

PANCREAS Study : Pancreas Allograft Transplantation No Chronic Renal Failure Study

ETUDE CLINIQUE MULTICENTRIQUE, INTERNATIONALE, PROSPECTIVE, RANDOMISEE, EN GROUPE PARALLELES, OUVERTE, VISANT A EVALUER L'EFFICACITE ET LA SECURITE DE LA TRANSPLANTATION DU PANCREAS ISOLE COMPAREE A L'INSULINO-THERAPIE INTENSIVE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE DIABETE DE TYPE I PRESENTANT UNE NEPHROPATHIE DIABETIQUE AVeree ET EVOLUTIVE, COMPLIQUEE D'UNE INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE MODEREE

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Dr Diego CANTAROVICH (MD, PhD)

ITERT – Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation

CHU de Nantes

DOMAINE THERAPEUTIQUE

Immunologie-Néphrologie-Transplantation-Endocrinologie

DESCRIPTION GENERALE DE L'ETUDE

Promoteur de l'étude

CHU de Nantes

Nombre de centres prévus

7 centres répartis dans 5 pays de l'Union Européenne, d'Amérique Latine et d'Amérique du Nord : France (Nantes et Lyon), Italie (Pise et Milan), République Tchèque (Prague), Brésil (Sao Paulo), USA (Minneapolis)

NB : un 8^{ème} centre pourrait être associé : Cordoba (Argentine)

Planning de l'étude

Durée totale : 7 ans

Période de recrutement : 2 ans (premières inclusions prévues au printemps 2010, en France)

Durée de suivi par patient : 5 ans

NB : cette étude est ouverte aux inclusions en France depuis le 10/03/2010.

Design de l'étude

- Multicentrique (France, Italie, République Tchèque, Brésil, USA)
- Phase III
- Randomisée (2 bras de randomisation (IPT=greffe de pancréas isolé et IIT=insulinothérapie intensive) en groupe parallèle)
- Ouverte
- Prospective

Nombre de cas (effectif de l'échantillon)

160 patients (80 patients dans chaque bras de randomisation)

(objectif de 70 patients évaluable dans chaque bras de randomisation)

Nombre de visites par patient

≥13 visites par patient randomisé dans le groupe IIT ; ≥16 visites par patient randomisé dans le groupe IPT :

Randomisation, Contrôle (sauf IIT), J7 (sauf IIT), J14 (sauf IIT), M1 (sauf IIT), M 3, M 6, M9, M 12, M 18, M 24, M 30, M 36, M 42, M 48, M 54, M 60

CRF

CRF électronique

CAHIER DES CHARGES

La Cellule de Promotion de la Recherche Clinique du CHU de Nantes souhaite déléguer à une CRO internationale le monitoring, et éventuellement la gestion, de cet essai clinique dans les 4 pays étrangers participants (Italie, République Tchèque, Brésil, USA).

Le CHU de Nantes recherche avant tout un prestataire maîtrisant certaines contraintes techniques et réglementaires inhérentes à la conduite de cette recherche biomédicale avec greffe d'organe sur les différents pays cités.

Le détail précis des tâches qui incomberont à la CRO figure dans le tableau à la fin de ce document. Certaines tâches (tranche ferme) devront être réalisées par la CRO sur tous les sites investigateurs ; d'autres tâches (tranche optionnelle) seront réalisées par la CRO si le centre investigateur n'est pas à même de réaliser lui même la (ou les) tâche(s).

MISSIONS RESTANT A LA CHARGE DU CHU DE NANTES

L'ensemble des documents de l'étude (Protocole, e-CRF, etc...) est établi par le CHU de Nantes.

Actuellement, tous les documents de l'étude existent en version anglaise. La sélection des centres investigateurs a été réalisée par l'investigateur à l'origine du projet, et une étude de faisabilité a été menée par le promoteur.

Les missions de Randomisation, de Data-management et de Biostatistiques sont assurées exclusivement par le CHU de Nantes.

La pharmacovigilance sera réalisée pour partie par le promoteur, qui complétera la base PV de l'essai (catégorisation des événements, rédaction du narratif), et rédigera les rapports annuels de sécurité.

Le suivi financier de la recherche est réalisé également par le CHU de Nantes.

Le CHU de Nantes assure la coordination de la recherche.

MISSIONS CONFIEES A LA CRO

Gestion de l'essai : (tranche optionnelle)

- dépôt réglementaire des dossiers (initial et amendements éventuels) auprès des autorités de santé locales (FDA,...) et des comités d'éthique locaux, **ou** supervision de ce dépôt (révision des documents établis par le centre investigateur avant envoi du dossier) ;
- selon les réglementations locales, souscription des assurances auprès des compagnies locales, **ou** supervision de cette souscription ;
- traduction des documents nécessaires au dépôt réglementaire, **ou** supervision de cette traduction ; le cas échéant, certification de la traduction des documents ;
- demande d'autorisation de transfert de données des centres investigateurs étrangers vers la France, si applicable, ou supervision de cette demande ;
- assistance à la préparation des documents nécessaires aux sites (classeurs investigateurs ou équivalents)

Suivi de l'essai : (tranche ferme)

- monitoring sur site, et clôture des sites investigateurs
- contact avec les différents acteurs (promoteur, différents investigateurs, etc...) de l'étude : transmission des informations entre les différentes parties
- veiller au remplissage en temps réel des e-CRF par les différents centres investigateurs
- assurer la veille réglementaire dans chaque pays participant.

(i) Mise en place

Toutes les tâches liées au suivi de l'essai incomberont à la CRO, à l'exception de la mise en place de l'essai qui sera assurée par l'investigateur coordonnateur et le promoteur. Toutefois, la présence d'un représentant de la CRO est souhaitée lors de la mise en place de l'essai dans les différents pays.

(ii) Monitoring

L'attaché de recherche clinique devra s'assurer que l'essai est réalisé dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques et le respect des règles établies par l'ICH. Il devra également s'assurer que les réglementations locales s'appliquant aux essais cliniques sont respectées sur toute la durée de l'essai.

Toute déviation majeure constatée devra être transmise au promoteur, le CHU de Nantes.

➤ Rythme du monitoring

4 visites par an pour les 2 premières années,
puis 2 visites par an pendant 5 ans en fonction du recrutement

➤ Modalités du monitoring du site investigateur

- Lors des visites de monitoring, l'attaché de recherche clinique devra demander à ce que soient mis à sa disposition :

- les CRF électroniques des patients inclus
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients
- le classeur investigateur

- L'attaché de recherche clinique devra s'assurer de la correction des e-CRFs et de leur validation par l'investigateur

- L'attaché de recherche clinique devra s'assurer du maintien à jour du classeur investigateur et, le cas échéant, des autres documents nécessaires au site

- L'essai a été classé en risque intermédiaire par le promoteur

➤ Modalités du monitoring de la pharmacie

Non applicable, car aucun médicament n'est fourni dans le cadre de l'essai

➤ Correspondance avec le promoteur

- Les rapports de monitoring et autres documents de l'étude (check-list du classeur investigateur, suivi des patients...) seront transmis dans les 15 jours au CHU de Nantes. Ces documents seront établis selon le format transmis par le CHU de Nantes.

- Les rapports d'activité et planning des visites seront transmis de façon mensuelle au chef de projet du CHU de Nantes.

➤ Queries

L'attaché de recherche clinique devra s'assurer de la réponse faite aux queries émises par le data manager du CHU de Nantes dans un délai qui sera défini ultérieurement.

(iii) Clôture de l'essai

Lors de la clôture de l'essai, l'attaché de recherche clinique s'assurera de l'archivage de tous les documents relatifs suivant les délais établis par les autorités locales (réglementation UE, FDA...), et au minimum suivant les délais établis par l'UE (soit 15 ans) (à compter de la réception de l'attestation de clôture).

Pharmacovigilance de l'essai : (tranche ferme)

- relance auprès des investigateurs des centres pour le recueil de compléments d'information
- déclaration aux autorités compétentes locales après validation par le promoteur

- transmission des rapports annuels de sécurité auprès des autorités compétentes locales ou selon les règles locales.

NB : Les rapports annuels de sécurité de l'essai seront rédigés par le CHU de Nantes.

Audit : (tranche optionnelle)

S'il le juge nécessaire, le promoteur pourra mandater la CRO afin que des audits soient réalisés sur chacun des sites investigateurs.

CALENDRIER

- La soumission des dossiers auprès des autorités locales devra être réalisée au plus tard dans les 3 mois qui suivent l'établissement du contrat entre le CHU de Nantes et la CRO.
- Les premières inclusions dans les 4 pays étrangers impliqués devront être réalisées en fin d'année 2010.

LISTE DES TACHES

Category and Activity List	CHU de Nantes task	CRO fixed task	CRO optional task
Start-up Services			
Protocol			
<i>Design Clinical Trial, Write and Review Protocol, Write and Review Protocol Amendement</i>	X		
Translate Protocol			X
Translate Protocol Amendement			X
Informed Consent Form (ICF)			
<i>Prepare and Review Model ICF/Patient information form</i>	X		
Translate Model ICF/Patient information form			X
eCRF			
<i>Design and Review e-CRF</i>	X		
Identify and Recruit Investigational Sites	X		
Study Sites			
Provide insurance certificates			X
Prepare & distribute essential regulatory documents to sites			X
Collect and review essential regulatory documents			X
Submit essential documents for regulatory approval			X
Review & approve essential docs (Regulatory Compliance)		X	
Randomization			
<i>Develop randomization scheme and provide randomization code</i>	X		
Monitoring Services			
Site Initiation Visits (SIV)			
<i>Organize and prepare initiation visit</i>	X		
Attend onsite initiation visit		X	
Interim Monitoring Visits (IMV);			
Preparation		X	
Travel		X	
Onsite monitoring		X	

Reporting		X	
Close-out Visits (COV)			
Preparation		X	
Travel		X	
Onsite monitoring		X	
Reporting		X	
Site Management			
Contact sites monthly or as needed		X	
Periodic status reports to CHU de Nantes		X	
Make sure that the e-CRF is filled out in time		X	
Maintain question and answer log		X	
Project Management			
General Project Management	X		
<i>Oversight and management of the project team and project</i>	X		
Financial Management	X		
Meetings			
Investigator Meeting			
<i>Organize/Plan Meeting, Conduct the Investigator Meeting</i>	X		
Attend Investigator Meeting			X
Medical Affairs/Drug Safety			
Medical Monitoring			
Provide medical support to sites and project team			X
<i>Review and approve protocol deviation</i>	X		
Pharmacovigilance			
Make sure that SAE are recorded in the eCRF		X	
When necessary, obtain follow-up information from site, and provide them to CHU de Nantes			X
<i>Maintain SAE database</i>	X		
<i>Write SAE patient narratives</i>	X		
<i>Assign SAE final causality</i>	X		
Provide SAE report reviewed by CHU de Nantes to Local Regulatory Authorities and/or Ethics Committees		X	
Data Management	X		
Biostatistics/Medical Writing	X		
Regulatory Affairs			

Regulatory Affairs			
Prepare CTX/CTA submission			X
File CTX/CTA			X
Prepare CTX/CTA amendments			X
File CTX/CTA amendments			X
Quality Assurance			
QA Audits			
QA audit of clinical sites			X
Miscellaneous			
Consulting			
Provide medical/clinical consulting			X
Provide regulatory consulting		X	
Onsite Storage and Archiving			
Onsite Project File Maintenance		X	
Onsite Archiving			X