



Apixaban for Intrahepatic Non Cirrhotic Portal Hypertension (APIS)

Pierre-Emmanuel RAUTOU

Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy

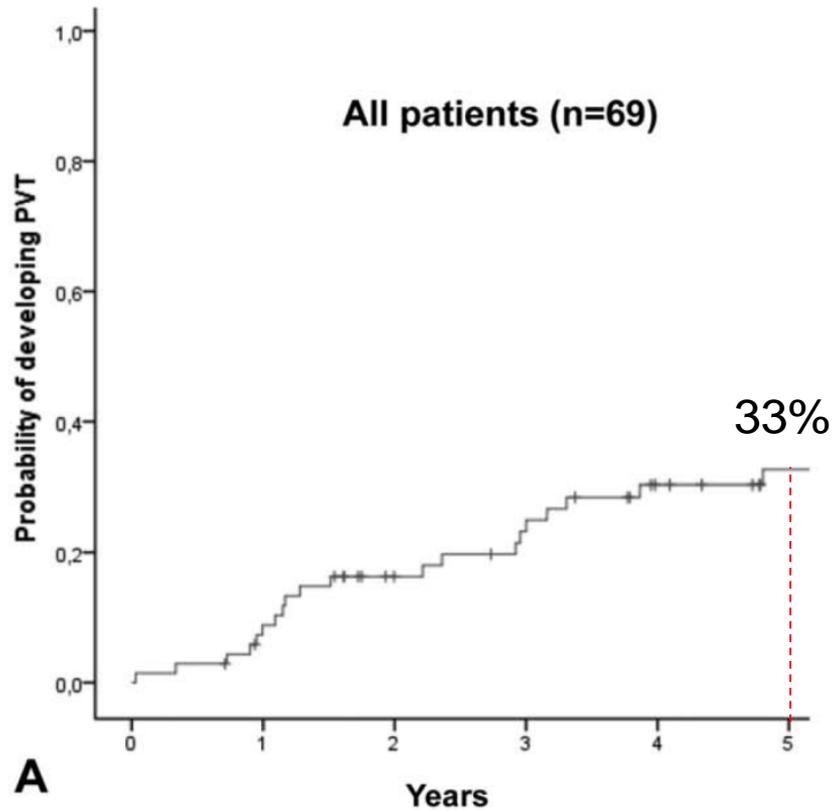
Inserm U1149, Research center on Inflammation, Paris

HTP non cirrhotique : Évolution/Complications

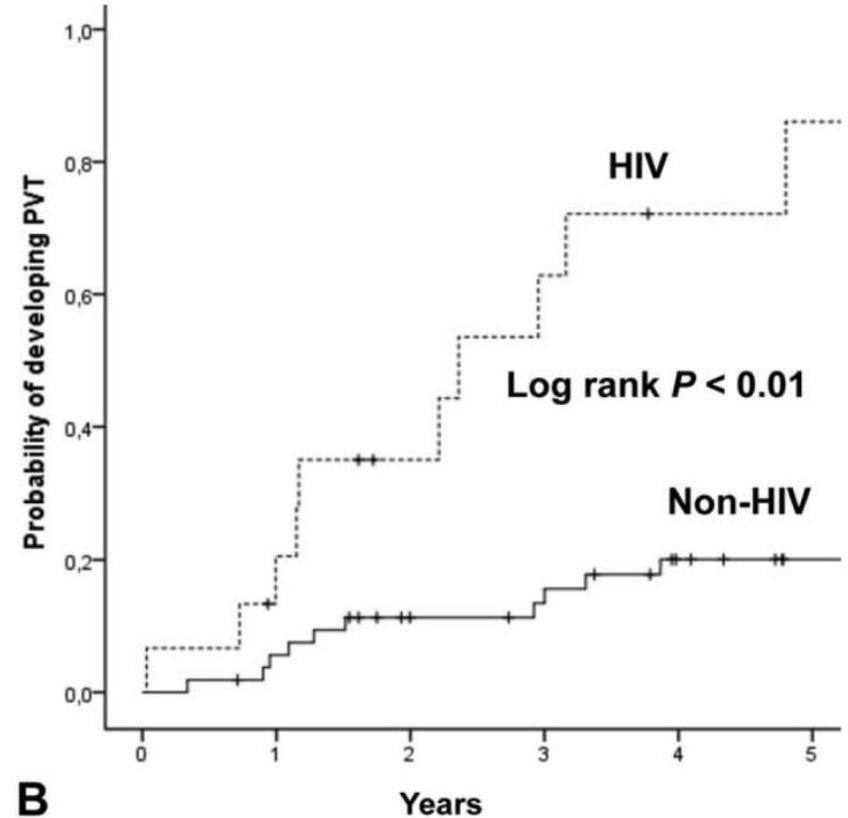
Hémorragie digestive	23% à 5 ans (malgré prophylaxie)
Thrombose porte	33% à 5 ans
Ascite	26% (lors d'hémorragies et facilement contrôlée)
Encéphalopathie hépatique	7%
Carcinome hépatocellulaire	0%

69 malades suivis 7 ans

HTP non cirrhotique : Thrombose porte



Patients at risk 69 61 49 44 35 29



Patients at risk

HIV	15	11	7	4	2	1
Non-HIV	54	50	42	40	33	28

APIS: design et objectif primaire

Essai clinique multicentrique national de phase III, prospectif, comparatif randomisé (1: 1), en double insu.

Deux bras parallèles

Groupe recevant l'Apixaban 2,5 mg x 2/j

Groupe recevant le placebo

Durée de l'étude	54 mois
▪ Période d'inclusion	24 mois
▪ Durée du suivi des patients	30 mois

■ Critère d'évaluation primaire :

Incidence cumulée d'apparition ou d'extension de la thrombose du système veineux porte à M24

APIS : objectifs secondaires

1. Sûreté de l'apixaban
2. Effet de l'apixaban sur :
 - évènements hépatiques
 - fonction hépatique
 - HTP
 - qualité de vie
3. Effet de l'apixaban selon le statut VIH
4. Prédicteurs de thrombose et évènements liés au foie
5. Observance

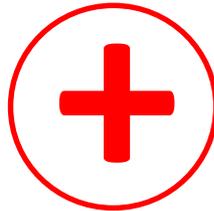
APIS: critères inclusion

Biopsie
> 20 mm
sans cirrhose



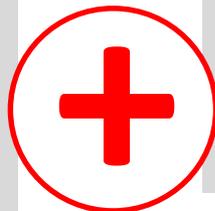
1 signe
spécifique d'HTP

2 Fibroscan
< 10 kPa



1 signe
spécifique d'HTP

Biopsie
> 20 mm
sans cirrhose



1 signe clinique non spécifique et
1 signe histologique non spécifique

APIS: critères inclusion

- **PROPHYLAXIE DE LA RUPTURE DE VARICES**
- **FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER : CONTRACEPTION NON OESTROPROGESTATIVE**
- **AUSSI ACCEPTÉ :**
 - **ANTÉCÉDENTS DE TRANSPLANTATION D'ORGANES SOLIDES ; (FOIE > 36 MOIS APRÈS GREFFE)**
 - **AUTRES CAUSES D'HÉPATOPATHIE CHRONIQUE**

APIS: schéma de l'étude

	<i>Screening</i>	<i>J0</i>	<i>M1</i>	<i>M3</i>	<i>M6</i>	<i>M12</i>	<i>M18</i>	<i>M24</i>	<i>Fin de l'étude M30</i>
Critères d'éligibilité,	<i>R</i>	<i>R</i>							
Randomisation		<i>R</i>							
Question. qualité de vie		<i>R</i>				<i>R</i>		<i>R</i>	
Biopsie foie déjà faite	<i>X</i>								
Fibroscan® *	<i>X</i>	<i>R</i>				<i>R</i>		<i>R</i>	
Clinique			<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	
Prise de sang	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
ETT microbulles		<i>R</i>						<i>R</i>	
Scanner (ou IRM)		<i>X</i>				<i>X</i>		<i>X</i>	
Échographie hépatique		<i>R</i>			<i>X</i>		<i>X</i>		<i>X</i>
EOGD	<i>X**</i>					<i>X**</i>		<i>X</i>	
Dispensation des traitements		<i>R</i>		<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>R</i>		

APIS: centres participant

Investigateur principal	Ville	Inclusion prévues	Screening FILFOIE
Pr. PE RAUTOU	Clichy	87	
Pr. Vincent MALLET	Paris	15	
Dr. Anne GERVAIS	Paris	8	
Dr. Jean-Charles NAULT	Bondy	5	5 ?
Pr. Victor DE LEDINGHEN	Pessac	5	
Pr. Rodolphe ANTY	Nice	4	
Dr. Odile GORIA	Rouen	5	11
Pr. Christophe BUREAU	Toulouse	4	8
Pr. Sébastien DHARANCY	Lille	3	
Dr. Armelle POUJOL ROBERT	Paris	5	4
Dr. Pauline HOUSSEL-DEBRY	Rennes	8	7
Pr. Dominique THABUT	Paris	3	1
Pr. Thong DAO	Caen	3	16
Dr. Jean-Paul CERVONI	Besançon	4	3 +/- 3
Dr. Louis D'ALTEROCHE	Tours	4	2
Dr. Alexandra HEURGUE BERLOT	REIMS	3	3 +/- 2

166



Sujets à inclure :

- ✓ 4 patients/mois à Beaujon
- ✓ 3 patients/an dans les autres centres

APIS: merci

- Centre participants
- FILFOIE
- URC Beaujon



■ Objectif primaire

- Évaluer l'effet pendant 24 mois d'une faible dose d'Apixaban (2,5 mg x 2/jour) versus placebo sur la survenue ou l'extension de la thrombose du système veineux porte (y compris les veines spléniques, mésentériques, tronc porte ou porte gauche ou droite) chez les patients avec INCPH.

■ Critère d'évaluation primaire

- L'incidence cumulée d'apparition ou d'extension de la thrombose du système veineux porte dans les 24 mois suivant la randomisation.

Ce point sera déterminé lors d'une relecture par un comité spécifique des scanners à l'inclusion, à M12 et à M24 et ceux faits en cours d'étude si nécessaire,

Seront pris en compte également, les événements compétitifs de la thrombose : décès, transplantation hépatique, TIPS (Le shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire) et événements artériels ou veineux nécessitant une anticoagulation et/ou un antiagrégant plaquettaire.



- **Evaluer l'innocuité de l'Apixaban à 24 mois post randomisation sur :**
 - a. **toute hémorragie majeure telle que définie dans les recommandations de l'ISTH (Société internationale sur la thrombose et l'hémostase);**
 - b. **toxicité hépatique;**
 - c. **événements et réactions indésirables.**

- **Comparer l'effet d'Apixaban à faible dose (2,5 mg x2/jour) par rapport au placebo sur les éléments suivants, évalués au cours des 24 mois de traitement:**
 - a. **l'incidence cumulée d'au moins un événement parmi : thrombose veineuse profonde en tout site, thrombose artérielle, hémorragie majeure, décès;**
 - b. **l'incidence cumulée de thrombose veineuse profonde en tout site ou thrombose artérielle;**
 - c. **l'incidence cumulée de décès (global, lié au foie, non liée au foie) et mortalité ou transplantation hépatique;**



- d. l'incidence cumulée d'un ou de plusieurs événements parmi : décompensation de la maladie du foie, complications de l'hypertension portale, y compris l'hémorragie gastro-intestinale liée à l'hypertension portale, transplantation hépatique ou le décès;
 - e. caractéristiques de l'hypertension portale (taille de la rate, numération plaquettaire, taille des varices œsophagiennes, vitesse du flux sanguin portal) et marqueurs de translocation bactérienne et d'inflammation;
 - f. changement dans les tests reflétant la fonction hépatique;
 - g. changement de qualité de vie;
- Évaluer l'effet d'une faible dose d'Apixaban (2,5 mg x 2 / jour) par rapport au placebo durant 24 mois sur l'apparition ou l'extension de la thrombose du système veineux porte 24 mois après la randomisation chez les patients avec INCPH en fonction du statut VIH;



- Identifier les facteurs prédictifs de la thrombose du système veineux portal et des événements liés au foie:
 - ▶ dans le groupe témoin: élasticité du foie et de la rate ; la vitesse du flux sanguin portal ; tests de coagulation spécifiques; marqueurs de la translocation bactérienne et d'inflammation;
 - ▶ dans le groupe recevant l'Apixaban: taux plasmatiques d'Apixaban (dosage en fin d'étude).

- Évaluer l'observance au traitement;

- Étudier la survenue ou l'extension d'une thrombose du système veineux porte ou la survenue d'une thrombose veineuse profonde dans n'importe quel territoire ou thrombose artérielle dans les 6 mois après la fin des 24 mois de traitement par Apixaban ou placebo.



- Patients âgés de ≥ 18 et ≤ 90 ans,
- Pour les femmes en âge de procréer, contraception utilisant des progestatifs, un dispositif intra-utérin ou une contraception mécanique;
- Prophylaxie adéquate contre les hémorragies par rupture de varices gastro-œsophagiennes, selon les recommandations de l'EASL (association européenne pour l'étude du foie);
- Hypertension portale intrahépatique non cirrhotique (INCPH), définie récemment par le groupe VALDIG (février 2017, Ascona, Italie) comme ayant l'une des associations simultanées suivantes:
 - a. une absence de cirrhose attestée par une biopsie hépatique adéquate et un ou plusieurs signes spécifiques de l'hypertension portale
 - b. une absence de cirrhose attestée par une biopsie hépatique adéquate et un ou plusieurs signes non spécifiques de l'hypertension portale et un ou plusieurs signes histologiques de l'INCPH
 - c. en l'absence de biopsie hépatique adéquate, 2 valeurs d'élasticité hépatique fiables déterminées à l'aide d'une élastographie **impulsionnelle (Fibroscan) < 10 kPa alors qu'un ou plusieurs signes spécifiques d'hypertension portale sont déjà présents;**



Définitions:

■ Biopsie adéquate :

- ▶ une biopsie du foie sera considérée comme adéquate lorsque ≥ 20 mm de long, avec ≥ 10 espaces portes, et pas trop fragmentée, et/ou considérée comme adéquate par un anatomo-pathologiste expert

■ Signes spécifiques de l'hypertension portale :

- ▶ varices gastriques, œsophagiennes ou ectopiques, saignements liés à l'hypertension portale ou collatérales veineuses porto-systémiques en imagerie;

■ Signes non spécifiques de l'hypertension portale

- ▶ ascite, ou numération plaquettaire $< 150\ 000/\text{mm}^3$, ou taille de la rate ≥ 13 cm dans le grand axe



Suite définition et Spécificités

- **Les signes histologiques d'INCPH :**
 - ▶ **Veinopathie portale oblitérante (épaississement de la paroi veineuse portale, occlusion de la lumière veineuse portale, disparition des veinules portes)**
 - ▶ **Hyperplasie nodulaire régénérative**
 - ▶ **Fibrose/cirrhose septale incomplète**
 - ▶ **Anomalies des espaces portes (multiplication, dilatation des artérioles, vaisseaux périportaux, vaisseaux aberrants)**
 - ▶ **Architecture désorganisée: distribution irrégulière des espaces portes et des veines centrolobulaires**
 - ▶ **Dilatation sinusoidale non zonale**
 - ▶ **Fibrose périsinusoïdale légère**



Suite définition et Spécificités

- Les patients atteints des affections suivantes peuvent être inclus :
 - Antécédents de transplantation d'organes solides ; les patients ayant des antécédents de transplantation hépatique peuvent être inclus 36 mois ou plus après une transplantation hépatique.
 - D'autres causes d'hépatopathie chronique, en particulier une consommation modérée d'alcool, une infection chronique par le VHB Age négative (anciennement appelée " porteurs inactifs "), infection par le VHC guérie (VHC éradiqué), syndrome métabolique.



- **Syndrome** myéloprolifératif traité par aspirine pour prévenir les événements vasculaires; hémoglobinurie paroxystique nocturne;
- Contraception oestroprogestative en cours;
- Femmes enceintes ou allaitantes;
- Thrombose complète de la veine mésentérique supérieure et/ou de la veine mésentérique inférieure;
- Thrombose complète de la veine porte ou cavernome porte;
- Thrombose partielle du système veineux porte récente (<6 mois);
- Indication stricte^a ou contre-indication à l'anticoagulation;
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, sauf en cas de relai du traitement anticoagulant vers le traitement de l'étude;



- Maladie à haut risque de saignement (sauf hémorragies liées à l'hypertension portale);
- Saignement actif cliniquement significatif : Cela peut inclure une ulcération gastro-intestinale actuelle ou récente, la présence de néoplasie maligne à risque élevé de saignement, une lésion récente du cerveau ou de la colonne vertébrale, une chirurgie récente du cerveau, de la colonne vertébrale ou ophtalmique, une hémorragie intracrânienne récente, des malformations artérioveineuses, des anévrysmes ou des lésions majeures anomalies vasculaires intraspinales ou intracérébrales;
- Plaquettes $< 40000/\text{mm}^3$ ou taux de prothrombine $<40\%$ en l'absence d'antivitamine K ou de facteur V $<40\%$ ou de fibrinogène $<1\text{g} / \text{L}$;
- Shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire ou shunt portosystémique chirurgical
- Participation à un autre essai interventionnel;



- Clairance de la créatinine <30 ml / min;
- Hépatite C avec ARN détectable à l'inclusion;
- Anticorps HBs positifs, à l'exception des patients présentant une infection par le VHB chronique HBeAg négative, précédemment appelés «porteurs inactifs» [caractérisés par la présence d'anticorps sériques anti-HBeAg (anti-HBe), **ADN VHB** indétectable ou faible (<2000 UI / mL)) et taux sériques d'ALT sériques **normaux**] qui peuvent être inclus;
- Consommation d'alcool > 210 g/semaine pour les hommes et 140 g/semaine pour les femmes;
- Indication stricte^b à l'aspirine ou à d'autres antiagrégants plaquettaires, y compris les antagonistes des récepteurs P2Y12;
- Patient ayant eu une transplantation hépatique datant de moins de 3 ans avant le screening;



- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ou atteinte hépatique active significative (taux sérique d'ALAT > 5 fois la limite supérieure des valeurs normales);
- Espérance de vie <12 mois;
- Les causes spécifiques de l'hypertension portale ou de certaines maladies vasculaires spécifiques : antécédents de greffe de moelle osseuse, syndrome de Budd-Chiari/obstruction de veine(s) hépatique(s), schistosomiase hépatique diagnostiquée par biopsie hépatique (sérologie positive isolée ne constituant pas un critère d'exclusion), insuffisance cardiaque, chirurgie de Fontan, syndrome d'Abernethy, maladie de Rendu-Osler, maladies cholestatiques chroniques, infiltration hépatique par des cellules tumorales;



- Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp. En cas d'interactions modérées avec l'Apixaban (par exemple, un traitement immunosuppresseur), la dose d'inhibiteur du CYP3A4 sera adaptée en fonction de son niveau plasmatique chez le patient de l'étude;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, dont le lactose;
- Patients incapables de donner leur consentement (sous tutelle ou curatelle);
- Absence de consentement éclairé écrit pour la participation à l'étude;
- Absence de couverture par l'assurance maladie (sécurité sociale ou CMU).

Références :

- ^a Selon l'american college of chest physicians (Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352 ; Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-352)]
- ^b Selon l'american heart association
https://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/UCM_316885_Guidelines-Statements.jsp

Eligibles non inclus?

- Un patient éligible mais non inclus est un patient qui répond à tous les critères d'inclusion mais qui présente un ou plusieurs critères de non inclusion.

→ Dans ce cas, il faut compléter la liste d'identification des patients éligibles et non inclus (document se trouvant dans le classeur investigateur, à tenir à jour)

Pourquoi? C'est une obligation éditoriale nécessaire à la publication des résultats de l'étude.

LISTE D'IDENTIFICATION DES PATIENTS ELIGIBLES ET NON INCLUS



" Apixaban pour le traitement de l'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique: essai randomisé en double aveugle."

Etude APIS

Pr Pierre Emmanuel RAUTOU – Hôpital Beaujon

Centre : 001- Hôpital Beaujon- Hépatologie

Investigateur principal : Pr Pierre Emmanuel RAUTOU

Date de non-inclusion	Initiales Nom	Initiales Prénom	Date de naissance	Motif de non-inclusion
___/___/___			___/___/19__	
___/___/___			___/___/19__	
___/___/___			___/___/19__	
___/___/___			___/___/19__	
___/___/___			___/___/19__	

Déroulement de l'étude

1. La présélection des patients pouvant être éligibles au protocole pourra se faire sur la base BAMARA (registre des maladies rares);
2. Les examens manquants* au moment du screening seront prescrits au patient avant inclusion du patient. *Ces examens font partie de la prise en charge courante des patients atteints de l'INCPH;
3. Après vérification des critères d'éligibilité, l'investigateur hépatologue donne les informations de l'étude au patient et lui propose la participation lors d'une visite habituelle;
4. Pour tout patient répondant aux critères d'éligibilité et acceptant de participer à l'étude une demande de validation de l'inclusion doit être faite au comité de validation (insérer ici un lien pour expliquer la procédure)

RAPPEL

Responsabilité de l'investigateur: disposition pénale : art. 223-8 du code pénal (3 ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende)

QUI ?

Information et recueil du consentement par un investigateur ou collaborateur médecin **inscrit au Conseil de l'Ordre des Médecins, et déclaré** dans le centre sur le formulaire de délégation de fonctions (FDF).

QUAND ?

- **Avant** toute intervention liée au protocole.
- **Après** avoir constaté que le patient peut participer.

POURQUOI ?

- Protection et droit de la personne.
- Accès aux données sources.
- Qualité de la recherche.

FDF= Formulaire de délégation de fonctions

- C'est une liste établie sur un formulaire où l'investigateur principal, désigne ses collaborateurs et les tâches qui leurs sont confiées respectivement dans le cadre de l'étude,
- La délégation de tâches se fera après signature du FDF et remise du CV complété, daté et signé,

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)	ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS	Formulaire
	Formulaire de délégation de fonctions	

Titre de la recherche : Apixaban pour le traitement de l'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique: essai randomisé en double aveugle		
Code Projet : P160952J	Acronyme : APIS Investigateur principal : Pr Pierre Emmanuel RAUTOU	Ville du centre : Paris Code centre : 001 Centre : Hôpital Beaujon- Hépatologie

Nom - Prénom	Paraphe ⁽¹⁾	Fonction dans le service	Tâches dans la recherche ⁽²⁾	CV fourni ⁽³⁾	Date de début de fonction dans la recherche	Date de fin de fonction dans la recherche	Date et Signature	Investigateur Principal : Date et Signature
				<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>				
				<input type="checkbox"/>				

⁽¹⁾ Indiquer les initiales utilisées dans toute la documentation

⁽²⁾ Reporter dans cette colonne les numéros des tâches assignées par l'investigateur principal :

1. Sélection des patients ; 2. Information du patient ; 3. Recueil du consentement ; 4. Suivi du patient ; 5. Remplissage des cahiers d'observation ; 6. Correction des cahiers d'observation ; 7. Notification des EIG ;

COMMENT RECUEILLIR ?

- Présentation de la note d'information.
- Temps de réflexion.
- Entretien avec l'investigateur.
- **Date et signature du sujet et de l'investigateur, au mieux le même jour.**
- Mention de l'information et du consentement dans le dossier médical.

DOCUMENT COMPLETE ET SIGNE EN 3 EXEMPLAIRES

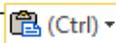
- L'original est destiné à l'investigateur (à conserver avec les documents de la recherche).
- Un exemplaire pour le sujet, qui doit lui être remis impérativement.
- Un exemplaire pour le promoteur.

Consentement signé = patient inclus



Compléter la liste d'identification des patients inclus →

LISTE D'IDENTIFICATION DES PATIENTS INCLUS

+ " Apixaban pour le traitement de l'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique: essai randomisé en double aveugle."				
Etude APIS Pr Pierre Emmanuel RAUTOU – Hôpital Beaujon				
Centre : 001- Hôpital Beaujon- Hépatologie Investigateur principal : Pr Pierre Emmanuel RAUTOU				
Nom	Prénom	Date de naissance	 (Ctrl) numéro d'inclusion	Date d'inclusion

Le seul document permettant de faire la correspondance entre le n° d'inclusion du patient dans l'étude et son identité complète. Il se trouve dans le classeur investigateur, document à tenir à jour.

L'inclusion et la randomisation se font simultanément sur le CRF électronique CleanWeb

Pour avoir un accès, il faut :



Identifiant
amelharouz

Mot de Passe
.....

Connexion

[Avez-vous oublié vos identifiants ?](#)

Copyright ©2019 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés.
Telemedicine Technologies S.A.S.

APIS : CleanWEB™ Amel HAROUZ Dernière connexion : 02/05/2019 14:32:33 Déconnexion

Etude : APIS Statut : Test Profil : Investigateur

Information Patients Monitoring Statistiques Configuration Discussions Documents Questions

Patient : BCH-0010-H-A Investigateur : Amel HAROUZ

Patients Sélectionnez

Suivi Aucun Vérifier CRF Signer Audit trail Enregistrer

Inclusion - Randomisation

APIS
« Apixaban pour le traitement de l'hypertension portale intrahépatique non cirrhotique ».

● Centre N° : BCH
● Nom du centre : Paris - APHP - Bichat
● Service et adresse de l'hôpital : APHP - Bichat URC Paris Nord 46, rue Henri-Huchard 75018 Paris
● Investigateur : Amel HAROUZ
● Référence patient : BCH-0010-H-A
● Date de signature du consentement : 25/04/2019 dd/mm/yyyy
● Date de la randomisation : 25/04/2019 dd/mm/yyyy

Information à destination des médecins : les patients prenant l'avion peuvent être mis sous anticoagulant de façon préventive (exemple enoxaparine 0,4ml en sous cutané juste avant le vol et à l'arrivée, privilégier bas de contentions et marche dans l'avion) comme recommandé actuellement : « Guidelines on travel-related venous thrombosis : Henry G. Watson and Trevor P. Baglin. Br J Haematology, 2010, 152, 31-34 »

Identification Critères d'inclusion Critères de non inclusion VIH Traitement anticoagulant Dispensation

● Nom (1e lettre du nom) : H
● Prénom (1e lettre du prénom) : A
● Date de naissance : 08/1991 mm/yyyy
● Sexe : Masculin Féminin

- Avoir fourni un CV daté signé sur lequel figure le numéro RPPS;
- Avoir fourni une attestation GCP/BPC datant de moins de 5ans;
- Etre inscrit sur le Formulaire de Délégation de Fonctions.

Patients sous anticoagulants

Patients sous antagonistes de la vitamine K

Interruption + INR quotidiennement jusqu'à ≤ 2.5 avant administration du traitement de l'étude

Patients sous héparine de faible poids moléculaire

Traitement de l'étude administré 24h après interruption de l'héparine

Traitement ayant une interaction modérée avec l'Apixaban

Adaptation de la dose du traitement concomitant selon le taux plasmatique

Les patients recevront, de la part de l'investigateur :

- **un carnet patient à compléter**
 - Ce document permet au patient de noter au jour le jour les oublis de traitement, les événements indésirables afin de les remonter à l'investigateur lors des visites de suivi.

- **une carte de participation à l'étude « APIS »**
 - Cette carte est à garder par les patients sur eux afin de connaître leur participation à l'étude et le nom du traitement reçu.
Sont inscrit sur cette carte le nom de l'étude, le nom du promoteur, le nom du centre, les coordonnées de l'investigateur et les trois premiers numéros de traitement afin de permettre le cas échéant une demande de levée d'insu.

- **une ordonnance « APIS »**
 - Document avec le numéro de boîte de traitement tirée au sort pour dispensation à la pharmacie (point sur le traitement plus loin)

* La biopsie hépatique sera effectuée que si l'analyse du dossier médical révèle que les critères du diagnostic d'INCPH requis ne sont pas remplis;

** Une endoscopie digestive haute sera réalisée au cours du screening, sauf chez les patient : (a) ayant eu une endoscopie digestive dans l'année précédant l'inclusion ; ou (b) recevant déjà des bêtabloquants et n'ayant jamais fait de rupture de varice gastro-œsophagienne

Comme il est recommandé dans les recommandations de l'EASL, les patients sans varice sur l'endoscopie de screening auront une endoscopie de surveillance endoscopique 2 ans plus tard ; les patients avec des varices de petite taille auront une endoscopie de surveillance 1 an plus tard. Les patients avec des varices de taille moyenne ou grande recevront une prophylaxie de l'hémorragie digestive par bêtabloquants ou ligature endoscopique en prophylaxie primaire, et par bêtabloquants et ligature endoscopique en prophylaxie secondaire.

Au screening, l'examen clinique et les tests sanguins standards ne sont pas à répéter s'ils ont déjà été réalisés dans les 6 mois **précédant**.

<p>Interventions ajoutées par la recherche</p>	<p>Administration d'Apixaban et du placebo</p> <p>2 examens cliniques; tests sanguins, 3 mesures de l'élasticité du foie et de la rate, 2 échocardiographies aux microbulles, 1 échographie hépatique,</p> <p>Collecte d'échantillons biologiques pour identifier les facteurs prédictifs de thrombose et d'événements liés au foie.</p>
<p>Risques ajoutés par la recherche</p>	<p>Risques prévisibles liés à l'administration d'Apixaban : le principal risque associé à l'anticoagulation est une augmentation des saignements.</p> <p>Cependant, les données actuelles suggèrent que ce risque devrait être faible dans le présent projet APIS.</p>

- Pour des raisons de sécurité, tous les sujets seront suivis pendant une période supplémentaire de 6 mois après les 24 mois de traitement.
- Au cours de ces 6 mois, tous les sujets recevront des soins standard, non contrôlés par l'équipe de recherche. Une visite médicale supplémentaire à 30 mois après l'inclusion évaluera le développement de thrombose ou d'extension.
- **A recueillir à M30:**
 - Examen clinique;
 - Évènements indésirables;
 - Évènements hémorragiques depuis la dernière visite;
 - **Echographie-Doppler** du foie;
 - Des tests sanguins standard de suivi.

- Les prélèvements de plasma, d'ADN et de taux plasmatiques pour le dosage d'Apixaban seront recueillis en cours d'étude pour stockage au CRB de Bichat

Il manque semble t'il qqch

- diapo à compléter (merci Cyndie)

- **Comité de validation des inclusions (voir inclusion)**
- **DSMB : Un comité de surveillance de la sécurité des données (DSMB) sera mis en place pour cet essai. Il examinera régulièrement les données de toxicité pour évaluer le profil de sécurité du traitement (y compris les événements indésirables graves et la mortalité).**
- **Comité d'adjudication des saignements en fonction des données d'imagerie, des test sanguins et de la nécessité d'une transfusion**
- **Comité de relecture du critère de jugement principal : récupération de tous les examens d'imagerie des patients**

Produit de recherche : Apixaban 2,5 mg et placebo

■ Description :

- Apixaban en comprimés pelliculés de 2,5 mg.
- Placebo Apixaban comprimés pelliculés.
- Les sujets prendront un comprimé le matin et un comprimé le soir (environ toutes les 12 heures) pendant 24 mois.



Important:

Les patients ne reçoivent aucun autre support ou médicament de diagnostic. Les médicaments de secours seront les soins standards et ne sont pas définis dans le protocole.

*Aucun produit non expérimental ne peut donc être identifié, à l'exception du NaCl 0,9 % utilisé pour l'échocardiographie **aux microbulles**.*

- Les médicaments à l'essai sont identifiés par un numéro de traitement.
- Ils sont emballés dans des boîtes contenant 21 plaquettes thermoformées pour 90 jours de traitement plus un excédent pour 15 jours (pour un total de 105 jours).
- Chaque sujet recevra une boîte au moment de la randomisation sur cleanweb et sera réapprovisionné avec une nouvelle boîte lors de la visite à M3 et deux boîtes lors des visites à M6, M12 et M18 sur présentation d'une ordonnance (à prendre dans cleanweb pour le tirage au sort des unités de traitement en fonction du groupe auquel appartient le patient)
- Une fonction tirage au sort de secours est disponible pour obtenir un nouveau traitement

- Le médecin investigateur peut demander la levée de l'insu pour toute raison qu'il juge essentielle :
 - Dans les situations non urgentes, les jours ouvrables et pendant les heures de travail ; la demande doit être adressée au référent projet de la DRCI,
Mme Cécile Kedzia, Téléphone : +33 (0)1 44 84 17 33
 - En cas d'urgence (voir situations d'urgence nécessitant une levée d'insu), les week-ends, jours fériés, lorsque la DRCI est fermée et lorsque la levée d'insu ne peut être effectuée par la DRCI, la demande doit être adressée au centre antipoison de l'hôpital Fernand Widal,
Téléphone : +33 (0)1 40 05 48 48

Important:

Aucune demande de levée de l'insu ne sera formulée en cas de saignement lié à l'hypertension portale.

■ Evènement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

■ Effet indésirable

Tout évènement indésirable survenant chez un sujet participant à un essai et ayant un lien de causalité avec l'essai clinique ou avec le médicament expérimental.

■ Evènement ou effet indésirable grave

Tout évènement ou effet indésirable qui :

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

- ❖ Tout EI grave ou non grave devra être reporté dans le cahier d'observation (CRF).
- ❖ 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 sans délai.**

QUI ?	QUOI ?	COMMENT ?
Investigateur Principal du centre ou son collaborateur habilité (cf. formulaire de délégation de fonctions)	Notification initiale et rapport(s) de suivi: <ul style="list-style-type: none"> • Identification du participant et du notificateur • Description de l'EIG ainsi que la date de survenue, la date de fin, le diagnostic, la gravité • Imputabilité de l'investigateur / validation médicale • Evolution dès que disponible (suivi de l'EIG jusqu'à sa résolution) • Compte-rendu d'hospitalisation anonymisé si disponible 	Formulaire de notification d'EIG via l'e-CRF complété, validé, imprimé, <u>daté et signé par l'investigateur</u> (à compléter à chaque mise à jour) Envoyer au secteur vigilance du DRCI par mail eig-vigilance.drc@aphp.fr ou par fax au 01 44 84 17 99

Autres évènements nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur :

Exposition *in utero* :

Toute grossesse survenue au cours de la recherche, même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable doit être notifiée au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

Une grossesse sera à notifier sur un formulaire spécifique joint aux documents de la recherche.

Ne pas attendre la visite de monitoring par l'ARC pour notifier un EIG

***EIG à ne pas notifier sans délai au promoteur mais à recueillir dans l' e-CRF**

■ Déroulement normal et naturel de l'affection :

- hospitalisation programmée pour un traitement de routine ou la surveillance de l'INCPH, non associée à une détérioration de l'état de santé du sujet par rapport à la situation de départ;
- hospitalisation d'urgence ou prolongation de l'hospitalisation après l'inclusion pour le suivi de l'état à l'étude ;
- Tous les évènements indésirables et complications liés à la maladie étudiée (INCPH) ou à sa progression. Il comprend :
 - Hospitalisations programmées pour ascites;
 - Saignements gastro-intestinaux < grade 4;
 - Encéphalopathie hépatique.

■ Circonstances particulières:

- Hospitalisation pour une maladie ou une affection préexistante;
- Hospitalisation pour un traitement médical ou chirurgical prévu avant l'essai;
- Admission pour des raisons sociales ou administratives;
- **Passage au service d'accueil des urgences** (< 12 heures).

- Effets indésirables liés à l'Apixaban : tous les effets indésirables signalés dans le RCP d'Eliquis®, à l'exception des effets mettant la vie en danger et de ceux causant la mort ou des saignements > grade 3.
- Les événements indésirables survenus au cours de l'essai, éventuellement liés aux traitements/actes prescrits dans le cadre des soins standards du patient et à Eliquis® (ne nécessitant pas d'avis au promoteur sans délai) :
 - Effets indésirables liés à l'endoscopie : perforation et hémorragie ≤ 3 ,
 - Effets indésirables liés à l'IRM : claustrophobie, vomissements, nausées, crise de panique, malaise, anxiété, vertige, réaction allergique et anaphylactique, insuffisance rénale ≤ 3 ,
 - Effets indésirables liés au prélèvement sanguin : hématomes et infections.

Responsabilités de l'investigateur

- L'investigateur doit évaluer pour chaque évènement indésirable sa gravité et reporter tous les évènements indésirables graves et non graves dans le cahier d'observation (e-CRF).
- L'investigateur doit documenter au mieux les évènements indésirables graves
- L'investigateur doit documenter au mieux les évènements indésirables graves
C'est bizarre ce paragraphe et cette mention d'endoscopie. Ce n'est pas un copier-coller résiduel d'autre chose ?
Ici l'endoscopie est du soin courant
- L'investigateur doit notifier sans délai au promoteur les évènements indésirables graves tels que définis dans la rubrique correspondante :
 - à partir de la réalisation de la procédure endoscopique
 - pendant toute la durée de suivi du participant prévue par la recherche : 1 mois après réalisation de l'endoscopie
 - sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû aux actes ajoutés par la recherche.
- Tout évènement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le participant est sorti de la recherche.

- L'ARC promoteur prendra rendez vous avec l'investigateur après la 1^{ère} inclusion puis à intervalles réguliers en fonction du rythme des inclusions et du nombre de déviations.
- Monitoring de niveau élevé, l'ARC vérifiera :
 - *Conformité des consentements des patients;*
 - *Existence du patient et respect des critères d'éligibilité;*
 - *Critères de jugement principal et secondaires;*
 - *EI / EIG;*
 - *Respect du protocole et des procédures / confrontation aux données sources;*
 - *Respect des Bonnes Pratiques Cliniques.*
 - *Le respect de l'administration du traitement*
- L'ARC aura besoin d'avoir à disposition :
 - Classeur investigateur;
 - Consentements des patients inclus;
 - Documents sources (dossiers médicaux « papier » et « informatisé »);
 - Accès internet pour avoir accès à l'e-CRF;
 - Locaux où s'installer avec les dossiers médicaux et documents;
 - Et de faire le point avec l'investigateur et le TEC en fin de visite.



Classeur investigateur: Ensemble des documents technico-réglementaires

Documents à remplir dans ce classeur et à tenir à jour au fur et à mesure :

- **La liste des patients inclus;**
- **La liste des patients éligibles non inclus;**
- **Le formulaire de délégation des fonctions (FDF)** : à compléter par chaque collaborateur et à contresigner par l'investigateur principal, penser à notifier les dates de fin de participation à la recherche pour les personnes quittant le service
- **CV** daté et signé de chaque collaborateur (avec numéro RPPS) et attestation **BPC**.



Archivage :

Le classeur investigateur, ainsi que tous les documents relatifs à la recherche, devront être archivés dans le centre pendant **15 ans** à partir de la fin du suivi du dernier patient.

Audit :

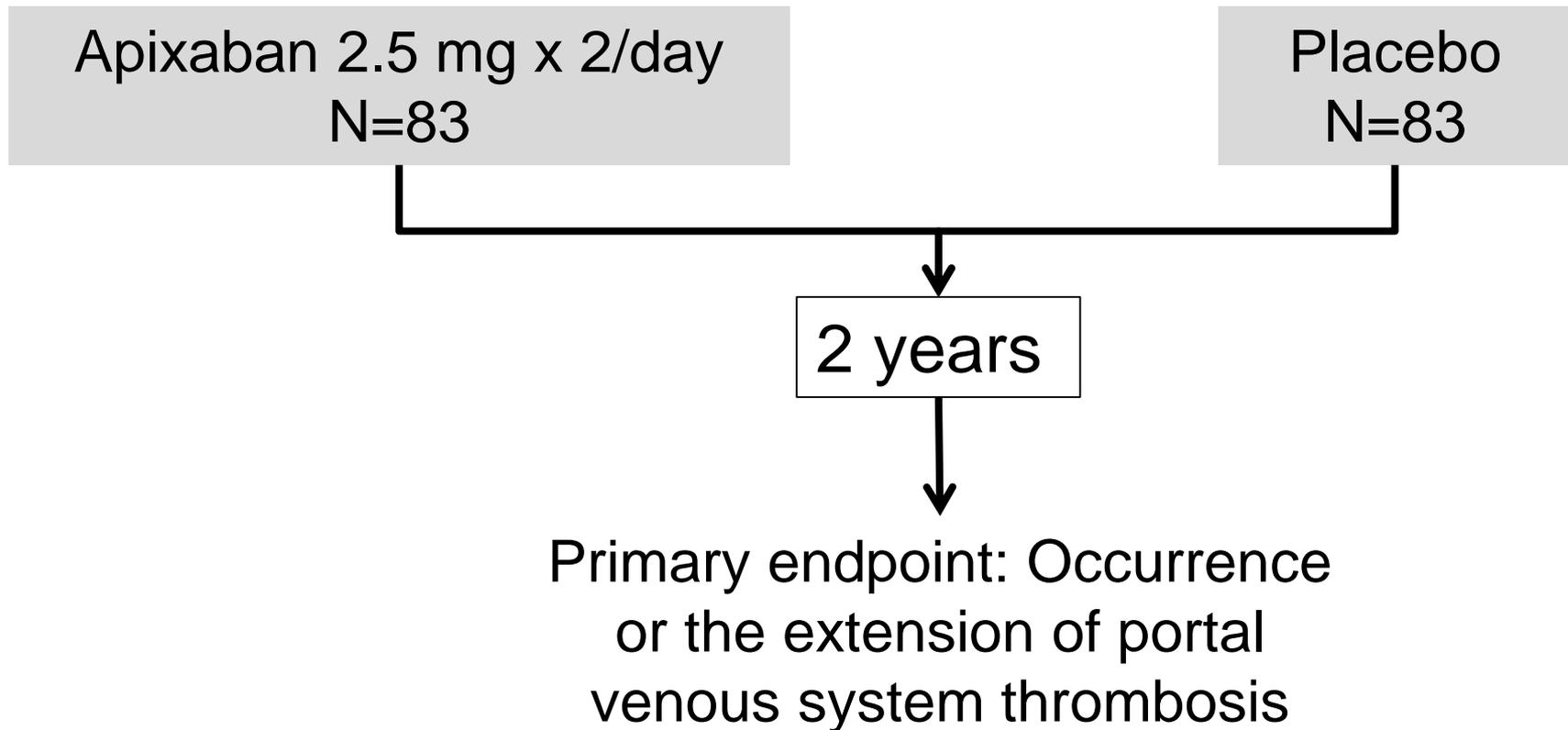
Votre centre sera susceptible d'être audité ou inspecté par le promoteur (AP-HP représenté par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation) ou l'autorité compétente (ANSM).

Coordonnées du promoteur

<p><u>Investigateur Coordonnateur :</u></p> <p>Pr. Pierre Emmanuel RAUTOU Service d'hépatologie Hôpital Beaujon 100, bd du Général Leclerc 92110 Clichy Tél : 01 40 87 52 83 Courriel : pierre-emmanuel.rautou@aphp.fr</p>	<p><u>Chef de projet URC :</u></p> <p>Estelle MARCAULT Unité de Recherche Clinique (URC) Hôpital Bichat 46, rue Henri Huchard 75877 Paris cedex 18 Tel : 01 40 25 79 36 Fax : 01 40 25 67 73 Courriel : estelle.marcault@aphp.fr</p>	<p><u>Référent projet DRCl :</u></p> <p>Cécile KEDZIA Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCl) Pôle promotion - Hôpital Saint-Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS cedex 10 Tel : 01 44 84 17 33 Fax : 01 44 84 17 01 Courriel : cecile.kedzia@aphp.fr</p>	<p><u>Entité responsable du circuit pharmaceutique:</u></p> <p>Département Essais Cliniques (DEC) AGEPS 7, rue du Fer à Moulin, 75005 PARIS Pharmacienne: Céline ALLOUX Référent projet: Loïc FRANQUET Tél : +33 1 46 69 14 79 / 92 47 Email: celine.alloux@aphp.fr / loic.franquet@aphp.fr</p>
<p><u>Cyndie NILUSMAS (ARC Manager)</u></p> <p>Tel : 01 40 25 79 94 Fax : 01 40 25 67 73 Courriel : cyndie.nilusmas@aphp.fr</p>	<p><u>Amel HAROUZ (ARC)</u></p> <p>Tél: 01 40 25 61 79 Fax: 01 40 25 67 73 Courriel: amel.harouz@aphp.fr</p>	<p><u>Ismahan MAHENNI (ARC)</u></p> <p>Tel : 01 40 25 78 34 Fax : 01 40 25 67 73 Courriel : ismahan.mahenni@aphp.fr</p>	<p><u>Charly MAUDET (ARC)</u></p> <p>Tel : 01 40 25 79 33 Fax : 01 40 25 67 73 Courriel : charly.maudet@aphp.fr</p>

Merci de votre attention

APIS: Apixaban for Intrahepatic Non Cirrhotic Portal Hypertension



Centres participant

Hôpital	Ville	Total
Beaujon	Clichy	90
Cochin	Paris	15
Bichat	Paris	8
Jean Verdier	Bondy	5
Haut-Lévêque	Pessac	5
de l'archet	Nice	4
CHU Ch.Nicolle	Rouen	5
Purpan	Toulouse	4
Huriez	Lille	3
St Antoine	Paris	5
Pontchaillou	Rennes	8
GHPS	Paris	3
CHU de CAEN côte de Nacre	Caen	3
CHU de BESANCON Jean Minjoz	Besançon	4
CHU TOURS	Tours	4
		166

Avancement du projet

TRAORE Unaysah { Caen : 17
Rouen : 13

Aurélie HEINRY { Rennes : 2
Tours : 2

Placébo trop cher



FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES
DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

Les moins

Les plus