e) de mon droit à m'opposer à cette conservation pour toute utilisation ultérieure.

Je suis informé(e) de la possibilité que mes données personnelles recueillies à l'occasion de ce protocole de recherche soient utilisées à des fins de recherches ultérieures. J'ai compris que chaque nouvelle recherche fera l'objet d'une information collective sur le site internet du CHU de Rennes ([https:// www.chu-rennes.fr](https://www.chu-rennes.fr)).

J'ai également été informé(e) de mon droit à m'opposer à cette conservation pour toute utilisation ultérieure.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin investigateur qui contactera le promoteur de la recherche.

J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les études cliniques, le CPP Ouest II d'Angers a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 09/10/2020 et que l'ANSM l'a également autorisée le 25/08/2020.

Mon consentement ne décharge pas le promoteur et l'investigateur de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je soussigné(e) Mme / M. (Nom Prénom) : né(e) le atteste que le Pr / Dr jour mois année du centre de Rennes, m'a proposé de participer à l'étude clinique DIPLOID.	
J'accepte librement de participer à cet essai dans les conditions précisées dans la lettre d'information :	☐ OUI ☐ NON
J'accepte de participer à l'étude génétique :	☐ OUI ☐ NON
Je consens à la réutilisation de mes données pseudonymisées dans le cadre de futures recherches en pharmacocinétique et en pharmacogénétique.	☐ OUI ☐ NON
J'accepte la conservation de mes échantillons à des fins de recherches ultérieures, y compris dans le domaine de la génétique :	☐ OUI ☐ NON
Le	Signature du participant :
Le	Signature du médecin :