



Etude contrôlée, en double aveugle, randomisée, de recherche de doses dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez des patients devant bénéficier de la pose programmée d'une prothèse totale de hanche – Etude ODIXaHIP IIb

INFORMATION DU PATIENT

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

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche. 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 et n'hésitez pas à questionner votre médecin pour toute information complémentaire.

Objectif de l'étude

Sous certaines conditions, des caillots de sang appelés thrombus peuvent apparaître dans les veines profondes de la jambe. Ces caillots de sang peuvent former des bouchons, obstruer les veines et ainsi conduire à des manifestations potentiellement dangereuses. Cette complication peut être observée notamment après une opération comme celle dont vous allez bénéficier. L'embolie pulmonaire survient lorsque le caillot se détache de la paroi de la veine et migre à travers le cœur jusqu'aux artères pulmonaires. L'embolie peut passer inaperçue mais peut aussi entraîner la mort si une branche principale de l'artère pulmonaire est concernée.

Pour prévenir la formation de ces thromboses veineuses après la chirurgie, l'utilisation de médicaments anticoagulants est recommandée. Actuellement les anticoagulants les plus souvent utilisés, comme l'héparine, sont administrés par injection sous-cutanée (sous la peau).

Le BAY 59-7939 est un nouveau produit qui inhibe directement un composant sanguin intervenant dans la formation des caillots. Il se présente sous forme de comprimés.

L'objectif de cette recherche avec bénéfice individuel direct est de comparer la tolérance et l'efficacité du BAY 59-7939 à celles d'une héparine, l'énoxaparine (Lovenox[®]), et de déterminer la dose optimale du BAY 59-7939 qui sera utilisée dans la pratique médicale. L'énoxaparine est un produit disponible depuis des années, chez des patients qui doivent bénéficier de la pose d'une prothèse totale de hanche. C'est un médicament reconnu et largement utilisé dans le domaine de la prévention des thromboses veineuses.

Handwritten text or signature in the center of the page.

Consentement de participation et possible retrait de l'étude

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 un autre traitement adapté. Il existe un certain nombre de médicaments autorisés pour la prévention des thromboses. L'énoxaparine en fait partie. Le médecin de l'étude pourra vous expliquer ces options, ainsi que leurs risques et bénéfices.

Si, une fois l'étude commencée, votre médecin ou vous même avez le sentiment que vous ne devez pas continuer, 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.

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.

Précautions

Vous ne devez pas participer à cette étude si, dans les 30 derniers jours, vous avez pris part à une autre étude.

Si vous êtes une femme, vous devrez être ménopausée. Par ailleurs, vous ne devez pas participer si vous avez des antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire et si vous avez présenté au cours des 6 mois précédant votre entrée dans l'étude un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une thrombopénie induite par l'héparine (chute des plaquettes sanguines due à l'héparine), une hémorragie intracérébrale (saignement dans le cerveau) ou intraoculaire (dans l'œil). Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension sévère, si vous avez une maladie du foie ou du rein, si vous êtes atteint(e) d'une tumeur maligne active, d'un ulcère de l'estomac, ou une autre lésion susceptible de saigner, si votre taux de plaquettes est trop bas ou si vous avez du sang dans les urines, vous ne pourrez pas prendre part à cette étude. En outre vous n'êtes pas autorisé(e) à participer si vous pesez moins de 45 kg, si vous prenez des traitements agissant sur la coagulation autres que les produits de l'étude, ou si vous devez prendre certains traitements pour les infections dues à des champignons (par voie locale ou générale), tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole ou d'autres puissants inhibiteurs du cytochrome P4503A4 (par exemple des médicaments contre le HIV comme le ritonavir ou

l'indinavir). Votre médecin vérifiera vos traitements pour s'assurer que tout médicament non autorisé ne vous est pas administré.

Si vous êtes allergique aux produits de contraste, ou à l'iode, veuillez aussi en avertir le médecin.

Organisation de l'étude

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

Docteur : _____

Adresse : _____

Tél. : _____

Cette étude durera environ 7 mois et se déroulera dans plusieurs pays (étude multicentrique). ■■■ patients au total y participeront. Il s'agit d'une étude comparative, randomisée en double aveugle et double placebo, chez des patients qui vont recevoir soit le BAY 59-7939 à l'une des 4 doses journalières suivantes : ■ mg, ■ mg, ■ mg et ■ mg soit le produit commercialisé, l'énoxaparine. Le nombre de patients traités dans les 5 groupes de traitements sera équivalent.

« Comparative » signifie que l'on compare le BAY 59-7939 à l'énoxaparine : pour savoir quel traitement agit le mieux.

« Randomisée » signifie que l'attribution du produit qui vous sera administré, se fera selon une répartition au hasard en 5 groupes et sera fixée à l'avance.

« En double aveugle » signifie que ni votre médecin ni vous ne connaîtrez le traitement que vous recevrez. Cette technique, couramment utilisée, permettra de comparer en toute objectivité les résultats obtenus. Toutefois, en cas de nécessité, il sera bien entendu possible de savoir ce que vous prenez.

Durée de l'étude

La période minimale de traitement par le médicament à l'étude (durée de votre séjour à l'hôpital) sera de 7 jours ; la durée maximale sera de 11 jours.

En plus de cette période, vous serez invité(e) à revenir à l'hôpital une fois supplémentaire pour une visite de suivi (entre 30 et 60 jours après l'arrêt du traitement).

Modalités pratiques de l'étude

L'énoxaparine, 40 mg (ou une substance inactive si vous êtes dans le groupe recevant le BAY 59-7939) vous sera injectée par voie sous cutanée, une fois par jour, en commençant le jour précédent l'intervention. Le jour de la chirurgie, vous aurez une injection sous cutanée (énoxaparine ou substance inactive) et vous prendrez 2 comprimés (substance inactive ou BAY 59-7939) en fin de journée.

Les jours suivants, vous prendrez 2 comprimés le matin et le soir et vous aurez une injection sous cutanée le soir.

Chaque jour où vous recevrez le BAY 59-7939 ou l'énoxaparine, le médecin vous examinera et recherchera en particulier d'éventuels signes de thrombose. Les signes vitaux (pression artérielle et fréquence cardiaque) seront aussi vérifiés tous les jours.

Des prélèvements sanguins seront effectués pour la réalisation d'analyses biologiques (hématologie, biochimie et facteurs de coagulation) au total à 5 reprises au cours de l'étude.

Chaque prélèvement sera d'environ 30-40 ml de sang. D'autre part, à 2 reprises, 4 échantillons de 10 ml de sang seront prélevés afin de réaliser des mesures de pharmacocinétique et de pharmacodynamique (mesures de la quantité de produit à l'étude ayant diffusé dans votre organisme), à différents temps après la prise du traitement.

Six recueils d'urines seront effectués et trois électrocardiogrammes seront réalisés au cours de l'étude.

Si votre médecin le juge nécessaire, il pourra vous prescrire un électrocardiogramme ainsi qu'un prélèvement sanguin supplémentaire.

Votre médecin réalisera une phlébographie (radiographie des veines de vos jambes et de votre bassin) après la dernière prise du médicament à l'étude, ou plus tôt en cours d'étude si des symptômes de thrombose surviennent. A l'heure actuelle, c'est la méthode la plus fiable pour détecter une thrombose veineuse. Pour cela, un produit de contraste est injecté dans une veine du pied.

Un écho-doppler sera effectué dans les 2 à 4 heures suivant la phlébographie. Cette technique qui ne constitue pas actuellement la méthode de référence pour détecter les thromboses veineuses présente de nombreux avantages et notamment ne requiert pas l'injection de produits de contraste ni l'exposition à des radiations (Rayons X). Le jour de la phlébographie et de l'écho-doppler, le médecin vous remettra un « carnet patient » dans lequel vous noterez vos rendez-vous de consultation entre votre sortie de l'hôpital/clinique et la visite de suivi.

Risques et Bénéfices prévisibles

Votre médecin vous a proposé de participer à cette étude parce qu'il (ou elle) pense que cela peut vous être bénéfique. Il est cependant impossible de prédire si vous tirerez des bénéfices personnels du produit à l'étude, même si ce traitement est potentiellement susceptible de diminuer vos risques de thrombose veineuse après une intervention chirurgicale.

L'avantage de votre participation à l'étude est que vous allez bénéficier d'un suivi médical étroit et spécifique. Par ailleurs vous contribuerez à l'obtention de nouvelles informations dont bénéficieront d'autres patients dans l'avenir.

La prise de BAY 59-7939 peut avoir des effets indésirables similaires à ceux de l'énoxaparine. 625 patients ont participé à une précédente étude dans laquelle, différentes doses du BAY 59-7939 contre

énoxaparine ont été étudiées. L'action pharmacologique du BAY 59-7939 comme inhibiteur du Facteur Xa, peut entraîner une modification des paramètres de la coagulation (temps de saignement, quick, INR...). Il existe un risque dose-dépendant de saignement pouvant entraîner des hématomes ou de l'anémie ou d'autres troubles.

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

Il est également important de signaler à votre médecin, à tout moment de l'étude, tout autre traitement que vous prévoyez de prendre (y compris vitamines, traitement par les plantes, compléments diététiques, etc...).

Les effets secondaires décrits avec l'énoxaparine peuvent être les suivants : saignements de gravité variable, extériorisés ou non (ils peuvent être favorisés par une lésion risquant de saigner par une insuffisance rénale ou par certains médicaments pris pendant la même période), baisse du nombre de plaquettes dans le sang, qui peut dans certains cas être grave (dans certains cas graves une thrombose peut survenir, ont également été rapportées des augmentations réversibles du nombre de plaquettes), rares réactions cutanées sévères au point d'injection notamment des nécroses cutanées qui peuvent être précédées d'un purpura (apparitions de taches rouges sur la peau), il est fréquent de voir apparaître des hématomes ou de sentir des nodules (boules) sous la peau au point d'injection, ce qui peut être plus ou moins douloureux (ceux-ci disparaîtront spontanément et ne doivent pas faire interrompre le traitement), allergies locales ou générales, autres effets : élévation du taux sanguin de certaines enzymes du foie, augmentation du potassium dans le sang, dans de rares cas des lésions neurologiques en rapport avec des hématomes intra-rachidiens de gravité variable ont été rapportées lors de l'administration de ce type de médicament au cours de certaines anesthésies.

Les effets indésirables suivants pourraient survenir en rapport avec la phlébographie : réactions au produit de contraste, telles que des réactions de la peau et, dans de rares cas, un choc anaphylactique (allergie sévère) et des troubles rénaux. De plus, les effets suivants peuvent survenir au site d'injection du produit de contraste : douleur, brûlure, réactions cutanées, inflammation et hématome.

Confidentialité des données

Si vous acceptez de participer à l'étude, votre signature autorise la consultation de votre dossier médical par le personnel autorisé de Bayer, les autorités réglementaires, le comité d'éthique médicale ou par des médecins impliqués dans l'étude.

Vous avez le droit d'accéder à votre dossier via votre médecin. Si vous l'acceptez, votre médecin généraliste sera informé de votre participation à cette étude.

Les données (*y compris mon origine ethnique*) recueillies confidentiellement (sans noter votre identité) au cours de la recherche feront l'objet d'une analyse informatique par (Bayer Health Care Pharma, Bayer AG ou par un prestataire). Elles seront transmises à Bayer Health Care Pharma, aux différentes sociétés du groupe, en France ou à l'étranger (pays membre de l'Europe ou pas), aux autorités réglementaires, françaises ou étrangères (pays membre de l'Europe ou pas).

Tout au long de la recherche, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès de votre médecin.

Toutefois, pour toute information vous concernant ou dans toute publication concernant la recherche, votre identité n'apparaîtra pas. Le fichier informatique utilisé pour réaliser cette étude a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la Loi « Informatique et Liberté ».

Prise en Charge/Assurance

Bayer Health Care Pharma le laboratoire promoteur de cette étude, vous fournira le produit à l'étude, le BAY 59-7939, ou l'énoxaparine sans aucun frais à votre charge. Tous les coûts des examens complémentaires réalisés spécifiquement pour cette étude sont à la charge de Bayer Health Care Pharma, promoteur de l'étude.

De plus, si vous deviez souffrir d'une détérioration significative de votre état de santé ou de votre état général résultant directement de votre participation à cette étude, votre médecin vous fournirait l'assistance médicale nécessaire. Le Laboratoire Bayer, responsable de l'étude a contracté une assurance vous protégeant spécifiquement dans le cadre de cette étude, conformément à la loi Française. (Loi Huriet.Art.L.1121-7 du Code de la Santé Publique).

Information

Toutes les informations que vous pourriez souhaiter obtenir ultérieurement concernant cette recherche, ces médicaments ou votre participation vous seront communiquées par votre médecin. De plus, toute information nouvelle disponible au cours de la recherche et jugée pertinente par votre médecin vous sera rapportée aussitôt.

Arrêt de l'étude

Sous certaines conditions, votre médecin, vous-même ou Bayer Health Care 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 Health Care 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 se prêtant à des recherches biomédicales de l'Hôpital Robert Ballanger le 17/05/04.

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

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

de M./Mme/Mlle _____
(Nom en lettres Majuscules, Prénom),

adresse: _____

Le Dr _____ m'a proposé de participer à une recherche organisée par Bayer Health Care Pharma sur le BAY 59-7939, inhibiteur oral, direct du facteur Xa dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse après pose d'une prothèse totale de hanche. Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. Cela ne modifiera pas les relations avec mon médecin.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations résumées ci-dessus. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions nécessaires à mon information. Je pourrai, à tout moment, demander toute information complémentaire à mon médecin.

J'ACCEPTÉ LIBREMENT DE PARTICIPER A CETTE ETUDE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation. J'en informerai alors mon médecin. Il me proposera, si je le souhaite, un autre traitement.

Les données détenues par mon médecin pourront être consultées pendant l'année qui suit ma participation à cette recherche afin de documenter au mieux l'efficacité à long terme des traitements à l'essai.

L'ensemble des données qui me concernent resteront strictement confidentielles.

Je n'autorise une consultation directe de mon dossier médical et des données de l'étude que par:

- des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par Bayer Health Care Pharma ;
- et, éventuellement, un représentant des Autorités de Santé françaises ou étrangères.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, (y compris mes origines ethniques), puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par Bayer Health Care Pharma ou pour son compte.

J'ai bien noté que les droits d'accès et de rectification prévus 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 Health Care Pharma permettant de couvrir les dommages liés à la recherche conformément à la loi Huriot (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 du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de l'Hôpital Robert Ballanger le 17/05/04.

Je confirme avoir reçu une copie de ce document signé et daté.

Fait en 2 exemplaires, à _____

Patient : Nom :

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 :

Médecin : Date : ___/___/___ Signature : _____

