



Investigateur Coordonateur

Site

CTC-A-No.

Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg

Département de Cardiologie

13-093

EuCaINET - Grandes Lignes du Registre

Réseau des registres européens sur la calciphylaxie, EuCaINET

Version 03 - 16/01/2017

Numéro ID-RCB : 2017-A01118-45

Investigateur Coordonateur :

Professeur Dr. Med. Brandenburg, Vincent ; MD

Hôpital universitaire de l'Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle /

Néphrologue et Consultant senior du Service de Cardiologie

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Partenaires du Projet

Le coordinateur du projet et le chercheur principal est le Pr. Vincent Brandenburg, médecin, qui représente l'Hôpital universitaire d'Aix-la-Chapelle (Service de cardiologie, Service de néphrologie, Centre des essais cliniques d'Aix-la-Chapelle) et qui agit au nom du groupe de travail sur les Troubles Minéraux Osseux de la Maladie Rénale Chronique (TMO-MRC [CKD-MBD en anglais]) de l'association ERA-EDTA (www.era-edta.org/ckdmbd/index.html) qui est responsable des activités du registre allemand et de la coordination des autres chercheurs secondaires dans six pays européens [chercheurs secondaires dans ()]

- Les Pays-Bas (Marc Vervloet, Bastiaan van Dam)
- La Belgique (Pieter Evenepoel)
- L'Italie (Sandro Mazzaferro)
- La France (Pablo Urena Torres)
- L'Espagne (Rosa Ramos et Vicens Toregrosa)
- Le Portugal (Joao Frazao et Teresa Adragao)
- L'Allemagne (Markus Ketteler et Vincent Brandenburg)

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Titre du projet	Réseau des registres européens sur la calciphylaxie ; EuCaINet ;
Étude CTC-A - N°	13-093
Gestion Centrale du Projet	Elena Hristodorova, M.Sc [Mastère spécialisé] Centre de recherche translationnelle et clinique (CTC-A) Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle Pauwelsstraße 30, 52074 Aix-la-Chapelle Tél. +49 241 80 35226 Fax +49 241 80 33 35226 E-mail : ehristodorova@ukaachen.de
Site	L'investigateur principal est situé à : Hôpital universitaire de l'Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle / Service de Cardiologie, Aix-la-Chapelle, Allemagne
Présentation sur Internet	https://www.calciphylaxis.net/de/willkommen/
Conception	EuCaINet a été créé à l'initiative du chercheur. Le registre est observationnel, prospectif et non interventionnel. Le traitement des patients est réalisé dans le cours habituel des soins médicaux prodigués, selon le choix des médecins et conformément aux directives thérapeutiques existantes. Les médecins qui

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

	<p>participent au projet, ne recevront aucune instruction relative au diagnostic et au traitement de leurs patients. Le chercheur principal et les chercheurs secondaires offrent la possibilité d'une consultation médicale sur demande.</p>
Dates clés du registre	<p>2007 - 2015 : Registre allemand sur la calciphylaxie</p> <p>12/2015 : EuCaINet est lancé avec la première inscription de patient en Allemagne</p> <p>08/2016 : Première inscription dans EuCaINet d'un patient en Italie</p> <p>Depuis 2017 : Recrutements supplémentaires en Allemagne et en Italie ; lancement dans des pays supplémentaires ;</p>
Réglementations	<p>Article 15 du code professionnel de la santé pour les médecins exerçant en Rhénanie-du-Nord-Westphalie (Allemagne)</p> <p>Conformément à la Déclaration d'Helsinki, à la Directive ICH E6 relative aux Bonnes pratiques cliniques (BPC), à la loi sur les Bonnes pratiques cliniques (GCP-V), aux lois et règlements locaux et à toutes les exigences légales applicables</p>

Table des Matières

Contexte et Justification	7
1. Objectifs	8
1.1. Objectif principal et critère d'évaluation principal	8
1.2. Objectifs secondaires et critères d'évaluation secondaires	8
2. Population de l'Étude.....	8
2.1. Critères d'Inclusion.....	9
2.2. Critères d'Exclusion.....	9
3. Structure de gestion, solutions logicielles et procédures dans EuCaNet.....	9
4. Informations générales : Définition de la calciphylaxie.....	10
5. Pathogenèse et facteurs de risque de l'AUC	11
6. Options thérapeutiques	12
7. Activités passées et en cours du consortium EuCaNet.....	13
8. Sources de financement précédentes pour soutenir les activités du registre	13
9. Ce que EuCaNet peut ajouter pour répondre aux besoins médicaux insatisfaits dans la calciphylaxie.....	13
10. Méthodologie du travail de registre	15
11. Information et consentement éclairé du patient.....	15
12. Biobanque	16
13. Responsabilité des médecins participants	17
14. Évaluation du rapport bénéfice/risque.....	17
15. Gestion des Données	18
16. Qualité des Données	18
17. Statistiques	18
18. Aspects éthiques et réglementaires	19
19. Fin de l'étude	19
20. Identification des patients	19
21. Protection des données	19
22. Collection / gestion / signalement des EI / EIG / rapports de sécurité	20



Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

23. Publication	21
24. Assurance.....	21
Références.....	22

Contexte et Justification

Définition : L'artériopathie urémique calcifiante (AUC ou calciphylaxie) est une maladie rare (ORPHA280062) avec une mortalité dramatiquement élevée, qui est caractérisée cliniquement par l'apparition de lésions cutanées douloureuses et invalidantes et d'ulcérations. La durée de survie médiane est d'environ 1,5 ans. L'AUC survient principalement chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT)

Besoins médicaux non satisfaits : De nombreuses incertitudes existent encore sur les facteurs de risque, la prévention et la thérapie optimale.

Justification : Un registre prospectif peut contribuer à combler les lacunes de nos connaissances sur la maladie et recueillir des données afin de répondre aux questions ouvertes.

Objectif : Le but de la présente initiative « Réseau européen sur la calciphylaxie » (EuCalNet) est d'établir un registre observationnel (européen) international basé sur Internet pour les patients atteints de calciphylaxie. Ce registre permettra d'atteindre une masse critique de patients souffrant d'AUC. Cela permettra d'avoir un nouveau point de vue sur la physiopathologie et contribuera à établir systématiquement une vue d'ensemble sur les facteurs de risque et les issues à long terme des patients atteints d'AUC.

EuCalNet donnera une importance particulière à la confirmation des hypothèses précédemment soulevées en Allemagne sur les facteurs de risque iatrogènes pour la calciphylaxie, c.-à-d. p. ex. l'inhibition excessive du métabolisme osseux, l'apport excédentaire en sels de calcium et le traitement par l'antagoniste de la vitamine K. Par conséquent, le travail du registre peut influencer la norme actuelle des soins dans la population générale des patients atteints d'IRT.

Partenaires : Le réseau international sur la calciphylaxie, EuCalNet, réunit une équipe interdisciplinaire de partenaires internationaux qui ont des connaissances approfondies en néphrologie et qui ont travaillé sur la calciphylaxie à la fois sur le plan scientifique que sur le plan clinique. La communauté des néphrologues les considère comme des experts dans ce domaine.

Structures : Nous avons lancé un registre observationnel basé sur Internet dans lequel les médecins traitants peuvent fournir des données sur la démographie, le tableau clinique, les comorbidités, les traitements médicaux et les données de laboratoire au moment du diagnostic et aux différents moments séquentiels au cours du suivi. En outre, nous construirons une biobanque pour conserver des échantillons de sang complet, de sérum et de plasma ainsi que des échantillons de tissus.

Perspectives : Le registre sera le support pour poursuivre les échanges scientifiques entre les experts et les cliniciens afin d'améliorer les soins apportés aux patients. Les structures du réseau faciliteront également l'initiation des essais interventionnels.

Mots clés

Artériopathie urémique calcifiante (AUC = calciphylaxie), insuffisance rénale chronique (IRC), insuffisance rénale terminale (IRT), hyperparathyroïdie (HPT), calcification vasculaire, troubles minéraux osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC)

1. Objectifs

1.1. Objectif principal et critère d'évaluation principal

L'objectif principal du registre EuCaNet est de décrire le pronostic des patients atteints de calciphylaxie. Par conséquent, le critère principal est le temps de survie défini comme 1) le temps écoulé entre le diagnostic de la calciphylaxie et le décès (ou la fin du suivi) ou 2) si la date du diagnostic n'est pas enregistrée/notée, le temps écoulé entre l'inscription dans le registre et le décès (ou la fin du suivi).

1.2. Objectifs secondaires et critères d'évaluation secondaires

Les principaux objectifs secondaires du registre sont :

- Sensibiliser davantage à la calciphylaxie et faciliter le diagnostic de cette maladie
- Identifier les facteurs de risque, en particulier les facteurs iatrogéniques (« traitement excessif »)
- Établir les facteurs qui influencent le pronostic des patients atteints de calciphylaxie
- Décrire les stratégies thérapeutiques les plus avancées ; soutenir les médecins traitants avec des consultations
- Identifier les sous-groupes de patients présentant des profils potentiellement distincts pour les facteurs de risque, le tableau clinique et le pronostic.

2. Population de l'Étude

Patients avec un AUC diagnostiqué dans les pays participants (approche « toutes catégories confondues »). Selon nos estimations, 50 à 150 patients seront inclus par an.

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

2.1. Critères d'Inclusion

- Calciphylaxie diagnostiquée selon le jugement des médecins traitants locaux, qui ont la possibilité de demander l'avis diagnostique externe auprès des chercheurs du registre.
- Âge \geq 18 ans
- Consentement éclairé écrit [signé] avant de participer à l'étude

2.2. Critères d'Exclusion

Le sujet n'est pas apte à donner son consentement éclairé

3. Structure de gestion, solutions logicielles et procédures dans EuCaNet

Le système basé sur internet pour collecter des données à partir d'enquêtes qui est actuellement utilisé et dont le nom est « RegXplore », a été développé en étroite collaboration avec le registre allemand sur la calciphylaxie avec une attention particulière sur les normes de sécurité élevées et la protection de la vie privée. Il est parfaitement intégré dans le Système de gestion de contenu « Typo 3 », qui offre un haut niveau de maturité et de sécurité.

Toutes les communications bidirectionnelles du système avec les utilisateurs front-end et les utilisateurs back-end sont cryptées par défaut avec un certificat de cryptage signé (AGM_128_CGM). En outre, un certificat avec Extended Validation (EV) a été demandé par le fournisseur de certificat numérique (actuellement GeoTrust, Inc.). Les certificats EV fournissent le niveau d'authentification le plus élevé étant donné que le fournisseur vérifie minutieusement toutes les informations de contact qui ont été données par l'opérateur de registre contre les sources de données gouvernementales.

Pour empêcher l'accès non autorisé au système, des normes élevées en termes de complexité et de puissance du mot de passe sont appliquées par le logiciel et des numéros PIN supplémentaires sont également distribués aux utilisateurs front-end pour protéger l'accès aux cas individuels. La séparation intégrée des utilisateurs front-end et des utilisateurs back-end, le rôle puissant de Typo3 et la gestion des accès veillent à la protection totale de la vie privée.

Le registre et le site Internet sont hébergés uniquement par Mittwald CM Service GmbH & Co. KG à Espelkamp en Allemagne. Leur centre informatique principal a été certifié par le TÜV Rheinland conformément à la norme ISO/IEC 27001 « Technologies de l'information - Techniques de sécurité - Systèmes de gestion de sécurité de l'information - Exigences », comme étant un « centre de données sécurisées » (numéro de certificat : 0000039676). Cette certification affirme qu'ils respectent les normes de sécurité les plus élevées dans tous les domaines, comme p. ex. le matériel informatique, la protection de la confidentialité des données et la qualification du personnel.

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Une structure de gestion rationnelle est obligatoire pour assurer la mise en œuvre hautement intégrée et équilibrée du programme de recherche et pour accomplir toutes les tâches et tous les objectifs de la proposition d'EuCalNet dans les délais et le budget prévus. Cette structure de gestion est nécessaire pour assurer l'efficacité, la résolution, la flexibilité et l'excellence du travail. La structure de gestion fonctionne comme un cadre directeur pendant toute la durée du projet. La structure de gestion de projet est conçue pour favoriser l'échange des informations et des connaissances pertinentes entre les partenaires, les équipes et les acteurs concernés.

La structure d'EuCalNet, y compris l'interaction entre les coordinateurs du projet à Aix-la-Chapelle et les partenaires internationaux, est organisée en étroite collaboration avec le groupe de travail scientifique « TMO-MRC [CKD-MBD] » de l'association ERA-EDTA (<http://www.era-edtaworkinggroups.org/en-US/group/ckd-mbd#sthash.51yJbnf3.dpbs>).

Travaillant en relation avec le groupe de travail scientifique de l'ERA-EDTA, le coordinateur (chercheur principal, CP) du projet est responsable de la gestion globale du projet afin d'assurer la mise en œuvre correcte dans les délais et la qualité globale des étapes organisationnelles et de la maintenance du projet. Le CP sert de point de contact pour tous les partenaires à l'égard des questions administratives et financières pendant toute la durée du projet.

Le travail de registre d'EuCalNet sera réalisé en étroite collaboration avec les partenaires participants et le groupe de travail de l'ERA-EDTA.

Le travail scientifique sera mené par tous les partenaires du projet afin d'assurer l'excellence de la mission et de l'objectif scientifique, de suivre la stratégie du projet, la coordination des travaux scientifiques et les activités interdisciplinaires.

4. Informations générales : Définition de la calciphylaxie

L'artériopathie urémique calcifiante (AUC, calciphylaxie) est une maladie rare et terrible qui est caractérisée cliniquement par l'apparition de lésions cutanées douloureuses qui dégénèrent tôt ou tard en ulcérations chez la majorité des patients (Figures 1 et 2). La majorité des patients souffrent d'une insuffisance rénale avancée ou terminale (1;2). La représentation histologique de l'AUC est caractérisée par une triade : calcification médiale des artérioles cutanées, hyperplasie intimale et panniculite (nécrose du tissu adipeux) (3;4).

En raison de la faible prévalence/incidence [de la maladie], l'Agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé que la calciphylaxie soit considérée comme une maladie orpheline.

Investigateur Coordonateur

Site

CTC-A-No.

Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg

Département de Cardiologie

13-093



Figure 1



Figure 2

5. Pathogenèse et facteurs de risque de l'AUC

L'AUC survient souvent chez les patients dialysés avec un tableau [clinique] complexe de TMO-MRC. De nombreux aspects de la pathogenèse de l'AUC ne sont que partiellement compris. Il n'existe pas de modèle animal disponible qui imite suffisamment bien la maladie humaine.

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Janigan *et al.* ont développé le concept de lésions primaires (calcification) et de lésions secondaires (infarctus tissulaire causé par l'obstruction luminale) (6). Ce concept consiste en un « modèle en deux temps [two-hit model] » avec la calcification comme lésion de base.

Les travaux récents de notre groupe ont identifié le remodelage de la matrice extracellulaire comme une condition préalable potentielle pour le développement de l'AUC (7).

L'urémie et l'hyperparathyroïdie secondaire semblent jouer des rôles pathogéniques très importants en tant que conditions prédisposantes sous-jacentes (5;8-10). Une prédominance féminine a été trouvée pour la maladie. Il est probable que les hormones exercent une influence sur l'AUC (5;8-10). Les autres facteurs de risque ou associés comprennent : le diabète, un poids corporel élevé, une maladie du foie, la supplémentation en calcium, le traitement par la vitamine D, l'utilisation de corticoïdes, des concentrations d'albumine faibles dans le sérum et des niveaux élevés de la phosphatase alcaline (PA) (vue d'ensemble dans (2)).

Il existe une association flagrante entre l'AUC et le traitement par un antagoniste de la vitamine K (Coumadine). Les antagonistes de la vitamine K, comme la warfarine, perturbent le fonctionnement de la protéine GLA matricielle (PGM). La PGM est un inhibiteur de la calcification localement actif (11) dont la fonction est inhibée par la warfarine (11). Un autre inhibiteur prototypique de la calcification est la protéine féтуine-A sérique (12). Nous savons que les patients dialysés ont des taux inférieurs de féтуine-A par rapport aux témoins en bonne santé et qu'il existe une corrélation entre les taux faibles de féтуine-A et la calcification vasculaire élevée. Les concentrations sériques des deux inhibiteurs de la calcification sont particulièrement faibles chez les patients atteints d'AUC et la capacité du sérum d'AUC à inhiber la précipitation du phosphate de calcium basique est beaucoup plus faible qu'avec le sérum de sujets en bonne santé (13;14).

6. Options thérapeutiques

Les options thérapeutiques ne sont pas satisfaisantes à ce jour et les essais contrôlés randomisés ont pas encore été réalisés. Il n'existe aucune option de traitement médical fondée sur les données factuelles qui soit aujourd'hui disponible pour les patients atteints d'AUC. Par analogie avec l'étiologie vraisemblablement complexe de l'AUC, l'approche thérapeutique actuelle est multimodale (2). Le pilier du traitement chez les patients atteints d'AUC est la normalisation du métabolisme du calcium, du phosphore et de la parathormone (PTH). D'après notre expérience clinique, les stratégies thérapeutiques varient entre les pays, p. ex. l'utilisation de bisphosphonates ou de thiosulfate de sodium est hétérogène entre les pays européens.

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

- Arrêter les déclencheurs potentiels sous-jacents (p. ex. normaliser les troubles du métabolisme du calcium et du phosphate, arrêter le traitement par la coumadine, etc.)
- Chez les patients présentant une hyperparathyroïdie (HPT), commencer le traitement pour réduire la PTH (p. ex. cinacalcet) ou réaliser une parathyroïdectomie
- Soulager la douleur et contrôler les symptômes (analgésie)
- Favoriser la cicatrisation des plaies et la granulation
- Prévenir et traiter les infections

7. Activités passées et en cours du consortium EuCaNet

Le Pr. Markus Ketteler de Cobourg et le Pr. Dr. Vincent Brandenburg d'Aix-la-Chapelle ont lancé le registre sur l'AUC basé sur Internet en Allemagne, sur le site Internet www.calciphylaxie.de. La structure de ce registre allemand et l'expérience acquise en matière de collecte de données, de biobanques et d'analyse des données ont été transférées à EuCaNet. L'équipe allemande représente les centres nationaux de référence pour la calciphylaxie (Cobourg, Aix-la-Chapelle). Pour une vue d'ensemble complète des activités passées et actuelles d'EuCaNet, veuillez consulter la page Internet : <https://www.calciphylaxis.net/de/willkommen/>. Le consortium EuCaNet a également organisé la première conférence de consensus sur la calciphylaxie qui s'est tenue en 2016 à Louvain en Belgique (article publié dans *Nephrol Dial Transplant* 2016 Aug;31(8):1211-9).

8. Sources de financement précédentes pour soutenir les activités du registre

L'ancien registre allemand sur la calciphylaxie a reçu des subventions de la part d'Amgen et de Sanofi. Amgen finance actuellement en partie le chercheur principal Pr. Brandenburg et l'équipe EuCaNet à Aix-la-Chapelle pour le lancement et la conduite d'EuCaNet dans tous les pays inscrits (durée du contrat : jusqu'en 2018.)

Pfizer a accordé une subvention à EuCaNet en 2016.

9. Ce que EuCaNet peut ajouter pour répondre aux besoins médicaux insatisfaits dans la calciphylaxie

Les données obtenues dans EuCaNet aideront à atteindre une masse critique de patients souffrant de calciphylaxie qui peut difficilement être atteinte à l'échelle d'un seul pays. Selon notre expérience en Allemagne (environ 30 patients par an), nous spéculons sur le chiffre de

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

50-150 cas par an pour un registre international, avec les pays susmentionnés. Le consortium proposé est censé former un support pour poursuivre les étapes de l'extension paneuropéenne du registre.

Les médecins traitants peuvent fournir des données de patients relatives à :

- les renseignements démographiques et les comorbidités
- le tableau clinique, avec la documentation photographique et le rapport du niveau de douleur
- les données de laboratoire des patients au moment du diagnostic d'AUC
- les traitements médicaux, y compris la dialyse et les opérations [chirurgicales]
- la gestion des plaies
- l'issue du patient

Ces données contribueront à répondre aux objectifs primaires et secondaires d'EuCaNet tels que susmentionnés.

Le registre international permettra :

- une identification plus rapide des patients atteints de calciphylaxie qu'en utilisant seulement un registre national
- une sensibilisation accrue à la maladie
- une identification plus détaillée des facteurs de risque
- l'identification de biomarqueurs pour l'estimation du pronostic
- l'identification des outils de prévention
- les analyses et études sur les sous-groupes de patients
- l'estimation du pronostic global et du pronostic dans les sous-groupes de patients
- le génotype ou les corrélations phénotypiques
- l'établissement d'une biobanque pour conserver les échantillons de sérum, de plasma et de tissus (peau) ainsi que les conclusions des autopsies

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

- la description du traitement international le plus avancé
- des échanges réguliers entre les experts et les médecins traitants sur les stratégies de traitement

10. Méthodologie du travail de registre

L'approbation [du comité] éthique local sera obtenue séparément dans chaque pays participant.

EuCaNet exige le consentement éclairé écrit de chaque patient afin de permettre la collecte de données et d'échantillons à conserver dans la banque de données centrale et la biobanque : documentation photographique, sérum, plasma, sang complet ainsi que des échantillons de peau et autres s'ils sont disponibles.

Après publication d'une notification en ligne via www.calciphylaxis.net, le traitement central sera effectué au centre d'étude de l'hôpital universitaire d'Aix-la-Chapelle en étroite collaboration avec les centres d'étude locaux des pays concernés (y compris p. ex. le contrôle de l'exhaustivité et de la plausibilité ; la confirmation du diagnostic d'AUC).

L'analyse du temps de survie est faite en utilisant l'analyse de survie de Kaplan-Meier et la représentation graphique de Kaplan-Meier. En utilisant un modèle de risque de Cox, nous essayerons d'identifier les autres facteurs qui affectent le temps de survie. L'interaction entre les paramètres devra être prise en compte ici. Étant donné que le nombre de cas enregistrés est difficile à prévoir (environ 50 - 150 patients par an) et peut varier au fil du temps, nous proposons actuellement de réaliser les analyses annuelles du critère d'évaluation principal sans calculer à nouveau la taille de l'échantillon.

11. Information et consentement éclairé du patient

Tous les patients recevront des informations sur les objectifs du registre et le formulaire de consentement éclairé (FCE) sera fourni dans la langue nationale locale par le CP régional. Le FCE et toute révision éventuelle seront présentés au comité d'éthique responsable à des fins de consultation. Dans le site du registre, le médecin est tenu d'obtenir le consentement éclairé volontaire du patient pour sa participation au registre avant que les données de ce patient soient saisies dans le CRF. Le patient donnera son consentement éclairé seulement après qu'il ait reçu une explication appropriée des objectifs et des méthodes du registre et qu'il ait disposé d'un temps de réflexion suffisant pour prendre sa décision. Avant de signer le FCE, le patient devrait avoir eu l'opportunité de poser des questions et de recevoir des réponses satisfaisantes. Tous les formulaires de consentement éclairé doivent être signés et datés personnellement par le patient ou par son représentant légal. Le consentement éclairé du

patient sera consigné dans le dossier médical du patient. Le promoteur confirme le droit du sujet à être protégé contre toute intrusion dans sa vie privée. Conformément à la Bundesdatenschutzgesetz (loi fédérale sur la protection des données), le chercheur autorise les représentants des autorités réglementaires à examiner et/ou copier tous les dossiers médicaux pertinents pour l'étude en accord avec la législation locale. Les lois de protection des données qui sont spécifiques à chaque pays, seront également appliquées.

Le consentement éclairé écrit sera obtenu auprès de chaque patient afin de permettre la collecte de données et d'échantillons à conserver dans la banque de données centrale et la biobanque : documentation photographique, sérum, plasma, sang complet ainsi que des échantillons de peau et autres s'ils sont disponibles.

12. Biobanque

Pour chaque patient, l'objectif de l'initiative du registre est de collecter le sang complet, le plasma, le sérum et l'échantillon de tissu (pour ce dernier, s'il est disponible par une biopsie ou une résection chirurgicale) comme une partie intégrante et importante du registre. Le stockage et l'utilisation des échantillons biologiques sont des conditions préalables importantes pour soutenir la recherche et faire progresser les connaissances sur le pronostic et le traitement de l'AUC. Le patient doit accepter séparément la collecte, les analyses de la recherche et la conservation des biomatériaux. La collecte de biomatériaux est réalisée dans le cours habituel des soins médicaux prodigués et pendant le traitement de l'AUC, ce qui signifie qu'aucune intervention supplémentaire n'est requise. Seuls les échantillons de tissu restants qui ne sont pas nécessaires pour réaliser les soins médicaux de routine, seront considérés pour leur stockage dans la biobanque. En fonction de l'endroit où le patient est traité, la conservation des échantillons est effectuée sur place. Tous les échantillons sont conservés sous des pseudonymes. Le stockage central de l'échantillon sera fait à la biobanque de l'hôpital universitaire de l'Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle qui est pensée comme une opportunité pour les scientifiques universitaires d'accéder à des biomatériaux afin de mener les études liées à l'AUC. Les échantillons de tissus peuvent permettre les études immunohistochimiques et l'analyse par PCR avec une attention particulière sur les facteurs indiquant le remodelage de la matrice extracellulaire et la calcification des tissus mous. Le stockage des biomatériaux tissulaires ne sera effectué que si ces échantillons sont obtenus dans le cours habituel des soins médicaux prodigués et en fonction de la décision du médecin traitant. Il n'y aura pas de prélèvement supplémentaire de biomatériaux à des fins scientifiques.

Après la réception des échantillons à l'hôpital universitaire de l'Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle, les échantillons seront étiquetés avec un code unique. Les données personnelles et cliniques seront enregistrées dans la base de données. La conservation dans la biobanque a lieu en utilisant des pseudonymes. Le matériel sera

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

stocké en utilisant un identifiant de biobanque unique. Les données correspondantes (sans les données essentielles comme le nom, l'adresse et la date de naissance) seront inscrites dans une base de données de la biobanque. La durée de stockage de l'échantillon est perpétuelle. Le stockage du biomatériau n'a lieu que si le patient a donné son consentement éclairé pour la collecte, les analyses de recherche et la conservation des échantillons.

13. Responsabilité des médecins participants

Le CP ou le médecin respectera la politique de confidentialité telle qu'elle est décrite dans le registre. Le CP ou le médecin respectera le plan observationnel (qui a été notifié ou accepté (selon le cas) par la CEI). Le médecin est responsable de la conduite de tous les aspects de l'étude observationnelle sur le site du registre et il confirme par sa signature l'intégrité de toutes les données transmises au promoteur, ou au représentant du promoteur.

Le chercheur principal et les membres du consortium soutiendront les médecins traitants en donnant des conseils au sujet des bonnes pratiques cliniques à adopter pour la gestion de l'AUC. Cependant, le rôle des chercheurs et la nature du registre sont non interventionnels (c.-à-d. observationnels). Le test systématique des médicaments, les stratégies de traitement en général ou la randomisation des patients ne font pas partie du présent protocole. Toutes les interventions appliquées au patient seront axées sur les processus diagnostiques et thérapeutiques individuels et non sur la collecte de données effectuée par le registre.

14. Évaluation du rapport bénéfice/risque

L'approche multicentrique et multinationale susmentionnée peut être particulièrement utile pour les raisons suivantes :

Le pronostic des patients avec l'AUC est terrible et la collecte de données au sein du projet transnational aide à établir des données sur les bonnes pratiques cliniques qui, à l'avenir, pourront être la base pour les essais prospectifs randomisés.

La création d'une biobanque centrale permet les analyses ultérieures de nouvelles voies physiopathologiques potentiellement intéressantes.

L'AUC peut servir de modèle accéléré pour les autres formes de calcification extra-osseuse dans les TMO-MRC. Par conséquent, les données sur la pathogenèse de l'AUC peuvent apporter un éclairage supplémentaire sur l'artériosclérose urémique et l'athérosclérose.

Le risque pour chaque patient est minime en raison de la nature purement observationnelle d'EuCaINET.

15. Gestion des Données

Le chercheur ou médecin résident gardera les dossiers et les données originales du sujet aussi longtemps que possible (au moins 10 ans) et conformément aux règlements locaux et aux installations disponibles. Le chercheur ou médecin résident maintiendra les documents de l'essai comme spécifié dans la directive de l'ICH GCP. Le chercheur ou médecin résident prendra des mesures pour empêcher la destruction accidentelle ou prématurée de ces documents. Les documents d'étude ne peuvent pas être détruits par le personnel du site de l'étude avant la fin de la période de rétention spécifiée ci-dessus sans le consentement préalable écrit du promoteur ou du centre de coordination. Le chercheur ou médecine résident doit informer le promoteur ou le centre de coordination en temps opportun, si le chercheur principal quitte l'établissement pendant la période de rétention. Cette règle s'applique également si l'établissement ferme pendant la période de rétention.

16. Qualité des Données

Les procédures de normalisation seront mises en œuvre pour garantir des données précises, cohérentes, complètes et fiables, y compris à l'égard des méthodes pour assurer la normalisation entre les sites. Le registre sera contrôlé régulièrement par un surveillant qualifié du CTC-A conformément aux directives relatives aux bonnes pratiques cliniques (GCP) et aux procédures opératoires standards (SOP) respectives du Centre d'essai clinique d'Aix-la-Chapelle. Une surveillance sur place au hasard sera effectuée dans au moins 30 % des sites, en particulier ceux avec un nombre élevé de patients pour assurer les critères de qualité. Pendant la surveillance sur place, le surveillant vérifiera la documentation relative au consentement éclairé et effectuera la vérification des données originales en consultant les dossiers médicaux du patient. Un rapport de la visite de suivi sera préparé pour chaque visite et décrira les progrès du registre et les problèmes éventuellement rencontrés (p. ex. refus de donner l'accès à la documentation). Le surveillant est chargé de traiter toutes les informations de manière confidentielle et de préserver l'intégrité et la vie privée des participants.

17. Statistiques

La nature du registre et nos connaissances limitées en ce qui concerne l'incidence et la prévalence de l'AUC ne permettent pas de calculer simplement la taille de l'échantillon (tous les cas dans la zone géographique du registre sont admissibles, il n'y a pas de nombre maximum de patients). Comme nous l'avons déjà mentionné, en Allemagne qui compte environ 80 millions d'habitants, le taux annuel de signalement de cas de calciphylaxie est toujours $n = 30$ environ. Par conséquent, nous sommes incapables de définir une durée précise pour les inscriptions dans le registre (= durée de l'étude). L'analyse statistique sera effectuée par le Centre des essais clinique d'Aix-la-Chapelle (CTC-A) à l'hôpital universitaire de l'Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle, par V. Brandebourg en

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

collaboration avec l'épidémiologiste de la CCT-A, András Keszei, MD [médecin], PhD [docteur ès sciences].

18. Aspects éthiques et réglementaires

Pour chaque site, la collecte des données du registre ne sera pas commencée avant de consulter le comité d'éthique local. Le plan observationnel et l'information/les formulaires de consentement des patients seront soumis (resoumis) aux comités d'éthique indépendants (IEC) responsables pour une évaluation des documents soumis. L'approbation [du comité] éthique local sera obtenue séparément dans chaque pays participant.

19. Fin de l'étude

L'étude peut être interrompue prématurément, si l'un des aspects suivants est applicable :

- Non-respect du protocole de l'étude, de la Déclaration d'Helsinki, ICH-GCP et/ou des exigences réglementaires applicables

20. Identification des patients

Le médecin participant enregistre la participation d'une personne dans la liste d'identification du patient (PIL) qui identifie le patient par son numéro, le nom et la date de naissance et qui est conservée et mise à jour sur le site. Seule l'équipe de l'étude a accès à la liste des codes d'identification. Copier cette liste est interdite à tout moment. Cette liste est destinée à identifier les personnes participant plus tard à l'étude au niveau de chaque site ou pour gérer les requêtes. Le PIL reste sur place après la fin du registre. En outre, la participation dans le registre doit être enregistrée dans le dossier du patient (avec : le numéro de patient, le début et la fin de la participation à l'étude observationnelle).

Pendant le suivi, l'exhaustivité et la mise à jour du dossier du registre seront vérifiées. Après la fin ou l'arrêt de l'étude observationnelle, le fichier du registre doit être conservé pendant 10 ans.

21. Protection des données

La vie privée des patients sera préservée conformément aux exigences de la Directive sur la protection des données de l'Union européenne (95/46/CE) et la législation nationale en vigueur pour la protection des données. Les données seront stockées sous pseudonyme. Un numéro d'identification attribué à chaque patient sera utilisé à la place du nom du patient et des données personnelles afin de protéger l'identité du patient lors de la communication des données liées aux registres. Le patient doit accepter cette politique en donnant son

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

consentement éclairé. L'attribution des numéros d'identification a lieu à la coordination de l'étude en Allemagne. Seules les personnes autorisées (personnel hospitalier, représentants du promoteur dont : surveillants, représentants des autorités compétentes) auront accès aux données personnalisées des patients, p. ex. dans les documents originaux (dossiers médicaux). Le patient acceptera explicitement en donnant son consentement éclairé, et une déclaration appropriée est incluse dans le formulaire de consentement éclairé (FCE). Dans le CRF, le fichier de données de chaque patient sera désigné par un numéro d'identification univoque, qui comprend le numéro de site et le nombre consécutif du patient. En donnant son consentement éclairé, le patient accepte que le médecin recueille les données pour ce registre depuis le diagnostic initial de calciphylaxie ainsi que les données pour les visites suivantes, jusqu'aux visites de suivi. Les biomatériaux ne seront conservés que sous forme d'échantillons pseudonymisés (marqués avec un code unique). Les échantillons seront utilisés pour les analyses de recherche afin de mieux comprendre la biologie de la calciphylaxie. Il n'a pas été prévu d'informer les patients sur les résultats de la recherche, y compris les analyses moléculaires. Des tiers non autorisés ne recevront pas de données relatives aux patients à tout moment. Les données seront analysées uniquement d'une manière pseudonymisée ou anonymisée. Les résultats seront publiés seulement anonymement car l'attribution de données individuelles n'est désormais plus possible.

22. Collection / gestion / signalement des EI / EIG / rapports de sécurité

Dans ce registre de la maladie et des issues des patients, il n'y a pas d'exigences spéciales de signalement de réaction indésirables aux médicaments (ADR). Comme cette étude observationnelle n'interfère pas avec le traitement des patients, elle n'est pas concernée par la loi allemande sur les médicaments (Arzneimittelgesetz). Selon la loi allemande, les médecins sont généralement tenus de signaler toutes les réactions indésirables aux médicaments qui sont utilisés dans le traitement de leurs patients via le système de signalement spontané. Les formulaires de signalement appropriés (formulaire BfArM n° 643), qui font partie du fichier de registre, doivent être remplis. Afin d'assurer la confidentialité du patient, le numéro unique du patient attribué au moment de l'inclusion doit être utilisé à des fins d'identification (à remplir dans « Code Firmen ») au lieu des initiales du patient. Le formulaire rempli doit être envoyé à :

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Fax : +49 228 / 207-5207

La collection, la gestion et la déclaration des événements indésirables seront effectuées en étroite collaboration et selon les normes en vigueur au sein du Centre d'essais cliniques CTC-A. Les mécanismes de collecte, de gestion et de déclaration des événements indésirables entre CTC-A et Amgen sont détaillés dans le contrat conclu entre les deux parties.

23. Publication

L'étude sera enregistrée dans ClinTrials.gov (NCT02635373) et les résultats de l'étude seront publiés dans une revue scientifique appropriée.

Les Comités d'éthique seront informés des résultats de l'étude.

24. Assurance

Il n'y a pas de risque propre découlant de la participation au registre (registre non interventionnel) pour les patients et, par conséquent, aucune assurance spéciale n'est nécessaire.

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Références

- (1) Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(3):458-471.
- (2) Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol* 2011; 24(2):142-148.
- (3) Meissner M, Gille J, Kaufmann R. Calciphylaxis: no therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(12):1037-1044.
- (4) Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hurlimann A, von Weizsacker F, Krayenbuhl M, Biedermann K, Brunner U, Helfenstein U. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(6):954-962.
- (5) Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(1):324-332.
- (6) Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4):588-597.
- (7) Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ, Ketteler M, Westphal S, Leisten I, Bovi M, Jahnen-Dechent W, Knuchel R, Floege J, Schneider RK. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012.
- (8) Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61(6):2210-2217.
- (9) Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(4):569-579.
- (10) Brandenburg VM, Floege J, Ketteler M. Kalzifizierende urämische Arteriopathie. *Der Nephrologe* 2009; 4(1):65-66.
- (11) Krueger T, Westenfeld R, Schurgers L, Brandenburg V. Coagulation meets calcification: the vitamin K system. *Int J Artif Organs* 2009; 32(2):67-74.
- (12) Jahnen-Dechent W, Schafer C, Ketteler M, McKee MD. Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification. *J Mol Med* 2008; 86(4):379-389.

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

(13) Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, Kwaijtaal M, Brandenburg VM, Ketteler M, Schurgers LJ. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res* 2008; 45(5):427-436.

(14) Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112(3):357-366.

Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Signatures

Coordonateur du projet

Professeur Vincent Brandenburg, MD

Professeur adjoint en Cardiologie

Néphrologue

Pauwelsstraße 30

D-52057 Aix-la-Chapelle

Hôpital universitaire de l'Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle

Allemagne

Tél. +49 (0)241/80 36072

Fax +49 (0)241/80 82446

Vincent.Brandenburg@post.rwth-aachen.de

Aix-la-Chapelle, 17/01/2017

.....


Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Annexe 1 : Liste des membres du consortium EuCaNet (dans l'ordre alphabétique)

Teresa Adragao, MD [médecin] ; Diaverum Unidade do Estoril ; Lisbonne ; Portugal

Vincent Brandenburg, MD [médecin] ; Hôpital universitaire de l'Université technique de Rhénanie-Westphalie à Aix-la-Chapelle ; Service de Cardiologie Aix-la-Chapelle ; Allemagne

Bastiaan van Dam, MD [médecin] ; Service de médecine interne ; Medisch Centrum Alkmaar ; Alkmaar ; Les Pays-Bas

Pieter Evenepoel, MD [médecin] ; Hôpitaux universitaires de Louvain ; Service de médecine interne ; Service de néphrologie ; Louvain ; Belgique

João M. Frazão, MD [médecin] ; Hospital de S. João, Faculté de médecine et unité de recherche et développement en néphrologie, Université de Porto ; Porto ; Portugal

Sandro Mazzaferro, MD [médecin] ; Service des sciences cardiovasculaire, respiratoires, néphrologiques et gériatriques ; Université Sapienza de Rome ; Rome ; Italie

Pablo URENA TORRES, MD [médecin] ; Service de néphrologie et de dialyse ; Clinique du Landy ; 23 rue du Landy ; Saint Ouen ; Service de physiologie rénale ; Hôpital Necker, Université de Paris V. René Descartes ; Paris ; France

Rosa Ramos, MD [médecin] ; Departamento de Dirección Médica: Fresenius Medical Care España ; Madrid ; Espagne



Investigateur Coordonateur	Site	CTC-A-No.
Pr. Dr. med. Vincent Brandenburg	Département de Cardiologie	13-093

Jose-Vicente Torregrosa, MD [médecin] ; Service de néphrologie et de transplantation rénale ; Clinique hospitalière ; Université de Barcelone ; Barcelone ; Espagne