

LETTRE D'INFORMATION

Anticoagulant oral direct à dose **RE**duite *versus* à dose **pleiNe** au décours d'une maladie veineuse thrombo-emb**Ol**ique non pro**VoquEe**. Etude randomisée contrôlée RENOVE.

N° EudraCT : 2017-002433-31

Investigateur coordonnateur

Nom: COUTURAUD Francis

Adresse : Département de médecine interne et de pneumologie - Hôpital La Cavale Blanche - CHRU de Brest - 29609 Brest, cedex, France

Téléphone : 02 98 34 73 48

Promoteur

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest - 2 avenue Foch – 29609 Brest Cedex

Madame, Monsieur,

Vous avez été invité(e) à participer à l'étude clinique appelée « RENOVE ». Le CHRU de Brest 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. Prenez le temps de lire consciencieusement les informations suivantes, et d'en discuter avec vos proches. Si toutefois certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin référent. Vous pouvez prendre un temps de réflexion jusqu'à votre prochaine consultation avant de décider si vous souhaitez participer ou non à l'étude.

Si vous décidez de participer à cette recherche, votre médecin vous demandera de signer un formulaire de consentement. Cette signature confirmera votre accord de participation à cette étude.

1- CONTEXTE DE L'ETUDE

La phlébite (caillot dans les veines des jambes, appelé encore thrombose veineuse) et l'embolie pulmonaire (caillot dans les artères du poumon, souvent secondaire à un caillot des jambes qui a migré dans la circulation sanguine) sont les deux présentations cliniques d'une même maladie appelée maladie veineuse thrombo-embolique. Cette maladie touche environ 100 000 à 150 000 personnes chaque année en France et elle peut être grave. Le traitement curatif de cette maladie repose sur les anticoagulants oraux (traitements qui fluidifient le sang) : ces traitements sont très efficaces pour traiter le caillot et éviter une récurrence et sont prescrits pour au moins 3 à 6 mois. Deux types de traitements anticoagulants sont disponibles : soit les antivitamines K (Warfarine, Fluindione), soit des anticoagulants oraux directs (Rivaroxaban ou Apixaban). Les antivitamines K fluidifient le sang en bloquant l'action de la vitamine K au niveau du foie. En effet, la vitamine K permet la fabrication de protéines coagulantes dans le sang ; en présence d'antivitamine K, ces protéines ne sont donc plus fabriquées et le sang est plus fluide, permettant de dissoudre le caillot de sang. Les antivitamines K nécessitent des dosages biologiques (test sanguin appelé « INR » dont le résultat doit être compris entre 2 et 3) pour ajuster les doses : en effet, les concentrations sanguines de ces produits sont très variables d'un patient à l'autre ainsi que pour un même patient en raison des interactions nombreuses avec d'autres médicaments et l'alimentation. Quant aux anticoagulants oraux directs, ils bloquent directement une protéine de la coagulation dans le sang, sans action sur la vitamine K ni le foie, et leur action ne dépend pas de l'alimentation et ils présentent moins d'interaction avec les médicaments.

Ainsi, la prescription d'un anticoagulant oral direct ne nécessite pas de contrôle sanguin pour vérifier leur action.

Une fois les 6 premiers mois de traitement anticoagulant réalisés (par antivitamine K ou par anticoagulant oral direct), chez près de la moitié des patients, le risque de récidiver est élevé et il est démontré et recommandé alors de poursuivre le traitement anticoagulant au long cours, sans envisager de l'arrêter. Les situations où le risque de récurrence de maladie veineuse thrombo-embolique justifie de poursuivre le traitement au long cours sont les suivantes :

- une maladie veineuse thrombo-embolique survenue spontanément, sans circonstance clinique importante décelable (appelée maladie veineuse thrombo-embolique non provoquée),
- une maladie veineuse thrombo-embolique récidivante,
- ou une maladie veineuse thrombo-embolique survenant dans un contexte de maladie chronique ou persistante qui augmente le risque de récurrence comme les maladies inflammatoires chroniques, certains cancers en rémission ou les traitements anticancéreux à prendre au long cours (comme les traitements hormonaux du cancer).

Vous avez présenté une maladie thromboembolique veineuse (phlébite et/ou embolie pulmonaire) dans l'une de ces circonstances à risque élevé de récidiver: un traitement anticoagulant par antivitamine K ou par anticoagulant oral direct a été conduit sur 6 (-15 jours) à 24 mois (+ 3 mois) et le médecin vous a proposé de prolonger le traitement anticoagulant.

Toutefois, si les traitements anticoagulants sont très efficaces pour éviter une récurrence de phlébite ou d'embolie pulmonaire, ils peuvent aussi causer des saignements. Par conséquent, même si dans le contexte d'une maladie veineuse thrombo-embolique à risque élevé de récurrence les bénéfices d'un traitement anticoagulant poursuivi sans envisager de l'arrêter sont supérieurs aux risques, il est nécessaire de poursuivre des travaux de recherche afin de réduire le risque de saignement lié aux traitements anticoagulants tout en conservant leur efficacité. Jusqu'à présent, en accord avec les recommandations internationales, les traitements anticoagulants étaient poursuivis au delà de 6 mois à dose pleine, c'est à dire à la même dose que celle prescrite dès l'épisode aigu d'embolie pulmonaire ou de phlébite : soit un antivitamine K avec un objectif d'INR entre 2 et 3, soit l'apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour, soit le rivaroxaban à 20 mg une fois par jour. Ces anticoagulants prescrits à dose pleine sont très efficaces pour dissoudre le caillot en quelques mois ; mais au delà de 6 mois de traitement, soit le caillot est dissout complètement soit il y a une séquelle, mais l'objectif n'est plus de dissoudre le caillot. L'objectif d'un traitement anticoagulant poursuivi au delà de 6 mois est donc de maintenir le sang fluidifié pour éviter une récurrence de maladie thrombo-embolique ; c'est pour cela qu'un traitement anticoagulant à dose réduite pourrait être intéressant, car il permet de réduire le risque de récurrence, mais il pourrait entraîner moins de saignement qu'un traitement anticoagulant poursuivi à dose pleine.

A ce jour, même si des traitements anticoagulants à dose réduite sont disponibles, l'hypothèse qu'un traitement anticoagulant à dose réduite est aussi efficace sur la prévention des récurrences de phlébite ou d'embolie pulmonaire et moins risqué en termes de risque de saignement qu'un traitement anticoagulant à dose pleine n'a pas été démontrée de façon certaine chez les patients à risque élevé de récurrence.

Toutefois, les résultats de deux essais sur les doses réduites de traitements anticoagulants sont en faveur de notre hypothèse. Dans le premier essai clinique, il a été démontré que chez des patients à risque intermédiaire de récurrence, un traitement anticoagulant oral par Apixaban à dose pleine ou à dose réduite était plus efficace qu'un placebo pour éviter une récurrence de maladie thrombo-embolique veineuse sans qu'il y ait d'augmentation majeure du risque de saignement ; cette étude suggère aussi que l'Apixaban à dose réduite était aussi efficace et moins risqué que l'Apixaban à dose pleine, mais le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas assez élevé pour démontrer de façon certaine cette observation et seulement une minorité de patients un risque élevé de récurrence a été inclus. Dans le deuxième essai clinique, il a été démontré que chez des patients à risque intermédiaire de récurrence, un

traitement anticoagulant oral par Rivaroxaban à dose pleine ou à dose réduite était plus efficace que l'Aspirine pour éviter une récurrence de maladie thrombo-embolique veineuse sans qu'il y ait d'augmentation majeure du risque de saignement ; cette étude suggère aussi que le Rivaroxaban à dose réduite était aussi efficace et moins risqué que le Rivaroxaban à dose pleine, mais là encore, le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas assez élevé pour démontrer de façon certaine cette observation et seulement une minorité de patients un risque élevé de récurrence a été inclus. Enfin, un dernier essai a comparé la warfarine à dose réduite (avec un objectif d'INR entre 1,5 et 2) avec de la warfarine à dose pleine (INR entre 2 et 3) mais cet essai porte sur un effectif faible et n'a pas mis en évidence de bénéfice ; de plus, il est très difficile d'obtenir un INR entre 1,5 et 2 au lieu de 2 et 3, si bien que la warfarine à dose réduite n'est pas recommandée.

Ainsi, les seuls anticoagulants qui ont un intérêt potentiel à dose réduite sont les anticoagulants oraux directs (Apixaban et Rivaroxaban) et les résultats encourageants des essais thérapeutiques, observés chez des patients principalement à risque modéré de récurrence, ont conduit à la mise sur le marché de ces anticoagulants à dose réduite dans le cadre de traitements anticoagulants prolongés. Mais il n'existe à ce jour pas de preuve qui permet de recommander l'utilisation d'une dose réduite plutôt qu'une dose pleine d'anticoagulant oral direct pour une anticoagulation prolongée lorsque le risque de récurrence est élevé.

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer vise donc à comparer une dose réduite à une dose pleine d'anticoagulant oral direct sur une longue durée, qu'il s'agisse d'un traitement anticoagulant par Apixaban ou par Rivaroxaban chez des patients à haut risque de récurrence.

2- OBJECTIF ET DESCRIPTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est donc de montrer que la prescription d'anticoagulant oral direct en demi-dose est tout aussi efficace que la prescription d'anticoagulant oral direct à pleine dose sur une même période.

Cette étude a été initiée par le Pr Francis COUTURAUD (CHRU de Brest) et est conduite dans plusieurs centres français.

Elle prévoit l'inclusion d'environ 2 200 patients.

La durée moyenne de votre participation est d'environ 24 mois.

Selon le type d'anticoagulant que vous aurez reçu lors de votre prise en charge de la maladie thrombo-embolique, vous recevrez donc obligatoirement un anticoagulant oral : le Rivaroxaban ou l'Apixaban. C'est leur dosage qui vous sera attribué de manière aléatoire par un tirage au sort.

Vous bénéficierez soit de l'Apixaban à la dose de 2,5 mg deux fois / jour ou à la dose de 5 mg deux fois / jour ; ou vous bénéficierez du Rivaroxaban à la dose de 10 mg une fois / jour ou à la dose 20 mg une fois / jour.

3- DEROULEMENT DE L'ETUDE

Une fois que nous aurons obtenu votre consentement écrit et que vous aurez reçu une copie signée et datée du formulaire de consentement éclairé, nous vous demanderons de prendre part à des examens et procédures qui permettront de contrôler votre état de santé et d'étudier les effets du produit à l'étude.

Ainsi, 11 visites seront organisées au cours des 48 mois de participation à l'étude dont 3 contacts téléphoniques :

- Une visite de sélection permettant à votre médecin de déterminer si vous pouvez ou non participer à l'étude ;
- Une visite « Jour 1 » correspondant au jour où le produit de l'étude vous sera prescrit ;
- 9 visites s'échelonnant tous les 3 mois dont 5 ou 6 présentes d'une durée d'environ 30 minutes et 3 ou 4 par contacts téléphoniques d'une durée d'environ 20 minutes ;

Votre centre vous informera précisément des dates et heures de vos visites et préparera votre calendrier de suivi prévisionnel.

Chaque visite de l'étude comportera des examens et analyses que vous auriez eus dans le cadre de la prise en charge habituelle de votre maladie, et des examens spécifiques à cette recherche.

Examens / prélèvements réalisés habituellement :

- Antécédents médicaux : vous serez interrogé(e) sur votre état de santé et sur les médicaments que vous prenez
- Examen clinique global, incluant la mesure de la taille et du poids
- Signes vitaux : contrôle de votre pression artérielle, votre température, votre fréquence cardiaque
- Prise de sang comprenant la créatinine qui est le paramètre à contrôler au cours de l'étude
- Education thérapeutique pour l'utilisation du traitement

Examens / prélèvements réalisés dans le cadre de la recherche :

- Questionnaire « Girerd » portant sur votre observance au regard du traitement à l'étude ;
- Test de grossesse : pour les femmes en âge de procréer, un test sanguin sera réalisé lors de la visite de sélection et tout au long du suivi dans l'étude. En cas de test positif, vous ne pourrez plus continuer à participer à l'étude, mais un suivi vous sera proposé.

Nous vous demanderons de tenir à jour le carnet de suivi du traitement qui vous sera remis.

Le tableau ci-dessous vous détaille précisément les visites et les examens au cours de votre participation à cette étude.

Visite	Visite de sélection	Visite 1 d'inclusion	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6	Visite 7	Visite 8	Visite 9	Visite 10 (fin d'étude)
Mois	Sélection	M0	M3	M6	M12	M18	M24	M30	M36	M42	M48
Jour	< 90 jrs	J0	90 ± 15	180 ± 30	365 ± 30	545 ± 30	730 ± 30	910 ± 30	1095 ± 30	1275 ± 30	1460 ± 30
Type de visite	Consultation	Consultation	Consultation ou contact téléphonique	Consultation	Consultation	Contact téléphonique	Consultation	Contact téléphonique	Consultation	Contact téléphonique	Consultation
Consentement	X										
Critères d'inclusion / non inclusion	X	X									
Attribution du traitement		X									
Antécédents médicaux	X										
Traitements concomitants	X	X	X	X	X		X		X		X
Examen clinique	X	X	X*	X	X		X		X		X
Signes vitaux, poids, tension	X	X	X*	X	X		X		X		X
Prise de sang dont le test de grossesse (si applicable)	X	X	X*	X	X		X		X		X
Créatinine	X	X	X*	X	X		X		X		X
Prescription du traitement		X	X*	X	X		X		X		
Observance du traitement via un auto questionnaire		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Recueil des événements indésirables			X	X	X	X	X	X	X	X	X

* Optionnel si contact téléphonique

4- ALTERNATIVES AUX PRODUITS ETUDIES OU A L'ETUDE PROPOSEE

A ce jour, le traitement de référence dans le cadre du traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse à haut risque de récurrence repose sur l'utilisation d'un antivitamine K (warfarine, fluindione). Les antivitamines K sont disponibles depuis plus de 60 ans et constituent le traitement historique de la maladie veineuse thrombo-embolique. Comme décrit plus haut, ces traitements nécessitent des dosages biologiques toutes les 2 à 4 semaines (test sanguin appelé « INR ») pour ajuster les doses : en effet, les concentrations sanguines de ces produits sont très variables d'un patient à l'autre ainsi que pour un même patient en raison des interactions nombreuses avec d'autres médicaments et l'alimentation. Les anticoagulants oraux comme l'apixaban et le rivaroxaban sont disponibles depuis près de 5 ans et ne nécessitent pas de dosage sanguin car ils ont un effet anticoagulant stable et peu influencé par l'effet d'autres médicaments lorsqu'ils sont prescrits dans le respect des contre-indications. Sur la base des essais cliniques conduits depuis 10 ans sur plus de 100 000 patients et ayant comparé les antivitamines K avec les anticoagulants oraux tels que l'apixaban ou le rivaroxaban, il a été montré que l'apixaban et le rivaroxaban étaient aussi efficaces que les antivitamines K ; en outre, le risque d'hémorragie grave et le risque de saignement intra-cérébral étaient réduits avec l'apixaban et le rivaroxaban comparé aux antivitamines K pendant les 3 à 12 premiers mois de traitements de la maladie thrombo-embolique veineuse. Sur les essais ayant évalué l'apixaban ou le rivaroxaban dans le traitement prolongé de la maladie veineuse thrombo-embolique, la comparaison avec les antivitamines K n'a pas été faite mais leur efficacité sur la prévention des récurrences d'embolie pulmonaire ou de phlébite était comparable à celle observée avec des antivitamines K et les risques hémorragiques étaient très faibles. Sur la base de ces résultats

encourageants, les recommandations internationales restent prudentes et préconisent aussi bien l'utilisation des antivitamines K, de l'apixaban ou du rivaroxaban dans le cadre d'un traitement anticoagulant prolongé.

Une fois votre participation à l'étude terminée, une évaluation du bénéfice thérapeutique et du risque hémorragique sera faite par votre médecin afin de juger de la pertinence de la suite du traitement.

Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement vers un autre anticoagulant oral, ne sera pas justifié et vous pourrez continuer à bénéficier du traitement en cours.

5- RISQUES POTENTIELS DE L'ETUDE

Comme tous les médicaments, les traitements anticoagulants oraux peuvent provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquents pour l'Apixaban ou le Rivaroxaban sont principalement les complications hémorragiques dont les saignements majeurs. Ces saignements sont souvent provoqués (coupure, choc), plus rarement spontanés. Comme mentionné dans le chapitre 4, l'Apixaban et le Rivaroxaban provoquent moins souvent des saignements graves qu'un traitement conventionnel par antivitamine K ; toutefois ce risque persiste et les signes d'alerte doivent être connus.

Les signes ci-dessous doivent faire suspecter une complication hémorragique grave et nécessitent une consultation urgente :

- la survenue de selles noires (melaena)
- des vomissements sanglants (hématémèse)
- des hématomes survenant spontanément au niveau de la peau (sans traumatisme)
- des saignements inhabituels de plus de 5 minutes au niveau des gencives
- une fatigue inhabituelle associée à une accélération de la fréquence cardiaque (anémie)
- une pâleur importante (anémie).

6- BENEFICES POTENTIELS DE L'ETUDE

Le bénéfice individuel attendu est la diminution du risque de saignement sans augmentation du risque de récurrence de maladie thromboembolique, ayant un impact en termes de morbi-mortalité soit un impact économique.

7- CONTRACEPTION

Pour les femmes sans diagnostic médical établi de ménopause, un dosage de FSH sera réalisé. Pour les femmes non ménopausées, une contraception efficace sera exigée pendant la durée de l'étude et jusqu'à 6 mois après la fin de votre participation. En cas de grossesse pendant cette période, vous devrez immédiatement en informer le médecin qui vous suit dans l'étude.

8- PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous pouvez choisir de participer ou de ne pas participer, ou encore de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment.

Si vous décidez de ne pas participer, vos soins et vos traitements habituels ne seront en rien affectés.

Si vous décidez de participer, vous restez libre de vous retirer de l'étude à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Dans ce cas, vous devrez informer le médecin de l'étude de votre décision. Il vous sera demandé de revenir pour une dernière visite de suivi et de sécurité.

Dans le cas où vous retirez votre consentement, nous effectuerons un traitement informatique de vos données personnelles sauf opposition écrite de votre part.

Toutefois si le retrait de vos données est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement 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.

Par ailleurs, 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 accord préalable.

Si cela devait se produire, vous en serez averti(e) et les raisons vous seront expliquées.

En tant que volontaire, vous ne percevrez aucune autre indemnisation pour votre participation à l'essai.

Durant l'étude, vous serez averti(e) par votre médecin si des faits nouveaux apparaissent et pourraient affecter votre volonté de participer à l'étude. Il discutera avec vous de la poursuite éventuelle de l'étude. Si vous décidez de ne pas continuer l'essai, le médecin vous fera part des options de prise en charge disponibles. Si vous décidez de continuer l'étude, il vous sera demandé de signer un formulaire de consentement actualisé.

9- OBTENTION D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Si vous le souhaitez, le Docteur/Professeur, que vous pourrez joindre au numéro de téléphone suivant :....., pendant les jours ouvrés, pourra répondre à toutes vos questions concernant l'étude RENOVE.

10- CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES

Le personnel impliqué dans l'étude est soumis au secret professionnel. Cependant, dans le cadre de cette étude, et si vous acceptez de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de ses objectifs.

Ce traitement est conforme aux dispositions réglementaires permettant à un établissement de santé de traiter des données à des fins de recherche scientifique (art. 9.2 RGPD).

Le responsable de ce traitement est le CHRU de Brest, promoteur de la recherche. Conformément au Règlement Européen sur la Protection des Données, le CHRU de Brest a désigné un délégué à la protection des données que vous pouvez contacter à l'adresse mail suivante : protection.donnees@chu-brest.fr.

A cette fin, les données médicales recueillies, y compris tout questionnaire et données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur de la recherche, le CHRU de Brest, et aux personnes ou sociétés agissant pour son compte.

Conformément à la réglementation, toutes vos données recueillies à l'occasion de la présente recherche seront rendues anonymes.

Elles seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales.

Elles pourront être transférées et utilisées par des équipes scientifiques nationales ou internationales à des fins de recherche scientifique conformément à l'alinéa i et j de l'article 9.2 du RGPD.

Ces données seront conservées et archivées au minimum pendant 15 ans selon la réglementation en vigueur et pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, ou à d'autres entités du CHRU de Brest.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978) et du RGPD de l'Union Européenne n°2016/679, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification et de limitation des informations figurant dans ce traitement. Il vous est également permis d'introduire une réclamation auprès de la CNIL si vous estimez que vos données ne sont pas traitées conformément à la réglementation en vigueur. 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.

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 et du RGPD de l'Union Européenne n°2016/679.

En résumé, vous avez le droit de consulter vos informations médicales, y compris les informations recueillies à votre sujet durant l'étude. Toutefois, tant que l'étude n'est pas terminée, vous ne pouvez pas accéder aux informations masquées.

Vos droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

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

11- ASSURANCE

Conformément au Code de la Santé Publique, pour participer à une étude de recherche clinique, vous devez être affilié(e) au régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire de ce type de système.

Par ailleurs, pour couvrir les risques éventuels liés à cette recherche, un contrat d'assurance N°0101214214002 170012 a été souscrit par le promoteur de l'essai, le CHRU de Brest, auprès de la compagnie d'assurance, la société HDI-Gerling Industrie Versicherung AG, Direction pour la Défense – TOUR OPUS 12 – LA DEFENSE 9 – 77, Esplanade du Général de Gaulle F. 92914 PARIS LA DEFENSE CEDEX. Cette assurance couvre la responsabilité du promoteur en tant que promoteur d'une recherche biomédicale et celle de tout autre intervenant, en accord avec l'article L-1121-10 du Code de la Santé Publique.

Si vous pensez être victime d'un préjudice lié à cet essai, vous devez contacter le médecin de l'étude.

12- AVIS FAVORABLE DU CPP ET AUTORISATION DE L'ANSM

Conformément à l'article L1121-4 du code de la santé publique, le Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée 1 a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 13 Septembre 2017.

Conformément à l'article L1121-4 du code de la santé publique, l'ANSM a étudié ce projet de recherche et a émis une autorisation à sa réalisation le 21 Août 2017.

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

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Anticoagulant oral direct à dose **RE**duite *versus* à dose plei**Ne** au décours d'une maladie veineuse thrombo-emb**O**lique non proVoqu**Ee**. Etude randomisée contrôlée RENOVE.

Promoteur :

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest - 2 avenue Foch – 29609 Brest Cedex

Mme/M. :

Adresse :

Le Docteur /Professeur.....

Du centre deService

Adresse :, m'a proposé de participer à l'étude clinique RENOVE.

- J'ai lu et compris la notice d'information, dont j'ai obtenu la copie. Le médecin investigateur a répondu à toutes mes questions concernant l'étude. Je pourrai à tout moment, demander des informations complémentaires.
- J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude, et je suis conscient(e) que ma participation est entièrement volontaire et que cette étude n'engendrera aucun surcoût à ma charge.
- Je peux à tout moment décider de quitter l'étude sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences dans la qualité de ma prise en charge.
- 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 soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin investigateur, mandatées par le promoteur ou les représentants des autorités de santé. A l'issue de la recherche, mes données anonymes pourront être transmises à d'autres équipes de recherche afin de poursuivre les recherches sur le sujet.
- J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par la loi Informatique et liberté et le Règlement Général de Protection des Données. J'ai été informé(e) de mon droit d'accès et de rectification des données me concernant.
- Je certifie être affilié(e) au régime de la Sécurité Sociale.
- J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les études cliniques, le Comité de Protection des Personnes (CPP Sud Méditerranée 1) a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) l'a également autorisée.
- Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à , le

Nom, prénom de l'investigateur :Nom, prénom du volontaire :

Signature :

Signature :

Un exemplaire cosigné pour le patient, un exemplaire cosigné pour l'investigateur, une copie pour le promoteur