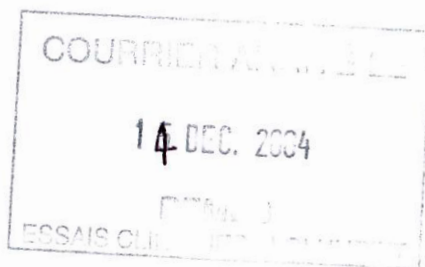


**Bayer HealthCare  
Pharma**



**AFSSAPS**

DEMEB

Département de l'Evaluation des Médicaments à Statut particulier et des Essais Cliniques

**Unité Essais Cliniques et Loi Huriet**

143-147, boulevard Anatole France

93285 SAINT-DENIS CEDEX

A l'attention de Madame le Docteur [REDACTED]

N/Réf. : IFC/SR/E04387

Personne en charge du dossier : [REDACTED]

Le 10/12/2004

**Objet :** Phase Pilote - Demande d'évaluation de l'essai clinique :  
n°EUdraCT : 2004-002171-16 ; Bay 59-7939 / 11528- EINSTEIN ;  
Dossier complet / Phase II  
Mise à jour de la rubrique 4.6 : Formulaire de recueil du  
consentement

Bayer Pharma S.A.S.  
Affaires Pharmaceutiques  
Affaires Légales

13, rue Jean Jaurès  
92807 Puteaux Cedex  
France

Tél. : +33 (0)1 49 06 56 00

www.bayer.fr

S.A.S. au capital de 17 158 000 €  
706 580 149 R.C.S. Nanterre  
Siret : 706 580 149 00054

Madame le Docteur,

Pour votre information, nous vous transmettons la version corrigée de l'information patient (version 6 du 09/12/04).

En effet, ce document a été amendé, suite à une incohérence qui existait entre le résumé de l'étude et l'information patient (version 5) quant au délai de réalisation de l'échographie de compression et de scintigraphie pulmonaire ; ces examens devant être réalisés au maximum dans les 36 heures après la prise du traitement et non avant la prise du traitement comme initialement spécifié.

Parallèlement à ce courrier, la mise à jour de l'information patient (version 6 du 09/12/04) a été adressée au CCPPRB Rhône Alpes Loire (CHU de Saint-Etienne).

Nous vous prions d'agréer, Madame le Docteur, nos salutations distinguées.

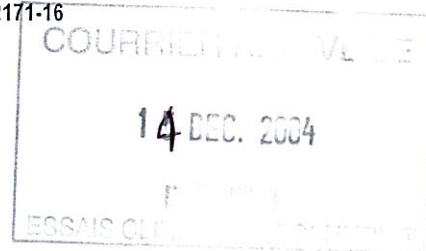
P.J. : Information patient (version 6 du 09/12/04)

Etude EINSTEIN : Etude du BAY 59-7939, inhibiteur direct du FXa par voie orale en prise unique quotidienne chez des patients présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë symptomatique.

Etude EINSTEIN-TVP de recherche de dose.

Etude BAY 59-7939/11528 - Numéro EUDRACT : 2004-002171-16

## INFORMATION DU PATIENT



Vu les articles L.1122-1 et L.1122-2 du Code de la Santé Publique.

Madame, Monsieur,

### INTRODUCTION

Dans ce formulaire d'information du patient, il vous est proposé de participer à un projet de recherche. Il s'agit d'une étude clinique puisque le médicament à l'étude (BAY 59-7939) est en cours de développement et n'a pas encore reçu l'autorisation de mise sur le marché des Autorités de Santé.

Avant de vous décider, il est important que vous compreniez pourquoi cette étude est réalisée, ce qu'elle implique, et quels en sont les bénéfices, risques et inconvénients possibles.

Prenez le temps de lire attentivement ce formulaire qui vous donne des informations sur l'étude afin de vous aider à prendre une décision quant à votre participation éventuelle. Si vous vous posez des questions, n'hésitez pas à en discuter avec votre médecin ou le personnel de l'étude et si vous le souhaitez avec votre famille et/ou votre médecin généraliste.

Cette étude a lieu actuellement dans le monde entier, 15 pays environ y participent dont 75 hôpitaux et 520 patients au total y seront inclus. Son objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité ainsi que de trouver la dose la plus efficace d'un nouveau médicament (BAY 59-7939) qui lutte contre la thrombose (caillots). Ce médicament a l'avantage de pouvoir être donné par voie orale une seule fois par jour sans surveillance biologique ce qui constituerait un progrès majeur par rapport aux traitements de référence.

### OBJECTIF DE L'ETUDE ET INFORMATION SUR LE TRAITEMENT A L'ETUDE

Votre médecin vous a proposé de participer à cette étude parce que vous avez une thrombose (caillot) au niveau d'une veine des jambes. Il s'agit d'une phlébite. Une complication possible est le détachement d'une partie de ce caillot qui peut migrer dans les poumons créant une embolie pulmonaire qui peut conduire au décès.

La prise en charge standard d'un patient relève de traitements de référence disponibles depuis des années et largement utilisés représentés par les héparines et les antivitamines K qui luttent tous les deux contre la thrombose. Dans la pratique courante, le traitement anti-coagulant administré dès le diagnostic de phlébite, est soit une héparine de bas poids moléculaire en une ou deux injections par jour par voie sous-cutanée (sous la peau), soit l'héparine non fractionnée en perfusion continue par voie intra-veineuse. Ces injections sont très rapidement relayées par un traitement par voie orale (antivitamines K). Ce traitement nécessite une surveillance biologique par des prises de sang régulières.

Le nouveau médicament, le BAY 59-7939, est un traitement innovant en prise unique par voie orale, sans nécessité de surveillance biologique par prises de sang. BAY 59-7939 inhibe directement un composant sanguin (appelé facteur Xa) intervenant dans la formation des caillots.

L'objectif de cette étude est de déterminer dans la phlébite la dose la plus adaptée du nouveau médicament (BAY 59-7939) et de comparer sa tolérance et son efficacité à celles des traitements de référence.

### CONSENTEMENT DE PARTICIPATION ET POSSIBLE RETRAIT DE L'ETUDE

La loi du 20 Décembre 1988 qui organise la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales exige le recueil du consentement du patient pour la réalisation de tout essai thérapeutique. Votre médecin vous expliquera tous les éléments de cette étude et répondra à toutes les questions que vous pourriez vous poser.

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Si vous décidez de ne pas participer, vous recevrez de toute façon la même qualité de soin et un autre traitement adapté.

Vous serez libre d'interrompre votre participation à cette étude à tout moment sans que cela n'altère la qualité des soins qui vous seront prodigués ni ne modifie vos relations avec l'ensemble de l'équipe soignante. Si, une fois l'étude commencée, votre médecin ou vous-même souhaitez ne pas continuer cette étude, vous serez libre de la quitter sans avoir à fournir de motif et sans aucun préjudice. Dans ce cas, votre médecin vous proposera un autre traitement de son choix (ou l'alternative thérapeutique la plus appropriée) et vous continuerez à bénéficier pleinement de sa compétence.

Aucune autre donnée vous concernant ne pourra être recueillie à l'exception des effets secondaires, car ces données pourraient avoir un intérêt pour les autres patients.

Si vous acceptez de participer, vous aurez à signer un formulaire confirmant que vous avez pris votre décision en toute liberté et que vous avez compris les explications fournies par le médecin.

La signature du formulaire de consentement devenue obligatoire par l'application de la loi du 20 Décembre 1988, n'affecte aucunement vos droits légaux.

## ORGANISATION DE L'ETUDE

Cette étude sera conduite dans cet hôpital/clinique par le médecin suivant :

Médecin : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Tél. : \_\_\_\_\_

Si vous décidez de participer à cette étude, il vous sera attribué au hasard (par tirage au sort) soit le traitement de référence héparine et anti-vitamines K, soit le nouveau médicament BAY 59-7939 administré à une des doses suivantes : ■■■ ou ■■ mg par jour. Vous avez une chance sur quatre de recevoir l'héparine et l'anti-vitamine K et trois chances sur quatre de recevoir le médicament de l'étude. Vous saurez quel médicament vous recevez mais ni vous, ni votre médecin ne connaîtra la dose de BAY 59-7939 attribuée. Cette technique couramment utilisée, permettra de comparer en toute objectivité les résultats obtenus. Toutefois, en cas de nécessité, le personnel médical impliqué dans l'étude pourra savoir quelle dose vous prenez.

Si vous êtes affecté(e) au groupe de référence héparine/anti-vitamine K, vous recevrez, selon la pratique courante, soit une héparine de bas poids moléculaire (en une ou deux injections sous-cutanées par jour) soit l'héparine non fractionnée (en perfusion continue par voie intraveineuse) selon le choix de votre médecin, pendant une durée minimum de 5 jours. Dès les premières 48 heures, vous prendrez par voie orale les anti-vitamines K (comprimés). Quand deux mesures consécutives d'INR (paramètre biologique permettant de contrôler la coagulation du sang) seront au-dessus de 2, l'héparine sera arrêtée. La dose d'antivitamines K sera adaptée de manière à maintenir l'INR entre 2 et 3. Vous aurez des prises de sang à intervalle régulier pour contrôler le niveau d'INR. La fréquence des prises de sang varie entre trois fois par semaine (au début) et une fois par mois (en fin de traitement). Vous prendrez ce traitement pendant 3 mois.

Si vous êtes affecté(e) au groupe du nouveau traitement BAY 59-7939, vous prendrez 2 comprimés 1 fois par jour (au moment du repas). Le traitement sera commencé le plus tôt possible après le diagnostic de phlébite. Vous prendrez ce traitement pendant 3 mois. Un régime alimentaire n'est pas nécessaire. Des prélèvements systématiques de sang seront effectués afin de doser les concentrations en BAY 59-7939 à J0, J43 et J84 mais aussi pour contrôler les tests hépatiques et le fonctionnement des reins. La quantité totale de sang qui sera prélevée dans cet objectif au cours des 3 mois de l'étude ne dépassera pas 37 ml. Des prélèvements supplémentaires (4 ml) seront réalisés en cas de survenue d'une nouvelle phlébite ou de saignement. Les prélèvements seront congelés, stockés puis détruits lorsque l'étude et toutes les analyses prévues seront terminées.

Pour les 2 groupes :

En début d'étude (à J1), vous aurez :

- Un examen des jambes sous forme d'examen clinique et d'echo-doppler veineux, examen qui permettra d'affirmer le diagnostic de phlébite et qui sera réalisé au maximum dans les 36 heures après la prise du traitement.
- Une scintigraphie pulmonaire à la recherche d'une embolie pulmonaire sans signe clinique qui sera réalisé au maximum dans les 36 heures après la prise du traitement. Pour ce faire, un produit radioactif vous sera injecté dans la veine du bras et 4 à 6 clichés du poumon seront réalisés.
- Une brochure décrivant en détails les symptômes évoquant une embolie pulmonaire, une récurrence de phlébite ou un saignement vous sera remise. Lors de chacun des contacts que vous aurez avec votre médecin, vous examinerez ensemble le contenu de cette brochure et il la conservera lors de la visite du troisième mois.

Le suivi de l'étude sera organisé de la façon suivante :

- Au cours des 3 mois de l'étude Vous aurez trois consultations à l'hôpital (J1, J43 (1mois1/2) et J84 (3mois)), et trois contacts téléphoniques (J8, J15, J22), avec le médecin de l'étude. Lors des contacts téléphoniques, vous serez interrogé(e) sur votre maladie et sur d'éventuels effets indésirables tels des saignements ou une récurrence de votre phlébite. En cas de suspicion de récurrence de votre phlébite ou en cas d'apparition de signes cliniques faisant suspecter une embolie pulmonaire, des examens diagnostiques et un prélèvement de sang supplémentaire seront effectués. Si le diagnostic est confirmé, la prise du médicament de l'étude sera arrêtée et remplacée par un autre traitement au choix du médecin.
- Un mois après l'arrêt du traitement à l'étude (à 4 mois), vous aurez une visite ou un contact téléphonique avec un des médecins de l'étude. La durée maximale de votre participation à l'étude sera de 4 mois.

Vous pourrez être accompagné(e) de la personne de confiance que vous aurez désigné, lors des différentes visites prévues dans le cadre de cette étude. Lors de chaque visite, vous devrez indiquer au médecin de l'étude si vous avez été hospitalisé(e) et quels autres médicaments vous prenez ou avez pris depuis votre dernière visite. Nous vous demandons de ne prendre aucun médicament sans autorisation de votre médecin.

### RISQUES ET BENEFICES POSSIBLES

L'efficacité du traitement BAY 59-7939 peut être supérieure ou au contraire inférieure aux traitements de référence par héparine et anti-vitamines K.

Ce médicament a déjà été évalué chez des patients après chirurgie orthopédique, dans la prévention de phlébite et d'embolie pulmonaire ; BAY 59-7939 a été montré équivalent au traitement de référence. Le BAY 59-7939 est susceptible de diminuer les risques de récurrence de phlébite et d'apparition d'embolie pulmonaire, dans le traitement d'une phlébite. Ceci doit être confirmé par cette étude.

L'action pharmacologique du BAY 59-7939 comme inhibiteur du Facteur Xa, peut entraîner une modification des paramètres de la coagulation (tel que l'INR...). Il existe un risque de saignements de gravité variable, visibles ou non et dépendant de la dose, pouvant entraîner des hématomes ou une hémorragie, une baisse du nombre des globules rouges dans le sang ou d'autres troubles. Dans ce cas, informez immédiatement le médecin de l'étude afin qu'il puisse adapter votre traitement.

Comme le BAY 59-7939 est un traitement expérimental, il peut provoquer des effets indésirables encore inconnus. Vous devez donc signaler au médecin de l'étude tout symptôme que vous pourriez présenter, y compris une aggravation de votre état initial. Si vous devez voir un autre médecin que celui de l'étude, veuillez l'informer que vous participez à cette étude. L'équipe de l'étude doit être alors également prévenue le plus rapidement possible.

Les principaux effets secondaires décrits avec les traitements de référence (héparines et anti-vitamines K) sont représentés par l'apparition de saignements de gravité variable et en plus pour les héparines par une baisse du nombre de plaquettes dans le sang, baisse généralement légère et sans signe clinique mais pouvant s'accompagner, dans de rares cas, de troubles graves de la coagulation. Pour les anti-vitamines K il a également été noté des cas de nécrose cutanée.

Pour des informations plus complètes, référez-vous aux notices qui vous seront remises par le médecin de l'étude.

Vous devrez informer le médecin de l'étude si vous présentez ou avez présenté une (ou des) affection(s) telles qu'hémophilie, ulcère gastrique, gastrite, maux d'estomac à répétition, hémorragies, hémorroïdes, maladies du sang, bleus fréquents ou gencives qui saignent. Ces affections augmentent le risque d'hémorragie.

Vous devez également informer le médecin de l'étude de tous les médicaments que vous prenez ou que vous envisagez de prendre, certains d'entre eux pouvant modifier l'efficacité des traitements de l'étude et, tout particulièrement, les médicaments fluidifiant le sang (anticoagulants) ou un médicament anti-agrégant plaquettaire spécifique (aspirine...) ou des anti-inflammatoires qui pourraient avoir des conséquences hémorragiques. Vous devez respecter scrupuleusement les instructions qui vous sont données concernant la prise d'un quelconque médicament et la consommation d'alcool.

A ce jour, les résultats des études n'ont pas apporté de preuves concluantes quant à l'effet de BAY 59-7939 au cours de la grossesse. Aussi, les femmes ne sont autorisées à participer à cette étude que si toute grossesse a été éliminée en raison de leur état (par exemple ménopause) ou par un test de grossesse négatif associé à une méthode de contraception efficace au cours de l'étude et ce également un mois après avoir reçu la dernière dose du médicament de l'étude. En cas de grossesse pendant l'étude, vous devrez avertir le médecin de l'étude et votre médecin traitant. Les femmes enceintes étant exclues de l'étude, vous aurez un suivi spécifique.

Les effets secondaires sont exceptionnels lors de la scintigraphie pulmonaire (radio spéciale des poumons). Les produits de contraste sont fabriqués à partir de protéines humaines. Des réactions d'hypersensibilité à l'albumine (allergie) parfois sévères et des réactions cutanées peuvent être observées. La transmission du VIH ou de l'hépatite peut être pratiquement exclue en raison des traitements spécifiques que ces produits subissent et des nombreux contrôles auxquels ils sont soumis. Selon l'avis des experts, la transmission d'agents pathogènes inconnus ou de nouveaux agents pathogènes est très improbable.

## INFORMATION

Toutes les informations que vous pourriez souhaiter obtenir ultérieurement concernant cette recherche, ces médicaments ou votre participation vous seront communiquées par votre médecin. Si des informations nouvelles concernant le médicament, les procédures de l'étude étaient disponibles au cours de l'étude et étaient susceptibles d'affecter votre décision d'y participer, vous en seriez informé(e) et il vous serait demandé de signer un formulaire indiquant si vous décidez de continuer à y participer ou non.

A la fin de l'étude les résultats globaux vous seront communiqués.

## ARRET DE L'ETUDE

Sous certaines conditions, votre médecin, vous-même ou Bayer Pharma, peuvent décider de mettre fin prématurément à votre participation à l'étude. Les raisons peuvent en être les suivantes : vous ne remplissez pas les critères nécessaires, Bayer Pharma décide d'arrêter prématurément l'étude, vous avez insuffisamment suivi les instructions de votre médecin, vous souffrez d'effets secondaires trop gênants, le traitement est inefficace, vous présentez une maladie (survenant en cours d'étude, qui rendrait impossible la poursuite du traitement de l'essai, ou qui affecterait de façon importante son évaluation), vous avez pris un médicament non autorisé en plus du traitement à l'étude.

*En cas d'arrêt prématuré pour les raisons ci-dessus ou pour des raisons personnelles, il vous sera demandé de vous présenter à une dernière consultation.*

Le protocole de l'étude, y compris le formulaire de consentement et ce document d'information, a reçu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Rhône-Alpes Loire le 18 octobre 2004.

Une copie de ce formulaire vous sera remise si vous donnez votre accord pour participer à cette étude.

## PRISE EN CHARGE/ASSURANCE

*OPAGENBPAGESORIGINAL : à conserver dans le dossier patient de l'investigateur - COPIE : à remettre au patient*

Page 3/5

BAY 59-7939/11528, Core Study P1/CV 1, 30/09/04 - Core France : V6, 09/12/2004

Paraphe : \_\_\_\_\_



- J'accepte que les informations soient envoyées à l'extérieur de l'Union Européenne et j'ai bien compris que mon identité restera confidentielle
- J'ai bien compris que je peux recevoir des informations complémentaires sur le médicament en cours d'étude et que les résultats globaux de l'étude me seront communiqués à la fin de celle-ci.
- J'ai bien noté que les droits d'accès et de rectifications prévues par la loi "informatique et libertés" (article 40), s'exercent à tout moment au cours de la recherche auprès de mon médecin.
- J'ai été informé qu'une assurance a été souscrite par le Laboratoire Bayer Pharma auprès de GERLING France (111, rue de Longchamp, 75116 Paris), permettant de couvrir les dommages liés à la recherche conformément à la loi Huriet (Art.L.1121-7 du Code de la Santé Publique).
- Je suis informé que cette étude sera conduite conformément à la législation Française et qu'elle a reçu un avis favorable de la part Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Rhône-Alpes Loire le 18 octobre 2004.

	Accepte	Refuse
- Mon médecin généraliste peut être informé de ma participation à la présente étude.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- Pour les patients de sexe féminin : Les femmes enceintes, exclues du protocole, devront informer l'investigateur coordinateur et leur médecin traitant et feront l'objet d'un suivi spécifique.	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Je confirme avoir reçu une copie de ce document signé et daté. *Fait en 2 exemplaires*, à \_\_\_\_\_

**Patient :** Nom et Prénom (en lettres capitales) : \_\_\_\_\_  
Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_,

**Investigateur/Délégué :**

- J'ai bien expliqué et discuté avec le patient et autres personnes de la nature, du but des exigences et des risques de l'étude y compris des informations complémentaires sur les effets secondaires (si tous les effets secondaires ne sont pas énumérés dans la note d'information du patient).
- J'ai discuté des autres traitements possibles.
- J'ai remis au patient les notices de l'ensemble des traitements (héparines et anti-vitamines K) pouvant lui être administrés pendant l'étude
- Je m'assurerai qu'un exemplaire du formulaire d'information / consentement a bien été remis au patient.
- J'atteste que le patient a été pris en charge, selon la pratique courant du centre, indépendamment de sa participation à l'étude.

Nom et Prénom (en lettres capitales) : \_\_\_\_\_  
Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_,

**Autre personne ayant fourni des informations au patient :**  
J'ai discuté du contenu du formulaire d'information du patient avec :

Nom et Prénom (en lettres capitales) : \_\_\_\_\_  
Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_,

**Témoin :** (Si le patient ne peut pas lire le texte d'information ou ne peut signer lui même le consentement)

Je soussigné, M \_\_\_\_\_ (Nom, Prénom),  
atteste être indépendant du promoteur et de l'investigateur et certifie que M \_\_\_\_\_ a bien compris les informations données a bien signifié son consentement pour participer à cette étude.

Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_  
Raison de l'impossibilité de signature par le patient : \_\_\_\_\_