

---

# SHARP

## Étude de protection cardiaque et rénale

(Study of Heart and Renal Protection)  
Protocole final (Version 5 : 12 juillet 2005)

---

### **LA DIMINUTION DE LA CHOLESTÉROLÉMIE PRÉVIENT-ELLE LES ÉVÉNEMENTS VASCULAIRES MAJEURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ?**

Des essais cliniques randomisés à grande échelle menés chez des patients atteints d'une maladie coronaire préexistante ont démontré qu'une diminution de la concentration en cholestérol LDL d'environ 1 mmol/l pendant 4 – 5 ans réduisait d'environ 25% le risque d'événement coronaire et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les patients atteints d'une maladie rénale chronique (MRC) établie sont exposés à un risque élevé d'affection vasculaire et devraient donc nettement bénéficier d'un traitement hypocholestérolémiant. Toutefois, ces patients n'ont généralement pas été inclus dans les essais précédents, et il n'existe actuellement aucune donnée fiable issue d'un essai randomisé montrant que la diminution du cholestérol LDL puisse être bénéfique chez eux.

Les bénéfices démontrés de la diminution de la cholestérolémie dans d'autres populations pourraient ne pas être extrapolables aux patients atteints d'une MRC, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, des études observationnelles menées chez des patients dialysés ont montré une association négative entre la cholestérolémie totale et la mortalité. Deuxièmement, seuls environ 25% de la mortalité totale de ces patients paraît certainement imputable à un infarctus du myocarde en phase aiguë, pouvant donc être prévenu par un traitement hypocholestérolémiant, tandis que d'autres causes fréquentes (par exemple arrêt cardiaque, troubles du rythme et insuffisance cardiaque) pourraient ne pas être aussi étroitement associées aux concentrations en cholestérol. Enfin, la tolérance à long terme de la diminution du cholestérol chez les patients atteints d'une MRC demeure mal déterminée. Il est donc particulièrement nécessaire de disposer d'une étude démontrant de façon directe et fiable que la diminution du cholestérol prévient une proportion non négligeable d'événements vasculaires sans toxicité inacceptable chez ces patients.

### **LA DIMINUTION DU CHOLESTÉROL PEUT-ELLE RETARDER LA PERTE DE LA FONCTION RÉNALE ?**

Des études menées chez l'animal ont suggéré que la glomérulosclérose (mécanisme majeur aboutissant à la perte de la fonction rénale) partageait de nombreuses caractéristiques avec l'athérosclérose et pouvait être favorisée par certaines anomalies des lipides sanguins. Une méta-analyse d'essais randomisés à petite échelle menés chez des patients atteints d'une MRC a suggéré que la diminution du cholestérol LDL pouvait ralentir la raréfaction des néphrons chez les patients présentant une dysfonction rénale progressive. Toutefois, afin de confirmer ou de réfuter correctement cette hypothèse, un essai à grande échelle du traitement hypocholestérolémiant est maintenant nécessaire chez ces patients.

### **SHARP : UN ESSAI INTERNATIONAL VISANT À L'ESSENTIEL**

L'objectif de l'étude de protection cardiaque et rénale SHARP (Study of Heart and Renal Protection) est d'évaluer les effets d'un traitement hypolipémiant associant la simvastatine à l'ézétimibe, inhibiteur de l'absorption du cholestérol, chez environ 9 000 patients atteints d'une MRC (dont environ 6 000 en pré-dialyse et 3 000 dialysés). Cette importante population autorisera une détermination fiable des effets de la diminution du cholestérol LDL sur le risque d'événements vasculaires majeurs et sur la vitesse du déclin de la fonction rénale chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale. Une coopération internationale entre des néphrologues et des investigateurs cliniques, avec un Centre principal de coordination et environ 6 Centres régionaux de coordination, mènera l'essai dans plus de 200 hôpitaux et environ 10 pays. SHARP vise à l'essentiel : le travail supplémentaire demandé aux médecins et hôpitaux participants sera maintenu à un minimum, et seules des données essentielles seront recueillies par des moyens électroniques afin d'aider le personnel chargé de l'étude à enregistrer des informations précises sur les patients.



---

Centre international de coordination de l'étude SHARP, Unité du service des essais cliniques, Richard Doll Building, Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom.  
Tel: +44 (0) 1865 743882, Fax: +44 (0) 1865,743988 e-mail: [SHARP@ctsuo.ox.ac.uk](mailto:SHARP@ctsuo.ox.ac.uk)



# Sommaire

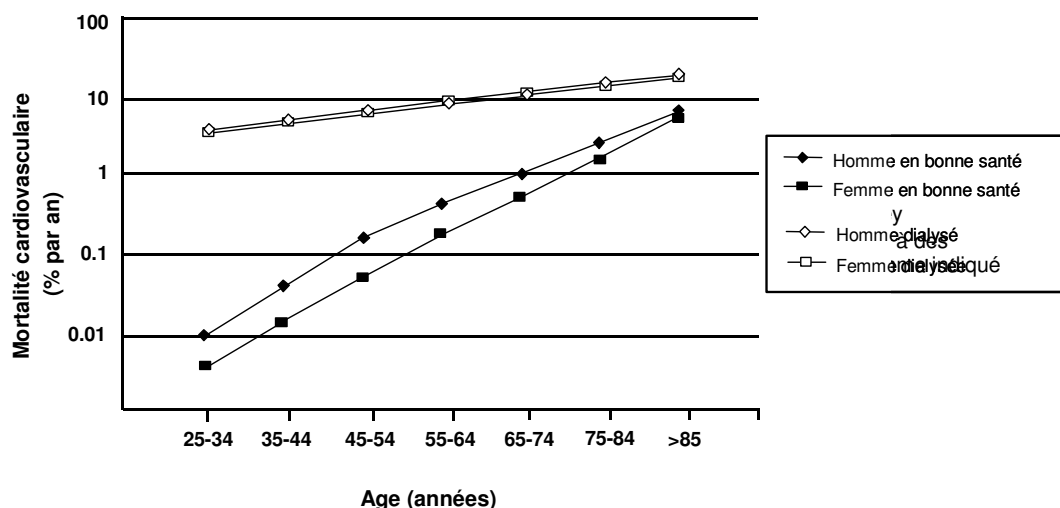
<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
1.1	LE RISQUE D'AFFECTION CARDIOVASCULAIRE EST ELEVE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC)	2
1.2	EFFETS DE LA DIMINUTION DE LA CHOLESTEROLEMIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE	4
1.2.1	Effets de la diminution de la cholestérolémie sur l'évolution cardiovasculaire	4
1.2.2	Effets de la diminution de la cholestérolémie sur la progression de la maladie rénale	6
1.3	ÉTUDES PILOTES DE PROTECTION CARDIAQUE ET RENALE (HARP ; HEART AND RENAL PROTECTION)	7
1.3.1	Expérience issue de la première étude pilote de protection cardiaque et rénale sous simvastatine (UK-HARP-I)	7
1.3.2	Réductions supplémentaires du cholestérol LDL par l'association de l'ézétimibe, inhibiteur de l'absorption du cholestérol, à la simvastatine	7
1.3.3	La seconde étude pilote HARP de la simvastatine et de l'ézétimibe (UK-HARP-II)	9
<b>2</b>	<b>PLAN DE L'ÉTUDE</b>	<b>10</b>
2.1	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	10
2.2	COMPARAISONS DES TRAITEMENTS	10
2.2.1	Période initiale avant randomisation	10
2.2.2	Randomisations principale et secondaire	10
2.3	ÉVALUATION DES CRITERES DE JUGEMENT	12
2.3.1	Évaluation de la tolérance et de l'efficacité biochimique à 1 an	12
2.3.2	Évaluation principale à la fin de l'étude	12
2.3.3	Évaluations secondaires à la fin de l'étude	13
2.3.4	Évaluations tertiaires à la fin de l'étude	14
2.3.5	Évaluation de l'efficacité biochimique sur la totalité de la période d'étude	14
2.4	CALCUL DE L'EFFECTIF NECESSAIRE ET NOMBRE PREVU D'ÉVENEMENTS	15
2.4.1	Puissance statistique	15
2.5	SURVEILLANCE DES DONNEES ET DE LA TOLERANCE	15
2.5.1	Analyses intermédiaires : rôle du Comité de surveillance des données	15
2.5.2	Surveillance des événements indésirables	16
2.6	COORDINATION CENTRALE ET REGIONALE DES CENTRES CLINIQUES LOCAUX (CENTRES DE SOINS HOSPITALIERS)	17
2.6.1	Schéma d'organisation de l'étude	17
2.6.2	Formation et suivi	17
2.6.3	Fourniture du matériel de l'étude	18
2.6.4	Gestion des données	18
2.6.5	Analyses biologiques et conservation des prélèvements	18
2.6.6	Documents sources et archivage	19
2.6.7	Financement	19
2.6.8	Indemnités	19
2.6.9	Publications, rapports et sous-études	20
<b>3</b>	<b>RÉSUMÉ DES MÉTHODES PRATIQUES DE L'ÉTUDE (VOIR LE MANUEL DE L'ÉTUDE POUR DES INFORMATIONS DÉTAILLÉES)</b>	<b>21</b>
3.1	ÉLIGIBILITE POUR L'ÉTUDE SHARP	21
3.1.1	Critères d'inclusion	22
3.1.2	Critères de non inclusion	22
3.2	VISITE DE PREINCLUSION (-6 SEMAINES)	23
3.2.1	Évaluation des antécédents médicaux pertinents et de l'éligibilité	23
3.2.2	Invitation à participer à l'étude randomisée et consentement du patient	23
3.2.3	Prélèvement sanguin et remise du traitement pour la période initiale avant randomisation	23
3.3	VISITE DE RANDOMISATION (0 MOIS)	24
3.3.1	Vérification finale de l'éligibilité et de l'observance avant randomisation	24
3.3.2	Attribution aléatoire du traitement à l'étude	24
3.4	SUIVI APRES RANDOMISATION (A 2 MOIS ET 6 MOIS PUIS TOUS LES 6 MOIS)	25
3.4.1	Enregistrement des événements indésirables et de l'observance	25
3.4.2	Prélèvement de sang et d'urine et remise du traitement à l'étude	25

3.4.3	Suivi des patients randomisés ne se présentant pas aux centres d'étude.....	26
3.5	VISITES DE RAPPEL PRECOCE ET MODIFICATION DU TRAITEMENT A L'ETUDE.....	26
3.5.1	Suivi des anomalies biochimiques significatives et d'autres problèmes.....	26
3.5.2	Modification du traitement à l'étude.....	26
3.5.3	Suivi supplémentaire des patients recevant des anticoagulants oraux.....	27
3.6	NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES.....	27
3.6.1	Notification immédiate de tout événement indésirable grave considéré comme imputable au traitement à l'étude.....	27
3.6.2	Notification des autres événements indésirables graves.....	27
3.6.3	Levée de l'insu.....	27
	Il existe 2 situations principales au cours desquelles la levée d'insu pour connaître le traitement pris par un patient peut avoir lieu :.....	27
3.7	CONFIRMATION ET VERIFICATION DES CRITERES DE L'ETUDE.....	27
3.7.1	Confirmation de tous les décès et des événements indésirables non fatals pertinents.....	28
3.7.2	Vérification centrales des critères de l'étude.....	28
3.8	MESURE DES CRITERES SANGUINS DE TOLERANCE.....	28
3.8.1	Suivi des augmentations de la créatine kinase.....	29
3.8.2	Suivi des transaminases hépatiques.....	29
<b>4</b>	<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>30</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>32</b>
4.1	ANNEXE 1: CLASSIFICATION DES MALADIES RENALES CHRONIQUES (MRC).....	33
4.2	ANNEXE 2 : DEFINITION DES CRITERES DE JUGEMENT.....	34
4.3	ANNEXE 3: STRUCTURE DE L'ORGANISATION ET RESPONSABILITES.....	35
4.4	ANNEXE 4 : INVESTIGATEURS DE L'ETUDE.....	39

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 LE RISQUE D'AFFECTION CARDIOVASCULAIRE EST ELEVE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC)\*

Les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal sont exposés à un risque élevé d'affection cardiovasculaire prématurée. Aux États-Unis, par exemple, la mortalité d'origine cardiaque est environ 100 fois plus élevée chez les patients dialysés âgés de moins de 45 ans que dans la population générale (voir figure 1)<sup>1</sup>. Cette importante augmentation proportionnelle du risque implique que le risque absolu de décès d'origine cardiaque auquel sont exposés les jeunes patients dialysés est comparable à celui observé chez les sujets âgés exempts d'une affection rénale. Dans la population générale, la mortalité d'origine cardiaque résulte principalement de la maladie coronaire athéromateuse, mais, chez les patients dialysés, est très souvent due à des troubles du rythme ou à une insuffisance cardiaque congestive<sup>2</sup>. Ces différences peuvent être dues, au moins



partiellement, à la prédominance de la cardiomyopathie en tant que caractéristique pathologique saillante de l'hyperazotémie, comme le montre la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche chez environ trois quarts des patients à l'instauration d'une dialyse<sup>3</sup>.

### **Figure 1 : Mortalité cardiovasculaire (décès par troubles du rythme, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, maladie athéroscléreuse et œdème pulmonaire) chez les patients dialysés aux États-Unis<sup>1</sup>**

Au moins une certaine partie de l'excès de risque cardiovasculaire paraît s'instaurer avant la survenue d'une insuffisance rénale au stade terminal, car des manifestations cliniques d'insuffisance cardiaque sont déjà présentes chez environ un tiers des patients nouvellement dialysés, ainsi qu'un angor chez environ un quart et des antécédents d'infarctus du myocarde chez environ 10%<sup>5</sup>. De fait, les données disponibles suggèrent que ces affections sont présentes très précocement dans l'histoire naturelle de l'insuffisance rénale chronique<sup>2</sup>. Par exemple, des études observationnelles prospectives ont décelé des antécédents d'affections cardiovasculaires manifestes chez près d'un tiers des patients en pré-dialyse qui présentaient une diminution modérée du débit de filtration glomérulaire (DFG) équivalente à une MRC de stade 3 ou plus (DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>6,7</sup>.

## **1.2 EFFETS DE LA DIMINUTION DE LA CHOLESTEROLEMIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE**

### **1.2.1 Effets de la diminution de la cholestérolémie sur l'évolution cardiovasculaire**

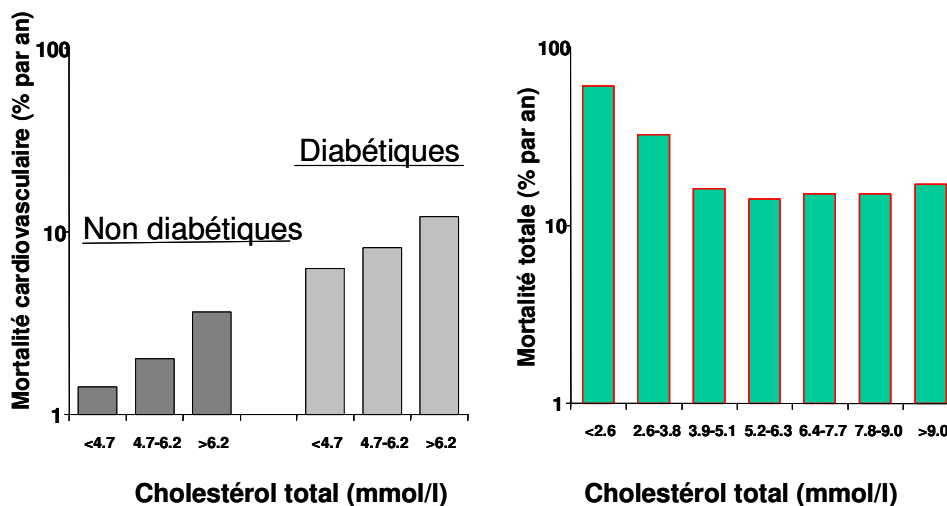
Des essais randomisés à grande échelle menés chez des patients présentant une maladie coronaire mais exempts de signes de maladie rénale chronique (MRC) ont démontré qu'une diminution de la concentration en cholestérol LDL d'environ 1 mmol/l (environ 40 mg/dl) pendant 4 – 5 ans réduisait le risque d'événement coronaire d'environ 25% et le risque d'AVC ischémique de façon similaire<sup>8-12</sup>. Cependant, l'inclusion des patients atteints d'une MRC établie (par exemple DFG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) n'était généralement pas autorisée dans ces essais, et il demeure difficile de savoir si ces patients pourraient bénéficier d'un traitement hypocholestérolémiant en l'absence de maladie coronaire cliniquement patente. Actuellement, la seule source de données sur les effets de la diminution du cholestérol chez les patients atteints d'une MRC provient d'analyses de petits sous-groupes inclus dans les essais précédents. La valeur de ces analyses est limitée en raison du petit nombre de patients inclus présentant une dysfonction rénale significative et de la présence d'une maladie coronaire à l'entrée dans l'étude chez la plupart d'entre eux. Par exemple, l'étude CARE (Cholesterol And Recurrent Events ; cholestérol et événements récidivants) a montré que la pravastatine 40 mg/jour était bénéfique chez environ 1 700 patients présentant une insuffisance rénale très discrète (clairance de la créatinine moyenne calculée : 61 ml/min) et tous atteints d'une maladie coronaire<sup>13</sup>. De même, dans l'étude HPS (Heart Protection Study ; étude de cardioprotection), la simvastatine 40 mg/jour a paru bénéfique chez des patients présentant une légère augmentation de la créatininémie (130 – 200 µmol/l chez les hommes et 110 – 200 µmol/l chez les femmes)<sup>11</sup>. Cependant, si l'on exclut les patients atteints d'une maladie coronaire, l'étude HPS n'a inclus que 128 patients présentant une insuffisance rénale plus

nette (créatininémie : 150 – 200  $\mu\text{mol/l}$  chez les hommes et 130 – 200  $\mu\text{mol/l}$  chez les femmes)<sup>11</sup> et n'a donc pas démontré de façon directe les effets d'un traitement hypocholestérolémiant chez des patients atteints d'une MRC et exempts d'antécédents de maladie coronaire.

De plus, bien que les bénéfices attendus du traitement hypocholestérolémiant chez les patients atteints d'une MRC pourraient être substantiels en raison de la présence d'un risque élevé d'affection vasculaire, il pourrait ne pas en être ainsi pour plusieurs raisons<sup>14</sup> :

**(i) Les études épidémiologiques menées chez des patients hémodialysés n'ont révélé aucune association manifeste entre la cholestérolémie et l'évolution de l'état cardiaque.**

Des études observationnelles menées chez des sujets apparemment en bonne santé ont montré une association approximativement linéaire entre le risque de décès par affection cardiovasculaire (tracé sur une échelle de doublement) et la cholestérolémie<sup>15</sup>. Des associations log-linéaires positives similaires ont été observées dans certaines populations à haut risque, par exemple chez les diabétiques (Figure 2)<sup>16</sup>, ou chez des patients présentant des affections cardiovasculaires préexistantes<sup>17</sup>. Des essais randomisés de traitements hypocholestérolémiants tels que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) ont établi que la diminution de la cholestérolémie réduisait le risque de maladie coronaire chez ces patients à haut risque<sup>8-11</sup>. Cependant, chez les patients atteints d'une MRC, la relation entre la cholestérolémie et les affections cardiovasculaires est moins bien comprise. Une association négative entre la cholestérolémie totale et la mortalité a été observée lors d'une petite étude menée chez des patients dialysés<sup>18</sup>, et une étude beaucoup plus importante a indiqué une association négative quand les cholestérolémies étaient très basses (cas fréquent chez les patients dialysés) et une relation plate quand elles se situaient dans les limites de la « normale » (Figure 3)<sup>19</sup>. Chez les patients dialysés présentant une cholestérolémie très basse, une association négative entre le cholestérol et la mortalité pourrait bien être due à une « causalité inverse », car une malnutrition et d'autres affections chroniques pourraient diminuer la cholestérolémie tout en augmentant indépendamment le risque de décès<sup>2,14</sup>. Il est toutefois moins probable qu'un tel phénomène puisse expliquer l'absence d'association chez les patients dont la cholestérolémie est « moyenne ou élevée », comme le montre la figure 3.



**Figure 2 : Associations entre la cholestérolémie et la mortalité cardiovasculaire, représentée sur une échelle logarithmique, chez des sujets diabétiques (n = 5 000) ou non diabétiques (n = 340 000) examinés lors de l'essai MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)<sup>16</sup>.**

**Figure 3 : Associations entre la cholestérolémie totale et la mortalité de toute cause, représentée sur une échelle logarithmique, chez 12 000 patients hémodialysés suivis pendant un an<sup>19</sup>.**

**(ii) Une grande partie de la mortalité cardiaque pourrait ne pas être liée à une maladie coronaire**

Seul environ un quart des décès d'origine cardiaque des patients dialysés est imputé à un infarctus aigu du myocarde<sup>5</sup>, ce qui pourrait expliquer l'absence d'association nette entre la cholestérolémie et l'évolution de l'état cardiovasculaire chez ces sujets. Le rôle de la maladie coronaire dans la majorité des décès d'origine cardiaque (dus à un arrêt cardiaque, à des troubles du rythme, à une insuffisance cardiaque ou à certaines autres causes cardiaques) chez ces patients est moins certain. De ce fait, la mortalité d'origine cardiaque dans son ensemble pourrait ne pas être étroitement associée à la cholestérolémie dans cette population<sup>2,14</sup>. La prévalence des atteintes des structures cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche, dilatation et fibrose) est très élevée chez les dialysés, ce qui pourrait expliquer pourquoi une proportion importante de la mortalité d'origine cardiaque de ces patients n'est pas directement imputable à une maladie coronaire<sup>3</sup>.

**(iii) Il n'est pas certain que la diminution de la cholestérolémie soit bien tolérée par les patients atteints d'une MRC**

Bien qu'il n'existe aucune démonstration spécifique de la toxicité de la cérivastatine pour les patients atteints d'une MRC, le retrait de ce produit du marché en raison d'un risque excessif de rhabdomyolyse<sup>20</sup> souligne nettement la nécessité d'une évaluation attentive directe de la tolérance de tout schéma hypocholestérolémiant chez ces patients. Ceux-ci peuvent en effet être particulièrement vulnérables aux effets indésirables du traitement, et cette situation peut être exacerbée par des interactions avec les nombreux autres types de traitements qu'ils reçoivent classiquement. Néanmoins, l'impact des statines (ou d'autres hypocholestérolémiants) sur le risque de myopathie et d'autres dangers potentiels est inconnu chez les patients atteints d'une MRC, car peu d'entre eux ont été inclus dans les précédents essais randomisés à grande échelle.

**1.2.2 Effets de la diminution de la cholestérolémie sur la progression de la maladie rénale**

Il existe une autre motivation justifiant la réalisation d'une étude à grande échelle chez des patients atteints d'une MRC : un travail de ce type faciliterait la définition du rôle du cholestérol dans la détermination de la rapidité de la progression d'une maladie rénale. Des études expérimentales ont suggéré que la glomérulosclérose (processus de cicatrisation associé à une perte de la fonction rénale) partage de nombreuses caractéristiques avec l'athérosclérose, et pourrait être modulée de la même façon par des lipides sanguins<sup>21</sup>. De ce fait, la diminution du cholestérol LDL pourrait ralentir la raréfaction des néphrons chez les patients présentant une dysfonction rénale progressive<sup>21,22</sup>, comme l'a suggéré une méta-analyse d'essais randomisés à petite échelle<sup>23</sup>. Cependant, la démonstration fiable de cette hypothèse nécessitera un essai randomisé à grande échelle d'un traitement hypocholestérolémiant chez des patients atteints d'une MRC.

## **1.3 ÉTUDES PILOTES DE PROTECTION CARDIAQUE ET RENALE (HARP ; HEART AND RENAL PROTECTION)**

### **1.3.1 Expérience issue de la première étude pilote de protection cardiaque et rénale sous simvastatine (UK-HARP-I)**

Une étude pilote a constitué la première étape du développement du présent essai randomisé à grande échelle chez des patients atteints d'une MRC. Les principaux objectifs de cette première étude pilote (UK-Heart and Renal Protection [UK-HARP-I]) étaient les suivants : 1) estimer l'observance d'un traitement par 20 mg/jour de simvastatine et l'effet de ce dernier sur le bilan lipidique dans ce groupe particulier de patients ; 2) établir que ce traitement n'exposait pas à un risque inhabituellement élevé de myopathie ou d'hépatotoxicité ; 3) mettre au point des méthodes efficaces pouvant faciliter la réalisation d'une étude à grande échelle. Au total, 448 patients atteints d'une maladie rénale chronique ont reçu, après randomisation, 20 mg/jour\* de simvastatine ou un placebo correspondant (et, selon un plan factoriel, 100 mg/jour d'aspirine ou un placebo correspondant). Le traitement a été poursuivi pendant un an<sup>24</sup>. A l'entrée dans l'étude, 242 patients étaient en pré-dialyse et présentaient une créatininémie  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$ , 73 étaient sous hémodialyse ou dialyse péritonéale chronique et 133 étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. L'observance du traitement à l'étude a été voisine de 80% à 12 mois, sans différence significative entre les groupes de traitement. Les cas de myalgies ou de faiblesse musculaire, d'anomalie des explorations fonctionnelles hépatiques et d'élévation de la créatine kinase n'ont pas été significativement plus fréquents chez les patients du groupe simvastatine. En particulier, aucun cas de myopathie grave (définie par des myalgies associées à une augmentation de la créatine kinase > 10 fois la limite supérieure de la normale) n'a été observé, mais cette étude pilote avait inclus un effectif trop réduit pour pouvoir exclure toute éventuelle augmentation modérée de la fréquence de cet événement indésirable rare mais grave. Globalement, la simvastatine 20 mg/jour a induit une réduction proportionnelle moyenne de 26% du cholestérol LDL ( $p < 0,0001$ ) par rapport à une valeur moyenne de 3,2 mmol/l<sup>24</sup> à l'entrée dans l'étude, résultat similaire à celui observé chez les patients exempts de MRC<sup>25</sup>. Ainsi, la simvastatine administrée à raison de 20 mg une fois par jour a été bien tolérée et a efficacement réduit le cholestérol LDL chez des patients atteints d'une MRC, et n'a pas été associée à une augmentation substantielle des taux d'événements indésirables cliniques ou biochimiques. L'étude UK-HARP-I a également démontré la faisabilité potentielle d'un « méga-essai » à grande échelle d'un traitement hypolipémiant chez ces patients.

### **1.3.2 Réductions supplémentaires du cholestérol LDL par l'association de l'ézétimibe, inhibiteur de l'absorption du cholestérol, à la simvastatine**

Les patients atteints de MRC présentent généralement une concentration en cholestérol LDL inférieure ou égale à la moyenne<sup>6,21</sup>, mais sont pourtant exposés à un risque élevé d'événements cardiovasculaires<sup>1,2,5</sup>. Dans d'autres situations à haut risque (par exemple chez les diabétiques ; voir figure 2), il existe une relation approximativement linéaire entre le risque de maladie coronaire (MC) et la

---

\* Chez les patients transplantés au cours de la période de suivi prévue, la posologie de la simvastatine a été de 20 mg un jour sur deux jusqu'à la fin de l'étude.

cholestérolémie. Cette observation suggère que la réduction proportionnelle du risque de MC associée à une différence particulière prolongée et absolue du cholestérol LDL est similaire sur l'ensemble des valeurs observées dans les populations occidentales (soit au-dessus d'environ 3 mmol/l)<sup>11</sup>. La nature de toute relation authentique entre la cholestérolémie et le risque de MC chez les patients atteints d'une MRC ne peut être déterminée de façon fiable à partir des études observationnelles existantes<sup>2</sup> mais, s'il existe une relation log-linéaire positive similaire à celle observée dans d'autres populations à haut risque, plusieurs points clés en découlent. Tout d'abord, la dimension absolue de la réduction du risque de MC due à la diminution du cholestérol peut être davantage déterminée par le risque global auquel est exposé un sujet que par sa seule cholestérolémie initiale. En ce cas, les patients atteints d'une MRC et exposés à un risque élevé de MC pourraient bénéficier substantiellement d'un traitement hypocholestérolémiant, même si leur cholestérolémie LDL est « moyenne » ou « au-dessous de la moyenne ». Deuxièmement, la réduction proportionnelle (et donc la réduction absolue) du risque de MC dépendrait de l'importance de la diminution absolue du cholestérol LDL. Une athéromatose coronaire pourrait induire une proportion quelque peu plus faible d'événements cardiaques chez les patients atteints d'une MRC que dans d'autres situations à haut risque<sup>2</sup>, et il pourrait donc être important de maximaliser toute diminution du cholestérol LDL si l'objectif est de parvenir à une réduction non négligeable de ces événements.

Une approche possible serait d'utiliser une dose de simvastatine plus élevée que celle (20 mg/jour) évaluée lors de la première étude pilote HARP. Des études menées chez des sujets exempts d'une maladie rénale ont montré l'existence d'une relation log-dose/réponse linéaire entre la dose de simvastatine et la réduction du cholestérol. Lors d'une étude à court terme, par exemple, la simvastatine aux doses de 40, 80 et 160 mg/jour a réduit la cholestérolémie LDL de respectivement 41%, 47% et 53%<sup>26</sup>. Cependant, les risques de myopathie associés aux statines paraissent également augmenter de façon proportionnelle à la dose, et les patients atteints d'une maladie rénale peuvent être particulièrement vulnérables à ces effets indésirables. Une stratégie alternative pourrait être d'associer une dose modérée d'une statine à un hypocholestérolémiant d'un autre type. Les hypocholestérolémiants disposant actuellement d'une AMM tels que l'acide nicotinique à forte dose et les fibrates sont associés à une certaine augmentation du risque de myopathie quand ils sont administrés conjointement à une statine, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est altérée<sup>27</sup>. L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol qui inhibe sélectivement le passage du cholestérol alimentaire et biliaire à travers la paroi intestinale et qui pourrait palier ces difficultés<sup>28-30</sup>. Une étude a montré que l'association de l'ézétimibe 10 mg/jour à la simvastatine 10 – 80 mg/jour induisait une diminution supplémentaire de la cholestérolémie LDL de 24% par rapport à la valeur déterminée sous simvastatine seule<sup>31</sup>. Globalement, comparativement à un placebo, l'association de l'ézétimibe à la simvastatine a réduit la cholestérolémie LDL de 44 – 57%. De fait, l'association de la simvastatine 20 mg/jour à l'ézétimibe 10 mg/jour a davantage réduit le cholestérol LDL que la simvastatine 80 mg/jour (dose maximale autorisée par l'AMM). Une étude distincte menée chez 226 patients qui recevaient déjà la simvastatine (à diverses doses) a montré que l'association de l'ézétimibe 10 mg/jour induisait également une réduction supplémentaire d'environ 24% du cholestérol LDL comparativement à la poursuite du traitement par la simvastatine seule à la même dose<sup>32</sup>.

L'ézétimibe est facilement absorbé et subit un métabolisme intestinal rapide de premier passage qui donne naissance à un glucuronide phénolique au moins aussi actif que la molécule mère<sup>29</sup>. Sa recirculation entérohépatique est prolongée, ce qui se traduit par une demi-vie effective d'environ 24 heures. Sa liaison aux protéines est élevée (et il est donc improbable qu'il soit éliminé par dialyse) et sa distribution est largement limitée au tractus gastro-intestinal, qui est sa principale voie d'élimination (l'excrétion urinaire n'est que d'environ 10 – 15%). L'ézétimibe ne s'accumule pas significativement dans le sang chez les patients présentant une dysfonction rénale<sup>33</sup>. Il n'exerce aucun effet significatif sur l'activité du système du cytochrome P450 ou de la N-acétyltransférase<sup>34</sup>, ce qui indique que son potentiel d'interaction médicamenteuse par ces mécanismes est minimal. (L'administration conjointe de l'ézétimibe et de la ciclosporine fait l'objet d'une étude pharmacocinétique en cours, car on ne sait pas actuellement si les concentrations sanguines de ces produits augmentent de façon cliniquement importante quand ils sont administrés simultanément.) L'ézétimibe ne modifie pas l'absorption des acides biliaires<sup>35</sup>, des triglycérides, des acides gras et des vitamines liposolubles<sup>36</sup> et n'a pas été associé à un excès quelconque d'effets indésirables cliniques<sup>37,38</sup>. Comme observé avec d'autres hypolipémiants<sup>29</sup>, l'ézétimibe peut être associé à des augmentations mineures et réversibles des transaminases hépatiques, mais rien n'indique qu'il puisse induire des signes cliniques d'hépatotoxicité<sup>31,32</sup>.

### **1.3.3 La seconde étude pilote HARP de la simvastatine et de l'ézétimibe (UK-HARP-II)**

Des études précédemment menées chez des patients exempts d'insuffisance rénale avaient montré que l'association de la simvastatine à l'ézétimibe était bien tolérée<sup>31,32</sup>, mais ses effets demeuraient inconnus chez les patients atteints d'une MRC. La seconde étude pilote HARP (UK-HARP-II) a donc été conçue afin de comparer l'association simvastatine 20 mg/jour - ézétimibe 10 mg/jour à la simvastatine 20 mg/jour seule chez des patients présentant une MRC. Les objectifs principaux étaient d'évaluer les effets de l'administration conjointe de l'ézétimibe chez ces patients selon les critères suivants : tolérance (symptômes musculaires inexplicables) ; différences entre des marqueurs de tolérance (alanine aminotransférase, créatine kinase, créatinine, calcium, phosphate et vitamines liposolubles) ; efficacité biochimique (différence entre les bilans lipidiques). L'étude UK-HARP-II s'est achevée en février 2003 et des résultats préliminaires sont maintenant disponibles. Chez 203 patients atteints d'une MRC (en pré-dialyse avec créatinine  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  : 152 ; en dialyse péritonéale : 18 ; en hémodialyse : 33 ; cholestérolémie moyenne initiale : 3,07 mmol/l), l'observance a été de 90% à 6 mois et similaire entre les deux groupes. Comparativement à la simvastatine seule, l'association de la simvastatine à l'ézétimibe a induit à 6 mois une diminution supplémentaire significative du cholestérol LDL de 14% (soit 0,43 mmol/l) ainsi que du cholestérol total et des triglycérides. L'administration conjointe de l'ézétimibe et de la simvastatine n'a pas été associée à un excès d'anomalies des enzymes hépatiques ou d'élévations de la créatine kinase. Aucun événement indésirable grave imputable au traitement à l'étude n'a été observé.

## **2 PLAN DE L'ÉTUDE**

### **2.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

L'objectif principal de l'étude SHARP est l'évaluation des effets de la diminution du cholestérol LDL par l'association de la simvastatine 20 mg à l'ézétimibe 10 mg/jour (appelée ézétimibe/simvastatine) comparativement à un placebo sur le délai de survenue d'un « événement vasculaire majeur » (défini par un infarctus du myocarde non fatal ou un décès d'origine cardiaque, un AVC fatal ou non ou une intervention de revascularisation). L'étude inclura environ 9 000 patients atteints d'une MRC, dont environ 6 000 devraient être en pré-dialyse et 3 000 en dialyse au moment de la randomisation.

Les objectifs secondaires de l'étude incluent une évaluation des effets de l'ézétimibe/simvastatine sur les paramètres suivants : progression vers une maladie rénale au stade terminal (chez les patients en pré-dialyse), diverses causes de décès, événements cardiaques majeurs (définis par un infarctus du myocarde non fatal ou un décès d'origine cardiaque), AVC, hospitalisations en raison d'un angor. Les effets du traitement sur des événements vasculaires majeurs seront également examinés dans des sous-groupes particuliers de patients. Les objectifs tertiaires incluent l'évaluation des effets de l'association ézétimibe/simvastatine sur les paramètres suivants : hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque, cancers spécifiques de sites, révision d'un accès vasculaire pour dialyse, divers autres motifs d'hospitalisation.

L'étude SHARP visera également à étendre les informations fournies par la seconde étude pilote HARP (voir paragraphe 1.3.3) sur la tolérance de l'association ézétimibe plus simvastatine chez des patients atteints d'une MRC. Cet objectif sera atteint par la comparaison de cette association à la simvastatine seule au bout d'un an de traitement (voir paragraphe 2.2.2).

### **2.2 COMPARAISONS DES TRAITEMENTS**

#### **2.2.1 Période initiale avant randomisation**

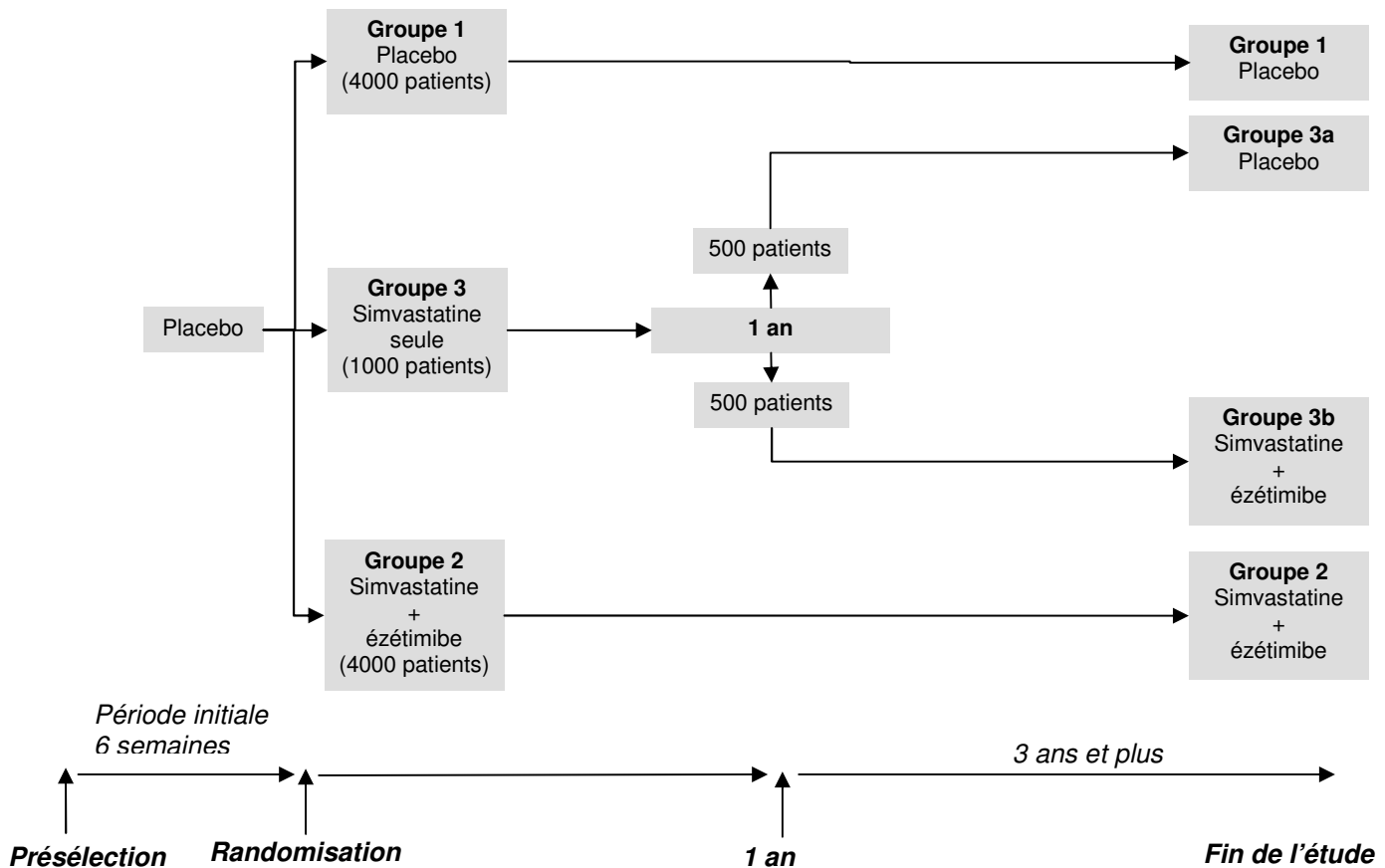
Avant la randomisation, les patients potentiellement éligibles (voir paragraphe 3.1) entreront dans une période initiale au cours de laquelle ils recevront des comprimés placebo pendant environ 6 semaines. L'objectif de cette période initiale avant randomisation est de pouvoir mieux assurer que seuls les patients probablement à même de poursuivre le traitement à l'étude pendant une longue durée seront randomisés. Pendant cette période, le bilan lipidique détaillé de chaque patient sera fourni à son ou ses médecins afin que ceux-ci puissent décider s'il est opportun de le randomiser (voir paragraphe 3.3). Un patient ne sera randomisé que si, à la fin de la période initiale, il semble à même de pouvoir respecter le protocole de l'étude pendant plusieurs années. Ce processus devrait permettre d'éviter d'inclure dans la comparaison randomisée de nombreux patients susceptibles de sortir prématurément de l'étude, et donc d'améliorer la sensibilité statistique des analyses menées selon l'approche en intention de traiter<sup>40</sup>.

#### **2.2.2 Randomisations principale et secondaire**

Le traitement à l'étude se présente sous la forme de deux comprimés (avec utilisation d'une technique de double placebo afin de maintenir l'insu) :

- Comprimé associant 10 mg d'ézétimibe et 20 mg de simvastatine (ézétimibe/simvastatine) ou placebo correspondant.
- Comprimé à 20 mg de simvastatine ou placebo correspondant

Au cours de la période initiale, tous les patients prendront un comprimé placebo de l'association et un comprimé placebo de simvastatine une fois par jour. Au cours de l'année suivant la randomisation, tous les patients prendront deux comprimés (Figure 4) : placebo de l'association et placebo de la simvastatine (groupe 1), ézétimibe/simvastatine et placebo de la simvastatine (groupe 2), ou placebo de l'association et simvastatine (groupe 3). A la fin de la première année, les patients du groupe 3 seront randomisés pour recevoir le placebo de l'association (groupe 3a) ou l'ézétimibe/simvastatine (groupe 3b), et les patients des groupes 1 et 2 cesseront de prendre le placebo de la simvastatine. Ainsi, à partir du début de la seconde année, tous les patients prendront un comprimé par jour : placebo de l'association (groupes 1 et 3a) ou ézétimibe/simvastatine (groupes 2 et 3b).



**Figure 4: Schéma de randomisation et chronologie de l'étude SHARP**

## 2.3 ÉVALUATION DES CRITERES DE JUGEMENT

Deux plans distincts d'analyse des données seront soumis à l'approbation du Comité scientifique. Le premier décrira les méthodes détaillées des analyses de la tolérance (et de l'efficacité biochimique) qui seront effectuées chez les patients de chacun des trois groupes ayant terminé un an de suivi (voir paragraphe 2.3.1 ci-dessous) et devra être approuvé par le Comité scientifique avant la levée de l'insu concernant les données sur la tolérance. Le second plan d'analyse des données décrira les méthodes détaillées de réalisation des analyses principales et secondaires de l'efficacité à la fin de l'essai et devra être approuvé par le Comité scientifique avant la levée de l'insu concernant ces données.

### 2.3.1 Évaluation de la tolérance et de l'efficacité biochimique à 1 an

La tolérance de l'association de l'ézétimibe 10 mg/jour à la simvastatine 20 mg/jour sera évaluée sur un an chez les 4000 patients affectés à l'ézétimibe/simvastatine (groupe 2) comparativement aux 1000 patients affectés à la simvastatine seule (groupe 3). Des comparaisons secondaires de la tolérance seront également réalisées entre l'ézétimibe/simvastatine (groupe 2) et le placebo (groupe 1), et entre la simvastatine seule (groupe 3) et le placebo (groupe 1). Les critères d'évaluation de la tolérance incluront :

- myalgies ou faiblesse musculaire
- élévation de la créatine kinase (CK : 5-10 x la limite supérieure de la normale [LSN]\*; >10 x LSN)
- myopathie (symptômes musculaires avec CK >10 x LSN et ≤40 x LSN)
- rhabdomyolyse (CK >40 x LSN)
- Complications à type de lithiase biliaire (dont cholécystectomie)
- élévation persistante des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase [ALAT] >3 x LSN, ou, si la mesure de l'ALAT n'est pas disponible au centre clinique local, aspartate aminotransférase [ASAT] >3 x LSN)

L'efficacité biochimique à 1 an sera également évaluée (voir paragraphe 2.3.5).

### 2.3.2 Évaluation principale à la fin de l'étude

La comparaison principale (critère de jugement principal) comportera une analyse selon l'intention de traiter utilisant le test du logarithme des rangs (log-rank test)<sup>40,41</sup> et portant sur les **événements vasculaires majeurs** au cours de la période prévue de traitement d'une durée d'au moins 4 ans chez environ 4000 patients affectés au traitement actif par ézétimibe/simvastatine (groupe 2) comparativement à environ 4000 patients sous placebo (groupe 1). Un événement vasculaire majeur est défini (annexe 2) de la façon composite suivante :

- infarctus du myocarde non fatal ou décès d'origine cardiaque ;
- AVC fatal ou non ; ou
- intervention de revascularisation, dont angioplastie ou pontage coronaire ou non coronaire et amputation non traumatique (mais en excluant la chirurgie sur accès vasculaire pour dialyse).

(Note : les patients affectés au groupe 3 ne seront pas inclus dans la comparaison principale, mais voir paragraphe 2.3.3).

---

\* La limite supérieure de la normale est la limite supérieure de l'étendue de référence telle que définie par le laboratoire ayant réalisé l'analyse concernée.

### 2.3.3 Évaluations secondaires à la fin de l'étude

Sauf mention contraire, toutes les évaluations secondaires seront effectuées au moyen du test du logarithme des rangs sur la totalité de la population de l'étude (environ 4500 patients affectés au traitement actif ézétimibe/simvastatine [groupes 2 et 3b] contre environ 4500 patients sous placebo [groupes 1 et 3a]) au cours de la période de traitement prévue, et compareront les effets de l'ézétimibe/simvastatine comparativement au placebo sur :

- (i) Divers événements vasculaires et la progression de la maladie rénale :
  - événements vasculaires majeurs ;
  - événements cardiaques majeurs (infarctus du myocarde non fatal ou décès d'origine cardiaque) ;
  - AVC (fatal ou non fatal);
  - revascularisation coronaire ou non coronaire ;
  - mortalité, globale et due à des catégories particulières de causes de décès : maladie coronaire, autres affections cardiaques, AVC, autres affections vasculaires, néoplasies, affections rénales, autres causes ;
  - hospitalisation en raison d'un angor (symptômes évoquant des douleurs thoraciques d'origine cardiaque sans identification d'une autre cause) ;
  - Insuffisance rénale au stade terminal (nécessité d'une dialyse à long terme ou d'une transplantation) [chez les patients en pré-dialyse des groupes 1 et 2 uniquement] ; et
  - Insuffisance rénale au stade terminal ou décès de toute cause [chez les patients en pré-dialyse des groupes 1 et 2 uniquement]
- (ii) Événements vasculaires majeurs dans les différentes circonstances suivantes :
  - (a) patients présentant ou non des signes d'une maladie associée à une augmentation du risque de maladie coronaire, dont :
    - artériopathie périphérique ;
    - affection vasculaire cérébrale ;
    - diabète, ou
    - au moins une des ces 3 maladies associées ;
  - (b) diverses autres catégories de patients déterminées à la randomisation :
    - hommes et femmes
    - tranches d'âge : 40-59, 50-59, 60-69,  $\geq 70$  ans;
    - en pré-dialyse et dialysés ;
    - fumeurs et non fumeurs ;
    - créatininémie :  $\leq 200$ , 201-400,  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  [patients en pré-dialyse uniquement] ;
    - tertiles de la concentration sanguine en cystatine C [patients en pré-dialyse uniquement] ;
    - tertiles de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault<sup>42</sup> [patients en pré-dialyse uniquement] ;
    - tertiles du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>43</sup> [patients en pré-dialyse uniquement];
    - hémodialyse et dialyse péritonéale [patients dialysés uniquement] ;
    - pression artérielle diastolique :  $< 80$ , 80-89, 90-99,  $\geq 100$  mm Hg ;
    - pression artérielle systolique :  $< 140$ , 140-159, 160-179,  $\geq 180$  mm Hg ;
    - tertiles du cholestérol total ;

- tertiles du LDL cholestérol ;
  - tertiles du HDL cholestérol
  - tertiles du non-HDL cholestérol
  - tertiles des triglycérides ;
  - tertiles de l'apolipoprotéine B ;
  - tertiles de l'apolipoprotéine A<sub>1</sub> ;
  - tertiles de l'indice de masse corporelle ;
  - tertiles du tour de taille ;
  - tertiles de l'hémoglobine ;
  - tertiles de la créatininémie (marqueur indirect de l'état nutritionnel) [chez les patients dialysés uniquement] ;
  - tertiles de l'albuminémie ;
  - tertiles du produit calcium-phosphate (calcium x phosphate) ;
  - tertiles de la protéinurie (mesurée par le rapport albumine/créatinine) ;
- (c) présence ou absence à la randomisation de traitements particuliers non à l'étude :
- aspirine;
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ;
  - Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II ou sartans);
  - diurétiques ;
  - antagonistes calciques ;
  - bêta-bloquants ;
  - érythropoïétine ;
  - sevelamer.

### **2.3.4 Évaluations tertiaires à la fin de l'étude**

Des analyses exploratrices additionnelles seront effectuées chez 9000 patients ayant reçu l'ézétimibe/simvastatine ou un placebo après randomisation et évalueront les effets sur les paramètres suivants : hospitalisation pour insuffisance cardiaque, cancers spécifiques de sites, survenue d'un diabète chez des patients non diabétiques à l'entrée dans l'étude, révision d'un accès vasculaire pour dialyse, revascularisation coronaire, intervention de revascularisation non coronaire (sauf révision d'un accès vasculaire), AVC hémorragiques. Les effets indésirables éventuels de l'association durant la totalité de la période de traitement prévue seront également examinés, et compléteront les informations disponibles provenant de l'évaluation distincte préspecifiée des paramètres de tolérance à un an (voir paragraphe 2.3.1).

### **2.3.5 Évaluation de l'efficacité biochimique sur la totalité de la période d'étude**

L'efficacité biochimique sera évaluée à 1 an dans un sous-groupe déterminé par tirage au sort et constitué de 10% de la population totale, et à 2,5 ans (le milieu prévu de la période d'étude) chez tous les patients. Les analyses principales porteront sur les effets de l'ézétimibe/simvastatine sur :

- cholestérol total
- LDL cholestérol
- HDL cholestérol
- Non-HDL cholestérol
- triglycérides
- apolipoprotéine-B
- apolipoprotéine-A<sub>1</sub>

- protéinurie (rapport albumine/créatinine)
- créatinine
- cystatine C

## **2.4 CALCUL DE L'EFFETIF NECESSAIRE ET NOMBRE PREVU D'EVENEMENTS**

### **2.4.1 Puissance statistique**

En tenant compte d'un « effet volontaire sain » et après exclusion des patients ayant des antécédents de MC, l'extrapolation des données d'études observationnelles<sup>6,7</sup> menées dans des populations de patients en pré dialyse fréquentant des centres de soins néphrologiques donne un taux d'événements principaux (par exemple « événements cardiovasculaires majeurs ») d'environ 3% par an. Chez les patients dialysés, une extrapolation des taux d'événements observés lors d'études observationnelles basées sur des registres (ici encore après prise en compte de la sélection des patients) suggère un taux d'événements voisin de 5% par an. De ce fait, en supposant qu'environ deux tiers (~6000) des patients randomisés seront en pré dialyse et qu'environ un tiers (~3000) seront en dialyse, le taux annuel d'événements devrait être d'environ 3,7%. Compte tenu d'une certaine altération de l'observance, l'affectation à l'ézétimibe/simvastatine comparativement au placebo devrait induire une réduction du cholestérol LDL d'au moins 1 mmol/l sur l'ensemble de l'étude. De plus, si l'on suppose que 20% des événements cardiaques autres qu'une MC survenant chez les patients de l'étude SHARP ne seront pas influencés par la diminution du cholestérol, l'affectation à l'ézétimibe/simvastatine devrait induire une réduction de 20% des événements vasculaires majeurs pendant l'étude. Il est donc prévu de poursuivre l'étude SHARP jusqu'au moment où tous les patients auront été suivis pendant au moins 4 ans et où au moins 1100 événements vasculaires majeurs seront survenus afin de disposer d'une puissance voisine de 90% pour la détection d'une réduction proportionnelle de 20% des événements vasculaires majeurs à  $p < 0,01$  (test bilatéral). Sur la base du calcul en insu du taux des événements vasculaires majeurs pendant le suivi et de la détermination en ouvert des différences des bilans lipidiques entre les groupes de traitement, le Comité scientifique pourra modifier la durée de l'inclusion ou du suivi. De plus, ce Comité pourra décider de mettre prématurément fin à l'étude, en fonction des recommandations du Comité indépendant de surveillance des données (voir paragraphe 2.5).

L'étude SHARP disposera également d'une excellente puissance pour déterminer si la diminution du cholestérol LDL ralentit la progression de la maladie rénale vers la phase terminale (nécessité d'une dialyse à long terme ou d'une transplantation) chez les patients atteints d'une MRC avant la nécessité d'une dialyse. Sur la base de l'étude pilote UK-HARP-I<sup>24</sup> et de l'étude RENAAL<sup>44</sup>, l'incidence cumulée des maladies rénales au stade terminal dans le groupe placebo de SHARP devrait être d'environ 20% à la fin de la période de suivi prévue. SHARP possèdera donc une puissance de plus de 95% pour la détection d'une réduction proportionnelle de 20% du risque d'une insuffisance rénale au stade terminal à  $2p$  (two-side)  $< 0,01$ .

## **2.5 SURVEILLANCE DES DONNEES ET DE LA TOLERANCE**

### **2.5.1 Analyses intermédiaires : rôle du Comité de surveillance des données**

Au cours de la période d'étude, les résultats d'analyses intermédiaires des événements indésirables graves, particulièrement de ceux considérés comme imputables au traitement à l'étude, seront remis régulièrement (tous les 3 mois au

cours de la première année de l'étude et tous les 6 mois par la suite) de façon strictement confidentielle au Président du Comité indépendant de surveillance des données. Sur la base de ces analyses et des résultats de tout autre essai pertinent, le Comité de surveillance des données notifiera le Comité scientifique si, de son point de vue, les comparaisons randomisées de l'étude SHARP ont fourni **à la fois** 1) « une preuve au-delà de tout doute raisonnable » que, chez tous les patients ou certains types spécifiques de ceux-ci, l'administration prolongée de l'ézétimibe/simvastatine est manifestement indiquée ou contre-indiquée en termes de différence nette de temps écoulé jusqu'au décès **et** 2) des données dont l'on peut raisonnablement prévoir qu'elles influenceront matériellement la prise en charge thérapeutique des patients par de nombreux cliniciens connaissant déjà les principaux résultats de tout autre essai clinique. Le Comité scientifique pourra alors décider s'il est nécessaire de modifier l'étude ou de rechercher des données supplémentaires. En dehors de ce cas précis, le Comité scientifique, les collaborateurs, les participants à l'étude, les représentants de Merck et Schering-Plough et tout le personnel chargé de l'étude (à l'exception des personnes qui communiqueront les résultats des analyses confidentielles au Comité de surveillance des données) ne connaîtront pas les résultats de l'étude.

## 2.5.2 Surveillance des événements indésirables

### (i) Événements indésirables graves (EIG)

Des informations sur la survenue des critères de l'étude et de tous les autres événements indésirables graves (EIG) seront recherchées lors de toutes les visites prévues. Un événement indésirable grave est un événement indésirable qui :

- résulte en un décès
- menace le pronostic vital
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation
- résulte en une incapacité ou une invalidité persistante ou significative
- résulte en une anomalie congénitale ou néonatale
- est un événement médical important selon le jugement de l'investigateur responsable (tout événement non fatal ou ne menaçant pas immédiatement le pronostic vital, mais pouvant être fortement préjudiciable au participant ou nécessiter une intervention afin de prévenir l'une des conséquences mentionnées ci-dessus). Des exemples particulièrement pertinents dans le contexte de la présente étude sont :
  - cancers
  - myopathie (CK >10 x LSN et ≤ 40 x LSN associée à des myalgies ou à une faiblesse musculaire inexplicables.
  - rhabdomyolyse (créatine kinase [CK] >40 x LSN)
  - cholécystectomie ou complications à type de lithiase biliaire
  - hépatite

**(ii) Evènements indésirables graves (EIG) considérés comme probablement imputables au traitement à l'étude** Tout événement indésirable à la fois grave et paraissant raisonnablement imputable à l'un des traitements à l'étude selon le jugement de la personne le reportant \*\* (ex : effets indésirables graves (EFIG) doit être déclaré **immédiatement (24 - 48 heures)** à un clinicien d'un centre régional de coordination (CRC) ou du centre international de coordination (CIC). Le clinicien du CRC/CIC enregistrera les informations standards comprenant le numéro du patient dans l'étude, l'identité de la personne qui reporte l'évènement, une description de l'évènement et les raisons de la possible imputabilité au traitement à l'étude. Toute

notification de ce type sera examinée d'urgence par le Coordinateur clinique (ou son délégué) qui cherchera toute information nécessaire supplémentaire et reverra la gravité et le lien de l'évènement indésirable, de préférence après discussion avec la personne le reportant\*\*\*. Le Coordinateur clinique (ou son délégué) évaluera la prévisibilité potentielle pour chaque effet indésirable grave en utilisant la base de données de Merck Schering-Plough (MSP) sur ezetimibe/simvastatine et la base de donnée de Merck sur la simvastatine.

Pour les rapports d'effets indésirables graves (EfIG) confirmés, le coordinateur clinique lèvera l'insu sur le traitement. Tout rapport valide d'effets indésirables graves (EfIG) sera reporté à toutes les personnes concernées comme décrit dans la section 3.6.1.

Les événements indésirables graves non considérés comme imputables au traitement à l'étude seront enregistrés lors de chaque visite de suivi de l'étude comme indiquée au paragraphe 2.5.2(i) et seront communiqués à Merck (pour MSP) à des fins réglementaires sous forme de liste mensuelle sans mention de la nature du traitement.

## **(ii) Événements indésirables non graves**

Lors de chaque visite de suivi ou de rappel précoce, les patients seront interrogés spécifiquement afin de savoir s'ils ont ressenti des myalgies ou une faiblesse musculaire inexplicables. Les autres événements indésirables non considérés comme graves (selon les définitions ci-dessus) ne seront pas enregistrés.

## **2.6 COORDINATION CENTRALE ET REGIONALE DES CENTRES CLINIQUES LOCAUX (CENTRES DE SOINS HOSPITALIERS)**

### **2.6.1 Schéma d'organisation de l'étude**

L'étude SHARP sera coordonnée par un Centre international de coordination (CIC) situé à l'unité du service des essais cliniques de l'Université d'Oxford et travaillant avec environ 6 Centres régionaux de coordination (CRC). Chaque CRC sera responsable de l'assistance administrative des Centres cliniques locaux (CCL) de sa propre région. Dans les pays ne disposant pas d'un CRC, un Coordinateur national (qui sera membre du Comité scientifique) sera responsable des relations avec l'Autorité réglementaire adéquate et de l'aide au CRC pour la gestion de l'essai dans son pays. Dans chaque CCL, un investigateur principal (néphrologue ou autre médecin expérimenté) et une infirmière chargée de l'étude (ou, dans certaines circonstances, un attaché de recherche médicalement qualifié) seront responsables de l'identification, du recrutement et du suivi des patients de l'étude (voir annexe 3).

### **2.6.2 Formation et suivi**

L'étude SHARP sera menée conformément aux directives de Bonne Pratique Clinique de l'International Conference on Harmonisation (ICH-GCP) et aux réglementations locales, nationales et internationales applicables. Pour tout CCL, avant le début de l'étude, l'infirmière du CCL chargée de l'étude sera formée au méthodes de l'étude et

---

\*\*\* un rapport de gravité et/ou d'imputabilité ne peut pas être sous gradé sans l'accord des personnes qui ont reporté l'évènement.

le CCL sera visité par un représentant du CRC et/ou du CIC afin de vérifier que le site dispose des locaux et ressources adéquats pour la réalisation de l'étude. De plus, les Investigateurs principaux et les infirmières chargées de l'étude de chaque CCL recevront un matériel d'information détaillant les méthodes adéquates de l'étude au centre local (« Manuel des méthodes au centre clinique local »).

Pendant l'étude, des représentants du CRC adéquat et/ou du CIC organiseront au moins 2 visites de chaque centre d'étude au cours de la première année et environ une visite chacune des années suivantes. L'objectif de ces visites sera d'aider le personnel du CCL à résoudre tout problème local lié à l'étude, à assurer que l'étude est menée conformément au protocole et à examiner les enregistrements de l'étude, la qualité des données et l'exhaustivité du suivi. Chaque visite fera l'objet d'un rapport préparé par le moniteur et examiné par le personnel adéquat du CRC.

### **2.6.3 Fourniture du matériel de l'étude**

Les traitements à l'étude seront fabriqués, conditionnés, étiquetés et livrés à chaque CCL par Merck Schering-Plough Pharmaceuticals. Un inventaire des fournitures de produits à l'étude sera tenu au moyen du système informatique de l'étude SHARP basé sur Internet (voir paragraphe 2.6.4) et sera suivi par le CIC. L'investigateur principal du CCL aura la responsabilité de prendre les dispositions adéquates pour la conservation et la remise des traitements à l'étude et la documentation appropriée de la destruction de tout produit non utilisé.

### **2.6.4 Gestion des données**

Le système informatique de l'étude SHARP comportera deux parties reliées : le **système sur ordinateurs portables** et le **système sur Internet**. Le système sur ordinateurs portables se composera d'une application de base de données spécifiquement développée tournant sur des ordinateurs portables de spécifications uniformes (mais adéquatement modifiées en fonction des exigences locales) qui seront remis aux CCL par un centre de distribution. Les données saisies sur ces ordinateurs seront synchronisées à intervalles réguliers avec celles du système sur Internet situé au CIC. Le système sur portables sera utilisé par les infirmières des CCL chargées de l'étude pour des tâches particulières (par exemple saisie des caractéristiques des nouveaux patients, production de lettres d'invitation et de rendez-vous, saisie des données des visites de préinclusion, de randomisation et de suivi, accès aux données biologiques et autres). Le système sur Internet sera accessible au personnel des CRC et du CIC au moyen d'un logiciel de navigation standard et permettra l'échange de messages électroniques entre les membres du personnel de l'étude, le traçage des événements indésirables graves ainsi que la demande et le traçage des prélèvements sanguins. Toutes les données transférées seront rendues anonymes et cryptées, puis conservées en lieu sûr. Tous les accès nécessiteront l'association d'un nom d'utilisateur à un mot de passe (« signature électronique ») et seront audités, les membres du personnel chargé de l'étude ne pouvant accéder qu'aux données appropriées par rapport à leur rôle dans l'étude.

### **2.6.5 Analyses biologiques et conservation des prélèvements**

Les laboratoires des CCL seront responsables de la réalisation des mesures de la CK, des transaminases hépatiques et de la créatininémie pendant l'étude (qui doivent permettre un suivi rapproché de la tolérance) et de la détermination du bilan lipidique lors de la visite de préinclusion. Toutes les autres analyses de sang, y compris le bilan lipidique à la randomisation, seront effectuées par le laboratoire du

CIC. Des coffrets spécifiquement destinés au recueil des échantillons seront fournis au CCL et contiendront tout le matériel nécessaire au prélèvement et au traitement des échantillons de sang et d'urine pour analyse centrale.

Le sang sera prélevé sur tubes à vide et centrifugé au CCL. Le plasma sera ensuite pipeté dans les flacons à congélation fournis munis d'un code-barre, et les cellules restantes seront conservées pour extraction ultérieure de l'ADN (patients consentants uniquement). L'urine sera recueillie au moyen d'un récipient universel afin de mesurer l'albuminurie (patients en pré-dialyse uniquement) puis pipetée dans un flacon à congélation muni d'un code barre. Le plasma, l'urine et les cellules seront conservés au-dessous de -40°C (et de préférence au-dessous de -70°C) au CCL pendant une durée allant jusqu'à environ 6 mois avant un transfert par lot pour conservation au-dessous de -70°C au CRC. A intervalles adéquats, le CRC organisera le transfert des échantillons au laboratoire central.

Le laboratoire central (au CIC) effectuera les analyses de plasma et d'urine spécifiées au paragraphe 2.3.5 du protocole. Les échantillons (plasma, ADN ou urine) provenant d'un patient n'ayant pas consenti à leur conservation dans l'azote liquide seront détruits. Tous les autres échantillons seront conservés en lieu sûr sans limitation de durée dans des réservoirs d'azote liquide et seront uniquement identifiés par un code barre.

#### **2.6.6 Documents sources et archivage**

Par « documents sources » de l'étude, on entend les enregistrements effectués lors des visites cliniques (dont les résultats des analyses de sang et d'urine) et maintenus sur les systèmes informatiques SHARP (ordinateurs portables et Internet), les informations supplémentaires obtenues sur des mesures de paramètres et tout autre événement pertinent, les certificats de décès, les résultats des analyses de sang et d'urine et les enregistrements des fournitures des produits à l'étude. Ces documents seront conservés pendant au moins 15 ans après la fin de l'étude. Merck Schering-Plough et les agences réglementaires disposeront du droit, conformément aux directives ICH-GCP, de commissionner un audit confidentiel des documents de ce type conservés par le CIC, les CRC et les CCL, dans la mesure où cela ne résultera pas en une levée de l'insu concernant les résultats intermédiaires tant que l'étude est en cours.

#### **2.6.7 Financement**

Cette étude a été instituée et conçue par le Comité scientifique SHARP, et les données seront recueillies, analysées et publiées indépendamment de la source de financement. Merck Schering-Plough octroiera une subvention non conditionnelle à l'Université d'Oxford, et cette dernière agira à titre de promoteur de l'étude. Cette subvention sera utilisée pour l'administration centrale et régionale de l'étude, les réunions et les déplacements, le transport et l'analyse des prélèvements biologiques et du matériel de l'étude, le dédommagement du temps nécessaire passé par les infirmières des CLL chargées de l'étude et tous les coûts locaux associés.

#### **2.6.8 Indemnités**

Merck Schering-Plough indemnifiera à tout moment les investigateurs de l'étude et leur personnel en cas de demande de réparation de tout préjudice formulée à leur rencontre par un participant à l'étude et résultant des effets des médicaments, si ceux-ci ont été utilisés de la façon stipulée par le présent protocole. Le processus

d'indemnisation sera détaillé dans le texte des accords passés entre le CIC et les CRC et entre les CRC et les CCL correspondants, et/ou par une lettre distincte adressée au CCL par Merck Schering-Plough.

#### **2.6.9 Publications, rapports et sous-études**

Des exemplaires des projets de tout manuscrit seront fournis à tous les collaborateurs pour examen avant soumission pour publication. Les articles seront rédigés au nom de la SHARP Collaboration, les noms de chaque investigateur étant mentionnés à la fin de la publication (ou, si le journal médical le demande, dans une annexe disponible sur Internet et postée avec le rapport). Des exemplaires des projets de toute publication seront également adressés à Merck Schering-Plough pour commentaires avant soumission pour publication, mais le Comité scientifique SHARP sera responsable de toutes les publications ayant trait à l'étude.

Les propositions de sous-études de patients randomisés lors de l'étude SHARP seront bienvenues, mais devront être impérativement approuvées par le Comité scientifique avant leur mise en œuvre. Pour l'examen de ces propositions, le Comité scientifique devra recevoir toute garantie quant à la haute qualité de la sous-étude proposée et l'absence d'interférence négative quelconque entre celle-ci et l'étude principale (par exemple en réduisant le taux de recrutement des patients ou l'observance du traitement à l'étude).

# 3 RÉSUMÉ DES MÉTHODES PRATIQUES DE L'ÉTUDE (VOIR LE MANUEL DE L'ÉTUDE POUR DES INFORMATIONS DÉTAILLÉES)

## Résumé de l'étude

### POTENTIELLEMENT ÉLIGIBLE



- En pré-dialyse (mesure la plus récente de la créatinine sérique ou plasmatique  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  [ $\geq 1,7 \text{ mg/dl}$ ] chez les hommes,  $\geq 130 \mu\text{mol/l}$  [ $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ] chez les femmes) **OU** sous dialyse chronique (péritonéale ou hémodialyse)
- Age  $\geq 40$  ans
- Absence d'antécédents d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronaire et de contre-indication aux traitements à l'étude

### IDENTIFICATION ET INVITATION



- Demande de l'accord du médecin traitant pour l'accès au dossier médical
- Identification des patients potentiellement éligibles à partir des dossiers médicaux
- Envoi au patient du document d'information sur la participation et de l'invitation à se présenter à la visite clinique de préinclusion

### VISITE CLINIQUE DE PRÉINCLUSION (-6 SEMAINES)



- Demande de consentement éclairé par écrit aux sujets éligibles et volontaires
- Enregistrement de : antécédents médicaux, taille, poids, tour de taille, pression artérielle et facteurs d'éligibilité (dont médicaments concomitants)
- Prélèvement sanguin non à jeun pour mesure de la CK, des transaminases hépatiques (ALAT ou ASAT), de la créatinine et du bilan lipidique par le laboratoire local
- Remise des flacons de traitement (placebo) pour la période initiale aux patients éligibles et consentants
- Prise de rendez-vous pour la visite de randomisation environ 6 semaines plus tard
- Remise au patient du document supplémentaire d'information du participant
- Envoi au médecin traitant des informations concernant le bilan lipidique et les caractéristiques cliniques de son patient et de la notification de l'entrée de celui-ci dans la période initiale.

### VISITE DE RANDOMISATION (0 MOIS)



- Enregistrement des traitements non à l'étude, des événements indésirables graves au cours de la période initiale et de la pression artérielle
- Vérification finale de l'observance et de l'éligibilité
- Demande de consentement supplémentaire pour la conservation à long terme d'échantillons (sang, ADN, urine)
- Prélèvement non à jeun pour la mesure de la CK, ALAT / ASAT et de la créatinine
- Prélèvement sanguin non à jeun pour détermination du bilan lipidique par le laboratoire central (et conservation par congélation si le patient y a consenti)
- Prélèvement urinaire (patients en pré-dialyse uniquement) pour mesure du rapport albumine/créatinine par le laboratoire central (et conservation par congélation si le patient y a consenti)
- Randomisation au moyen d'un logiciel installé sur l'ordinateur portable de l'infirmière du CCL chargée de l'étude
- Remise au patient des flacons du traitement attribué par randomisation :
  - Groupe 1 : placebo, OU
  - Groupe 2: ézétimibe 10 mg + simvastatine 20 mg/jour, OU
  - Groupe 3: simvastatine 20 mg/jour (une seule année de traitement par la simvastatine, puis nouvelle randomisation des patients du groupe 3 pour affectation au placebo [groupe 3a] ou à l'ézétimibe/simvastatine [groupe 3b])
- Prise de rendez-vous pour une visite de suivi deux mois plus tard
- Envoi de la notification de randomisation du patient à son néphrologue et à son médecin assurant ses soins primaires

### VISITES DE SUIVI À 2 ET 6 MOIS PUIS TOUS LES 6 MOIS



- Enregistrement des traitements non à l'étude, de l'observance, des événements indésirables graves et de la pression artérielle
- Prélèvement sanguin non à jeun pour mesure de la CK, de l'ALAT/ ASAT et de la créatinine par le laboratoire local
- Prélèvement sanguin non à jeun pour mesure du bilan lipidique par le laboratoire central sur un échantillon aléatoire se composant d'environ 10% de la population totale des patients au bout d'un suivi médian de 1 et 4 ans et chez tous les patients à 2,5 ans (et conservation par congélation si le patient y a consenti)
- Prélèvement d'urine chez les patients en pré-dialyse au bout d'un suivi médian de 2,5 ans pour mesure centrale du rapport albumine/créatinine (et conservation par congélation si le patient y a consenti)
- Remise du ou des flacons de traitement au patient et prise de rendez-vous pour la visite suivante

### SUIVI DE L'EFFICACITÉ ET DE LA TOLÉRANCE



- Suivi central des résultats des analyses sanguines et des événements indésirables graves par le CIC et les CRC au moyen du système de suivi par Internet (avec organisation de visites de rappel précoce pour la surveillance de tout problème particulier)
- Recherche par l'infirmière du CCL chargée de l'étude d'informations complémentaires concernant des paramètres pertinents mentionnés dans les dossiers hospitaliers.
- Confirmation et examen des événements pertinents par le Groupement central de classification des événements

## 3.1 ÉLIGIBILITE POUR L'ETUDE SHARP

Tout patient est éligible pour la randomisation dans l'étude SHARP si : a) son néphrologue ne considère pas qu'un inhibiteur de l'HGM-CoA réductase (statine) ou l'ézétimibe est clairement indiqué ou contre-indiqué et si b) tous les critères d'inclusion sont satisfaits et aucun des critères de non inclusion ne l'est.

### 3.1.1 Critères d'inclusion

- Antécédents de MRC
  - patient en pré-dialyse (créatinine plasmatique ou sérique  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  [ $\geq 1,7 \text{ mg/dl}$ ] chez les hommes ou  $\geq 130 \mu\text{mol/l}$  [ $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ] chez les femmes, selon les mesures effectuées lors de la visite clinique de routine la plus récente et de la visite de pré-inclusion de l'étude SHARP) ;
  - patient dialysé (hémodialyse ou dialyse péritonéale).
- Homme ou femme âgé de  $\geq 40$  ans.

### 3.1.2 Critères de non inclusion

- Antécédents certains d'infarctus du myocarde ou d'intervention de revascularisation coronaire ;
- Greffon rénal fonctionnel ou transplantation prévue d'un greffon d'un donneur vivant apparenté au patient ;
- Moins de deux mois depuis un épisode inaugural sous la forme d'un syndrome urémique aigu nécessitant une intervention d'urgence (mais le patient peut être inclus plus tard, le cas échéant) ;
- Antécédents certains d'hépatopathie chronique ou d'anomalies fonctionnelles hépatiques (ALAT  $> 1,5 \times \text{LSN}$  ou, si ALAT non mesurable au CCL, ASAT  $> 1,5 \times \text{LSN}$ ). (Note : les patients ayant des antécédents d'hépatite sont éligibles dans la mesure où ces limites ne sont pas dépassées) ;
- Signes de myopathie inflammatoire active (par exemple dermatomyosite, polymyosite), ou CK  $> 3 \times \text{LSN}$  ;
- Antécédents certains de réaction indésirable à une statine ou à l'ézétimibe ;
- Traitement concomitant par un médicament non autorisé (Note : les patients recevant temporairement ces médicaments peuvent être réexaminés pour inclusion après l'arrêt de ceux-ci, le cas échéant).
  - inhibiteur de l'HMG-CoA (statine)
  - dérivé de l'acide fibrique (fibrate)
  - acide nicotinique
  - antibiotique macrolide (érythromycine, clarithromycine)
  - antifongiques imidazolés ou triazolés par voie générale (par exemple itraconazole, kétoconazole)
  - antiprotéase (par exemple antirétroviraux pour infection à VIH)
  - néfazodone
  - ciclosporine
  - ezetimibe
- Femme apte à procréer (femme non ménopausée n'utilisant pas une méthode de contraception fiable)
- Patient dont le faible respect des visites cliniques ou des prescriptions médicales est connu
- Antécédents médicaux pouvant limiter l'aptitude du sujet à prendre les traitements à l'étude pendant toute la durée de l'essai (par exemple affection respiratoire sévère, antécédents d'un cancer autre que cutané et non mélanomateux, ou antécédents récents d'abus d'alcool ou d'autres substances)

L'association entre la cholestérolémie LDL et le risque d'affection cardiovasculaire dans la MRC n'est pas nettement positive (et pourrait être même négative)<sup>18,19</sup>, et le risque absolu d'événement vasculaire chez les patients atteints d'une MRC ne peut donc être prévu de façon fiable par la présence d'une cholestérolémie élevée. De ce fait, le protocole de l'étude SHARP ne spécifie pas de seuil prédéfini quelconque concernant les lipides sanguins afin de déterminer l'éligibilité, mais demande au(x) médecin(s) de chaque patient de décider si celui-ci est potentiellement éligible. Avant de prendre cette décision, ces médecins pourront dûment prendre en compte le bilan lipidique déterminé lors de la visite de préinclusion afin qu'aucun patient chez lequel ils souhaitent débiter un traitement par statine ne puisse entrer dans l'étude SHARP. Tous les médecins participants recevront des informations actualisées sur tout résultat pertinent de l'essai pouvant apparaître. Le Comité scientifique examinera également ces informations, et pourra envisager la nécessité de seuils concernant les lipides si des informations pertinentes deviennent disponibles au cours de l'étude SHARP.

## **3.2 VISITE DE PREINCLUSION (-6 SEMAINES)**

### **3.2.1 Évaluation des antécédents médicaux pertinents et de l'éligibilité**

Les patients potentiellement éligibles recevront une lettre d'invitation à se présenter à une visite de préinclusion ainsi qu'un document d'information du participant. Lors de la visite de préinclusion, tous les antécédents médicaux et facteurs pertinents pour l'éligibilité seront directement enregistrés au moyen du formulaire de présélection du système d'ordinateurs portables de l'étude SHARP. L'infirmière du CCL chargée de l'étude vérifiera les critères d'inclusion et de non inclusion. Toute anomalie potentielle identifiée lors de la visite de préinclusion et pouvant nécessiter des explorations complémentaires ou un traitement pourra être portée à l'attention du ou des médecins traitants du patient par le personnel de l'étude.

### **3.2.2 Invitation à participer à l'étude randomisée et consentement du patient**

Le personnel chargé de l'étude expliquera celle-ci aux patients paraissant éligibles en utilisant le document d'information du participant à titre de base de discussion. Chaque patient aura l'opportunité de lancer une discussion et disposera du délai de réflexion nécessaire à son éventuelle décision de participer à l'étude, éventuellement après s'en être entretenu tout d'abord avec sa famille, le médecin assurant ses soins primaires ou un néphrologue local particulier. (Les patients éligibles qui choisiront de procéder ainsi seront conviés à se présenter à une « visite de consentement en attente » environ un mois plus tard). Les patients seront incités à ne pas participer à l'étude s'il paraît probable qu'ils ne voudront ni ne pourront continuer à se présenter aux visites de suivi pendant au moins 4 ans.

### **3.2.3 Prélèvement sanguin et remise du traitement pour la période initiale avant randomisation**

Les patients éligibles qui accepteront de participer seront conviés à donner leur consentement éclairé par écrit à entrer dans l'étude. Ce consentement concernera notamment les analyses initiales de sang et d'urine par le laboratoire local de l'hôpital et le laboratoire central du CIC, mais non la conservation à long terme d'échantillons de sang ou d'urine en vue de recherches médicales futures (voir plus bas). L'infirmière du CCL chargée de l'étude enregistrera la taille, le poids, le tour de taille et la pression artérielle. Un prélèvement sanguin non à jeun sera effectué lors de la visite de préinclusion (ou, pour les patients qui diffèrent leur décision, lors

de la visite suivante de consentement en attente) afin que le laboratoire local mesure la CK, les transaminases hépatiques, la créatinine et le bilan lipidique chez tous les patients qui acceptent de participer à l'essai. L'infirmière du CCL chargée de l'étude remettra ou organisera la dispensation au patient des flacons de traitement pour la période initiale, qui contiendront la quantité de comprimés placebo suffisante pour 8 semaines (un comprimé de chaque flacon à prendre le soir) et fixera un rendez-vous environ 6 semaines plus tard. Ce type de période avant randomisation peut faciliter l'identification (et la non randomisation) des patients qui ne respecteront probablement pas le traitement et le suivi à long terme de l'étude. La période initiale permet également d'examiner les résultats biologiques et informations cliniques pertinents du patient avant de décider s'il peut être randomisé. Les patients ne seront éligibles pour la randomisation que s'ils présentent à la visite de préinclusion une concentration plasmatique ou sérique en créatinine  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  (ou  $\geq 1,7 \text{ mg/dl}$ ) chez les hommes ou  $\geq 130 \mu\text{mol/l}$  ( $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ) chez les femmes. Les résultats des analyses sanguines et les informations cliniques seront également adressés au(x) médecin(s) traitant(s) du patient, ce qui leur permettra de disposer du temps nécessaire afin de décider si les données biologiques ou certaines autres caractéristiques cliniques s'opposent à l'entrée du patient dans la phase randomisée de l'étude.

Les patients entrant dans la période initiale recevront le document supplémentaire d'information du participant, qui explique les motifs de la conservation à long terme d'échantillons de sang, d'urine et d'ADN (à l'Université d'Oxford) à des fins de recherches médicales futures. Les patients seront invités à lire ce document avant la visite suivante (randomisation).

### **3.3 VISITE DE RANDOMISATION (0 MOIS)**

#### **3.3.1 Vérification finale de l'éligibilité et de l'observance avant randomisation**

Les patients se présentant à la visite de randomisation prévue seront interrogés à la recherche d'antécédents d'infarctus du myocarde, de revascularisation artérielle (coronaire ou non coronaire, mais en excluant les révisions d'un accès vasculaire), d'AVC et de tout trouble significatif au cours de la période initiale. Les détails seront directement enregistrés au moyen du formulaire de randomisation du système sur ordinateurs portables SHARP et l'observance du traitement en période initiale sera vérifiée (au moins 90% du traitement à l'étude prévu devront avoir été pris). Les patients ayant bien observé le traitement et n'ayant pas présenté un événement vasculaire ou d'autres troubles significatifs au cours de la période initiale et qui ne reçoivent pas un médicament non autorisé seront invités à indiquer s'ils ont toujours la volonté de prendre le traitement à l'étude pendant au moins 4 ans. Si la réponse est positive, un prélèvement de sang, et d'urine pour les patients en pré-dialyse, sera effectué non à jeun puis traité (voir paragraphe 2.6.5). On demandera au patient s'il consent à la conservation à long terme de plasma, d'ADN ou d'urine, et d'indiquer sur un formulaire supplémentaire de consentement du participant lesquels de ces échantillons peuvent être conservés, le cas échéant.

#### **3.3.2 Attribution aléatoire du traitement à l'étude**

Les sujets éligibles et consentants seront alors aléatoirement affectés à l'un des traitements à l'étude par l'infirmière du CCL chargée de l'étude au moyen d'un logiciel de randomisation installé sur les ordinateurs portables SHARP. La méthode d'attribution du traitement utilisera une randomisation minimisée afin d'assurer l'équilibre des groupes de traitement par rapport à des variables importantes au

plan pronostique<sup>45</sup>. Deux flacons numérotés contenant la quantité de comprimés suffisante pour 6 mois de traitement seront alors affectés au patient. Les comprimés de ces flacons correspondront à l'un des traitements suivants (voir paragraphe 2.2.2) :

- Groupe 1 : placebo (comprimés placebo de l'association et comprimés placebo de simvastatine) ;
- Groupe 2 : ézétimibe 10 mg + simvastatine 20 mg par jour (comprimés ézétimibe/simvastatine et comprimés placebo de simvastatine) ; ou
- Groupe 3 : simvastatine 20 mg par jour (comprimés placebo de l'association et comprimés de simvastatine)

Les flacons de traitement numérotés seront alors remis au patient par l'infirmière du CCL chargée de l'étude ou par la pharmacie du centre, et les patients seront invités à prendre un comprimé de chaque flacon le soir. Un rendez-vous pour la première visite après randomisation sera alors pris avec le patient par un membre du personnel de l'étude, sur la base des indications données par le système sur ordinateurs portables. Le ou les médecins du patient seront alors notifiés de la randomisation du patient dans l'étude SHARP.

### **3.4 SUIVI APRES RANDOMISATION (A 2 MOIS ET 6 MOIS PUIS TOUS LES 6 MOIS)**

#### **3.4.1 Enregistrement des événements indésirables et de l'observance**

A la suite de la randomisation, les patients devront se présenter à des visites de suivi à 2 et 6 mois puis tous les 6 mois par la suite, chaque patient devant être suivi pendant au moins 4 ans. Lors de chaque visite, des informations détaillées sur toutes les hospitalisations, les autres événements indésirables graves et les cas inexplicables de myalgies et de faiblesse musculaire (voir paragraphe 2.5.2) seront directement enregistrées au moyen d'un formulaire de suivi sur le système d'ordinateurs portables SHARP. Les traitements non à l'étude et la pression artérielle seront enregistrés et l'observance du traitement sera vérifiée. Les motifs d'un éventuel arrêt du traitement à l'étude seront également enregistrés.

#### **3.4.2 Prélèvement de sang et d'urine et remise du traitement à l'étude**

Lors de chaque visite de suivi, un prélèvement de sang sera effectué non à jeun pour la mesure de la CK, des transaminases hépatiques et de la créatinine par le laboratoire local. Sur invitation du système sur ordinateurs portables, l'infirmière du CCL chargée de l'étude organisera le recueil de prélèvements supplémentaires non à jeun dans un échantillon aléatoire de 10% des patients au bout d'un suivi médian de 1 et 4 ans et chez tous les patients au bout d'un suivi médian de 2,5 ans, puis l'envoi de ces prélèvements au laboratoire central pour analyse (voir paragraphe 2.6.5). Un prélèvement d'urine sera effectué chez les patients non dialysés au bout d'un suivi médian de 2,5 ans pour analyse par le laboratoire central. Lors de chaque visite semestrielle, chaque patient devra rapporter tout traitement non utilisé et, si la poursuite du traitement est appropriée, recevra pour une durée de 6 mois une nouvelle quantité du traitement à l'étude affecté. Un rendez-vous sera alors pris pour la prochaine visite prévue de l'étude.

### **3.4.3 Suivi des patients randomisés ne se présentant pas aux centres d'étude**

Tous les patients inclus, qu'ils continuent ou non à prendre le traitement à l'étude, seront incités à se présenter à des visites de suivi de routine. Si toutefois un patient ne veut ou ne peut le faire, l'infirmière du CCL chargée de l'étude lui téléphonera au moment de chacune des visites de suivi prévues et remplira le formulaire de suivi nécessaire au moyen du système sur ordinateurs portables. Si cela n'est pas possible, le personnel du CRC ou du CCL tentera de déterminer l'évolution du patient par correspondance directe avec ses médecins. On demandera aux patients qui cesseront de se présenter aux visites d'arrêter le traitement à l'étude, car le suivi des critères biologiques de tolérance ne sera plus possible.

## **3.5 VISITES DE RAPPEL PRECOCE ET MODIFICATION DU TRAITEMENT A L'ETUDE**

### **3.5.1 Suivi des anomalies biochimiques significatives et d'autres problèmes**

Une visite de rappel précoce peut être fixée pour tout participant devant être examiné en dehors des visites prévues. Les circonstances imposant une telle mesure sont par exemple l'évaluation de valeurs anormales de critères biologiques de tolérance lors de visites de suivi de routine ou l'exploration de symptômes considérés par le participant comme imputables au traitement à l'étude. Comme lors des visites de routine, les résultats des examens sanguins effectués lors des visites de rappel précoce seront enregistrés par le personnel du CCL au moyen du système sur ordinateurs portables, et seront suivis par le personnel clinique du CIC et des CRC (voir paragraphe 3.8).

### **3.5.2 Modification du traitement à l'étude**

Le traitement à l'étude peut être définitivement ou temporairement interrompu chez un patient donné en cas de survenue d'une élévation significative des transaminases hépatiques ou de la créatine kinase (voir paragraphe 3.8). De plus, les événements suivants sont considérés comme des motifs suffisants d'arrêt définitif du traitement à l'étude :

- événement indésirable grave (EIG) considéré comme probablement imputable au traitement à l'étude (voir paragraphe 3.6.1).
- situations ou méthodes nécessitant l'administration d'agents pouvant être contre-indiqués chez les patients recevant la simvastatine ou l'ézétimibe (par exemple fibrates ou acide nicotinique à forte dose). Note : dans l'attente des résultats définitifs d'une étude pharmacocinétique, l'ézétimibe est considéré comme contre-indiqué chez les patients traités par la ciclosporine. En conséquence, les patients qui débiteront un traitement par la ciclosporine après la randomisation devront interrompre le traitement à l'étude.
- indication manifeste d'une statine ou de l'ézétimibe selon le jugement des médecins du patient (Note : les patients débutant un traitement hypocholestérolémiant par d'autres médicaments [résine par exemple] ou par des mesures diététiques peuvent continuer à prendre le traitement à l'étude, sauf si les agents de ce type sont considérés comme nettement contre-indiqués par leurs médecins traitants).
- grossesse ou toute autre situation où la poursuite du traitement à l'étude n'est pas considérée comme étant dans le meilleur intérêt du patient par ses médecins traitants pour par l'équipe clinique SHARP ; ou
- à la demande du patient ou de ses médecins traitants.

### **3.5.3 Suivi supplémentaire des patients recevant des anticoagulants oraux**

Le contrôle anticoagulant peut être perturbé par le début ou l'arrêt du traitement à l'étude (qui peut inclure la simvastatine). A la visite de randomisation et lors de chacune des visites suivantes, il sera demandé au patient d'indiquer les médicaments non à l'étude qu'il prend. Si l'un de ceux-ci est un anticoagulant, le système sur ordinateur portable demandera automatiquement à l'infirmière de vérifier si un suivi supplémentaire du contrôle anticoagulant (INR) doit être organisé pour le patient, et, dans l'affirmative, d'en informer celui-ci.

## **3.6 NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES**

### **3.6.1 Notification immédiate de tout événement indésirable grave considéré comme imputable au traitement à l'étude**

Tous les EIG considérés comme probablement imputables au traitement à l'étude (ex : effets indésirables graves (EfiG)) devront être immédiatement reportés à un clinicien du CIC ou d'un CRC et devront être rapidement évalués par le coordinateur clinique (ou son délégué) comme décrit à la section 2.5.2 (ii). Le coordinateur clinique devra fournir un rapport sans mention de la nature du traitement pour tous les effets indésirables graves (EfiG) (à la fois celles attendues et inattendues sans tenir compte du traitement attribué) au Président du Comité de surveillance des données. Pour ces effets indésirables graves qui sont à la fois inattendus et sous traitement actif, le CIC devra fournir un rapport sans mention de la nature du traitement à toutes les entités concernées: Comité d'éthique: CPP, investigateurs et via Merck Schering Plough Pharmaceuticals (MSP) aux autorités réglementaires du pays: AFFSAPS afin de se conformer aux exigences concernant le rapport Des effets indésirables graves attendus ou inattendus (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs))\*\*\*\*. Les événements associés à la prise de placebo ne satisfont pas à la définition d'un effet indésirable grave et de ce fait ne nécessitent pas de rapport.

### **3.6.2 Notification des autres événements indésirables graves**

Tous les rapports d'EIG seront saisis sur le système informatique SHARP (sur ordinateur portable ou Internet) et ceux qui correspondent à des critères potentiels de l'étude seront examinés, vérifiés et codés (voir paragraphe 3.7). Les EIG non considérés comme imputables au traitement à l'étude seront traités d'une façon permettant au CIC de fournir à MSP des informations mensuelles sur ces événements à des fins réglementaires.

### **3.6.3 Levée de l'insu**

Il existe 2 situations principales au cours desquelles la levée d'insu pour connaître le traitement pris par un patient peut avoir lieu :

Quand il s'agit d'un EfiG comme exposé dans les sections 2.5.2 (ii) et 3.6.1 ci-dessus

Dans une situation où la connaissance du traitement alloué à un patient peut influencer sa prise en charge (ex : overdose)

Un service de levée d'insu est accessible via un numéro de téléphone 24h/24h joignant le service des essais cliniques d'Oxford (CTSU). Les requêtes justifiées de levée d'insu seront revues en urgence et autorisées par le clinicien du CIC par téléphone.

## **3.7 CONFIRMATION ET VERIFICATION DES CRITERES DE L'ETUDE**

### **3.7.1 Confirmation de tous les décès et des événements indésirables non fatals pertinents**

L'infirmière du CCL chargée de l'étude consultera les dossiers hospitaliers et d'autres sources adéquates afin de rechercher des informations supplémentaires sur les événements indésirables graves qui seront d'un intérêt particulier, notamment : infarctus du myocarde, angor, insuffisance cardiaque, AVC, accident ischémique transitoire, intervention de revascularisation (sauf intervention sur l'accès vasculaire pour dialyse), angiographie, amputation, instauration d'une dialyse, transplantation rénale, cancer, rhabdomyolyse, hépatite ou affection de la vésicule biliaire.

---

\*\*\*\*Comme il est stipulé dans la Directive européenne relative à la recherche biomédicale (Article 18 of Directive 2001/20/EC) et dans le FDA Code of Federal Regulations (Title 21 §312)

L'investigateur principal du CCL sera responsable de l'examen et de la confirmation de ces événements au moyen du système Internet SHARP, conformément aux procédures opératoires standard SHARP.

L'investigateur principal du CCL sera responsable de l'examen et de la confirmation de ces événements au moyen du système Internet SHARP, conformément aux procédures opératoires standard SHARP. Des événements indésirables particuliers feront également l'objet d'un examen supplémentaire par le groupe central d'attribution des causes dans les cas adéquats (voir paragraphe 3.7.2). Le CRC recherchera également, à partir des registres nationaux et d'autres sources pertinentes, les causes certifiées de décès de tous les patients randomisés dans l'étude. Pour chaque décès déclaré, l'infirmière du CCL chargée de l'étude consultera les dossiers hospitaliers et d'autres sources adéquates afin de rechercher des informations supplémentaires. Les investigateurs principaux des CCL seront responsables de l'examen et de la confirmation de tous les décès au moyen du système Internet SHARP, conformément aux procédures opératoires standard SHARP.

### **3.7.2 Vérification centrales des critères de l'étude**

Un groupe central d'attribution de causes examinera, sans connaissance du groupe de traitement, les causes spécifiées de tous les décès et de tous les événements indésirables graves confirmés en tant que : infarctus du myocarde, angor, AVC, intervention de revascularisation (sauf intervention sur l'accès vasculaire pour dialyse), amputation, instauration d'une dialyse, transplantation rénale, cancer, rhabdomyolyse, hépatite ou affection de la vésicule biliaire (cholécystectomie ou complication d'une lithiase biliaire).

## **3.8 MESURE DES CRITERES SANGUINS DE TOLERANCE**

Les concentrations en créatine kinase, transaminases hépatiques (ALAT ou, si non disponible, ASAT) et créatinine seront mesurées par le laboratoire du CCL à chaque visite de l'étude au cours de la première année de celle-ci. Au bout d'un suivi moyen d'un an, le Comité scientifique déterminera s'il est nécessaire de continuer à mesurer systématiquement ces critères sanguins de tolérance. Quelle que soit sa décision, ces paramètres continueront à être mesurés chaque fois qu'un patient fera état de myalgies inexplicables ainsi qu'à toute visite de rappel précoce et immédiatement avant une réinstauration du traitement à l'étude puis environ 3 – 4 semaines après celle-ci.

L'infirmière du CCL chargée de l'étude sera responsable de la saisie des paramètres sanguins de tolérance dans les meilleurs délais sur l'ordinateur portable à la suite de chaque visite. Pour les anomalies particulièrement préoccupantes (par exemple créatine kinase  $>10 \times$  LSN), le système donnera des indications à l'infirmière afin de faciliter une action rapide adéquate. Tous les résultats biologiques significativement anormaux seront également examinés par un membre de l'équipe clinique du CIC.

### **3.8.1 Suivi des augmentations de la créatine kinase**

Les valeurs anormales de la créatine kinase (CK) seront gérées de la façon suivante :

- (i) CK  $>10 \times$  LSN : les patients présentant une CK  $>10 \times$  LSN et des myalgies inexplicables devront interrompre immédiatement le traitement. Ceux présentant une CK  $>10 \times$  LSN mais ne ressentant pas de myalgies seront convoqués dans les 7 jours pour de nouvelles mesures des paramètres sanguins de tolérance (si possible à distance d'une activité physique inhabituelle). Si les CK restent  $>10 \times$  LSN, l'interruption sera envisagée selon la procédure définie dans l'annexe M du manuel pratique pour les utilisateurs.
- (ii) CK  $>5 \times$  LSN mais  $\leq 10 \times$  LSN : les paramètres sanguins de tolérance seront mesurés à nouveau dans les sept jours, et le traitement à l'étude sera arrêté si la CK est encore  $>5 \times$  LSN et si cette augmentation est associée à des myalgies inexplicables. Si cette augmentation des CK  $> 5 \times$  LSN est confirmée (tout en restant  $< 10 \times$  LSN et sans être associée à des myalgies), la poursuite ou non de l'étude sera discutée avec un clinicien du CIC ou du CRC selon la procédure définie dans l'annexe M du manuel pratique pour les utilisateurs.

### **3.8.2 Suivi des transaminases hépatiques**

En cas d'élévation persistante de l'ALAT (ou, si non localement mesurable, de l'ASAT)  $> 3 \times$  LSN, l'investigateur principal du CCL sera informé de l'anomalie et sera responsable de la mise en œuvre de toute exploration complémentaire ou traitement considéré adéquat, dont une recherche des causes pathologiques et pharmacologiques de dysfonction hépatique. Le traitement à l'étude sera interrompu, mais pourra être réinstauré sur décision de l'investigateur principal du CCL si les transaminases hépatiques demeurent par la suite à une valeur stable  $< 3 \times$  LSN. Les élévations persistantes de l'ALAT (ou de l'ASAT)  $>3 \times$  LSN seront mentionnées à titre de critère de tolérance (voir paragraphes 2.3.1 et 2.3.4).

## 4 RÉFÉRENCES

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 21 (Suppl 3): S112-S119
2. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-15
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92
4. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S46-S75
5. US Renal Data System. 1999 Annual Data Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, April 1999
6. Landray MJ, Thambyrajah J, McGlynn FJ, et al. Epidemiological study of cardiovascular risk factors in a cohort of patients with chronic renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 537-46
7. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1398-407
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
10. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57
11. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of cholesterol-lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals. *Lancet* 2002; 360: 7-22
12. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-26
13. Tonelli M, Moyé L, Sacks F, Curhan G for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin is effective for secondary prevention of cardiovascular events in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 252A (Abstract A1296)
14. Baigent C, Wheeler DC. Should we reduce blood cholesterol to prevent cardiovascular disease among patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1118-9
15. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; ii: 933-6
16. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44
17. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without pre-existing cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322:1700-7
18. Degoulet P, Legrain M, Réach I, et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic haemodialysis: Report of the Diaphane Collaborative Study. *Nephron* 1982; 31: 103-10
19. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82
20. Baycol Information. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/baycol/> (Accessed 1 July 2002)
21. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S142-156
22. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cowardin W, Keane WF. Lipids and the kidney. *Hypertension* 1990; 15: 443-550
23. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-analysis Study Group. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9
24. Baigent C for the UK-HARP Steering Committee. Efficacy and safety of simvastatin and of low-dose aspirin among patients with chronic renal disease: the UK-Heart and Renal

- Protection (UK-HARP) Pilot Study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (Suppl): 190A (Abstract A0986)
25. Keech A, Collins R, MacMahon S, et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: Assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J* 1994; 15: 255-269
  26. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. *Am J Cardiol* 1997; 79: 38-42
  27. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16: 5-13
  28. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl E): E11-E16
  29. Van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235, and its glucuronide, SCH 60663. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1748-54
  30. Van Heek M, France CF, Compton DS, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharm Exp Ther* 1997; 283: 157-163
  31. Davidson M, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe co-administered with simvastatin in 668 patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 206-7A
  32. Bays H, Weiss S, Gagne C, et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 245A
  33. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Pharmacokinetics of ezetimibe in subjects with normal renal function or severe chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 27
  34. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, et al. Effect of ezetimibe (SCH 58235) on the activity of drug metabolizing enzymes in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:152
  35. Van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 409-417
  36. Knopp RH, Bays H, Manion CV, et al. Effect of ezetimibe on serum concentrations of lipid-soluble vitamins. *Atherosclerosis Supplements* 2001; 2: 90
  37. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R. Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol: Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2001; 152 (Suppl): 38
  38. Kosoglou T, Meyer I, Musiol B, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 151: 135
  39. Tolman K. Defining patient risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol*; 85: 15-19E
  40. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Part 1: Introduction and design. *Br J Cancer* 1976; 34: 585-612
  41. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Part 2: Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39
  42. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
  43. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, and the MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A (Abstract A0828)
  44. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9
  45. Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; 31: 103-115

# ANNEXES

#### 4.1 ANNEXE 1: CLASSIFICATION DES MALADIES RENALES CHRONIQUES (MRC)

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Atteinte rénale avec DFG normal ou augmenté	>90
2	Diminution légère du DFG	60-89
3	Diminution modérée du DFG	30-59
4	Diminution sévère du DFG	15-29
5	Insuffisance rénale	<15 ou dialyse

##### **Abréviation**

DFG : débit de filtration glomérulaire

(Voir référence 4)

## 4.2 ANNEXE 2 : DEFINITION DES CRITERES DE JUGEMENT

1. Événement vasculaire majeur. Critère composite associant les événements suivants : infarctus du myocarde non fatal ou décès d'origine cardiaque, AVC fatal ou non, ou revascularisation, dont angioplastie ou pontage coronaire ou non, et amputation d'origine non traumatique (mais en excluant la chirurgie de l'accès vasculaire pour dialyse).
2. Infarctus du myocarde : soit (i) présence d'au moins deux des critères suivants : (a) douleur thoracique ischémique typique, œdème pulmonaire, syncope ou choc ; (b) apparition d'ondes Q pathologiques et/ou apparition ou disparition d'un sus-décalage localisé du segment ST suivi d'une inversion de l'onde T dans au moins deux des 12 dérivations électrocardiographiques standard et (c) augmentation des concentrations de marqueurs sériques compatible avec une lésion myocardique (par exemple, augmentation de la CK  $>2 \times$  LSN suivie d'une diminution, augmentation de la CK-MB, augmentation de la troponine) ou (ii) résultats d'autopsie indiquant la présence d'un infarctus du myocarde dont le moment de survenue correspond à celui de l'apparition des symptômes. Les infarctus du myocarde « silencieux » ne sont pas à inclure.
3. Décès d'origine cardiaque : décès dû à une cardiopathie hypertensive, une maladie coronaire ou une autre cardiopathie.
4. AVC : début rapide (ou incertain) d'un déficit neurologique focal ou global d'une durée supérieure à 24 heures ou aboutissant au décès. Pour tout AVC déclaré, des informations seront recherchées afin de pouvoir déterminer l'étiologie probable (hémorragique ou non). **Note** : les hématomes sous-duraux traumatiques, les accidents ischémiques transitoires et les syndromes apparentés sont à exclure.
5. Revascularisation : pontage ou angioplastie coronaire ou non coronaire (avec ou sans pose d'une endoprothèse vasculaire).
6. insuffisance rénale au stade terminal : nécessité d'une dialyse chronique ou d'une transplantation.

## 4.3 ANNEXE 3: STRUCTURE DE L'ORGANISATION ET RESPONSABILITES

### Investigateurs principaux

Les investigateurs principaux ont la responsabilité globale de :

- Plan et conduite de l'étude SHARP
- Préparation du protocole et des révisions ultérieures
- Préparation des procédures opératoires standard
- Conception, test et documentation de tous les systèmes informatiques
- Gestion du CIC
- Organisation des réunions du Comité scientifique de l'étude SHARP
- Publication des rapports d'étude

### Comité scientifique

Le Comité scientifique est responsable de :

- Approbation du protocole final
- Planification du recrutement des participants à l'étude dans chacun des pays collaborant, en liaison avec les investigateurs principaux
- Suivi de l'avancée de l'étude et, si nécessaire, approbation d'amendements au protocole et/ou aux procédures opératoires standard afin de favoriser le succès de l'étude
- Examen des nouvelles études pouvant être pertinente pour l'étude SHARP

### Comité de surveillance des données

Le Comité indépendant de surveillance des données est responsable de :

- examen en ouvert des données intermédiaires de l'étude SHARP conformément au calendrier stipulé par le protocole
- notification du Comité scientifique si, de son point de vue, les comparaisons randomisées de l'étude SHARP ont fourni **à la fois** 1) « une preuve au-delà de tout doute raisonnable » que, chez tous les patients ou certains types spécifiques de ceux-ci, l'administration prolongée de l'ézétimibe/simvastatine est manifestement indiquée ou contre-indiquée en termes de différence nette de temps écoulé jusqu'au décès **et** 2) des données dont l'on peut raisonnablement prévoir qu'elles influenceront matériellement la prise en charge thérapeutique des patients par de nombreux cliniciens connaissant déjà les principaux résultats de tout autre essai clinique.

### Centre international de coordination

Le CIC est responsable de la coordination globale de l'étude SHARP. Ses fonctions incluent :

- Planification de l'étude, organisation des réunions du Comité scientifique
- Domaines contractuels avec les CRC et administration du budget
- Recrutement des CRC et formation initiale de leur personnel
- Conception et maintenance du système informatique SHARP, dont administration du système sur Internet et saisie directe des données sur le système sur ordinateurs portables
- Fourniture des ordinateurs portables et assistance technique informatique aux CRC
- Fourniture du matériel de l'étude
- Aide à la soumission de l'étude aux Comités d'éthiques
- Audit et suivi des CRC et de l'avancée globale de l'étude

- Suivi des fournitures de produits (en liaison avec MSP, qui sera responsable de l'approvisionnement de chaque CCL en produits)
- Suivi des visites de rappel précoce organisées par les CRC et de tout résultat sanguin pertinent
- Réponses aux questions techniques, médicales et administratives des CRC
- Liaison avec le Centre de surveillance des données et MSP, et (le cas échéant) avec les autorités réglementaires et autres agences externes
- Mesures du bilan lipidique et de la fonction rénale par le laboratoire central à la randomisation et à 2,5 ans chez tous les participants et chez environ 10% d'entre eux à 1 et 4 ans
- Conservation à long terme d'échantillons de sang et d'urine par congélation

### **Centres régionaux de coordination**

Les responsabilités d'un CRC, sous la direction du Coordinateur régional, incluront :

- Domaines contractuels avec les CCL et administration du budget régional
- Recrutement et configuration d'environ 40 – 50 CCL dans sa région (qui pourra regrouper plusieurs pays)
- Aide à la soumission de l'étude aux Comités d'éthiques par les CCL
- Liaison avec les autorités réglementaires dans les cas adéquats
- Formation des infirmières des CCL chargées de l'étude
- Aide aux CCL pour l'identification des patients adéquats
- Vérification de la conformité de la configuration du système logiciel SHARP avec les exigences locales, et installation des ordinateurs portables destinés à l'étude
- Distribution des ordinateurs portables et du restant du matériel de l'étude aux CCL.
- Réponses aux questions simples des CCL concernant le système informatique SHARP
- Suivi des visites aux CCL en cours d'étude (par les attachés de recherche clinique) et réponses aux rapports réguliers ou occasionnels d'avancée régionale de l'étude préparés par le CIC.
- Suivi des résultats sanguins (CK, ALAT/ASAT, créatinine) mesurés par les laboratoires locaux et organisation des visites de rappel précoce nécessaires
- Réponses aux questions techniques, médicales et administratives des CCL
- Recueil des prélèvements de sang et d'urine pour analyse centrale, et envoi au CIC
- Réponses aux questions médicales et administratives dans la région
- Organisation de réunions de collaborateurs dans la région

### **Coordinateurs nationaux**

Les coordinateurs nationaux sont membres du Comité scientifique et ont la responsabilité de :

- faciliter l'approbation de l'étude par les autorités réglementaires adéquates de leur pays
- assister et conseiller le CRC correspondant dans des domaines nationaux

### **Centres cliniques locaux**

Les responsabilités de l'investigateur principal de chaque CCL (néphrologue ou médecin consultant) et de l'infirmière du CCL chargée de l'étude incluront les fonctions suivantes :

- Obtention de l'approbation du Comité d'éthique (avec l'assistance du CRC)

- Mise à disposition d'un local et d'un accès au système informatique hospitalier adéquats pour l'infirmière chargée de l'étude
- Liaison avec les collègues consultants
- Identification et invitation des patients
- Prise des rendez-vous adéquats
- Application des méthodes cliniques, gestion et distribution des produits à l'étude (en collaboration avec la pharmacie de l'hôpital) et maintenance de l'ordinateur portable, conformément aux protocoles de l'étude et aux procédures opératoires standard
- Répondre aux questions habituelles des patients et de leurs familles, en étroite collaboration avec le CRC
- Obtention des informations adéquates afin de confirmer les critères principal et secondaires de l'étude



## 4.4 ANNEXE 4 : INVESTIGATEURS DE L'ETUDE

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

#### (Décisions majeures concernant l'organisation et la politique de l'étude)

Coordinateur de l'étude	C Baigent*
Coordinateur clinique (et coordinateur régional pour le Royaume-Uni)	M Landray*
Président du Comité scientifique	R Collins*
Coordinateurs régionaux	H Holdaas (Pays nordiques) B Kasiske (Etats-Unis) A Levin (Canada) B Neal (Australasie) C Wanner (Europe centrale) L Jiang (Chine)
Coordinateurs nationaux	B Feldt-Rasmussen (Danemark) B Fellström (Suède) C Grönhagen-Riska (Finlande) M Haas (Autriche) LS Hooi (Malaisie) Z Massy (France) V. Ophascharoensuk (Thaïlande) R Walker (Nouvelle Zélande) D Wheeler (Royaume-Uni) ALM de Francisco (Espagne) D Grobbee (Pays Bas) V Tesar (République Tchèque) A Wiecek (Pologne)
Autres membres	L Agodoa, J Armitage, J Craig, R Grimm, V Krane, D Newman, T Pedersen, P Sleight, C Tomson, M Warren, A Cass, Z Chen, M Gaziano, X Li, J Tobert, D de Zeeuw
Membre non médical	D Simpson
Statisticien	S Parish
Informaticiens	A Baxter, A Young
Coordinateur international des infirmières	C Knott
Coordinateur des laboratoires	K Kourellias
Coordinateurs administratifs	C Bray, C Leaper
Représentants de MSP (non votants)	J Strony, T Musliner

\* Investigateurs principaux

### COMITÉ DE SURVEILLANCE DES DONNÉES

#### (Analyses intermédiaires et réponses à des préoccupations spécifiques)

Président	P Sandercock
Membres	C Hill, A Keech, P Whelton, S Yusuf
Statisticien du Comité (non votant)	R Peto

### CENTRE INTERNATIONAL DE COORDINATION

#### UNITÉ DU SERVICE DES ESSAIS CLINIQUES, OXFORD

##### (Coordination globale de l'étude SHARP)

Coordinateurs administratifs	C Bray, C Leaper
Clinical staff	M Landray, M Mafham, C Reith
Coordinateur international des infirmières	C Knott
Coordinateur des laboratoires	K Kourellias
Informaticien	A Baxter, A Young
Statisticien	J Emberson

#### Clinical Trial Service Unit

Richard Doll Building, Old Road Campus,  
Roosevelt Drive, Oxford OX37LF

Téléphone du bureau : +44 (0)1865 743882

Télécopie du bureau : +44 (0)1865 743988