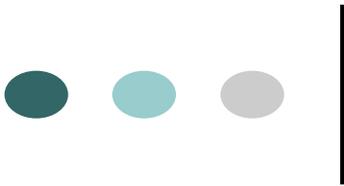


# RENATO

Essai randomisé multicentrique visant à évaluer l'efficacité de la pioglitazone pour promouvoir une tolérance rénale à la vascularite associée aux ANCA

**Code projet** : APHP211065 **EU CT Number** : 2022-501057-36-00 **N° ClinicalTrials.gov** : NCT

**Protocole version en vigueur**: v1-2 du 03 Avril 2023



# Intervenants et Equipe projet

## Promoteur :

- ▶ Assistance Publique – Hôpitaux de Paris – Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
- ▶ Chef de projets DRCI : Ophélie ROGIER

## Représentants du promoteur :

- ▶ Chef de projets URC : Laura LE MAO 01.56.09.54.97, [laura.le-mao@aphp.fr](mailto:laura.le-mao@aphp.fr)
- ▶ ARC de l'étude : Elber EDMUND PERIS, 01.56.09.59.76, [elber.edmundperis@aphp.fr](mailto:elber.edmundperis@aphp.fr)
- ▶ Pharmacien DEC AGEPS : Dr Robin CHARRETEUR, 01.46.69.92.66 [robin.charreteur@aphp.fr](mailto:robin.charreteur@aphp.fr)
- ▶ Chef de projet DEC AGEPS : Sabrina ALESSI, 01.46.69.90.72 [sabrina.alessi@aphp.fr](mailto:sabrina.alessi@aphp.fr)

## Investigateur coordonnateur :

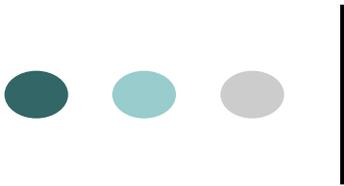
- ▶ Pr Alexandre KARRAS, Service de Néphrologie, HEGP, 20, rue Leblanc – 75015 PARIS, 01 56 09 37 60, [alexandre.karras@aphp.fr](mailto:alexandre.karras@aphp.fr)

## Responsable scientifique :

- ▶ Pr Pierre-Louis THARAUX, Inserm Paris centre Cardiovasculaire - PARCC 56, rue Leblanc – 75015 PARIS, [pierre-louis.tharaux@inserm.fr](mailto:pierre-louis.tharaux@inserm.fr)

## Equipe centre CXX :

- ▶ Investigateur principal CXX :
- ▶ Pharmacien responsable :



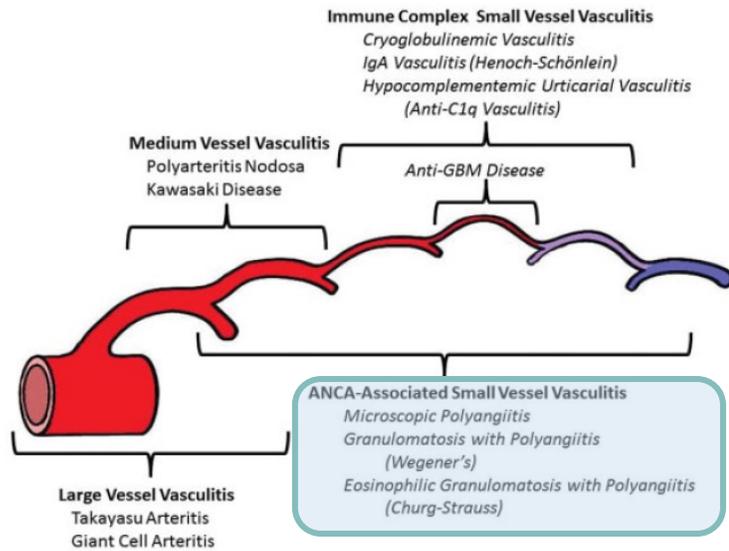
# Plan de présentation

1. Rationnel/contexte/hypothèse de la recherche
2. Caractéristiques de la recherche
3. Objectifs et critères de jugement de la recherche
4. Critères d'inclusion/critères de non inclusion
5. Déroulement de la recherche
6. Visites d'Inclusion, formulaire de consentement éclairé
7. Visite J0 : randomisation, carte patient
8. Caractéristiques du traitement, recommandations, traitements auxiliaires, traitement autorisés et non autorisés, carnet de suivi des corticoïdes
9. visites de suivi: S1, 2 & 3, S4, S12, S26, M4&5, S38 et S52
10. Fin de participation, Suspension temporaire du traitement de l'étude, Arrêt définitif du traitement de l'étude
11. Levée d'insu
12. Collection biologique
13. Circuit pharmaceutique
14. Vigilance
15. Documents de la recherche
16. Monitoring
17. Responsabilités du centre investigateur
18. Responsabilités du promoteur
19. Inspection du centre d'investigation

# 1. Rationnel/contexte

**La vascularite à ANCA** (auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) est une pathologie auto-immune inflammatoire qui peut toucher plusieurs organes. Elle se caractérise par une inflammation des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules) et la présence d'ANCA dirigés contre la MPO ou la PR3.

**L'atteinte des reins** est très fréquente dans cette maladie (>80% des patients) et ses conséquences sont parfois sévères, pouvant conduire à une insuffisance rénale nécessitant parfois la dialyse, transitoirement ou définitivement.



2012 Chapel Hill Consensus Conference

ANCA = Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies



# 1. Rationnel/contexte

**La vascularite à ANCA** (auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) est une pathologie auto-immune inflammatoire qui peut toucher plusieurs organes. Elle se caractérise par une inflammation des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules) et la présence d'ANCA dirigés contre la MPO ou la PR3.

**L'atteinte des reins** est très fréquente dans cette maladie (>80% des patients) et ses conséquences sont parfois sévères, pouvant conduire à une insuffisance rénale nécessitant parfois la dialyse, transitoirement ou définitivement.

Traitements actuels : **Immunosuppresseurs** (cyclophosphamide ou rituximab) & **Glucocorticoïdes**

Le but est de :

- ▶ contrôler l'inflammation tissulaire et mettre le patient en rémission
- ▶ éviter la rechute de la vascularite dans les mois qui suivent la rémission.

Malgré une rémission obtenue dans >90% des cas grâce aux corticoïdes / immunosuppresseurs, il persiste souvent une insuffisance rénale chronique sévère, pouvant conduire à la dialyse et impacter le pronostic vital des patients à moyen terme.

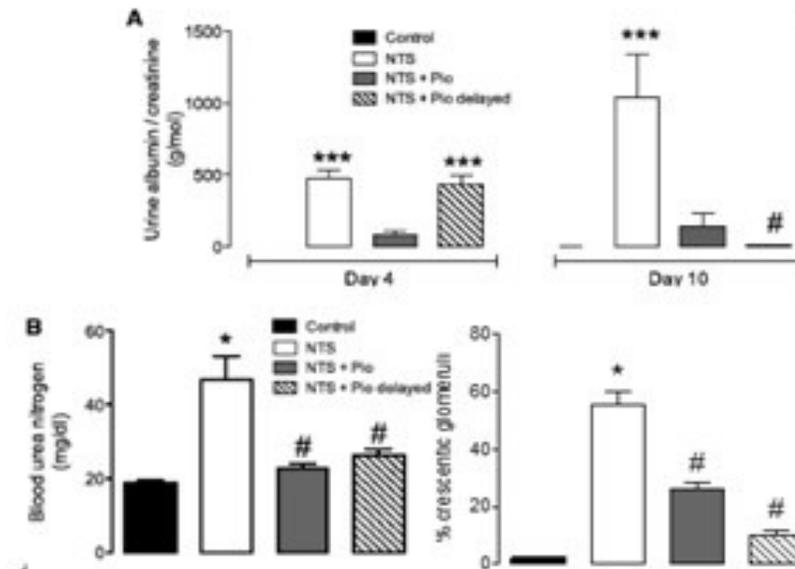
**Comment accélérer et renforcer la cicatrisation des lésions rénales ?** 

# 1. Rationnel/contexte/hypothèse

▶ La Glomerulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP), mode de révélation des atteintes rénales de la vascularite à ANCA, est secondaire à une vascularite du capillaire glomérulaire et à la formation d'un croissant épithélial extracapillaire, par prolifération des podocytes et cellules pariétales épithéliales.

▶ L'administration (préalable ou retardée) de la **pioglitazone, un agoniste du PPAR $\gamma$** , dans un modèle murin ou porcine de GNRP réduit :

- la formation de croissants
- l'apparition de l'albuminurie
- le développement d'une insuffisance rénale.



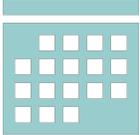
Hypothèse de l'étude RENATO : l'adjonction de **pioglitazone** aux **Immunosuppresseurs** peut conduire à une amélioration significative de la dysfonction rénale séquellaire dans la vascularite à ANCA

## 2. Caractéristiques de la recherche

Essai de phase III comparatif, multicentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo



► **Population de l'étude** : Patients adultes atteints de vascularite à ANCA (selon les définitions de la Conférence de Consensus de Chapel Hill) et une atteinte rénale active prouvée par une biopsie rénale récente.



► **Durée totale de la recherche : 48 mois (12 mois de suivi par patient)**

Inclusion 36 mois

Suivi 12 mois



► **Nombre de centre** : 25

► **Nombre total d'inclusion à réaliser** : 126 patients

► **Objectif d'inclusion dans votre centre** : ?

- Pour les centres APHP, un bonus de 2000 euros sera mis à disposition du service si le rythme d'inclusion est conforme aux engagement hors prolongation de la durée de la recherche, cette somme peut être utilisée pour régler les frais de fonctionnement du service et pour des congrès ou des publications

► **Condition de fermeture du centre** : Si aucun patient n'est inclus au bout de 12 mois le centre pourra être fermé. 

### 3. Objectif et critère de jugement principal



**Aucune donnée manquante ne sera tolérée**

#### Objectif principal

- ▶ Démontrer une **réduction des lésions rénales** (reflétée par l'amélioration précoce de la protéinurie et de la créatinine sérique), dans la vascularite rénale associée aux ANCA, grâce à l'adjonction d'un traitement par pioglitazone à un schéma immunosuppresseur standardisé (SOC) associant glucocorticoïdes et rituximab, **à 6 mois de l'inclusion**.

#### Critère de jugement principal

- ▶ **Amélioration de la créatinine sérique (Delta sCreat) > 30 % de la valeur à l'inclusion (si sCreat initiale > 135 µmol/l)**
- ET**
- ▶ **Obtention d'un rapport protéine/créatinine urinaire (uPCR) < 1 g/g, à la semaine 26.**

\*Une analyse en sous-groupe sera effectuée en fonction de l'âge, de la pathologie rénale, de la fonction rénale initiale, du caractère de novo vs récurrent de la vascularite et de la spécificité des ANCA.

### 3. Objectifs et critères de jugement secondaires

OBJECTIFS SECONDAIRES :	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES :	MOYENS DE MESURE DES CRITERES SECONDAIRES :
Évaluer l'efficacité du traitement par la pioglitazone sur la préservation à long terme de la fonction rénale	Amélioration de la fonction rénale (Delta sCreat, DFGe), de la survie rénale et de la protéinurie aux semaines 4, 12, 26, 52	La fonction rénale sera évaluée par le Delta sCreat (sCreat à l'inclusion - sCreat de suivi) et les pentes de sCreat, ainsi que par des modifications du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), calculé avec la formule CKD-Ep
		La survie rénale sera évaluée comme le % de patients encore en vie et ne nécessitant pas de dialyse chronique
		La protéinurie sera mesurée par le rapport protéine/créatinine urinaire sur échantillon (uPCR)
Mesurer l'impact de ce médicament sur l'activité rénale et systémique de la vascularite	La réduction des lésions systémiques chroniques dues à la vascularite et au traitement de la vascularite	Les dommages associés à la vascularite seront évalués par le score VDI (Vasculitis Damage Index), aux semaines 26 et 52
	Réduction de l'activité de la vascularite aux semaines 4, 12, 26, 52	L'activité résiduelle de la vascularite rénale sera évaluée par la mesure de biomarqueurs urinaires : hématurie microscopique, taux urinaire de MCP-1, KIM-1, Calprotectine, CD163
Évaluer l'efficacité du traitement par la pioglitazone sur la qualité de vie	Amélioration de la qualité de vie (QdV) au cours du suivi	L'activité de la vascularite systémique sera évaluée par le score BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) et par la positivité des ANCA, le pourcentage de patients présentant une vascularite réfractaire ou une rechute précoce de la vascularite aux semaines 12, 26 et 52
		Mesurée par les scores du Short Form-36, l'échelle et l'indice visuels analogiques de l'EQ-5D5L à l'inclusion, puis aux semaines 4, 12, 26, 52

### 3. Objectifs et critères de jugement secondaires

OBJECTIFS SECONDAIRES :	CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES :	MOYENS DE MESURE DES CRITERES SECONDAIRES :
Décrire la tolérance clinique et biologique de la pioglitazone dans cette population	Sécurité de la pioglitazone par évaluation du nombre d'événements indésirables, du nombre de patients présentant des événements indésirables, du nombre d'événements indésirables graves, de la survie des patients aux semaines 26 et 52. De plus, la toxicité cardiaque et hépatique de la pioglitazone sera évaluée par le dosage du BNP plasmatique et des enzymes hépatiques.	<p><u>Une analyse descriptive des données de sécurité sera effectuée après l'inclusion des 20 premiers patients (à 4 semaines de suivi), afin d'évaluer l'innocuité de la pioglitazone dans cette population.</u></p> <p><b>Les inclusions des patients suivants seront temporairement suspendues et ne seront reprises qu'après accord du Comité de Surveillance Indépendant (CSI) de la poursuite de la recherche, si la balance bénéfices/risques demeure favorable pour les patients</b></p> 
Évaluer l'efficacité de la pioglitazone sur la réduction de l'hypertension et des effets secondaires métaboliques liés aux glucocorticoïdes	Réduction de la toxicité induite par les glucocorticoïdes au cours du suivi	<p>La toxicité induite par les glucocorticoïdes sera mesurée par l'indice de toxicité des glucocorticoïdes (GTI) aux semaines 12, 26 et 52</p> <p>Les effets métaboliques des glucocorticoïdes seront évalués par les taux d'HbA1c et l'évaluation du profil lipidique (cholestérol total, HDL et LDL, triglycérides) aux semaines 12, 26 et 52</p>
	Réduction de l'hypertension induite par la néphropathie et du nombre de médicaments antihypertenseurs administrés au cours du suivi	L'hypertension sera évaluée par une mesure lors de chaque visite de l'étude, une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), réalisée à la semaine 12 et 26, une mesure du nombre d'antihypertenseurs prescrits

## 4. Critères d'inclusion/critères de non inclusion

### Critères d'inclusion



- ▶ **Vascularite associée aux ANCA** nouvellement diagnostiquée ou récidivante, c'est-à-dire granulomatose avec polyangéite (GPA) ou polyangéite microscopique (MPA), selon les critères de l'ACR 1990 et/ou les définitions révisées de la Conférence de Consensus de Chapel Hill et/ou l'algorithme de l'Agence Médicale Européenne, avec un **maladie active définie par un BVAS  $\geq 3$** .
- ▶ Présence de **protéinurie (UPCR  $> 300$  mg/g)**, d'une **hématurie ( $\geq 10$  globules rouges/mm<sup>3</sup>)** et d'un **DFGe  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>** à l'inclusion ( $< 1$  mois).
- ▶ **Biopsie rénale récente ( $< 4$  semaines)** confirmant l'atteinte rénale active de la vascularite associée aux ANCA.
- ▶ Patients âgés de 18 à 80 ans.
- ▶ Consentement éclairé écrit du patient avant la participation à l'étude.
- ▶ Participants affiliés à un système français d'Assurance Maladie (bénéficiaire ou ayant droit).

# 4. Critères d'inclusion/critères de non inclusion

## Critères de non inclusion 1/2



- ▶ Hémorragie intra-alvéolaire nécessitant une assistance ventilatoire pulmonaire à l'inclusion.
- ▶ Patients atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, Churg-Strauss).
- ▶ Cancer actif (à l'exception du cancer de la peau autre que le mélanome) au cours des 24 derniers mois.
- ▶ Maladie infectieuse bactérienne, virale ou fongique active grave.
- ▶ Antécédents de cancer de la vessie ou des voies urinaires.
- ▶ Tout antécédent de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4 selon NYHA.
- ▶ Antécédents de symptômes d'insuffisance cardiaque de classe 2 au cours des 3 derniers mois et une fraction d'éjection du VG (FEVG) < 40 % sur une échocardiographie de moins d'un mois.
- ▶ Maladie hépatique chronique avec des taux de transaminases supérieurs à 2 fois la valeur normale ou toute insuffisance hépatique, sur un bilan de moins d'un mois.
- ▶ Sérologie positive pour le VIH, VHB (positivité Ag HBs) ou VHC à l'inclusion.
- ▶ Présence de neutropénie < 1000 cellules/ $\mu$ l (< 1 mois).
- ▶ Antécédents d'intolérance à toute thiazolidinedione (y compris la pioglitazone), au rituximab ou à tout excipient répertorié dans le RCP.
- ▶ Tout antécédent d'acidocétose diabétique.
- ▶ œdème maculaire d'apparition récente (confirmé par un examen ophtalmologique).

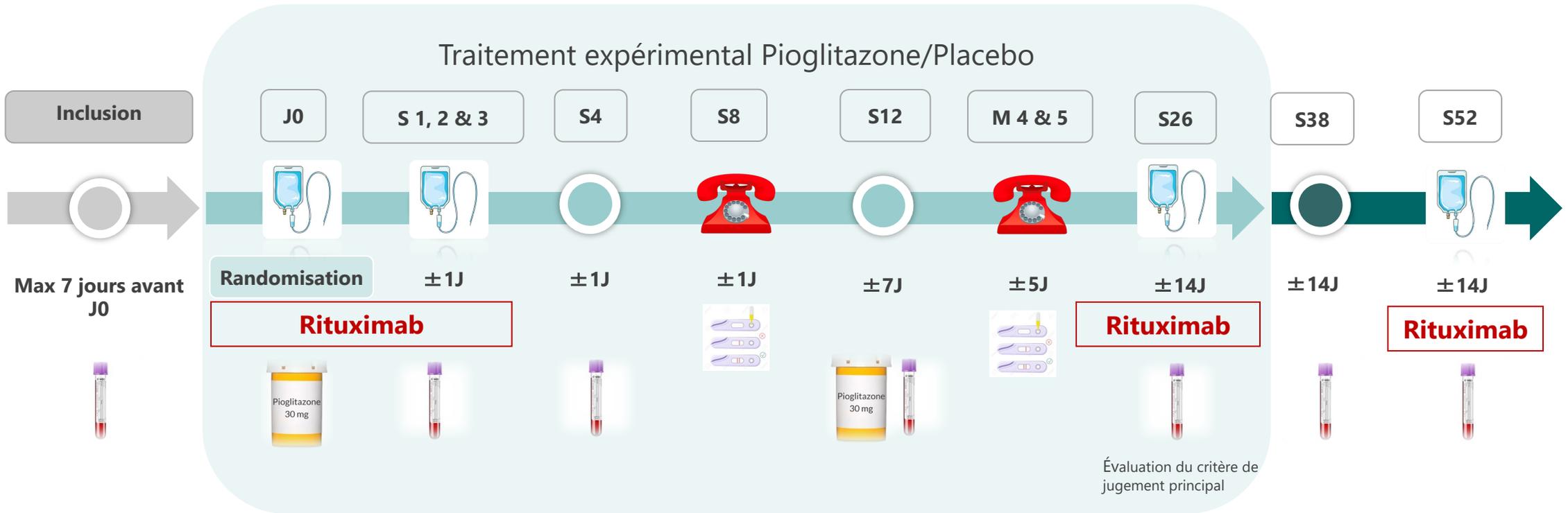
# 4. Critères d'inclusion/critères de non inclusion

## Critères de non inclusion 2/2

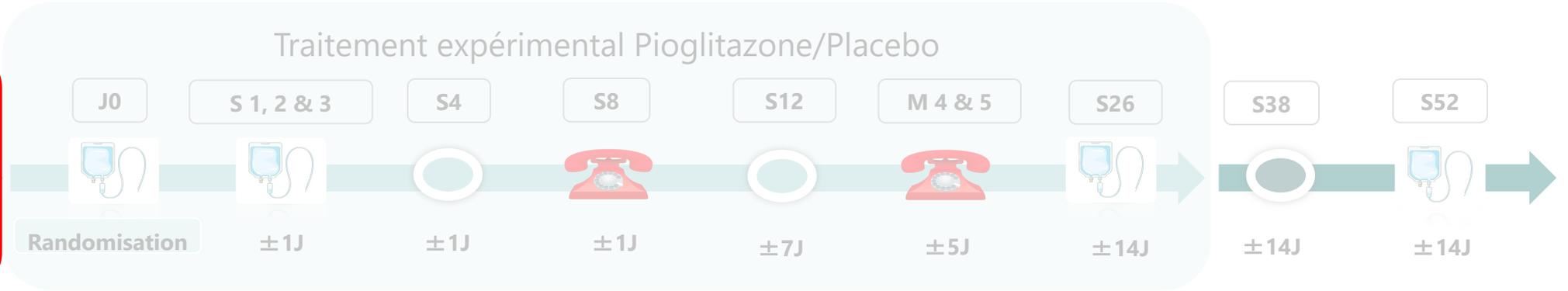
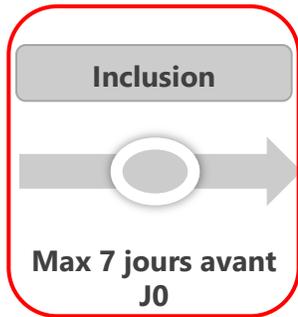


- ▶ Femmes enceintes ou allaitantes ou désir de grossesse dans les 24 mois toutes les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif avant le traitement et doivent accepter de maintenir une contraception hautement efficace ou l'abstinence, depuis la date du consentement jusqu'à la fin de l'étude et 12 mois après (ou 12 mois après la dernière administration de rituximab en cas d'arrêt prématuré), comprenant l'une des méthodes suivantes : contraception hormonale combinée (œstrogène et progestérone) induisant l'inhibition de l'ovulation (par voie orale, intravaginale, transdermique) ; contraception hormonale à base de progestérone seule induisant l'inhibition de l'ovulation (par voie orale, injectable, implantable) ; dispositif intra-utérin (DIU) ; Système intra-utérin hormonal (SIU) ; occlusion bilatérale des trompes ; partenaire vasectomisé.
- ▶ Maladie neurologique ou psychiatrique grave (p. ex. démence ou schizophrénie).
- ▶ Transplantés rénaux.
- ▶ Utilisation de cyclophosphamide ou de rituximab dans les 26 semaines précédant la sélection (screening) ; si le patient est traité par azathioprine, mycophénolate mofétil ou méthotrexate au moment de la sélection, ces médicaments doivent être arrêtés avant de recevoir la première dose de rituximab.
- ▶ Glucocorticoïdes intraveineux avec une dose totale > 3000 mg d'équivalent de méthylprednisolone, dans les 4 semaines précédant la sélection.
- ▶ Patients recevant une dose orale quotidienne de glucocorticoïdes > 10 mg d'équivalent prednisone pendant plus de 6 semaines en continu avant la sélection.
- ▶ Participation actuelle à une autre recherche impliquant une intervention thérapeutique. La participation à une recherche observationnelle ou une recherche non interventionnelle est permise.
- ▶ Patients sous tutelle ou curatelle et majeurs protégés.
- ▶ Patients n'étant pas en capacité de comprendre et de suivre les procédures de la recherche.
- ▶ Patients bénéficiaires de l'AME (Aide Médicale de l'Etat).

# 5. Déroulement de la recherche/schéma



## 6. Visite d'inclusion



### ► Vérification des critères d'éligibilité

⚠ Prescrire un contrôle ophtalmologique pour tous les patients ayant des troubles rétiens signalés antérieurement et aucun examen rétinien récent (<12 mois)

- Recueil du consentement du patient par un investigateur
- Recueil des données démographiques du patient, des antécédents médicaux et des traitements concomitants
- Examen clinique
- Description des rechutes antérieures de la maladie (si applicable)
- BVAS, VDI (uniquement si vascularite à ANCA récidivante)
- Questionnaires de qualité de vie (SF-36, EQ-5D-5L)

### ► Bilan biologique de routine (avant l'administration du rituximab) :

- Hémogramme, C-réactif, glycémie, fonction rénale (urée, créatinine sérique, DFG estimé), sérum électrophorèse des protéines : albumine, gamma-globuline, IgG, IgA et IgM, analyse d'urine, protéine-créatinine urinaire et rapports albumine/créatinine, ANCA par immunofluorescence et ELISA, nombre de cellules périphériques (CD19+, CD3+, CD4+, et CD8+) BNP plasmatique, enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL, gGT et bilirubine), HbA1c et profil lipidique (cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides).
- Prélèvement pour la collection biologique (sérum, plasma, et urine)
- ECG
- **Echographie cardiaque** (uniquement si le patient n'en possède pas une datant de moins d'un mois)

# 6. Formulaire de Consentement éclairé

Je soussigné(e), M<sup>me</sup>, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom) .....  
accepte librement de participer à la recherche intitulée « *Essai randomisé multicentrique visant à évaluer l'efficacité de la pioglitazone pour promouvoir une tolérance rénale à la vascularite associée aux ANCA - RENATO* », organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur / Le Professeur (nom, prénom, téléphone) ..... investigateur  
dans cette recherche.

Nom, prénom du patient

Nom, prénom  
et n° téléphone  
de l'investigateur

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 1-2 du 14/03/2023 (7 pages) m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,

Utiliser la version en vigueur

Nom, prénom,  
date et  
signature\*\* du  
patient

**Signature de la personne participant à la recherche**

Nom Prénom :

Date :

Signature :

**Signature du médecin**

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Nom, prénom, date et  
signature\*\* de l'investigateur  
(≥ à la date de signature du  
patient)

## Collection biologique

J'accepte que mes données personnelles codées et mes échantillons biologiques soient conservés pour être utilisés pour d'autres recherches liées à la santé ou à la médecine, exclusivement à des fins scientifiques sachant que je peux à tout moment retirer mon accord.

Case à cocher

Cocher une case :  Oui  Non

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, un exemplaire doit être conservé 25 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.



\*\* Doit être rempli intégralement et exclusivement par le patient et avant tout acte de la recherche



\* Médecin thésé + RPPS, inscrit à l'ordre + notifié sur le FDF + CV daté et signé fourni + formation aux BPC

Inscription de l'information et de la participation du patient dans le dossier médical

Les internes et les docteurs juniors ne sont pas habilités à informer et inclure des patients

# 6. Inclusion et randomisation

## Modalité d'inclusion sur l'eCRF

1. Se connecter sur <https://cleanweb.aphp.fr/>

2. Identifiez-vous avec les codes qui vous seront fournis

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

NOM DE L'ÉTUDE / STUDY NAME

CONNEXION

Copyright ©2019 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés.

CleanWeb

**Saisir le nom de l'étude :  
«RENATO»**

Les codes d'accès à l'e-CRF  
seront transmis par e-mail  
après obtention du :

**FDf conforme**  
**CV daté et signé**  
**Certificat BPC**

Pôle DATA de l'URC,  
01 56 09 65 67  
Mélanie CARRIAT  
[melanie.carriat@aphp.fr](mailto:melanie.carriat@aphp.fr)  
[Urc.data@egp.aphp.fr](mailto:Urc.data@egp.aphp.fr)

CleanWeb

Authentification

Identifiant

Mot de Passe

Connexion

Avez-vous oublié vos identifiants ?

Copyright ©2022 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés. Telemedicine Technologies S.A.S.

# 6. Inclusion du patient

RENATO

CleanWEB™

Merzouk IZOURAR Dernière connexion : 31/05/2023 15:46:43 Déconnexion

Etude : RENATO Statut : Test Profil : Investigateur

Nouveau Patient Planning Queries Signalements Exporter

Tableaux de bord Liste des patients Nouveau

Tous les centres Tous les investigateurs Référence

Patients 1 à 8 sur 8

Référence	Date d'inclusion	Statut	Investigateur	Centre
EGP-0008-5-7	30/05/2023	Inclus	LE MAO	EGP
0007		Inclus	HEGP	EGP
0006		---	LE MAO	EGP
0005		---	LE MAO	EGP
EGP-0004-M-I	31/05/2023	---	IZOURAR	EGP
EGP-0003-T-T		Inclus	HEGP	EGP
EGP-0002-T-T		Inclus	HEGP	EGP
EGP-0001-I-L		Inclus	HEGP	EGP

1) Cliquer sur « Nouveau Patient »

2) Sélectionner l'investigateur réalisant l'inclusion

## Sélectionnez un investigateur

Rechercher

1 à 5 sur 5

Centre	Nom	Prénom
EGP - URC HEGP	FRIGOUT	Yvann
EGP - URC HEGP	HEGP	Test
EGP - URC HEGP	IZOURAR	Merzouk
EGP - URC HEGP	LE MAO	Laura
EGP - URC HEGP	VILFAILLLOT	Aurélie

# 6. Inclusion du patient

The screenshot displays the 'Identification du patient' form in the CleanWEB interface. The form is titled 'Identification du patient' and is part of the 'Nouveau Patient' process. The user is identified as 'Laura LE MAO' and the study is 'RENATO'. The form includes the following fields:

- RENATO : version v0-6 du 04/05/2023
- Numéro du centre:
- Nom du centre:
- Nom de l'investigateur incluant le patient:
- Initiale du nom:
- Initiale du prénom:
- Mois et année de naissance:  mm/yyyy
- Sexe:  Femme  Homme
- Date de signature du consentement:  dd/mm/yyyy
- Numéro d'identification du patient:

At the bottom of the form, there are two buttons: 'Enregistrer' (blue) and 'Vérifier' (green). A blue arrow points from the 'Enregistrer' button to the text '4) Cliquer sur enregistrer'. Another blue arrow points from the 'Mois et année de naissance' field to the text '3) Compléter l'onglet identification du patient'.

3) Compléter l'onglet identification du patient

4) Cliquer sur enregistrer

# 6. Inclusion du patient

RENATO

CleanWEB™

Merzouk IZOURAR Dernière connexion : 31/05/2023 15:46:43 Déconnexion

Etude : RENATO Statut : Test Profil : Investigateur

Patients Nouveau Patient Planning Queries Signalements Imprimer

Patient : EGP-0004-M-I Investigateur : Merzouk IZOURAR Patient Référence

Suivi : Aucun Vérifier CRF Signer Audit trail Supprimer Enregistrer

### Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion

- Vascularité associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée ou récidivante, c'est-à-dire granulomatose avec polyangéite (GPA) ou polyangéite microscopique (MPA), selon les critères de l'ACR 1990 et/ou les définitions révisées de la Conférence de Consensus de Chapel Hill et/ou l'algorithme de l'Agence Médicale Européenne, avec un maladie active définie par un BVAS  $\geq 4$   Non  Oui
- Présence de protéinurie (UPCR  $> 300$  mg/g), d'une hématurie ( $> 10$  globules rouges/mm<sup>3</sup>) et d'un DFGe  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion ( $< 1$  mois)  Non  Oui
- Biopsie rénale récente ( $< 4$  semaines) confirmant l'atteinte rénale active de la vascularite associée aux ANCA  Non  Oui
- Patients âgés de 18 à 80 ans  Non  Oui
- Consentement éclairé écrit du patient avant la participation à l'étude  Non  Oui
- Participants affiliés à un système français d'Assurance Maladie (bénéficiaire ou ayant droit)  Non  Oui

5) Dans l'onglet critères d'éligibilité compléter les critères d'inclusion

« Oui »

## 6. Inclusion du patient

- Non  Oui
- Non  Oui
- Non  Oui  NA
- Non  Oui

Inclusion

Enregistrer

Vérifier

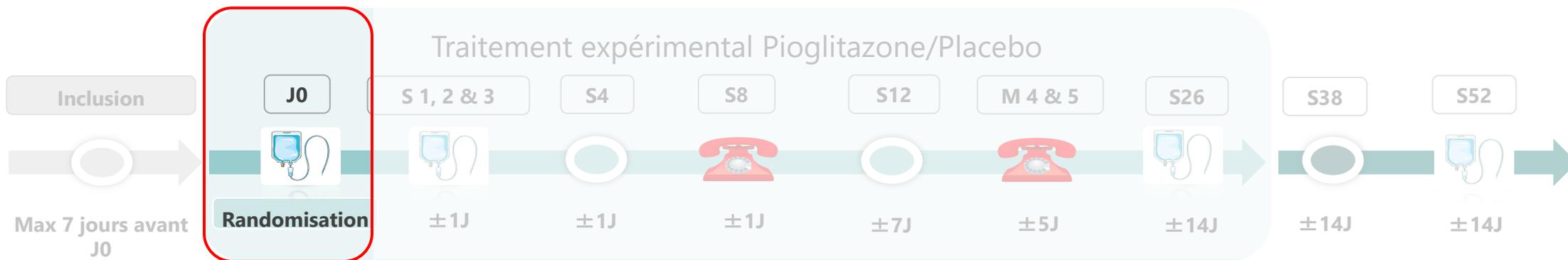
« Non »

**7) Cliquer sur Inclusion pour inclure le patient dans l'étude**

**6) Puis compléter les critères de non inclusion**

**Pour rappel, seul les investigateurs peuvent inclure des patients**

## 7. Visite initiale J0



- ▶ Prescrire un test de grossesse (urinaire/sanguin) pour les femmes en âge de procréer
- ▶ Echographie cardiaque (si non fait à la visite d'inclusion)
- ▶ Prescrire un bilan biologique (si non effectué lors de la visite d'inclusion)
- ▶ Examen clinique
- ▶ **Administration en IV du rituximab (dose de 375 mg/m<sup>2</sup>)** 
- ▶ Recueillir tout événement indésirable spécifique pouvant apparaître pendant la perfusion de rituximab
- ▶ Prescrire les glucocorticoïdes IV ou oraux selon le schéma préconisé
- ▶ **Randomiser le patient via Cleanweb**
- ▶ **Dispenser le traitement de l'étude (Pioglitazone/placebo) pendant les 12 semaines → ordonnance éditée via Cleanweb** 

# 7. Randomisation

RENATO

CleanWEB™

Etude : RENATO Statut : Test Profil : Investigateur

Laura LE MAO Dernière connexion : 29/06/2023 16:21:46 Déconnexion

Patients Nouveau Patient Planning Queries Signalements Imprimer

Patient : EGP-0024-L-L Investigateur : Laura LE MAO Patient Référence

Suivi : Aucun Vérifier CRF Signer Audit trail Enregistrer

### Éléments de stratification

- Vasculrite associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée ou récidivante  nouvellement diagnostiquée  récidivante
- Valeur pic de créatininémie durant la semaine précédent l'inclusion  µmol/l
- Date de mesure de la valeur pic de créatininémie  dd/mm/yyyy
- Date de la biopsie ayant validé l'atteinte rénale active de la vascularite associée aux ANCA  dd/mm/yyyy
- Nombre total de glomérules sur cette biopsie
- Nombre de glomérules scléreux sur cette biopsie

Enregistrer Vérifier

1) Compléter l'onglet éléments de stratification

2) Cliquer sur enregistrer

# 7. Randomisation

The screenshot displays the 'Randomisation' section of the CleanWEB interface. The left sidebar contains a navigation menu with 'Randomisation' highlighted. The main area shows the following details:

- Header: CleanWEB™, Merzouk IZOURAR, Dernière connexion : 31/05/2023 15:46:43, Déconnexion
- Etude : RENATO, Statut : Test, Profil : Investigateur
- Patient : EGP-0004-M-I, Investigateur : Merzouk IZOURAR
- Navigation: Patients, Nouveau Patient, Planning, Queries, Signalements, Imprimer
- Actions: Suivi (Aucun), Vérifier CRF, Signer, Audit trail, Supprimer, Enregistrer
- Randomisation section:
  - Critères d'éligibilités vérifiés:  Non  Oui
  - Vascularite associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée ou récidivante:  nouvellement diagnostiquée  récidivante
  - Insuffisance rénale sévère:  Non  Oui
  - Glomérulosclérose sévère:  Non  Oui
  - Date de randomisation: [ ] dd/mm/yyyy
  - Numéro de traitement tiré au sort: [ ]
  - Référence patient: EGP-0004-M-I
- Buttons: Randomiser (highlighted with a red box and arrow), Enregistrer, Vérifier

**3) Cliquer sur Randomiser pour randomiser le patient**

# 7. Randomisation

**Numéro de traitement**

**4) Cliquer pour imprimer l'ordonnance**

# 7. Carte patient

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

**CARTE PATIENT**

**Merci de garder cette carte en permanence avec vous**

<p><b>Nom :</b> .....</p> <p><b>Prénom :</b> .....</p> <p><b>Je participe à la recherche RENATO dont le promoteur est l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris</b></p> <p>Je reçois le traitement suivant :</p> <p><b>pioglitazone (=ACTOS®) / placebo de pioglitazone (=placebo d'ACTOS®)</b> à la dose de 30 mg/jour pendant 26 semaines</p> <p>Date de début de traitement (D0) : ____ / ____ / ____</p> <p>Traitement reçu n°:  _   _   _   _  (1 lettre suivie de 4 chiffres) (indiquer le 1<sup>er</sup> numéro de traitement administré à D0 au patient)</p> <p>Je reçois aussi :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- du rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine aux semaines 1; 2; 3 et 4 puis à la dose de 500 mg aux semaines 26 et 52</li><li>- un programme de réduction progressive de glucocorticoïdes.</li></ul>	<p>Je suis suivi(e) par le Pr/Dr ..... à l'Hôpital ..... ☎ .....</p> <p><b>En cas de nécessité de connaître votre traitement en urgence, votre médecin peut contacter :</b> <b>le Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance de l'Hôpital Fernand Widal à PARIS</b> <b>☎ 01 40 05 48 48</b></p>
--	---

patient

investigateur

Date de début et numéro de traitement

► La carte devra être complétée par l'investigateur, puis remise au patient à la visite J0 **ET** S12

## 8. Traitement expérimental



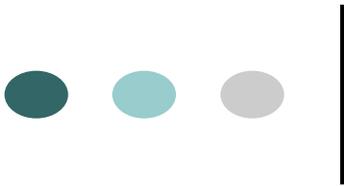
**Pioglitazone (ACTOS®) ou Placebo de Pioglitazone**

**Forme : comprimés**

**Posologie : 1 comprimé de 30 mg / jour pendant 26 semaines (voie orale)**

**Composition du coffret : 10 blisters de 10 comprimés, correspondant à 13 semaines de traitement (+ 9 jours de marge)**

**Conditions de stockage : Température ambiante**



## 8. Recommandations pioglitazone

### Risques attendus

- ▶ Des cas exceptionnels d'hépatotoxicité légère et réversible.
- ▶ Une mise en garde émise en 2011 dans certains pays en raison d'une suspicion de risque potentiel de cancer de la vessie, après un traitement prolongé (>12 mois) par la pioglitazone. Les preuves de l'association entre l'utilisation de la pioglitazone et le cancer de la vessie sont contradictoires, de nombreuses études étant sujettes à un biais d'allocation.
- ▶ **Une prise de poids et une rétention d'eau (+++).**
- ▶ Un risque réduit d'AVC ou d'infarctus du myocarde.
- ▶ Un risque plus faible de diabète mais à des risques plus élevés d'œdème et de fracture.
- ▶ Des œdèmes maculaires diabétiques (OMD) après l'initiation de la pioglitazone sont signalés. Cet effet secondaire rare est observé que chez les patients diabétiques atteints de rétinopathie diabétique préexistante.

## 8. Traitements auxiliaires (non fournis par le promoteur)

### ▶ **RITUXIMAB (immunosupresseur) :**

- ▶ Induction : 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine, aux jours J0 ( $\pm$  2 jours), J7 (S1  $\pm$  2 jours), J14 (S2  $\pm$  2 jours) et J21 (S3  $\pm$  2 jours).
- ▶ Entretien : 500 mg de rituximab aux mois 6 (S26  $\pm$  14 jours) et 12 (S52  $\pm$  14 jours).

### ▶ **Prémédications :**

- ▶ 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse.
- ▶ 1 g de paracétamol par voie intraveineuse / orale.
- ▶ une ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine par voie intraveineuse.

### ▶ **Glucocorticoïdes:**

- ▶ **Méthylprednisolone** un à trois bolus intraveineux (7,5 à 15 mg/kg chacun) selon la décision de l'investigateur
- ▶ **Prednisone ou prednisolone** : corticothérapie orale
  - ▶ Initiée à la dose de 1 mg/kg/jour (avec une dose maximale de 60 mg/jour) pendant 1 semaine,
  - ▶ Suivie d'un schéma dégressif qui atteint (pour un patient pesant entre 60 et 75 kg) la dose de 10 mg/jour à la semaine 10 et de 5 mg/jour à la semaine 14, inchangée jusqu'à S52

Période	Dose de prednisone (mg/jour)
J0-S1	60
S1-S2	30
S2-S4	25
S4-S6	20
S6-S8	15
S8-S10	12.5
S10-S12	10
S12-S14	7.5
S14-S52	5

## 8. Traitements autorisés et non autorisés

### Traitements non autorisés :

- ▶ **Pendant les 6 premiers mois** : les traitements antihypertenseurs ou hypoglycémiants interférant avec la protéinurie : **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2 (ARA2), Inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2).**
- ▶ **Pendant toute la durée de l'étude** : tout autre médicament immunosuppresseur/agent immunomodulateur : cyclophosphamide, les inhibiteurs anti-TNF-alpha, les immunoglobulines intraveineuses, l'azathioprine, le méthotrexate
- ▶ **Pendant toute la durée de l'étude** : Echanges plasmatiques pour le contrôle des vascularites

### Traitements autorisés :

- ▶ Traitement préventif de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes avec supplémentation en calcium et en vitamine D et bisphosphonates le cas échéant.
- ▶ Traitement préventif des « Pneumocystis jiroveci » avec cotrimaxazole ou arérole de pentaminidine selon les recommandations de la FVSG
- ▶ Inhibiteurs de la pompe à protons pour le traitement préventif de l'ulcère peptique.
- ▶ Traitement anti hypertenseur :
  - **Les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les bêtabloquants et les alpha-bloquants peuvent être utilisés seul ou en association, à la posologie usuelle (pression artérielle cible : inférieure à 140/90). Les IEC et ARA2 peuvent être introduits après la S26.**
  - **L'utilisation de diurétiques de l'anse (furosémide) est encouragée pour les patients présentant une surcharge hydrique ou chez les patients présentant une augmentation des BNP en cours d'étude.**
- ▶ Agent antidiabétique : les sulfonylurées, les biguanides, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, le répaglinide, les inhibiteurs de la DPP-4, les agonistes du GLP-1, l'insuline sera autorisée pour les patients ayant des antécédents ou un diabète sucré induit par les glucocorticoïdes d'apparition récente en tenant compte de l'effet hypoglycémiant de la pioglitazone.

# 8. Carnet de suivi des corticoïdes



**ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS**

**ESSAI CLINIQUE RENATO**  
Essai APHP211045



**AOPH AP-HP**

**CARNET DE SUIVI DES ADMINISTRATIONS 1/2**  
Suivi des prises médicamenteuses et de la tolérance

**Identifiant du patient**

Code d'identification patient : \_\_\_\_\_

Ce carnet est délivré par votre médecin, pour 26 semaines (+/-14 jours), afin de suivre votre traitement, et d'évaluer sa bonne observance et tolérance dans le cadre de l'essai RENATO.

Merci de compléter ce carnet de manière hebdomadaire et de le rapporter à chaque visite.

Il est important de suivre les instructions d'utilisation.

Si vous avez des questions ou remarques, vous pouvez contacter votre médecin de l'étude : le Dr .....  
Téléphone : .....

**Nom, prénom et n° téléphone de l'investigateur**

**Présentation et posologie du traitement :** avaler avec un verre d'eau, respecter la même heure de prise tous les jours

- **Glucocorticoïdes :** dose décroissante de prednisone ou prednisolone à prendre tous les jours pendant 52 semaines
- **Pioglitazone ACTOS® 30 mg ou placebo :** coffrets de 10 blisters de 10 comprimés de 30mg, 1 comprimé par jour pendant 26 semaines

 Si vous avez des effets secondaires n'oubliez pas de les renseigner dans le tableau ci-dessous

Suivi de la prise orale de prednisone/prednisolone en comprimés			
Veuillez remplir ce tableau de manière hebdomadaire			
Schéma d'administration	Dates d'administration	Avez-vous oublié certaines prises ?	Avez-vous eu des effets secondaires ? Si oui, lesquels ?
Semaine 1 Day 0 (= Jour N°1) Dose : ___ mg	Du __/__/__ au __/__/__	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : J'ai oublié mon traitement ..... fois	
Semaine 2 Dose : ___ mg	Du __/__/__ au __/__/__	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : J'ai oublié mon traitement ..... fois	
Semaine 3 Dose : ___ mg	Du __/__/__ au __/__/__	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : J'ai oublié mon traitement ..... fois	
Semaine 4 Dose : ___ mg	Du __/__/__ au __/__/__	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : J'ai oublié mon traitement ..... fois	
Semaine 5 Dose : ___ mg	Du __/__/__ au __/__/__	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : J'ai oublié mon traitement ..... fois	
Semaine 6 Dose : ___ mg	Du __/__/__ au __/__/__	<input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI : J'ai oublié mon traitement ..... fois	

Dosage

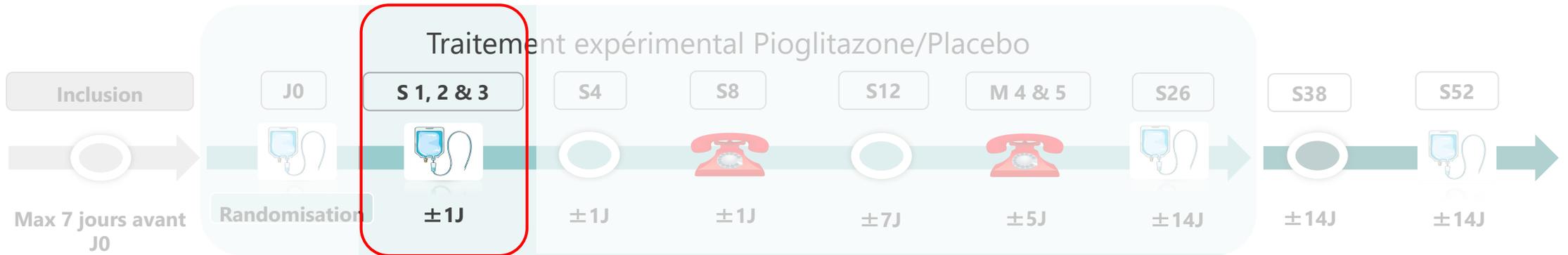
Date de la semaine

Oublis ?

Effets secondaires ?

- ▶ Carnet de collecte pour signaler la diminution progressive de la prednisone/prednisolone qui doit être rempli et apporté retour à chaque visite (à rapporter S12 et S26)
  - ▶ Le 1<sup>er</sup> carnet de suivi remis au patient à J0 et couvrira toute la période J0 → S26
  - ▶ Le 2<sup>nd</sup> carnet couvrira de la période S27 → S52

## 9. Visites de suivi S1, 2 et 3



- ▶ Prescrire un bilan biologique :

hémogramme, protéine C-réactive, glycémie, fonction rénale (urée, créatinine, taux de filtration glomérulaire estimé), rapport protéine/créatinine, analyse d'urine, BNP plasmatique, enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL, gGT, bilirubine)

- ▶ Prélèvement pour la collection biologique (sérum, plasma, et urine) (uniquement en S2)

- ▶ **Administration en IV du rituximab (dose de 375 mg/m<sup>2</sup>)**



- ▶ **Ajuster le traitement antihypertenseur en évitant de prescrire des IECA/ARA et en préférant l'utilisation de diurétiques de l'anse pour les patients présentant une surcharge hydrique ou une augmentation des taux de BNP**

- ▶ Recueillir un éventuel arrêt temporaire ou définitif de la Pioglitazone/Placebo

- ▶ Recueillir les traitements concomitants

- ▶ Examen clinique

- ▶ Prescrire un test de grossesse (urinaire/sanguin) pour les femmes en âge de procréer

- ▶ Vérifier l'observance des patients depuis la dernière visite (Pioglitazone/Placebo et des glucocorticoïdes)

- ▶ **Recueillir tout événement indésirable**

# 9. Visite de suivi S4



## ► Bilan biologique :

Hémogramme, protéine C-réactive, glycémie, fonction rénale (urée et créatinine sériques, DFG estimé), électrophorèse des protéines sériques, IgG, IgA et IgM, analyse d'urine, rapports protéine/créatinine et albumine/créatinine urinaires, ANCA par immunofluorescence et ELISA, numération des cellules CD19+, CD3+, CD4+ et CD8+ périphériques, BNP plasmatique, enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL, gGT, bilirubine)

- Prélèvement pour la collection biologique (sérum, plasma, et urine)
- **Ajuster le traitement antihypertenseur en évitant de prescrire des IECA/ARA et en préférant l'utilisation de diurétiques de l'anse pour les patients présentant une surcharge hydrosodée ou une augmentation des taux de BNP**
- BVAS
- Questionnaires de qualité de vie (QoL) (SF-36, EQ-5D-5L)

- Recueillir un éventuel arrêt temporaire ou définitif de la Pioglitazone/Placebo
- Recueillir les traitements concomitants
- Prescrire un test de grossesse (urinaire/sanguin) pour les femmes en âge de procréer
- Remettre aux patientes en âge de procréer un auto test de grossesse urinaire (pour la visite S8)
- Vérifier l'observance des patients depuis la dernière visite (Pioglitazone/Placebo et des glucocorticoïdes)
- **Recueil les événements indésirables**

## 9. Visite de suivi S8 (téléphonique)



- ▶ Vérifier l'observance des patients depuis la dernière visite (Pioglitazone/Placebo et des glucocorticoïdes)
- ▶ Recueillir un éventuel arrêt temporaire ou définitif de la Pioglitazone/Placebo
- ▶ Recueillir les traitements concomitants
- ▶ **Vérifier le résultat de l'autotest de grossesse pour les femmes en âge de procréer**
- ▶ **Recueil les événements indésirables**

# 9. Visite de suivi S12



- ▶ **Retour du coffret de traitement pour comptabilité**
- ▶ **2<sup>nd</sup> dispensation du le traitement de l'étude (Pioglitazone/placebo) → tirage UT et ordonnance éditée via Cleanweb**
- ▶ Bilan biologique :  
Hémogramme, CRP, glycémie, urée et créatinine sériques, DFG estimé, électrophorèse des protéines sériques, IgG, IgA et IgM, analyse d'urine, rapports protéine/créatinine et albumine/créatinine urinaires, ANCA par immunofluorescence et ELISA, numération des cellules CD19+, CD3+, CD4+ et CD8+ périphériques, BNP plasmatique, enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL, gGT, bilirubine), HbA1c et profil lipidique (cholestérol total, HDL et LDL, triglycérides),  

  - ▶ Prélèvement pour la collection biologique (sérum, plasma, et urine)
  - ▶ Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (AMBP)
  - ▶ BVAS, VDI, GTI
  - ▶ Questionnaires de qualité de vie (QoL) (SF-36, EQ-5D-5L)
- ▶ **Ajuster le traitement antihypertenseur en évitant de prescrire des IECA/ARA et en préférant l'utilisation de diurétiques de l'anse pour les patients présentant une**

## surcharge hydrique ou une augmentation des taux de BNP

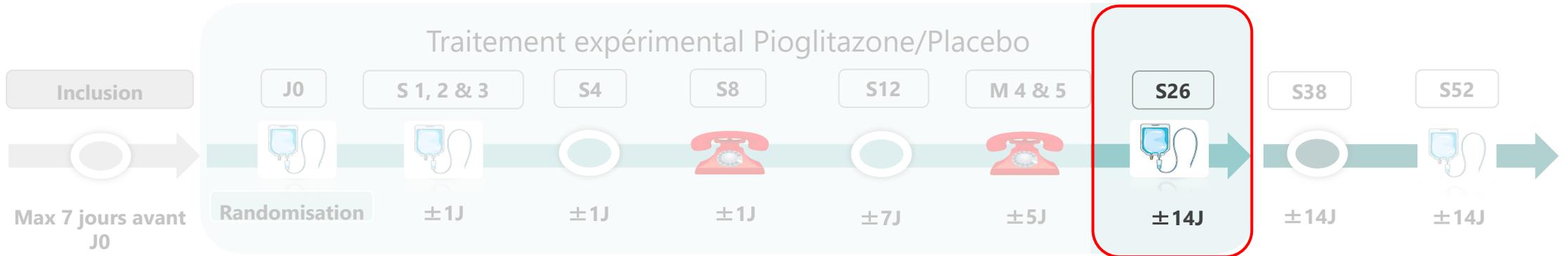
- ▶ Recueillir un éventuel arrêt temporaire ou définitif de la Pioglitazone/Placebo
- ▶ Vérifier l'observance des patients depuis la dernière visite (Pioglitazone/Placebo et des glucocorticoïdes (carnet de suivi)
- ▶ Recueillir les traitements concomitants
- ▶ Prescrire un test de grossesse (urinaire/sanguin) pour les femmes en âge de procréer
- ▶ Remise de 2 auto-test de grossesse pour les femmes en âge de procréer à faire à M4 et M5.
- ▶ **Recueil les événements indésirables**

# 9. Visites de suivi M4 & 5 (femme en âge de procréer)



- ▶ Visite à distance / appel téléphonique
- ▶ Vérifier le résultat de l'autotest de grossesse pour les femmes en âge de procréer

# 9. Visite de suivi S26 : évaluation du critère primaire



- ▶ **Retour du coffret de traitement pour comptabilité**
- ▶ **Arrêt du traitement de l'étude (pioglitazone/placebo)**

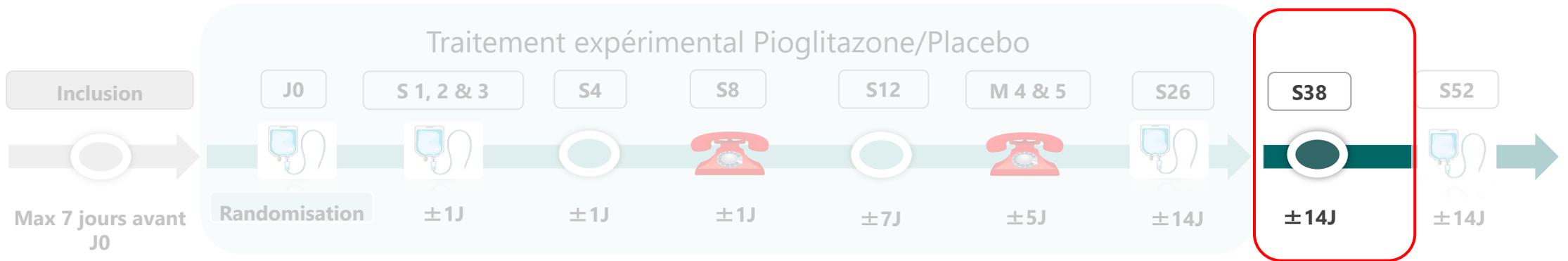
#### ▶ Bilan biologique :

hémogramme, CRP, glycémie, urée et créatinine sériques, DFG estimé, électrophorèse des protéines sériques, IgG, IgA et IgM, analyse d'urine, rapports protéines urinaires/créatinine et albumine/créatinine, ANCA par immunofluorescence et ELISA, numération des cellules CD19+, CD3+, CD4+ et CD8+ périphériques, BNP plasmatique, enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL, gGT, bilirubine), HbA1c et profil lipidique (cholestérol total, HDL et LDL, triglycérides)

- ▶ Prélèvement pour la collection biologique (sérum, plasma, et urine) 
- ▶ **Administration en IV du rituximab (dose de 500 mg)** 
- ▶ Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (AMBp)
- ▶ BVAS, VDI, GTI
- ▶ Questionnaires de qualité de vie (QoL) (SF-36, EQ-5D-5L)

- ▶ **Ajuster le traitement antihypertenseur : la prescription des IECA/ARA est désormais possible, l'ajustement des diurétiques peut être nécessaire à l'arrêt de la pioglitazone/placebo**
- ▶ Recueillir un éventuel arrêt temporaire ou définitif de la Pioglitazone/Placebo
- ▶ Vérifier l'observance des patients depuis la dernière visite (Pioglitazone/Placebo et des glucocorticoïdes (carnet de suivi)
- ▶ Recueillir les traitements concomitants
- ▶ Prescrire un test de grossesse (urinaire/sanguin) pour les femmes en âge de procréer
- ▶ Remise d'un test de grossesse urinaire à la visite S26 (pour le test de grossesse à S26+8 jours après la dernière dose de pioglitazone/placebo)
- ▶ **Recueil les événements indésirables**

# 9. Visite de suivi S38



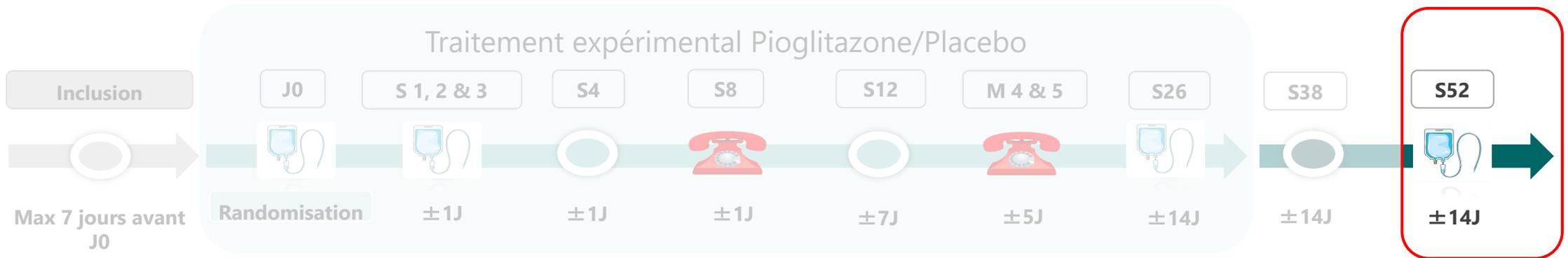
## ► Bilan biologique :

Hémogramme, CRP, glycémie, fonction rénale (urée et créatinine sériques, DFG estimé), lectrophorèse des protéines sériques, IgG, IgA et IgM, analyse d'urine, rapports protéine/créatinine et albumine/créatinine urinaires, ANCA par immunofluorescence et ELISA, numération des cellules CD19+, CD3+, CD4+ et CD8+ périphériques, BNP plasmatique, enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL, gGT, bilirubine), creux plasmatiques de la pioglitazone (à S4 et S12) : constitution d'un ba sérique, plasmatique et urinaire

- Prélèvement pour la collection biologique (sérum, plasma, et urine)
- BVAS
- Ajuster le traitement antihypertenseur si besoin

- Vérifier l'observance des patients depuis la dernière visite (glucocorticoïdes)
- Recueillir les traitements concomitants
- Examen clinique
- **Recueil les événements indésirables**

## 9. Visite de suivi S52 (Fin de suivi)



### ► Bilan biologique :

Hémogramme, CRP, glycémie, urée et créatinine sériques, DFG estimé, électrophorèse des protéines sériques, IgG, IgA et IgM, analyse d'urine, rapports protéines urinaires/créatinine et albumine/créatinine, ANCA par immunofluorescence et ELISA, numération des cellules CD19+, CD3+, CD4+ et CD8+ périphériques, BNP plasmatique, enzymes hépatiques (ALT, AST, PAL, gGT, bilirubine), HbA1c et profil lipidique (cholestérol total, HDL et LDL, triglycérides)

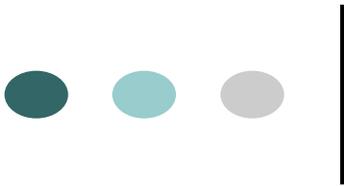
► Prélèvement pour la collection biologique (sérum, plasma, et urine) 

► **Administration en IV du rituximab (dose de 500 mg)** 

► BVAS, VDI, GTI

► Questionnaires de qualité de vie (QoL) (SF-36, EQ-5D-5L)

- Ajuster le traitement antihypertenseur si besoin
- Vérifier l'observance des patients depuis la dernière visite (glucocorticoïdes)
- Recueillir les traitements concomitants
- Prescrire un test de grossesse (urinaire/sanguin) pour les femmes en âge de procréer
- Recueil les événements indésirables



# 10. Fin de participation

## 1/ Fin de participation à l'échéance à S52

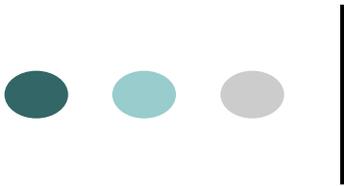
## 2/ Fin de participation prématurée suite à l'un des motifs suivants:

- ▶ Critères d'inclusion ou de non inclusion non respectés (si le traitement n'a pas été débuté)
- ▶ Retrait de consentement / choix du sujet
- ▶ Perdu de vue (l'investigateur doit reprendre contact avec le patient (et documenter ses tentatives), au moins pour recueillir le statut vital)
- ▶ Décision médicale
- ▶ Décès

## 3/ Actions à réaliser :

- Remplir le module fin de participation de l'e-CRF
- Documenter dans le dossier médical

**Si le patient arrête l'étude prématurément**, l'investigateur assurera une prise en charge standard.



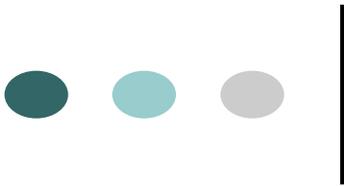
# 10. Suspension temporaire du traitement de l'étude

## **Le traitement expérimentale peut être suspendu pendant 7 jours consécutifs maximum si :**

- ▶ Le patient présente des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (y compris prise de poids rapide dépassant 3 kg en moins d'une semaine ; essoufflement ; et/ou oedèmes importants des membres inférieurs)
- ▶ Le patient présente un doublement de la valeur de base du BNP
- ▶ Le patient présente une élévation des (AST/ALT) à 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale
- ▶ Le patient présente une hypoglycémie symptomatique inférieure à 0,7 g/l (3,8 mmol/l)
- ▶ Le patient présente tout autre événement indésirable sévère (grade 3 ou 4) pouvant être considéré comme secondaire à la pioglitazone par l'investigateur

## **Conduite à tenir :**

- ▶ Documenter et notifier la ou les raisons de la suspension temporaire de la pioglitazone
- ▶ Explorez l'effet secondaire correspondant avec le bilan approprié :
  - Suspicion d'insuffisance cardiaque : ECG, échocardiographie ( $\pm$  scintigraphie myocardique, épreuve d'effort, coronarographie, selon décision de l'investigateur)
  - Suspicion d'hépatopathie : sérologie virale, échographie hépatiquePlanifier un suivi du participant, notamment en cas d'événement indésirable grave.
- ▶ Reprendre le traitement par la pioglitazone si une insuffisance cardiaque est exclue, si les tests hépatiques reviennent à des valeurs normales ou si le risque d'hypoglycémie est réduit par une modification de la médication antidiabétique.
- ▶ Arrêter définitivement la pioglitazone si l'insuffisance cardiaque est confirmée, si les tests hépatiques se détériorent ou si les épisodes hypoglycémiques se répètent malgré l'arrêt des autres antidiabétiques.
- ▶ En cas d'EIG notifié à la vigilance et réaliser un suivi de 3 mois après l'arrêt du traitement



# 10. Arrêt définitif du traitement de l'étude

## **Le traitement expérimentale devra être arrêté si :**

1/ Le patient présente l'un des critères d'exclusion suivants :

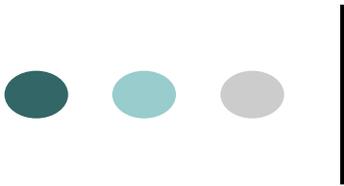
- ▶ Signes d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe III ou IV)
- ▶ Signes de maladie hépatique active avec des taux ALT/AST supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale
- ▶ Hypoglycémie sévère nécessitant une hospitalisation
- ▶ Nouvelle fracture osseuse
- ▶ Nouveau diagnostic de cancer
- ▶ Grossesse
- ▶ Œdème maculaire

2/ Le patient présente une vascularite réfractaire ou récurrente, le régime immunosuppresseur sera modifié selon la décision de l'investigateur.

## **Le patient devra être suivi pendant toute la durée de l'étude (S52).**

Les collectes de données et les prélèvements biologiques se feront, si possible et avec l'accord du patient.

La/les raison(s) de l'arrêt définitif du traitement devra(ont) être documenté dans le dossier médical du patient.



# 11. Levée d'insu

Peut être effectuée par l'investigateur et/ou le pharmacien 24h/7j :

## Situation d'urgence

La demande doit être adressée au **centre antipoison de l'hôpital Fernand Widal**

**Tel : 01 40 05 48 48**

Suivi de l'envoi du formulaire de levée d'insu par

- ▶ e-mail à [alertes.rtu.lrb@aphp.fr](mailto:alertes.rtu.lrb@aphp.fr)
- ▶ ou par fax au 01 40 05 48 88

Une copie sera envoyée simultanément au sponsor par e-mail à [drc-levee-insu@aphp.fr](mailto:drc-levee-insu@aphp.fr)

## Demande non urgente

Toute demande non urgente devra être justifiée et adressée à la DRCI à l'aide du formulaire en vigueur :

- ▶ par e-mail à [drc-levee-insu@aphp.fr](mailto:drc-levee-insu@aphp.fr)
- ▶ Suivi d'un appel téléphonique au 01 40 27 47 30 (facultatif)

L'investigateur sollicitant une levée d'aveugle non urgente peut au préalable recueillir l'avis du Pr Alexandre KARRAS ([alexandre.karras@aphp.fr](mailto:alexandre.karras@aphp.fr))

**Pour lever l'aveugle le patient est identifié par le numéro du traitement qu'il a reçu ou son numéro de randomisation.**

# 11. Levée d'insu

The screenshot displays the 'CleanWEB' interface for the 'RENATO' study. The user is logged in as 'Merzouk IZOURAR'. The patient information is 'EGP-0004-M-I' and the investigator is 'Merzouk IZOURAR'. The main content area is titled 'Levée d'insu' and contains the following form fields:

- Nécessité de lever l'insu  Non  Oui
- Si oui, date de levée d'insu [calendar icon] dd/mm/yyyy
- Si oui, cause [text input]

Buttons for 'Enregistrer' (blue) and 'Vérifier' (green) are located below the form. The left sidebar shows a navigation menu with 'Levée d'insu' highlighted in blue. A red box highlights the 'Levée d'insu' item in the sidebar, and a red arrow points from a text box to it.

**Compléter l'onglet  
levée d'insu**



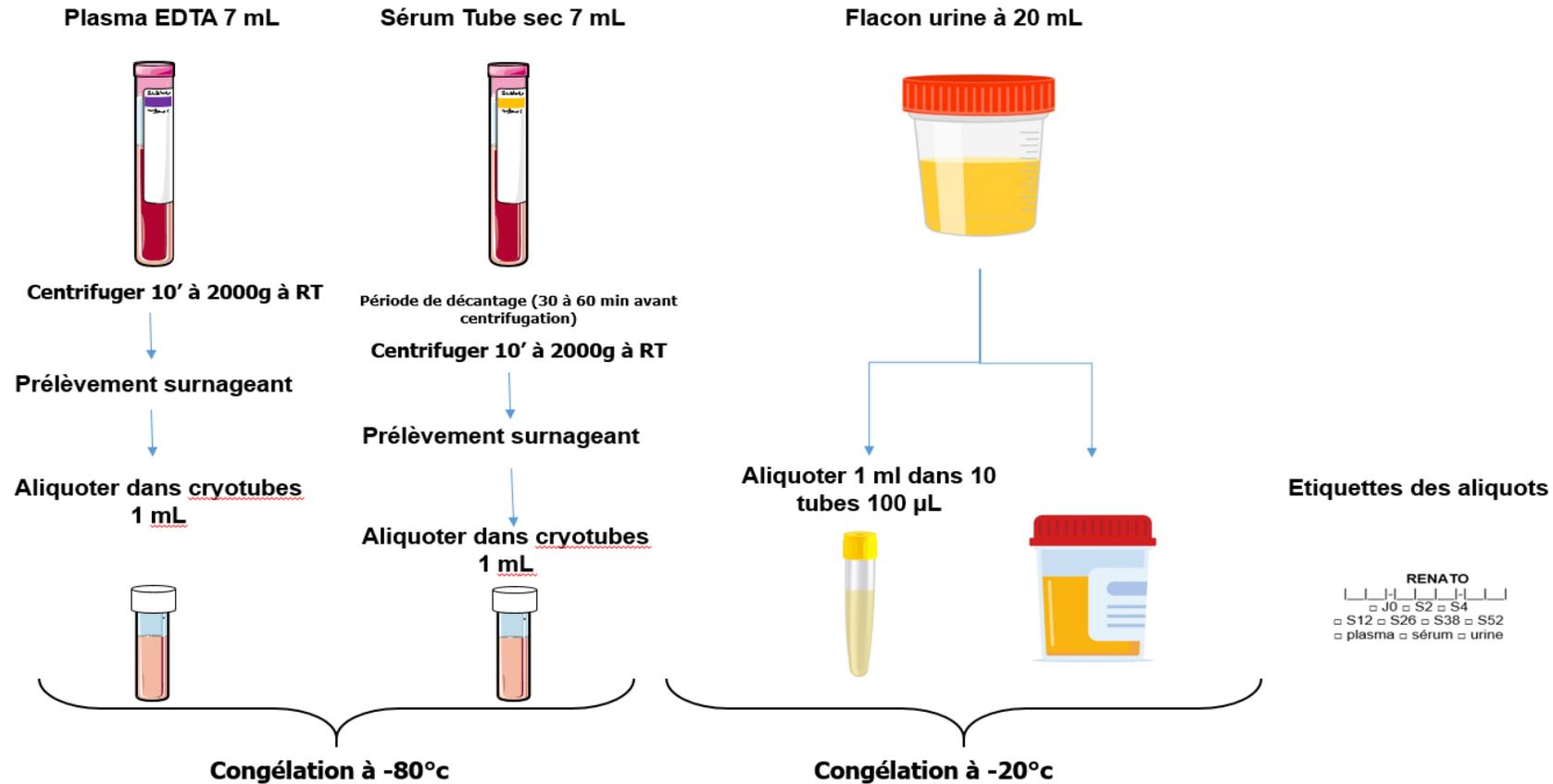
## 12. Collection biologique

Types de l'échantillons	Quantités & visites
Urine	20 ml : inclusion, S2, S4, S12, S26, S38, S52
Sérum (tube sec)	7 ml : inclusion, S2, S4, S12, S26, S38, S52
Plasma (tube EDTA)	7 ml : inclusion, S2, S4, S12, S26, S38, S52

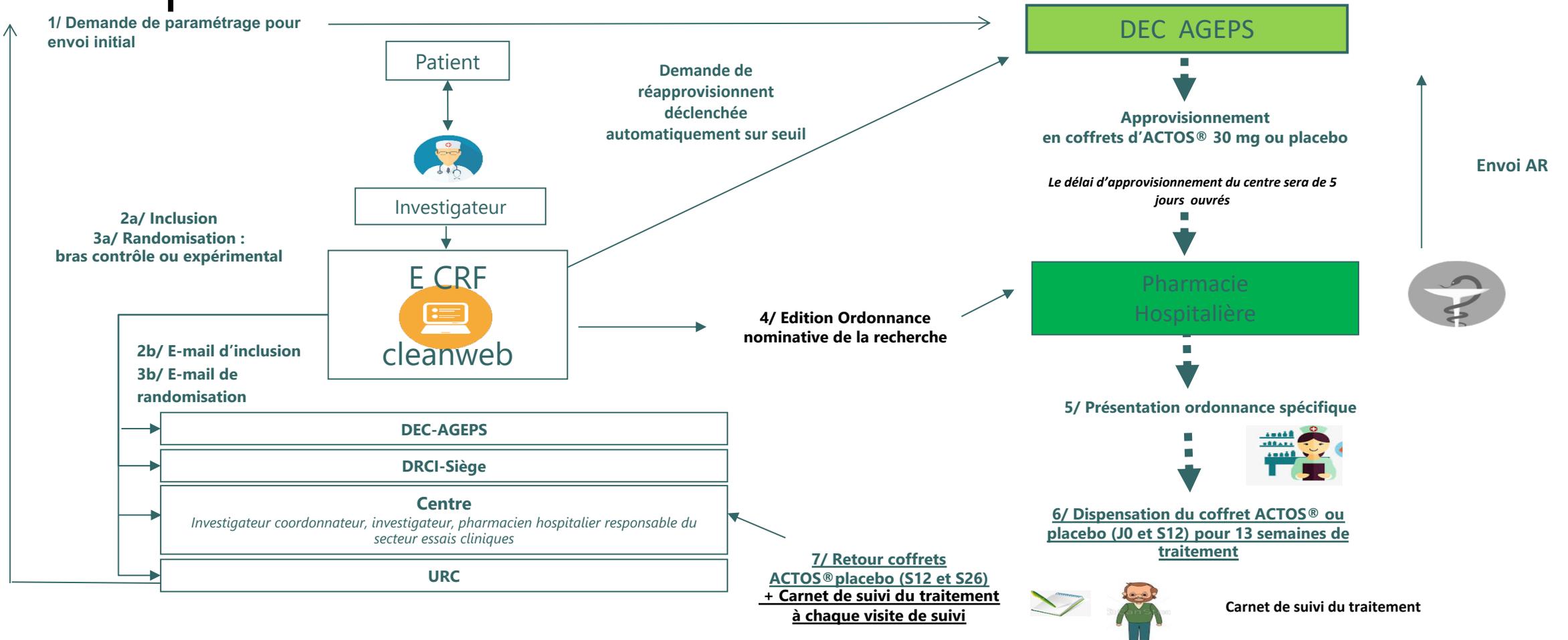
- ▶ Les échantillons seront conservés au laboratoire local,
- ▶ Tous les 6 mois, des échantillons seront transférés au laboratoire PARCC, à l'hôpital HEGP (hors organisation du Promoteur, sous la supervision du Pr Pierre-Louis THARAUX), afin d'être analysés en central.

# 12. Collection biologique

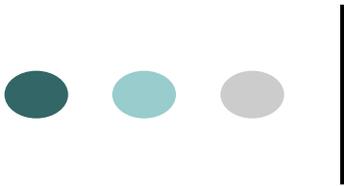
Compléter la fiche d'accompagnement des prélèvements des échantillons tout au long du techniquage



# 13. Circuit pharmacie



**Médicaments expérimentaux :** coffrets de 10 blisters de 10 comprimés d'ACTOS® 30 mg ou placebo, 2 coffrets sont nécessaires pour la totalité de la durée de traitement (26 semaines)  
**Destruction des médicaments fournis par le promoteur :** les coffrets, blisters vides/entamés, non utilisés et/ou périmés sont retournés au DEC de l'AGEPS pour destruction centralisée uniquement après comptabilité par l'ARC. Une fiche de retour pour destruction accompagnera les produits retournés au DEC AGEPS.



# 13. Circuit pharmacie

## **Approvisionnement initial :**

Après la mise en place, si toutes les conditions sont réunies par l'ARC promoteur : quantité de 4 coffrets numérotés (Pioglitazone ou placebo) par centre

## **Réapprovisionnement :**

Se fait automatiquement par l'intermédiaire du CTMS de CleanWeb, est déclenché une fois le seuil défini dans le CTMS est atteint.

- Le délai de réception pour les **approvisionnements initiaux est de maximum 7 jours** et pour les **réapprovisionnements 5 jours**.

## **Accusé de réception des UT :**

Chaque accusé de réception doit être complété et transmis sans délai par la PUI au DEC de l'AGEPS :

- par fax au 01 46 69 14 09
- par mail à [expeditions.dec.eps@aphp.fr](mailto:expeditions.dec.eps@aphp.fr)

## **Retour des coffrets utilisés :**

Les coffrets contenant les blisters seront rapportés par le patient (à S12 et S26). Les coffrets seront conservés à la PUI jusqu'au passage de l'ARC.

## **Destruction des coffrets :**

Les coffrets, blisters vides ou entamés et ceux non utilisés et/ou périmés seront retournés au DEC de l'AGEPS pour destruction centralisée sur autorisation du promoteur après vérification de la comptabilité des traitements par l'ARC et rédaction du rapport final.

# 13. Circuit pharmacie : ordonnance

- ▶ La prescription de la Pioglitazone (J0 randomisation et S12) se fera sur une ordonnance nominative éditée via Cleanweb par l'investigateur comportant le numéro de traitement à dispenser

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITALS DE PARIS | **ESSAI CLINIQUE RENATO** | AGSPS AP-HP  
Essai APHP211045

**ORDONNANCE NOMINATIVE SPECIFIQUE DE LA RECHERCHE J0/S12**

**Rappel :** une ordonnance du soin doit compléter cette prescription pour les médicaments auxiliaires

**Partie réservée au prescripteur**

Date de prescription : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (rempli Cleanweb)  
Identification du patient : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (rempli Cleanweb)  
Date de naissance : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (rempli Cleanweb)  
Sexe :  F  H (rempli Cleanweb)

Coller ici l'étiquette d'admission du patient (Nom, prénom, date de naissance)

Important : L'identité du patient devra être anonymisée si des copies doivent être archivées par le promoteur

**Traitement à l'essai :** Pioglitazone, ACTOS® 30mg, coffret de 10 blisters de 10 comprimés  
**Possologie :** 1 comprimé d'ACTOS® 30 mg ou placebo, 1x par jour pendant 26 semaines  
A prendre avec un verre d'eau tous les jours aux mêmes heures

**Numéro de traitement attribué :** T0000 (rempli Cleanweb)

Date de la prochaine visite : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (rempli Cleanweb)

Nom de l'investigateur : ..... (rempli Cleanweb)  
Nom de l'établissement : ..... (rempli Cleanweb)  
Adresse de l'hôpital : ..... (rempli Cleanweb)  
Téléphone : .....

Tampon (avec N° RPPS) et signature de l'investigateur :

*Une copie de l'ordonnance est conservée dans le dossier patient. L'original est remis au patient.*

**Partie réservée au pharmacien**

**Instructions particulières :**  
Remplir la partie fixe de l'étiquette du coffret dispensé avec l'identifiant patient (ID, ci-dessus), rappeler au patient de rapporter le coffret traitement contenant les blisters vides, entamés ou pleins à la prochaine visite S12 ou S26.

Produits Forme Dosage	Quantité	Numéro d'ordonnancier	Coller ici la vignette détachable du coffret traitement
Coffret Pioglitazone, ACTOS® 30mg ou placebo	1		

Date de dispensation : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Nom du pharmacien : .....

Tampon et signature de la pharmacie :

*L'original de l'ordonnance est conservé à la pharmacie. Une copie est remise au patient.*

L'investigateur complètera l'ordonnance au niveau de l'encart « partie réservée au prescripteur »

Le pharmacien complètera l'ordonnance au niveau de l'encart « partie réservée au pharmacien » :

- ▶ Le pharmacien devra reporter la référence du patient sur l'étiquette fixe du coffret
- ▶ Le pharmacien collera la vignette détachable du coffret sur l'ordonnance
- ▶ Le pharmacien dispense le coffret correspondant au numéro de traitement indiqué sur l'ordonnance

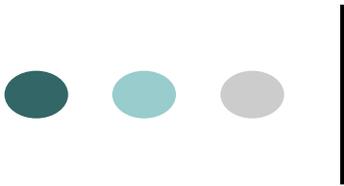
- ▶ L'original de l'ordonnance sera conservé à la pharmacie et une copie doit être conservée dans le dossier médical du patient

# 13. Traitement de secours

- ▶ En cas de problème avec l'UT tiré initialement, vous pouvez tirer un second lot d'UT sur l'onglet : **traitement de secours**.
- ▶ Une **ordonnance de secours** sera éditée via Cleanweb

The screenshot shows the CleanWEB interface for a patient named EGP-0004-M-I. The main window is titled 'Traitement de secours - Randomisation' and contains the question 'Voulez-vous tirer un traitement de secours ?' with radio buttons for 'Non' and 'Oui'. Below the question are three buttons: 'Tirage de traitement', 'Enregistrer', and 'Vérifier'. The 'Traitements de secours' folder in the sidebar is highlighted with a red box. The top of the interface shows the user's name 'Merzouk IZOURAR' and the study name 'RENATO'.

Cliquer sur « Oui » puis tirage de traitement pour tirer un second UT



# 14. Vigilance

## Evènement indésirable (EI)

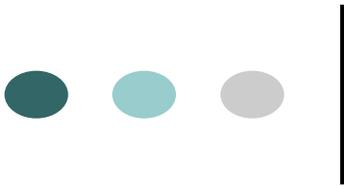
- ▶ Toute manifestation nocive survenant chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement (article 2 du règlement (UE) N° 656/2014)

## Evènement indésirable grave (EIG)

Toute manifestation nocive qui, quelle que soit la dose, nécessite :

- ▶ Une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci,
- ▶ Provoque un handicap ou une incapacité durable ou importante,
- ▶ Entraîne une anomalie ou une malformation congénitale,
- ▶ Met en danger la vie du participant,
- ▶ Entraîne la mort

(article 2 du règlement (UE) N° 656/2014)



# 14. Vigilance

**EIG devant être notifiés sans délai au promoteur (Cf. section 11.3.2.1 du protocole)**

## 1- Tout évènement indésirable grave présentant l'un des critères suivants :

- ▶ évènement qui entraîne la mort,
- ▶ évènement qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ▶ évènement qui nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- ▶ évènement qui provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,
- ▶ évènement qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

## 2- Evènements jugés comme médicalement significatifs :

Les événements cliniques ou biologiques qui ne répondent pas aux critères de gravité énumérés ci-dessus, mais qui peuvent suggérer une toxicité ou justifier une surveillance particulière :

- ▶ Niveaux ALT/AST supérieurs à 3 fois la limite supérieure
- ▶ Infections de grade 3 ou supérieur, ne nécessitant pas d'hospitalisation
- ▶ Signes d'insuffisance cardiaque congestive ne nécessitant pas l'admission du patient (œdème des membres inférieurs avec prise de poids supérieure à 3kg, essoufflement, présence de crépitant à l'auscultation pulmonaire)
- ▶ Perte de vision due à l'œdème de la macula diabétique
- ▶ Épisodes hypoglycémiques symptomatiques.
- ▶ Tout cancer survenant pendant la durée de l'étude
- ▶ Neutropénie avec complications cliniques (infections, etc.)



# 14. Vigilance

**EIG devant être notifiés sans délai au promoteur (Cf. section 11.3.2.1 du protocole)**

## **3-Symptômes de vascularite liés à une rechute majeure de la maladie**

La rechute majeure sera définie par la récurrence ou la première apparition d'au moins 1 des 24 éléments du BVAS, indiquant une fonction menacée d'un organe vital (rein, poumon, cerveau, œil, nerf moteur ou intestin) attribuable à une vascularite active.

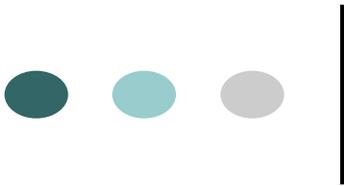
## **4-Toute grossesse survenue au cours de l'étude (formulaire spécifique)**

Toute exposition maternelle ou paternelle doit être notifiée.

## **5- Exposition pendant l'allaitement**

### **Période de déclaration des EIG :**

- A partir du jour de la première prise du traitement expérimental
- Pendant toute la période de suivi de l'étude
- Indéfiniment, si l'EIG est susceptible d'être dû au médicament expérimental



# 14. Vigilance

**ElG qui ne sont pas à notifier immédiatement au promoteur et qui doivent être reportés dans le e-CRF**  
(Cf. section 11.3.2.2.2 du protocole)

## 1- Evolution normale et naturelle de la maladie

- ▶ Symptômes non menaçants liés à l'évolution de la maladie
  - Persistance des signes cliniques et biologiques de la maladie (vascularite à ANCA), présents depuis la visite d'inclusion
  - Manifestations liées à une vascularite active à ANCA, liée à une rechute mineure de la maladie. La rechute mineure sera définie par la récurrence ou la première apparition d'au moins trois éléments BVAS n'affectant pas la fonction d'un organe vital (rein, poumon, cerveau, œil, nerf moteur ou intestin)
- ▶ Hospitalisation planifiée pour surveillance ou pour traitement de routine de la condition à l'étude, non associée à une détérioration de l'état du participant.

## 2- Circonstance particulières

- ▶ Hospitalisation pour une maladie ou affection préexistante
- ▶ Hospitalisation pour un traitement médical ou chirurgical programmé avant l'étude
- ▶ Admission pour motif social ou administratif- Court séjour aux urgences (< 12 heures)

**3- Evènement indésirables exclusivement liés aux médicaments auxiliaires autorisés (rituximab et corticoïdes) et liés aux traitements prescrits dans le cadre du soin lors du suivi de l'étude.**



# 14. Vigilance

Procédures et actes rajoutés par la recherche

Traitements concomitants lors de l'EIG

6. Procédures et actes ajoutés par la recherche (ex. : biopsies, IRM ...) <i>(barrer l'encadré si procédures et actes non réalisés)</i>	Date de réalisation (jj/mm/aaaa)	Chronologie	
		Avant la survenue de l'EIG	Après la survenue de l'EIG
.....	_ _ _ _ _ 2_ 0_ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	_ _ _ _ _ 2_ 0_ _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Médicament(s) concomitant(s) au moment de l'EIG, à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement indésirable (compléter le tableau ci-après et si nécessaire l'annexe relative aux médicaments concomitants ou barrer l'encadré si non applicable)							
↔ Annexe jointe au présent formulaire : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non							
Nom commercial (de préférence) ou Dénomination Commune Internationale	Voie <sup>(1)</sup>	Posologie (Préciser l'unité ex : mg/l)	Dates d'administration (du jj/mm/aa au jj/mm/aa)	En cours <sup>(2)</sup>	Indication	Action prise 0 : poursuite sans modification de la posologie 1 : arrêt 2 : diminution de la posologie 3 : augmentation de la posologie 4 : ne sais pas	Causalité de l'EIG 0 : non lié au médicament 1 : lié au médicament 2 : ne sais pas
			du  _ _ _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			
			du  _ _ _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			
			du  _ _ _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			
			du  _ _ _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			
			du  _ _ _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			
			du  _ _ _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/>			

(1) Voie d'administration : VO=voie orale ; iM=intramusculaire ; iV=intraveineuse ; SC=sous-cutanée ou outre (à préciser) (2) En cours au moment de la survenue de l'EIG



# 14. Vigilance

Seul l'investigateur participant à l'étude peut renseigner l'imputabilité

Dater et signer le formulaire

Acronyme : **RENATO**  
Référence de la personne se prêtant à la recherche : \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
n°centre n° ordre initiale initiale  
de sélection nom prénom

**11. Selon l'investigateur, l'événement indésirable grave est (plusieurs cases possibles)**

**Lié à la recherche :**

OUI :  au(x) médicament(s)/produit(s) assimilé(s) de la recherche : le(s)quel(s) ?  
Lequel : .....  Lié  Non lié

au(x) médicament(s) auxiliaire(s) nécessaire(s) à la réalisation de la recherche : le(s)quel(s) ?  
Lequel : .....  Lié  Non lié

à la (aux) procédure(s)/acte(s) de la recherche : la/le(s)quel(les) ?  
La/lequel(le) : .....  Lié  Non lié

Non :  à la progression de la maladie faisant l'objet de la recherche : (à compléter)  
 à un (ou plusieurs) médicament(s) concomitant(s) administré(s), le(s)quel(s) : .....  
 à une maladie intercurrente, laquelle : .....  
 autre, préciser : .....

Notificateur	Investigateur	Tampon du service :
Nom et fonction : Signature	Nom : Signature	

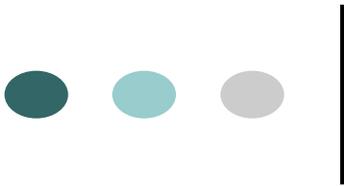
# 14. Vigilance



QUI?	QUOI ?	COMMENT ?
<p><b>IP du centre</b> ou son collaborateur habilité (cf. formulaire de délégation de fonctions)</p>	<p><b>Notification initiale et rapport(s) de suivi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification du participant et du notificateur</li> <li>• Description EIG : date de survenue, <b>diagnostic</b></li> <li>• Evaluation de l'intensité des EI: léger, modéré ou grave</li> <li>• <b>Imputabilité / validation médicale</b></li> <li>• Evolution dès que disponible (suivi de l'EIG jusqu'à sa résolution)</li> <li>• Informations complémentaires anonymisées si disponible</li> </ul>	<p><b>Formulaire de notification d'EIG</b> format « papier » ou issu de l'eCRF imprimé, <b>daté et signé par l'investigateur</b> (à compléter à chaque mise à jour)</p> <p><b>Secteur Vigilance DRCI AP-HP par e-mail * (<a href="mailto:eig-vigilance.drc@aphp.fr">eig-vigilance.drc@aphp.fr</a>) ou par fax + 33 1 44 84 17 99</b></p> <div style="text-align: center;"> <p>↓</p> <div style="background-color: #003366; color: white; padding: 5px; display: inline-block;"><b>Promoteur AP-HP</b></div> <p>↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">                     Evaluation de la gravité, du lien de causalité avec la recherche,                      Déclaration à l'ANSM, EMA                      Demandes d'informations complémentaires                 </div> </div>

→ **QUAND?** « L'investigateur doit notifier au promoteur, **SANS DELAI** à compter du jour où il en a connaissance, **tous les évènements indésirables graves**, à **l'exception** de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une notification immédiate » (art. R. 1123-54)

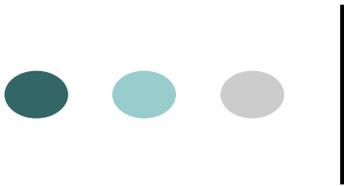
\*Un e-mail = un participant, un EIG, un ou plusieurs documents associés anonymisés avec ID participant, L'objet de l'e-mail : **APHP211045\_RENATO\_jjmmaaaa (avec jjmmaaaa : date de transmission)**.



# 15. Documents de l'étude présents dans le classeur investigateur

## Lister les documents de l'étude en vigueur :

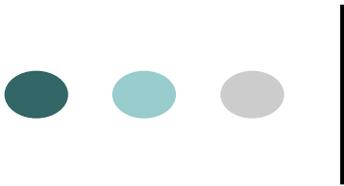
- ▶ Protocole v1-2 du 03/04/2023
- ▶ NIFC v1-2 du 20230314
- ▶ Documents réglementaires (CPP, ANSM, CNIL...)
- ▶ FDF, BPC, CV
- ▶ CRF
- ▶ Carte patient
- ▶ Mémento
- ▶ Annuaire des contacts du promoteur et des intervenants de l'étude
- ▶ Circuits
- ▶ POS propre à la recherche



# 16. Monitoring de l'étude

## ▶ **Monitoring du centre recruteur :**

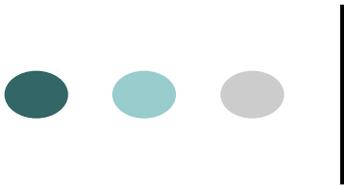
- ▶ vérification des consentements, existence des sujets, critères d'éligibilité
  - ▶ Intervenants dans la recherche déclarés dans le FDF
  - ▶ respect du protocole, procédures définies pour la recherche
  - ▶ suivi des EI/EIG
  - ▶ examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le CRF (exactitude, données manquantes, cohérence)
- 
- ▶ L'investigateur principal doit être rencontré lors des visites de monitoring. Les corrections demandées pourront être traitées par le TEC du centre.
  - ▶ Obligation légale de l'investigateur = mise à disposition des documents de la recherche pour permettre le travail de l'ARC moniteur
  - ▶ Il est indispensable de compléter le dossier des sujets et le CRF pour permettre un avancement plus rapide du monitoring



# 17. Responsabilités du centre investigateur

- ▶ **Investigateurs** : sélection des patients, information du patient, recueil du consentement, suivi du patient, remplissage et correction du CRF, notification des EIG, présence au monitoring, archivage.
- ▶ **ARC hospitalier/TEC/IRC/Internes** : screening des patients, gestion du suivi des patients et des circuits, remplissage et correction du CRF.
- ▶ **Laboratoire de biologie/service** : gestion de la collection biologique (technicage, conservation des échantillons)
- ▶ **Pharmacie** : Réception des stocks de traitements, dispensation du traitement, gestion des retours et destructions.

**Le respect du protocole et de la réglementation en vigueur sont de la responsabilité de tous.**



## 18. Responsabilités du promoteur

- ▶ **ARC** : Mise en place, demande d'approvisionnement initiale, monitoring, mise à jour des documents de l'étude, suivi des inclusions, suivi et gestion des EIG, gestion des queries, fermeture du centre, archivage.
- ▶ **AGEPS** : Approvisionnement et réapprovisionnement des UT du centre
- ▶ **Vigilance** : Gestion des EIG



# 19. Inspection / audit du centre d'investigation

- ▶ Une inspection / audit du centre d'investigation par les autorités compétentes (FDA/ANSM/CNIL) / par une structure habilitée externe ou par le promoteur (pour avis) peut avoir lieu à tout moment de la recherche (même lorsque celle-ci est terminée)
- ▶ L'inspection de centres d'investigation permet d'évaluer :
  - ▶ le respect des exigences réglementaires applicables
  - ▶ la protection des personnes participant à l'essai (contact direct des patients possible)
  - ▶ la documentation de l'étude
  - ▶ la conduite de l'essai (personnel, logistique...)
  - ▶ la qualité des données
- ▶ Informer le promoteur (via l'ARC de l'étude) immédiatement en cas de réception d'une notification d'inspection



**Merci de votre attention**

