

Etude STATVAS

Effet de la Rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives

Etude prospective, multicentrique, randomisée, comparative, contrôlée

Promoteur

Assistance Publique Hôpitaux de
Paris (AP-HP)
représentée par le DRCD
Chef de Projet : Mireille Toy-Miou

Investigateur coordonnateur

Dr Benjamin Terrier
Hôpital Cochin
Service de Médecine Interne

Responsable scientifique

Pr Loïc Guillevin
Hôpital Cochin

Centre de référence « Maladies systémiques et
autoimmunes rares, en particulier Vascularites
nécrosantes et Sclérodermies systémiques »

Suivi de l'étude et monitoring

URC/CIC Necker-Cochin
Hôpital Cochin
ARC : Charly Larrieu
Chef de Projet :
Séverine Aït el Ghaz-Poignant

1. Présentation de l'étude

Justification de l'étude STATVAS

❑ Etudes METEOR (2007) et JUPITER (2008)

Rosuvastatine vs placebo → diminution de l'incidence d'événements cardio-vasculaires chez des patients sans lésions d'athérosclérose patentes et présentant des taux de C-réactive protéine ultra-sensible élevés, sans hyperlipidémie.

❑ **Hypothèse suggérée** : un traitement par statines pourrait diminuer les complications cardio-vasculaires majeures dans le cas d'athérosclérose infra-clinique accélérée au cours des vascularites nécrosantes systémiques.

❑ Pourquoi la rosuvastatine?

- Ni inhibiteur, ni inducteur des isoenzymes du cytochrome P450
- Risque d'interaction médicamenteuse CYP3A4-dépendante apparaît nul (**Bénéfice patients atteints de vascularite nécrosante systémique polymédicamentés**)

Hypothèses

- ❑ La rosuvastatine serait **plus efficace** que le placebo sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique

- ❑ **Diminution du risque cardio-vasculaires** à moyen et long terme évalué par les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique.

- ❑ **Amélioration**
 - du risque de **rechute de la vascularite**
 - de la **qualité de vie**
 - **Et diminution du recours aux soins** liés aux complications cardio-vasculaires

Objectif principal de STATVAS

 Evaluer **l'impact de la rosuvastatine** à la dose de **20 mg par jour** comparativement au placebo de la rosuvastatine sur **l'évolution de l'épaisseur intima-média carotidienne maximale moyenne** à 24 mois, chez les patients atteints de **vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA** en rémission, après une première poussée ou une rechute.

Critère principal de jugement

 Evolution à 24 mois (M24) de la vitesse de progression de **l'épaisseur intima-média maximale moyenne** mesurée au niveau de **6 sites prédéfinis de l'artère carotide** (paroi distale des artères carotides primitives, des bulbes carotidiens et des artères carotides internes droites et gauches), évaluée par **échographie en mode B.**

OBJECTIFS SECONDAIRES

- ❑ **Evaluer l'impact de la rosuvastatine à la dose de 20 mg par jour comparativement au placebo de la rosuvastatine sur :**
 - Les autres marqueurs d'athérosclérose infra-clinique
 - Nombre de **sites athéromateux**
 - **Fonction endothéliale (étude ancillaire)**
 - **Biomarqueurs sériques** (CRP ultrasensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline, microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires)
 - L'évolution du **profil lipidique**
 - La survenue **d'évènements cardio-vasculaires artériels**
 - **L'activité de la vascularite** évaluée par le BVAS et la survenue de rechutes de la vascularite
 - La survenue **d'effets indésirables de la rosuvastatine.**

Standardisation des mesures

- ❑ **Standardisation des mesures échographiques** : mesures en accord avec les recommandations actuelles
 - **Centres AP-HP** : Echographies **réalisées à l'HEGP** sous la responsabilité du Dr Marie-Emmanuelle SIRIEIX
 - **Centres Province** : Formation d'un échographiste par le Dr Sirieix de l'HEGP

- NB**: le feu vert des inclusions ne sera donné qu'après validation de la méthodologie des mesures échographiques par le Dr SIRIEIX

- ❑ **Centralisation de la relecture des images** : en aveugle à la fin de l'étude

- ❑ **Centralisation des dosages sériques et lipidiques** : les biomarqueurs sériques d'athérosclérose infra-clinique et les dosages lipidiques seront dosés sur sérums et plasmas congelés, à la fin de l'étude

Etude Ancillaire : FMD Flow-Mediated Dilation

- ❑ Mesure de la fonction endothéliale par la FMD
- ❑ A chaque échographie : J0, M6, M12 et M24
- ❑ 66 patients
- ❑ Dans quelques centres de province pratiquant la FMD
 - *QUESTION : la FMD est-elle réalisée en pratique courante dans votre centre?*

Les Risques

❑ Toxicité de la rosuvastatine :

- Effets indésirables **musculaires** (augmentation des enzymes musculaires)
- Effets indésirables **hépatiques** (augmentation des enzymes hépatiques)

→ régressifs à l'arrêt du médicament.

❑ Surveillance des enzymes hépatiques

- **arrêt du traitement** si augmentation persistante supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale.

❑ Surveillance des enzymes musculaires (CPK)

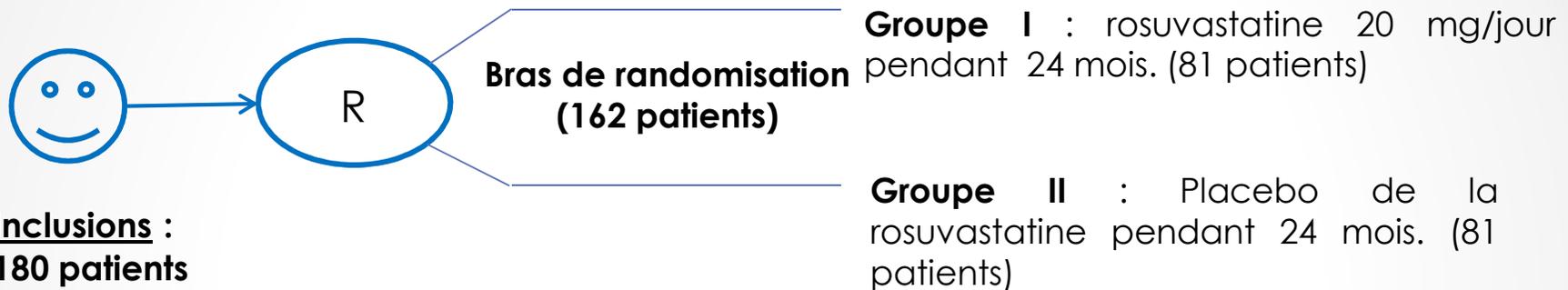
- **arrêt du traitement** si augmentation persistante supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale.

❑ Retour à la normale des enzymes

- **Reprise du traitement** à raison de 1 cp/2j

Méthodologie – Calendrier prévisionnel

- ❑ Etude de phase III, prospective, randomisée, en double insu, comparative versus placebo, contrôlée, multicentrique, en groupes parallèles :



- ❑ **Nb de centres déclarés :** 35 centres
- ❑ **Durée inclusion :** 36 mois
- ❑ **Durée de participation patient :** 24 mois
- ❑ **Durée de l'étude :** 60 mois
- ❑ **Période d'inclusion :** du 26/10/2014 au 26/10/2017 (amendement n°4)

⇒ au 12/04/2017 : 112 patients inclus dont 102 randomisés

2. Population étudiée

Population visée / Critères d'Inclusion

1. Patient âgé de plus de 18 ans
2. Vascularite associée aux ANCA : **Granulomatose avec Polyangéite** (GPA) (Wegener), **Polyangéite Microscopique** (PAM) et **Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite** (EGPA) (syndrome de Churg-Strauss), **avec ou sans ANCA** (au diagnostic comme à la rémission).
3. Malade **en rémission** après un premier traitement d'induction ou une rechute, et qui se trouve **entre 6 mois et 10 ans après le début du traitement d'induction de la vascularite**.
4. Patient informé et **ayant signé le formulaire d'information et consentement** de participation à l'étude.

Critères de non inclusion 1/4

1. **Autre vascularite** systémique.
2. **Vascularite secondaire** (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).
3. Patient n'ayant **pas été mis en rémission** par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active).
4. Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.
5. Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude (non-compliance).

Critères de non-inclusion 2/4

6. Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication au médicament utilisé et étudié dans l'étude (rosuvastatine ou autres statines).

Contre-indication habituelle de la rosuvastatine selon le RCP :

- **Hypersensibilité** à la rosuvastatine ou à l'un des constituants du médicament.
- **Affection hépatique évolutive**, y compris élévations inexplicables et prolongées des transaminases sériques et toute augmentation des transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.
- **Insuffisance rénale sévère** (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- **Affection musculaire évolutive** et toute augmentation des CPK sériques au delà de 3 fois la limite supérieure .
- **Ciclosporine**

Critères de non inclusion 3/4

7. **Grossesse, allaitement.** Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement.
8. **Infection** par le VIH, le VHC ou le VHB.
9. Patient recevant une **statine** ou un autre hypolipémiant dans les **3 mois précédant l'inclusion.**
10. Patient ayant une **indication à recevoir une statine** selon les recommandations de l'Afssaps de 2005 en prévention primaire ou secondaire.

Critères de non-inclusion 4/4

11. Participation à un **autre protocole de recherche clinique interventionnel** dans les **3 mois précédant l'inclusion**. Les malades ne seront pas exclus s'ils participent simultanément à une étude purement observationnelle, ou comportant uniquement des prélèvements sanguins.
12. Toute affection médicale ou psychiatrique pouvant empêcher l'administration des traitements et le suivi du patient selon le protocole, et/ou qui exposerait le patient à un risque trop important d'effet indésirable, selon le jugement du médecin investigateur.
13. **Non affiliation à un régime de sécurité sociale.**

Critère d'exclusion (amendements n°2 et 3)

Apprécié lors de l'échographie de la visite J0, avant la randomisation du patient

Retour de la part de l'échographe à l'investigateur pour confirmer ou non la possibilité de randomiser le patient

Information à retranscrire dans CleanWEB

Rappel : délai entre l'échographie et la randomisation = 1 mois

Critère d'exclusion (amendements n°2 et 3)

Recommandations américaines et européennes prises en compte sur l'échographie de l'inclusion à savoir :

- ❑ Une **sténose carotidienne** jugée à 50% en diamètre (recommandations américaines et européennes)
- ❑ Une **ectasie de l'aorte abdominale** (recommandations américaines et européennes)
- ❑ Une **EIM supérieure à 1,2 mm** (recommandations européennes)
- ❑ Des **lésions diffuses** (atteinte des 3 sites : carotides + aorte+ fémorales)
- ❑ Des **plaques bourgeonnantes**, hypoéchogènes ou hétérogènes supérieures à 2 mm

= Pas de randomisation possible

Recommandations RCP : précautions d'usage

- ❑ Les patients d'origine asiatique seraient plus sensibles à la rosuvastatine et donc une posologie à 20 mg leur serait déconseillée.
- ❑ L'utilisation concomitante de la rosuvastatine et d'un contraceptif oral entraîne une augmentation de l'AUC de l'éthinylestradiol et du norgestrel qu'il est conseillé de prendre en compte lors du choix de la posologie du contraceptif.
- ❑ Pour les patients sous AntiVitamine K, il est recommandé de surveiller l'INR qui pourrait augmenter lors de l'introduction de la rosuvastatine.

3. Sélection, Inclusion, Randomisation

Visite de sélection-inclusion (1)

1. **Vérification de l'éligibilité** de votre patient à l'aide des check-lists des critères de sélection et des critères d'inclusion et non inclusion présentes dans la pochette patient.
2. **Votre patient est éligible : informer le patient sur le protocole.** Une fois son accord oral obtenu, lui prescrire un bilan lipidique et sérologique **à réaliser 15 jours avant** sa possible inclusion.
3. **Les critères d'inclusion et de non inclusion sont validés par le bilan biologique/sérologique : informer votre patient par oral et par écrit** à l'aide de la Note d'Information et du Formulaire de Consentement que vous devez compléter, dater et signer (patient et médecin)
4. **Remettre un exemplaire de la note d'information et formulaire de consentement** signé **au patient** et conserver deux exemplaires dans le classeur patient. **En vigueur = NIFC v3.0**

Note d'information et formulaire de consentement (1)

statvas_nifc_v3.0_amdt4_20160927_ABU_SPT



NOTE D'INFORMATION

STATVAS: Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes systémiques. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

Cette recherche est organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Département de la Recherche Clinique et du Développement
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris

Madame, Monsieur,

Le Docteur..... (nom, prénom), exerçant à l'hôpital,
vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

1) Quel est le but de cette recherche?

Note d'information et formulaire de consentement (2)

statvas_nifc_v3.0_amdt4_20160927_ABU_SPT



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), M^{me}, M. *[rayer les mentions inutiles] (nom, prénom)*.....

accepte librement de participer à la recherche intitulée « STATVAS: Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes systémiques. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée » organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le

Docteur *(nom, prénom, téléphone)*....., médecin dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 3.0 du 27/09/2016 [4 pages] m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- Je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- J'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- J'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- J'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués. J'indiquerai alors au médecin qui me suit, si je souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de ma décision, soient utilisées,
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin,
- Avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués,
- J'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- J'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera 24 mois et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche avant la fin de ma participation, sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche,
- J'ai été informé(e) qu'une partie de mes échantillons sanguins, prélevés dans le cadre de cette recherche, seront conservés et utilisés ultérieurement à des fins de recherche portant sur les maladies autoimmunes et maladies systémiques rares,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Signature de la personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date : Signature :

Signature du médecin de la recherche

Nom Prénom :

Date : Signature :

Note d'information et formulaire de consentement (3)

CONSENTEMENT SPECIFIQUE POUR LA GENETIQUE

J'accepte le prélèvement à des fins d'analyse de mes caractéristiques génétiques, analyse qui sera réalisée exclusivement dans le cadre de cette recherche, à des fins scientifiques pour identifier des marqueurs qui pourraient influencer la réponse au traitement à l'étude.

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 qui contactera le promoteur de la recherche.

Signature de la personne participant à la recherche

Nom Prénom :

Date : Signature :

Signature du médecin de la recherche

Nom Prénom :

Date : Signature :

Ce document est à réaliser en quadruplé, dont l'un doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le second remis à la personne donnant son consentement, le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche et le quatrième envoyé au laboratoire qui conservera les prélèvements d'ADN à l'hôpital Cochin.

Page 5 / 5

Visite de Sélection-Inclusion (2)

5. **Se connecter à l'e-CRF (CleanWeb)** à l'adresse suivante : <https://cleanweb.aphp.fr/Ctms-02/portal/>

6. **Remplir dans l'e-CRF** les items du **module « Visite d'inclusion »** :

- Identification patient
- Diagnostic
- Résultats sérologie
- Antécédents et facteurs de risque
- BVAS à l'inclusion
- Critères d'inclusion
- Critères de non-inclusion

Visite échographie – randomisation (1)

7. Echographie – Randomisation :

❑ Le patient réalisera sa première échographie **AVANT LA RANDOMISATION**

❑ Après validation par l'échographe de la randomisation possible, compléter le formulaire intitulé « Echographie » dans la visite d'inclusion

En cas de doute, prendre **contact avec le Dr Benjamin Terrier pour valider la randomisation** : benjamin.terrier@aphp.fr

❑ **Randomisation** à partir du formulaire « Randomisation » : attribution du premier numéro de traitement à 4 digits correspondant à un premier coffret de traitement pour trois mois.

❑ **Obtention du code d'identification patient** à 9 digits :



Visite échographie – randomisation (2)

8. Mails automatiques de confirmation d'inclusion et randomisation envoyés à l'investigateur ayant inclus le patient, ainsi qu'à tous les intervenants du centre (médecins, TEC, pharmacien, échographiste, laboratoire), à l'investigateur coordonnateur, au promoteur (URC et DRCD), à l'AGEPS et au laboratoire centralisé.

9. Délivrer au patient grâce à Cleanweb les ordonnances suivantes :

- Ordonnance des bilans biologiques et biochimiques
- Ordonnance biothèque pour la visite d'inclusion J0
- Ordonnance de prescription du traitement à l'étude
- Ordonnance bilan biologique standard et ANCA pour la visite M3
(à réaliser 15 jours avant la visite M3 si examen fait en extérieur)

10. Remettre au patient les documents suivants, disponibles dans le classeur patient:

- Carte patient de participation à une recherche clinique**, à compléter avec : nom et prénom du patient, son code d'identification, la date de son inclusion, la date du début de son traitement et le premier numéro de traitement qui lui a été attribué
- Questionnaires SF36 et HAQ**, à compléter lors de la visite

La carte patient

CARTE PATIENT

Merci de garder cette carte en permanence avec vous

Nom : Prénom :

Code d'identification patient : [][][][] / [][][][][] / [][][]

N° centre / N° d'inclusion / Initiales (N-P)

Je participe à la recherche STATVAS : Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose au cours des vascularites nécrosantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée **dont le promoteur est l'AP-HP.**

Date d'inclusion : ___ / ___ / ___

Je reçois le traitement suivant : **ROSUVASTATINE 20 mg ou PLACEBO durant 24 mois.**

Date de début du traitement : ___ / ___ / ___

Traitements dispensés (n° trimestriels) :

Visite J0 : _____ Visite M3 : _____ Visite M6 : _____ Visite M9 : _____

Visite M12 : _____ Visite M15 : _____ Visite M18 : _____ Visite M21 : _____

CARTE PATIENT

Merci de garder cette carte en permanence avec vous

Je suis suivi(e) par le Dr.....

A l'Hôpital



Pour les situations non urgentes, la levée d'insu se fera par le promoteur, après accord préalable de l'investigateur coordonnateur.

En cas de nécessité urgente de levée d'insu,
un médecin peut contacter l'hôpital Fernand Widal au 01 40 05 48 48.

En application des obligations des Bonnes Pratiques de fabrication en date du 26 mai 2006, une carte patient sera remise systématiquement au patient

Indispensable : si le patient venait à être hospitalisé ailleurs que dans votre service, cette carte permet d'avoir les informations pour lever l'aveugle ou encore vous prévenir

Les numéros de traitement doivent être reportés sur la carte de la visite M0 à M21.

Mention dans le dossier médical

Votre patient est randomisé : notification dans son dossier médical de sa participation à l'étude STATVAS mentionnant :

- le nom du médecin ayant donné l'information
- date de signature du consentement,
- code d'identification à 9 digits attribué au patient
- date de randomisation

à l'aide de l'étiquette fournie dans le classeur patient et imprimable via l'e-CRF

Screening des patients

⇒ **Tracer les refus de participation des patients**
(document dans le classeur investigateur)

ÉTUDE STATVAS : TRACABILITÉ DES REFUS DE PARTICIPATION

Centre n° _____ :

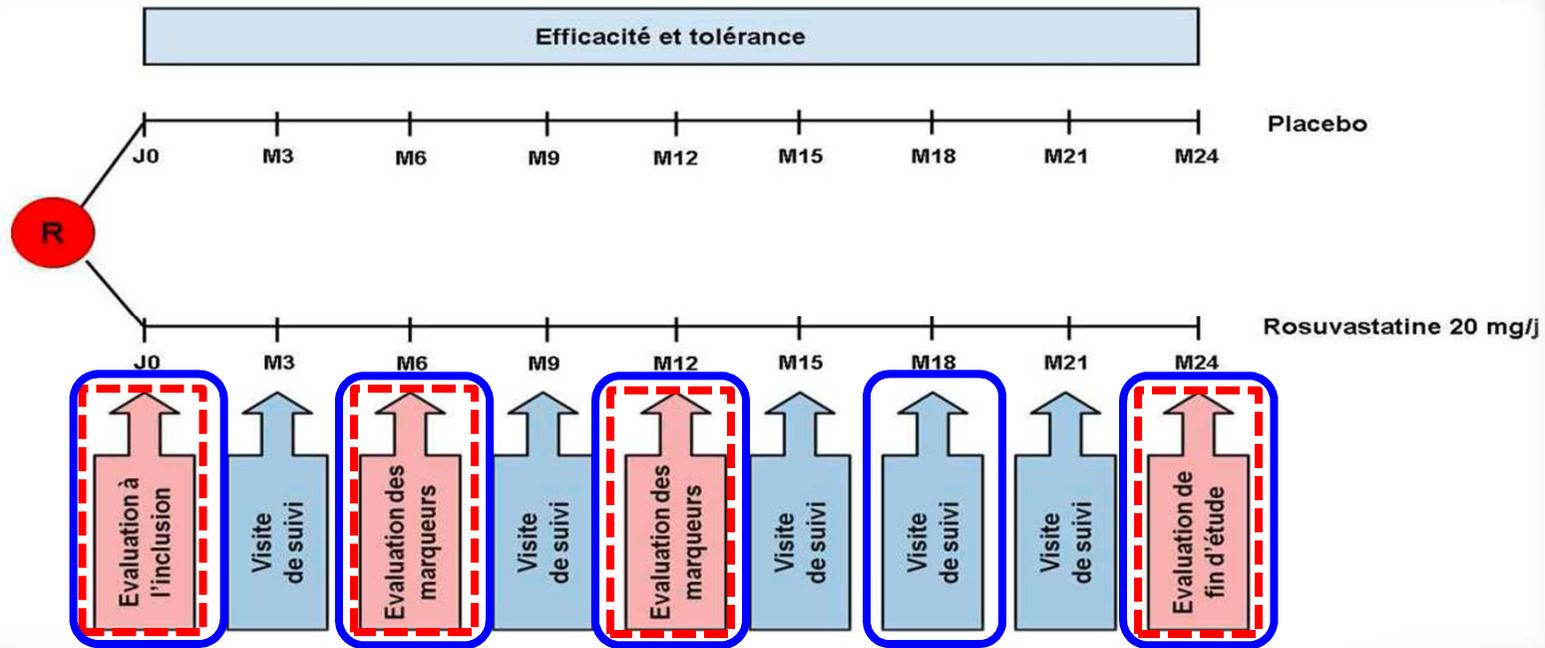
Motif possible de refus :

- 1) Patient déjà sous statine
- 2) Patient ayant une recommandation aux statines
- 3) Patient déjà inclus dans une recherche biomédicale
- 4) Refus de participer à une recherche biomédicale
- 5) Contraintes liées au protocole (durée et modalités de suivi...)
- 6) Craintes concernant le traitement (effets indésirables,...)
- 7) Refus du placebo
- 8) Présence d'un critère de non-inclusion. Si oui, lequel :
- 9) Autre. Précisez :

Date	Initiales (Prénom Nom)	Date de naissance (mois/année)	Sexe	Motif du refus

4. Déroulement de l'étude

Schéma de l'étude



Evaluation à J0, M6, M12 et M24

Echographie : Mesure de l'épaisseur intima-média maximale moyenne carotidienne, du nombre de sites athéromateux et de la fonction endothéliale (4 échographies par patient)

Questionnaires SF36 et HAQ à remplir par le patient lors de ses visites

Evaluation à J0, M6, M12, M18 et M24

Congélation de sérum et plasma pour dosages centralisés :

Des biomarqueurs sériques et dosage lipidique :

- CRP ultrasensible, VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline par ELISA
- Microparticules endothéliales, leucocytaires et plaquettaires par cytométrie en flux
- Triglycérides et cholestérol total, LDL et HDL-cholestérol

Schéma de l'étude (3)

A toutes les visites : données à reporter dans le CRF

- Renseigner les **données cliniques et para-cliniques**
- Evaluer **l'activité de la vascularite** par le BVAS
- Evaluer le score **VDI : score cumulatif** (*une séquelle présente une fois devra être reportée dans le VDI de toutes les visites suivantes*)
- Bilan **biologique et ANCA**
- Reporter les évènements indésirables : **EI et EIG**
- Notifier la survenue **d'évènements cardio-vasculaires** artériels
- Surveiller les **enzymes hépatiques et musculaires (dans les 15 jours avant la visite)**
- Prescrire le **traitement à l'essai** (sauf à M24)
- Reporter les **traitements concomitants**

E-crf CleanWEB

<https://cleanweb.aphp.fr/Ctms-02/portal/>

Attention :

Identifiant + mot de passe = confidentiels et personnels

Conditions d'obtention :

- ❖ Formation à l'étude avec remise d'un certificat
- ❖ Signature du formulaire de délégation de fonctions
- ❖ CV daté et signé < 1 an

E-crf CleanWEB

The screenshot shows the CleanWEB interface. At the top left, there is a logo for STATVAS and the text "Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose intra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives". Below this, the CleanWEB logo is displayed. The user information bar shows "Utilisateur : Laura BIGUET - ARC" and "Dernière Connexion: 17/06/2014 15:46:58". A "Déconnexion" button is located in the top right corner. On the left side, there is a vertical navigation menu with the following items: Information, Contacts, eCRF, Annuaire, Statistiques, Configuration, and Support. Red arrows point from the text on the right to the "Information" and "Configuration" menu items. The main content area displays a message: "Documents études (protocoles, circuits, docs administratifs...) Il n'y a aucun contenu. Veuillez contacter votre administrateur."

← Documents études (protocoles, circuits, docs administratifs...)

Il n'y a aucun contenu.

Veuillez contacter votre administrateur.

← e-CRF patients : inclusion/randomisation patient

← Changement mot de passe

E-CRF CleanWEB



Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives

CleanWEB™

Utilisateur : Laura BIGUET - ARC

Dernière Connexion: 09/09/2015 14:34:57

STATVAS

Déconnexion

The screenshot shows the CleanWEB interface for a patient named 010-0046-G-C, investigated by Marc RUVARD. The interface includes a sidebar with navigation options like Information, Contacts, eCRF, Annuaire, Statistiques, Configuration, and Support. The main content area displays a tree view of visit types (Visite d'inclusion, Visite J0, Visite M3, etc.) and a detailed form for the 'Randomisation' visit. The form contains a question: 'Le patient peut-il être randomisé ?' with 'Oui' and 'Non' radio buttons, and a note: 'Veuillez enregistrer avant de fermer le formulaire.' Below the form are buttons for 'Enregistrer', 'Vérifier', and 'Mode validation'. Red arrows from external text point to the 'Randomisation' folder in the tree, the 'Randomisation' form, the 'Traitements concomitants' folder, and the 'Tirage de secours' folder.

Ordonnances examens bio à l'inclusion + biothèque

Ordonnance Echographie J0

Ordonnance Traitement étude + Calendrier prévisionnel des visites

Tous les autres traitements administrés

Tirage de secours

E-CRF CleanWEB



Evaluation de l'effet de la rosuvastatine sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives

CleanWEB™

Utilisateur : Charly LARRIEU - ARC

Dernière Connexion : 31/01/2017 11:34:40

STATVAS

Déconnexion

Patients | Queries | Doublons | Planning | Imprimer

Patient : 001-0009-E-D | Investigateur : Benjamin TERRIER | Patients Sélectionnez

Suivi Validation | Vérifier CRF | Audit trail | Enregistrer

- Visite d'inclusion
 - Identification du patient
 - Diagnostic
 - Sérologie
 - Antécédents et facteurs de risque
 - BVAS à l'inclusion
 - Critères d'inclusion
 - Critères de non-inclusion
 - Randomisation
- Visite J0
- Visite M3
- Visite M6
- Visite M9
- Visite M12
- Visite M15
- Visite M18
- Visite M21
- Visite M24
- Échographie
- Traitements concomitants
- EI
 - EI_08/04/2015
- Arrêt prématuré / Fin d'étude
- Tirage de secours
- rechute n°1_05/07/2016
 - Rechute
 - Score BVAS
 - Traitement de la rechute
- EIG_07/12/2015
 - EIG
- EIG_21/07/2015
- Documents de fusion

Mode validation

Module EI

Module Rechute

Module EIG

5. Circuits

Echographie

Circuit des échographies (1)

Aux visites J0, M6, M12 et M24

- ❑ J0 : Evaluation échographique dans un délai d'un mois avant la randomisation
- ❑ Rendez-vous à prendre immédiatement à M3 pour M6, etc...
- ❑ Ordonnances dans l'e-CRF
- ❑ Avant ouverture du centre aux inclusions : Méthodologie de l'échographe référent du centre validée par l'HEGP (standardisation des mesures)

Circuit des échographies (2)

- ❑ Résultats gravés sur CD et **ANONYMISES** avec :
nom de l'étude - code patient - n° visite – date écho
- ❑ CDs récupérés au fur et à mesure des visites de monitoring
- ❑ Images/résultats stockés en double sur CD et imprimés en deux exemplaires
- ❑ Ne **pas passer la carte vitale des patients** (surcoûts hospitaliers prévus dans la convention)
- ❑ Faire l'échographie même si le patient vient sans son ordonnance !

Biothèque

STATVAS : Circuit des biothèques à J0, M6, M12, M18 et M24

Version n°3 du 18/02/2016

Sérothèque



14mL dans tubes SECS avec ou sans gélose

A conserver +4°C
Technique dans les 2h qui suivent le prélèvement

Centrifugation à 1000g pdt
15min

+
Extraction Sérum

Faire 10 aliquots de 500µL



- 1 cryotube dans la boîte HEGP (H) Sérum pour le Dr Védie
- + de 5 et 9 cryotubes pour la boîte Cochin (C) Sérum

Plasmathèque



5mL dans tubes EDTA

Centrifugation à 1000g pdt
15min

+
Extraction Plasma

Faire 3 aliquots de 500µL et les stocker dans la boîte de congélation Cochin (C) Plasma



6ml dans tubes CITRATES 3,2%
(0.109M, bouchon bleu)

Mélanger le tube doucement et le garder à température ambiante
Technique dans l'heure qui suit

- Centrifuger 15min à température ambiante à 2500g
- Reprendre les 3/4 supérieurs du surnageant
- Centrifuger à nouveau à température ambiante le surnageant 15min à 2500g
- Reprendre les 3/4 supérieur du surnageant et les placer dans un tube eppendorf propre afin de bien mélanger le plasma avant d'aliqoter (mélanger doucement)
- Faire au moins 3 cryotubes
- A stocker dans la boîte de congélation HEGP (H) plasma

DNATHèque (à l'inclusion uniquement)



14mL de sang dans tubes ACD sans gélose (2x7mL)

Conservation à température ambiante

Acheminement immédiat à température ambiante par le transporteur Transporteur vers INSERM U1016 à Cochin

- Stocker les cryotubes dans les boîtes de congélation correspondantes à -80°C
- Remplir le dossier Excel des emplacements cryotubes
- Envoyer par fax au 01 58 41 11 83 (URC/CIC Cochin-Necker) les feuilles d'accompagnement remplies et signées puis les ranger dans le classeur laboratoire
- Acheminement des premières boîtes de congélation en septembre 2016 puis en septembre 2018 par le transporteur TRANSPORTEO.

➔ Rangement dans les boîtes au fur et à mesure des préparations



Transporteo International
 Tél : +331-4183-6940
 Fax : +339-7213-5240
 Internet : www.transporteo.com
 E-mail : ops-paris@transporteo.com

Formulaire de demande d'expédition version n°1.2 du 09/01/2017

Étude : STATVAS	Bon de Commande N°: 2016021DAM2106	Réf. Devis : non applicable
-----------------	------------------------------------	-----------------------------

Enlèvement souhaité	le	entreh eth
Livraison souhaitée	Le	

Nature exacte du produit : tubes ACD de 10,5 cm contenant du sang	Quantité : 2
---	--------------

Emballage à fournir :

Caisse TeoAmbiant	Caisse TeoChaud +15°C/+25°C	Caisse TeoFrais +2°C/+8°C	Caisse TeoFroid -20°C	Caisse TeoGlace -80°C Glacé Carbonique
TeoAmbiant1 <input checked="" type="checkbox"/>	TeoChaud1 <input type="checkbox"/>	TeoFrais1 <input type="checkbox"/>	TeoFroid1 <input type="checkbox"/>	TeoGlace1 <input type="checkbox"/>
TeoAmbiant2 <input type="checkbox"/>	TeoChaud2 <input type="checkbox"/>	TeoFrais2 <input type="checkbox"/>	TeoFroid2 <input type="checkbox"/>	TeoGlace2 <input type="checkbox"/>
TeoAmbiant3 <input type="checkbox"/>	TeoChaud3 <input type="checkbox"/>	TeoFrais3 <input type="checkbox"/>	TeoFroid3 <input type="checkbox"/>	TeoGlace3 <input type="checkbox"/>
TeoAmbiant4 <input type="checkbox"/>	TeoChaud4 <input type="checkbox"/>	TeoFrais4 <input type="checkbox"/>	TeoFroid4 <input type="checkbox"/>	TeoGlace4 <input type="checkbox"/>
TeoAmbiant5 <input type="checkbox"/>				TeoGlace5 <input type="checkbox"/>
TeoAmbiant6 <input type="checkbox"/>				
TeoAmbiant7 <input type="checkbox"/>				
Sonde de T°		Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/>		

Centre Expéditeur	
Adresse	
Service (Instructions)	
Code Postal - Ville	
Nom de Contact	N° Tél :

Centre Destinataire	Hôpital Cochin	
Adresse	Pavillon Gustave Roussy, 6ème étage, 8, rue Méchain,	
Service (Instructions)	INSERM U1016, Equipe Neutrophiles et vascularites Pièce 603 C	
Code Postal - Ville	75 014 Paris	
Nom de Contact	Claire Fernandez	N° Tél : 01 40 51 65 34

Centre de Facturation	URC/CIC Paris Descartes Necker - Cochin, Hôpital Tarnier, 2ème étage	
Adresse	89, rue d'Assas	
Code Postal - Ville	75 006 Paris	

Nom du demandeur :	Téléphone :
E-mail :	Signature :

E-mail(s) de suivi :	Expéditeur :
	Destinataire : claire.fernandez@inserm.fr
	URC : charly.larrieu@aphp.fr
	URC : severine.poignant@aphp.fr

Merci d'envoyer ce formulaire par e-mail à ops-paris@transporteo.com

Envoi de l'ADN :

Les prélèvements ne doivent pas se faire un vendredi

Prévenir TRANSPORTEO la veille avant 14h en envoyant le formulaire complété à l'adresse mail indiquée en bas du formulaire

PROTOCOLE STATVAS - Investigateur coordonnateur : Dr Benjamin TERRIER

**FEUILLE D'ORDONNANCE ET D'ACCOMPAGNEMENT
SEROTHEQUE/PLASMATHEQUE**

VISITE : J0 M6 M12 M18 M24

PRESCRIPTION

Date de la prescription : ___ / ___ / _____

Code patient : _____ / _____ / ____
N° centre - N° inclusion - Initiales patient (N-P)

Tampon du médecin

Volumes de sang à prélever :

SERUM : 14 ml de sang sur tubes secs, avec ou sans gélose (bouchon rouge)

PLASMA-Cochin : 5 ml de sang sur tubes EDTA (bouchon violet)

PLASMA-HEGP : 6mL sur tubes citratés 3.2% (bouchon bleu)

Nom du médecin investigateur.....

Signature.....

PRELEVEMENT

Date du prélèvement : ___ / ___ / _____ Heure du prélèvement : ____ h ____

Quantité de sang prélevée pour SEROTHEQUE : ___ ml sur ___ tubes secs

Quantité de sang prélevée pour PLASMATHEQUE : ___ ml sur ___ tubes EDTA

___ ml sur ___ tubes citratés

Conserver les tubes EDTA et SECS à +4°C (à techniquer dans les 2h qui suivent)

Conserver les tubes citratés à température ambiante (à techniquer dans l'heure qui suit)

Joindre au prélèvement cette feuille d'accompagnement.

RECEPTION AU LABORATOIRE DE VOTRE CENTRE

Nom **Date** : ___/___/____ **Heure** : ___h___
Conformité des échantillons à la réception : Oui Non **Signature** :

- Si non,
- Non-respect des conditions de conservation
 - Mauvais tubes
 - Quantité insuffisante
 - Non-respect du délai de transmission
 - Fiche mal renseignée
 - Autre : _____

TRAITEMENT DES PRELEVEMENTS AU LABORATOIRE de votre hôpital

Date de congélation : ___/___/___ **Heure de congélation** : _____

SERUM : ___ cryotubes pour la **boîte Cochin-Sérum** : C-___-___-S ___H___
SERUM : ___ cryotubes pour la **boîte HEGP-Sérum** : H-___-___-S ___H___
PLASMA-Cochin : ___ cryotubes pour la **boîte Cochin-Plasma** : C-___-___-P ___H___
PLASMA-HEGP : ___ cryotubes pour la **boîte HEGP-Plasma** : H-___-___-P ___H___

Merci de faxer ce document complété
à l'URC/CIC Cochin-Necker au 01 58 41 11 83
À l'attention de Séverine Aït el Ghaz-Poignant

n° des boîtes de congélation :
« C-035-01-S » ou « H-035-01-P »

Circuit des biothèques

- ❑ **Dosage CRPus-lipides** : HEGP (Dr Védie et Dr De Toma) Correspond aux boites *H-n°centre-n°boite-Sérum*
- ❑ **Dosage microparticulaires** : HEGP (Mme Boulanger) Correspond aux boites *H-n°centre-n°boite-Plasma*
- ❑ **Dosage VCAM-1, P-sélectine, thrombomoduline** : Cochin (Pr Mouthon et Mme Fernandez) Correspond aux boites *C-n°centre-n°boite-Sérum*
- ❑ **DNAthèque et le surplus sérothèque/plasmathèque** : Conservés à Cochin par Pr Mouthon
Correspond aux boites *C-n°centre-n°boite-Plasma*
Correspond aux boites *C-n°centre-n°boite-Sérum*

Amendement n°4 :

2nd prélèvement pour ADN si échec d'extraction au 1^{er}

Circuit des biothèques

□ Sont fournis :

- Les étiquettes pour les tubes de prélèvements
- Les tubes ACD pour l'ADN
- Les planches d'étiquettes cryotubes vierges
- Les cryotubes
- Les boîtes de congélation (avec un plan de rangement à suivre)

□ Pour les étiquettes cryotubes :

- S= Sérum
- P=Plasma
- Il faudra spécifier le code du patient, le n° et la date de la visite

□ **Un fichier Excel est à remplir au fur et à mesure des congélations**

6. Traitement de l'étude

Traitement de l'étude

- ❑ **ACTIF** : comprimé de rosuvastatine (Crestor®) 20 mg
- ❑ **PLACEBO** : comprimé identique à l'actif
- ❑ **Posologie** : 20 mg/jour = 1 cp/jour
- ❑ Coffrets trimestriels de **11 blisters de 10 comprimés de 20 mg** (marge de 20 jours)
Soit 8 coffrets / patient pour les 2 ans de l'étude
- ❑ Coffrets délivrés à J0 puis tous les 3 mois jusqu'à M21 inclus
- ❑ Numérotation des coffrets selon une liste de **numéro de traitements à 4 digits** (n° présent sur les blisters et les coffrets)
- ❑ Notice spécifique du traitement à remettre au patient lors de sa 1^{ère} visite

PUI : Gestion approvisionnement/réapprovisionnement

- ❑ **Conservation** : à température ambiante, 30°C maximum
- ❑ **Après ouverture du centre** : des coffrets seront envoyés en fonction du potentiel de recrutement
- ❑ **Les réapprovisionnements** : mail automatique envoyé par l'e-CRF, à l'AGEPS quand le stock a atteint le seuil établi.
- ❑ **Le délai d'approvisionnement et de réapprovisionnement** : 5 jours maximum pour tous les centres

Dispensations

- ❑ Par la PUI
- ❑ à J0 puis tous les 3 mois jusqu'à M21 inclus
- ❑ Sur présentation de **l'ordonnance de l'étude imprimée via l'e-CRF**
- ❑ Coffret dispensé = numéro de traitement pré imprimé sur l'ordonnance

PUI : Ordonnance nominative spécifique de l'étude

Déjà complété sur l'e-CRF

À compléter par le médecin

À compléter par la pharmacie

- **Original** : conservée à la pharmacie
- **Copie** : Remise au patient

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS AGEPS

ORDONNANCE POUR ESSAI CLINIQUE

Etude STATVAS

Partie réservée à l'investigateur

Visite n° : [] Etiquette d'identification du patient : []

Date d'inclusion/randomisation: []

Date de prescription : []

Code d'identification du patient : []

Date de naissance (MM/AAAA) : []

Posologie : 1 comprimé par jour de rosuvastatine 20mg ou placebo pendant 3 mois

Etui traitement n° : 0000

Les intervalles entre deux visites seront programmés conformément au protocole et au calendrier prévisionnel, dans le cas contraire le patient risque de se voir dispenser un étui qui ne couvrirait pas la totalité de son traitement jusqu'à la visite suivante.

Date limite de visite suivante : []

Date de prochaine consultation : __/__/____
(Cette date doit être obligatoirement antérieure à la date limite de visite imprimée ci-dessus, elle est à compléter manuellement par l'investigateur)

Nom du médecin investigateur : []

Adresse de l'hôpital : [] Tampon et signature de l'investigateur

Service : []

N° de Téléphone : []

Partie réservée à la pharmacie de votre hôpital

☞ Merci de reporter le code d'identification patient et la date de dispensation sur le coffret dispensé et de réaliser la traçabilité de la dispensation en complétant le cahier de suivi des dispensations du patient et en y collant l'étiquette détachable de l'étui.

Date de dispensation : _____ n° ordonnancier : _____

L'ordonnance originale est conservée par la pharmacie. Une copie est remise au patient.

Version n°2 du 02/07/2014

Rédacteur : Pour le DEC (n°888) F. Barot	Vérificateur : Pour l'URC S. Alt el Ghaz-Poignant	Approbateur : Pour le DRCD M. Toy-Miou
Date : 23/07/14 Visa : []	Date : 15/08/14 Visa : []	Date : 22/07/14 Visa : []

Cahier pharmacie : traçabilité

Essai STATVAS Identifiant patient : _____

<u>Date de la 1^{ère} dispensation</u>	Nature des médicaments dispensés	N° ordonnancier	Nom et signature du pharmacien	Date de retour des étuis	Nombre de comprimés retournés	Nom et signature de l'ARC
N° de visite : M0 Date/...../..... (présent sur ordonnance)	1 coffret numéroté de 11 blisters de 10 comprimés de rosuvastatine 20mg ou placebo <div style="border: 1px solid orange; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;">Coller ici l'étiquette détachable présente sur le coffret. Ne pas oublier de compléter la partie fixe avec le n° identifiant patient</div>		/...../.....	indiquer le nombre de comprimés rapportés :	
N° de visite : M3 Date/...../..... (présent sur ordonnance)	1 coffret numéroté de 11 blisters de 10 comprimés de rosuvastatine 20mg ou placebo <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;">Coller ici l'étiquette détachable présente sur le coffret. Ne pas oublier de compléter la partie fixe avec le n° identifiant patient</div>		/...../.....	indiquer le nombre de comprimés rapportés :	

Partie fixe de l'étiquette : Reporter le code patient et la date de dispensation

Vignette détachable à coller sur le cahier de suivi des dispensations

Version n°1 du 28/10/2013

Rédacteur : Pour le DEC- F. Barat (n°888)	Vérificateur : Pour l'URC : S. Poignant	Approbateur : Pour le DRCD : L. Dyen
Date : 27/11/2013 Visa : <i>FB</i>	Date : 15/11/13 Visa : <i>A. D. S.</i>	Date : 21/11/2013 Visa : <i>[Signature]</i>

Page 2/8

A chaque visite de M3 à M21

- ❑ Un **nouveau numéro** de traitement
- ❑ Une **nouvelle ordonnance** avec le n° de traitement pré-rempli

- ❑ **Des visites de secours** sont possibles pour pallier à une éventuelle perte de coffret ou à un décalage de visite
- ❑ Réattribution d'un **nouveau numéro** de traitement
- ❑ **Ordonnance de secours**

↳ Rappel : **Nécessité d'anticiper au maximum les visites de vos patients ou les absences des investigateurs,**
et si dans le cas échéant, **procéder au tirage de secours avant le dernier jour de traitement du patient**

Suivi de l'observance

- ❑ A chaque visite
- ❑ le patient rapporte son **coffret avec les 11 blisters vides, pleins et/ou entamés**
 - ⇒ **RAPPEL À FAIRE AU PATIENT À CHAQUE VISITE PAR LE MÉDECIN ET LE PHARMACIEN**
- ❑ **Observance** réalisée par le médecin et reportée dans le CRF
- ❑ **Coffret ensuite conservé par la PUI**
 - ⇒ **LES COFFRETS ENTAMÉS NE DOIVENT PAS ÊTRE RE-DISPENSÉS !!**

PUI : Retour des UT

- ❑ **Comptabilité par la pharmacie des comprimés restants dans les retours patient** (coffrets et blisters)
- ❑ Vérification de la **compliance** et de **l'observance** du patient lors du monitoring
- ❑ **Rédaction par l'ARC promoteur du PV de retour des UT** à l'AGEPS
- ❑ **Retour des UT à l'AGEPS** en cours d'étude pour conservation
- ❑ **Destruction en fin d'étude** après analyse des résultats

7. Traitements concomitants

Traitements adjuvants autorisés

- ❑ **Consigner dans le CRF les médicaments associés administrés au cours de l'essai suivants:**
 - Traitements de fond (Corticoïdes et Immunosuppresseurs)
 - Traitement associé au traitement de fond : cotrimoxazole
 - Tous les traitements destinés spécifiquement au contrôle du risque de complications cardio-vasculaire : anti-hypertenseurs, aspirine, anticoagulant,...
 - Traitements anti-diabétiques
 - Traitements prescrits pour les EI et les EIG
 - Traitements pouvant être responsables ou en lien avec un EI et un EIG

Ces médicaments sont autorisés pendant toute la durée de l'essai ainsi que le calcium, vitamine D3 et les prescriptions habituelles visant à prévenir et à corriger si besoin l'hypokaliémie et les autres troubles métaboliques ou hormonaux potentiellement induits par la corticothérapie

Les traitements adjuvants non autorisés

 **L'administration d'un traitement hypocholestérolémiant (statine, fibrate, ezétimibe) ainsi que la « levure de riz » rouge est interdite pendant la durée de l'étude**, sauf en cas d'événement cardio-vasculaire majeur justifiant la levée de l'aveugle.

Pensez à conserver **les ordonnances de prescription** : ce sont des documents sources !

8. Modalités de levée d'insu

Modalités de levée d'insu

- ❑ **Possibilité** de lever l'insu après accord de l'investigateur coordonnateur quand :
 - Survenue d'un **événement cardio-vasculaire majeur** nécessitant l'introduction d'une statine.
 - Survenue d'un **effet indésirable imposant l'arrêt du traitement** évalué
 - **Interruption du médicament expérimental** en raison d'une élévation importante des CPK (supérieure à 5 fois la normale) ou en cas de symptomatologie musculaire important avec gêne fonctionnelle quotidienne (même si les CPK sont inférieures à 5 fois la normale).

Modalités de levée d'insu en situation non urgente 1/2

↳ L'investigateur :

* **Demander l'accord écrit du Dr TERRIER** (investigateur coordonnateur)

* **Compléter le formulaire de demande de levée d'insu non urgente** en renseignant :

- ❖ Ses coordonnées
- ❖ Le code patient
- ❖ Le n° de randomisation
- ❖ Tous les n° de coffrets de traitement dispensés
- ❖ Le motif de levée d'insu

* **Transmettre sa demande écrite à l'URC** : (ARC et chef de projet) par mail ou fax avec le mail de confirmation du Dr Terrier

↳ **L'URC** se charge de transmettre la demande au pôle promotion du DRCD

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)	ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS	Formulaire
	Formulaire de demande de levée d'insu non urgente à faxer au promoteur	
		Réf. : REC-DTYP-0329 Version : 01 Date d'application : 08/12/2016

Ce formulaire doit être dûment complété signé et retourné au promoteur du DRCD-Siège par télécopie au **01.44.84.17.01**

INFORMATIONS SUR LA RECHERCHE (à pré remplir)	
Code Projet : P120127	Acronyme : STATVAS
Titre : Evaluation de l'effet de la rosuvastatine, sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrisantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée	
Nom et coordonnées de l'investigateur coordonnateur	Dr Benjamin TERRIER Mail : benjamin.terrier@sphp.fr
Référent projet DRCD-siège :	Mme Mireille TOY-MIOU Tel : 01 44 84 17 43

DEMANDE DE LEVEE D'INSU	
Identité et fonction du demandeur sur site	Dr. Service Hôpital Numéro de centre _ _ _ _ Cachet du service et signature
Si le demandeur est le secteur vigilance du DRCD Coordonnées du demandeur (tel, fax, mail)	Tél : Fax (auquel doit être renvoyé le résultat de la levée d'insu) : Mail :
Référence du sujet	_ _ _ _ - _ _ _ _ - _ _ _ _ - n° auto - n° ordre de - initiale - initiale allocation nom prénom
N° Rando	R _ _ _ _
N° Unité thérapeutique : lister toutes les UT dispensées	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Justification de la demande de levée d'insu (à préciser en clair) :	

Modalités de levée d'insu en situation non urgente 2/2

↪ Un référent projet indépendant au DRCD :

✳ **Complète la décision de levée d'insu**

✳ **Transmet le document au Pôle Promotion** qui se charge de communiquer le résultat de la levée d'insu

✳ **Et vous renvoie la demande complétée**

NB : Information à noter dans le dossier médical de votre patient

DECISION DE LEVEE D'INSU à compléter par le référent projet DRCD-siège sauf si demande du secteur vigilance	
Référent projet DRCD-siège	Nom : Prénom :
Date de la décision	_ _ / _ _ /20 _ _
Levée d'insu	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si non commenter:	
Signature	

LEVEE D'INSU à compléter par secrétariat dédié du pôle promotion et le référent projet DRCD-siège INDEPENDANT	
Référent projet DRCD-siège INDEPENDANT	Nom : Prénom :
Date de la levée d'insu	_ _ / _ _ /20 _ _
Résultat de la levée d'insu :

Modalités de levée d'insu en situation d'urgence 1/2

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)	ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS	Formulaire
	Formulaire de demande de levée d'insu à remplir par la structure de levée d'insu en urgence (action médicale nécessaire dans les 24h avec mise en jeu du pronostic vital)	Réf. : REC-DTYP-0087 Version : 02 Date d'application : 08/12/2016

INFORMATIONS SUR LA RECHERCHE (à pré remplir)	
Code Projet : P120127	Code Projet : STATVAS
Titre : Evaluation de l'effet de la rosuvastatine , sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives. Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée	
Nom et coordonnées de l'investigateur coordonnateur	Dr Benjamin TERRIER Mail : benjamin.terrier@aphp.fr
Référent projet DRCD-siège :	Mme Mireille TOY-MIOU Tel : 01 44 84 17 43

DEMANDE INITIALE	
Date et heure du contact	_ _ _ / _ _ / 20 _ _ - _ _ h _ _ mn
Modalité de la demande	Tél* : <input type="checkbox"/> Fax : <input type="checkbox"/> mail : <input type="checkbox"/> courrier : <input type="checkbox"/> <small>* toute demande réalisée par téléphone doit impérativement être confirmée par écrit</small>
Identité, qualité du demandeur (investigateur, investigateur coordonnateur)	
Coordonnée du demandeur (tel, fax, mail)	Tel : _____ Fax : _____ Mail : _____
Motif de la demande	
Référence du sujet	_ _ _ _ - _ _ _ _ - _ _ - _ _ <small>oiaaobo - n° ordre de - initiale - initiale</small> <small>admission nom prénom</small>
N° Rando	R _ _ _ _
N° Unité thérapeutique (si applicable) si information disponible	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Modalités de levée d'insu en situation d'urgence 2/2

↪ Un médecin responsable du centre Fernard Vidal :

✱ Complète la décision de levée d'insu

✱ Et vous transmet le document avec le résultat de la levée d'insu

NB : Information à noter dans le dossier médical de votre patient

DECISION DE LEVEE D'INSU (à compléter par le médecin responsable de la décision dans la structure responsable de la levée d'insu en urgence)	
Identité et signature du responsable de la décision	Nom : Prénom :
Date et heure de la levée d'insu	_ _ _ / _ _ _ / 20 _ _ - _ _ _ h _ _ _ mn
Levée d'insu	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si non commenter:	
Résultat de la levée d'insu :	
Commentaires	

Faxer une copie de ce document au secrétariat dédié du pôle promotion du DRCD au 01.44.84.17.01 et au secteur vigilance au 01.44.81.17.99

9. Rechutes

Rechutes

- Rechute mineure
- Rechute majeure



Pas d'arrêt du traitement à l'étude, ni de sortie prématurée d'étude pour le patient

Suivi conformément au protocole jusqu'à M24

A notifier dans la partie « rechute » du CRF

Si hospitalisation pour une rechute : notification e-CRF mais pas en EIG

10. Arrêt prématuré / fin d'étude

10. Arrêt prématuré / fin d'étude

- Les patients sortiront de l'étude après 24 mois de suivi : fin d'étude

- Arrêt prématuré du traitement à l'étude : suivi jusqu'à M24
 - Suivi conformément au protocole : échographie, biothèque, questionnaires patients, remplissage de l'e-CRF jusqu'à la visite M24

- Arrêt prématuré de l'étude
 - Retrait du consentement
 - Décès du patient

- **Notification de la sortie d'étude dans l'e-CRF + justification**
- **Et remplissage de l'e-CRF jusqu'à la dernière visite réalisée**

10. Arrêt prématuré / fin d'étude

Patient inclus mais non randomisé (exclus) suite à l'échographie d'inclusion :

- **Patient mis sous statine commerciale**
- **Suivi adapté selon les recommandations françaises**
- **Suivi dans le protocole jusqu'à M24 : biothèque tous les 6 mois, questionnaires à J0, M6, M12 et M24, échographie tous les ans (M12 et M24), tel que recommandé par l'ANSM, dans le cadre des soins habituels.**
- **L'échographie à M6, si elle est réalisée, sera considérée comme un surcoût pour le centre**

11. Notification des EI et des EIG

Evaluation de la sécurité : EI

❑ Définition d'un évènement indésirable :

Conformément à l'article R 1123-39 du code de la santé publique, se définit comme EI :

Toute **manifestation nocive** non recherchée ou **aggravation d'une situation préexistante** survenant chez une personne se prêtant à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit **liée ou non à la recherche** ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Report des EI dans l'e-CRF** dans le module prévu à cet effet
- **Pas de notification immédiate au promoteur**

Les EI

- ❑ **Effets indésirables non graves attendus (pas de notification immédiate) :**
 - Céphalées, vertiges
 - Constipation, nausées, douleurs abdominales
 - Prurit, rash, urticaire
 - Myalgies, myopathies
 - Rhabdomyolyse avec CPK inférieures ou égale à 5 fois la normale
 - Cytolyse hépatique avec transaminases inférieures ou égale à 3 fois la normale
 - Asthénie
 - Polyneuropathies, perte de mémoire
 - Toux, dyspnée
 - Diarrhée
 - Ictère
 - Arthralgies
 - Hématurie
 - Œdème
 - Dépression, troubles du sommeil, troubles sexuels

- ❑ **Se référer au RCP du Crestor® inséré en annexe VI du protocole**

Intensité des EI évaluée avec le CTCAE

Intensité des EI évaluée par l'investigateur selon la terminologie NCI CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

CTCAE divisé en 5 grades :

- **Grade 1** : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
- **Grade 2** : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
- **Grade 3** : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
- **Grade 5** : Décès lié à l'EI.

Evaluation de la sécurité : EIG

□ Définition d'un événement indésirable grave (EIG) :

Tout évènement indésirable ayant pu contribuer à la survenue :

- d'un décès
- d'une mise en jeu du pronostic vital
- d'une hospitalisation ou d'une prolongation de l'hospitalisation
- d'une séquelle entraînant une incapacité ou une invalidité
- d'une anomalie ou une malformation congénitale
- ou tout autre évènement jugé médicalement significatif

NOTIFICATION IMMEDIATE AU POLE VIGILANCE DU PROMOTEUR

Les EIG

❑ **Effets indésirables graves attendus à notifier immédiatement au promoteur :**

- **Rhabdomyolyse** avec CPK supérieures à 5 fois la normale
- **Cytolyse hépatique** avec transaminases supérieures à 3 fois la normale
- **Allergie grave** de type syndrome de Stevens-Johnson

❑ **Autres effets indésirables graves attendus liés au médicament expérimental :** se référer au RCP du Crestor® inséré en *annexe VI du protocole*.

Procédure de notification EIG

□ NOTIFICATION de l'EIG dès prise de connaissance, par l'investigateur au promoteur

- Remplir le formulaire de notification dans le module EIG de l'e-CRF
- Imprimer le formulaire, le dater, le tamponner et le signer
- Le **faxer au DRCD** au **01 44 84 17 99** **ET** à l'**URC** au **01 58 41 11 83**

□ Si problème de connexion à l'e-CRF :

- Formulaire de notification d'EIG disponible dans le classeur investigateur
- Remplir le formulaire sur l'e-CRF dès retour de la connexion

Formulaire EIG et traitements concomitants

- **Modalités de remplissage du tableau des traitements concomitants :**

DCI	Voie d'administration	Dose/24h	Unité	Date de début	En cours	Date de fin	Indication
...		_ _ _ _ _ , _		_ _ _ / _ _ / _ _ _ _ 		_ _ _ / _ _ / _ _ _ _ 	...

- Lorsqu'ils sont utilisés pour traiter les EI et les EIG, bien le mentionner dans la colonne Indication.
- Utiliser une nouvelle ligne pour chaque **changement de posologie ou de voie d'administration**.

12. Réglementation : Les responsabilités de chacun

Documents réglementaires à signer

Investigateur principal	Collaborateurs
Engagement de responsabilités Engagement de confidentialité	
Calendrier des visites	
Formulaire de délégation de fonctions (FDF) + contresignature pour chaque collaborateur	Formulaire de délégation de fonctions (FDF)
CV signé et daté <1an	
Certificat de formation à l'étude (remis par l'ARC)	
Feuille de présence à la MEP	

Les responsabilités de l'investigateur (1/2)

- ❑ Recueillir le **consentement** éclairé **daté et signé** après information écrite et orale du patient (*article L.1122-1 et L.1126-1 du CSP*) et **avant** sa participation à l'étude
- ❑ **Respecter le protocole** (connaître le médicament de l'étude, les BPC et exigences réglementaires en vigueur)
- ❑ **Remplir prospectivement au fur et à mesure des visites, le cahier d'observation électronique** et répondre aux requêtes
- ❑ **Notifier les EIG au Promoteur, dès prise de connaissance** (*L.1123-10 et ses décrets*)

Les responsabilités de l'investigateur 2/2

- ❑ **Disponibilité** lors des visites de monitoring
- ❑ **Mise à disposition des dossiers médicaux**, résultats biologiques, questionnaires de qualité de vie et d'un espace de travail suffisant (ordinateur et connexion internet)
- ❑ **S'assurer que toutes les personnes intervenants dans l'étude soient formées au protocole et informer le promoteur (URC) de toute modification de l'équipe médicale : mise à jour du FDF, envoi d'un CV pour formation et accès à CleanWEB du nouveau collaborateur**
- ❑ Archiver pendant 15 ans après la fin de l'étude
- ❑ Possibilité d'**audit** et d'**inspection**, en cours ou après la fin de l'étude dans le but de vérifier le respect du protocole et de la réglementation en vigueur

Documents sources : chapitre 1.17 des BPC

- ❑ **Dans le dossier médical : mention de l'inclusion dans l'étude**
 - La participation à l'étude STATVAS
 - Les modalités de recueil du consentement et la version signée
 - Les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir
 - La date de signature du consentement par le patient
 - Le code identification du patient dans l'étude

- ❑ **Documents originaux** présentant un intérêt pour la recherche :
 - **Dossiers médicaux** des patients
 - Les dates de visites pour l'étude
 - Notification des EI/EIG
 - **CR de laboratoire / échographie**
 - **CR d'hospitalisation**
 - **Questionnaires SF36 et HAQ**
 - **Registres de dispensation** de la pharmacie
 - Documents relatifs à la recherche conservée à la pharmacie, dans les laboratoires et dans les services médico-techniques impliqués dans cette recherche

Contacts

Investigateur coordonnateur

Dr Benjamin Terrier

Service de Médecine Interne Hôpital Cochin,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris

Tel: 01 58 41 14 61 / Fax: 01 58 41 14 50

Email : benjamin.terrier@aphp.fr

Responsable scientifique

Pr Loïc Guillevin

Centre de référence « Maladies systémiques et
autoimmunes rares, en particulier Vascularites
nécrosantes et Sclérodermies systémiques »

Hôpital Cochin,

27, Rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris

Tel: 01.58.41.13.21 / Fax : 01.58.41.14.60

Email : loic.guillevin@aphp.fr

Suivi de l'étude et monitoring

URC/CIC Necker-Cochin Hôpitaux Universitaires Paris

Centre Cochin, Broca, Hôtel-Dieu

Site Tarnier – 89, rue d'Assas

75 006 Paris

ARC : **Charly Larrieu**

Email : charly.larrieu@aphp.fr

Tel : 01.58.41.11.89 – Fax : 01.58.41.11.83

Chef de projet : **Séverine Aït el Ghaz-Poignant**

Email : severine.poignant@aphp.fr

Tel : 01.58.41.12.11

Support Hotline du logiciel CleanWeb

Tel : 01.40.27.57.00

Email : support.drcd@aphp.fr

**Merci pour votre attention
et pour votre participation
à l'étude !**

