

MAINRITSAN

Etude de l'efficacité du Rituximab versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées aux ANCA : Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée

Titre anglais : MAINtenance of remission using RITuximab in Systemic Anca associated
vasculitides *

* Le titre court anglais est retenu également pour la version française

Version n°6.1 du 08/08/2011

Promoteur

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) représentée par le DRCD
Département de la Recherche Clinique et du Développement
Carré Historique de l'Hôpital Saint Louis, porte 23
1, avenue Claude Vellefaux
75 010 Paris

Chef de Projet : Yannick Vacher / Assistante : Houria Mebarek
Fax : 01 44 84 17 99

Investigateur coordonnateur

Pr Loïc Guillevin

Pôle de Médecine Interne

Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares,
en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques »
Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France
Tel: 33 1 58 41 13 21 / Fax: 33 1 58 41 14 60
Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr

Responsable scientifique

Dr Christian Pagnoux

Pôle de Médecine Interne

Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares,
en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques »
Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France
Tel: 33 1 58 41 14 61 / Fax: 33 1 58 41 14 60
Email : christian.pagnoux@cch.aphp.fr

Suivi de l'étude et Monitoring

URC Paris Centre

GH Cochin - Hôpital Tarnier

89, rue d'Assas

75 006 Paris

Chef de Projet : Séverine Poignant - Tél. : 01.58.41.12.11

ARC : Emilie Vaillant - Tél. : 01.58.41.11.89

Fax : 01 58 41 11 83

Sommaire

RESUME	5
1. INTRODUCTION	10
1.1 REVUE DE LA LITTERATURE : TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA.	11
A / TRAITEMENT DE LA GRANULOMATOSE DE WEGENER	11
• CORTICOÏDES	11
• LE CYCLOPHOSPHAMIDE	12
• LES IMMUNOGLOBULINES	12
• LES ECHANGES PLASMATIQUES	13
• AUTRES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS. NOUVEAUX ET « ANCIENS »	
MEDICAMENTS.	13
• CAS PARTICULIER DES ANTI-CD20	14
B / TRAITEMENT DE LA POLYANGEITE MICROSCOPIQUE	18
1.2 BENEFICES / RISQUES	18
• BENEFICES	18
• RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	18
1.3 JUSTIFICATION	20
1.4 POPULATION	21
1.5 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	21
1.6 DECLARATIONS LEGALES ET ETHIQUES	21
2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE	21
2.1 OBJECTIF PRINCIPAL	21
2.2 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	22
2.3 OBJECTIFS SECONDAIRES	22
2.4 CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	22
3. CONCEPTION DE L'ETUDE	23
3.1 METHODOLOGIE	23
3.2 CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE	24
3.3 SUIVI DES PATIENTS : VISITES ET EXAMENS	25
3.4 CONSTITUTION, CONSERVATION ET TRANSPORT DES SEROTHEQUES, PLASMATHEQUES, CELLULOTHEQUES ET DNATHEQUES	29
3.5 PROCEDURE D'INCLUSION ET DE RANDOMISATION DES PATIENTS	30
3.6 DUREE DE PARTICIPATION	31
3.7 DONNEES RECUEILLIES	33
4. SELECTION DE LA POPULATION	34
4.1 NOMBRE DE PATIENTS	34
4.2 CRITERES D'INCLUSION	34
4.3 CRITERES DE NON-INCLUSION	36
5. FIN D'ESSAI ET ARRETS PREMATURES D'ESSAI	38
5.1 FIN D'ESSAI	38
5.2 ARRETS PREMATURES D'ESSAI	38
A) MOTIFS ET DESCRIPTION	38
B) PROCEDURES	39
C) CONSEQUENCE	41
6. TRAITEMENTS	41
TRAITEMENT D'INDUCTION	41
CRITERES DE REMISSION	41

6.1 DESCRIPTION DES TRAITEMENTS NECESSAIRES A LA REALISATION DE LA RECHERCHE :	
TRAITEMENT D'ENTRETIEN	42
6.2 TRAITEMENTS AUTORISES ET INTERDITS	44
TRAITEMENTS ADJUVANTS AUTORISES :	44
TRAITEMENTS INTERDITS	45
6.3 CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL	46
6.4 CONDITIONS DE STOCKAGE DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	46
6.5 CONDITIONS DE DISPENSATION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	46
6.6 COMPTABILITE / OBSERVANCE/ DEVENIR DES PRODUITS	48
6.7 CARTE PATIENT	49
7. EVALUATION DE L'EFFICACITE	50
8 EVALUATION DE LA SECURITE	52
8.1 DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE	52
8.2 METHODES ET CALENDRIER	54
8.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	56
8.4 CONDUITE A TENIR PENDANT ET APRES L'ETUDE	58
9. ANALYSE STATISTIQUE	59
9.1 STRATEGIE D'ANALYSE DES DONNEES ET METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES	59
9.2 NOMBRE DE PATIENTS / SUJETS NECESSAIRES	59
9.3 FAISABILITE	60
10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	61
11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	62
11.1 PROCEDURES DE MONITORING	62
11.2 TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION	63
12. CONSIDERATIONS ETHIQUES	65
12.1 DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE L'AFSSAPS	65
12.2 DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	65
12.3 MODIFICATIONS	66
12.4 DECLARATION CNIL	66
12.5 NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE	67
12.6 RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE	68
13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	68
14. FINANCEMENT ET ASSURANCE	69
14.1 ASSURANCE	69
14.2 ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE	69
15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	70
ANNEXES	71
ANNEXE I : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71
ANNEXE II - CRITERES DE CLASSIFICATION	75
ANNEXE III – BVAS 2003	77
ANNEXE IV - GRILLE DE CLASSIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES POUR UNE RECHERCHE BIOMEDICALE PORTANT SUR UN MEDICAMENT	78
ANNEXE V – FORMULAIRE D'ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE AVEC E-CRF	79

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche biomédicale
par l'investigateur COORDONNATEUR et le représentant du PROMOTEUR

Code de la Recherche biomédicale N° P 070703

Titre : « MAINRITSAN » : Etude de l'efficacité du Rituximab versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées aux ANCA : Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

Version n°6.1 du 08/08/2011, intégrant les modifications de l'amendement n°08

L'investigateur coordonnateur :
Pr Loïc GUILLEVIN

Pôle de Médecine Interne
Centre de référence « Maladies systémiques et
autoimmunes rares,
en particulier Vascularites nécrosantes et
Sclérodermies systémiques »
Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux
de Paris
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France

L'investigateur coordonnateur autorise la diffusion de son identité et de ses coordonnées dans le répertoire des recherches biomédicales.

Date :05...../09...../2011.....

Signature :



Le promoteur :

Assistance publique – hôpitaux de Paris
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique Hôpital Saint Louis
75010 PARIS

Date :05...../09...../11.....

Signature :



RESUME

Titre de l'étude et code	MAINRITSAN : Etude de l'efficacité du Rituximab versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées aux ANCA : Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée. Code P 070703
Investigateur coordinateur	Pr. Loïc Guillevin Pôle de Médecine Interne Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques » Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France Tel: 33 1 58 41 13 21 / Fax: 33 1 58 41 14 60 Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr
Responsable scientifique	Dr Christian Pagnoux Pôle de Médecine Interne Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques » Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France Tel: 33 1 58 41 14 61 / Fax: 33 1 58 41 14 60 Email : christian.pagnoux@cch.aphp.fr
Objectif principal	Evaluer l'efficacité du rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites systémiques associées aux ANCA après une première poussée ou une rechute. Une première évaluation est prévue au terme des 18 mois de traitement d'entretien, puis une seconde 10 mois plus tard (après arrêt de l'immunosuppresseur). C'est « l'endpoint » de l'étude.
Objectifs secondaires	Evaluer la tolérance du rituximab en la comparant à celle de l'Azathioprine (traitement de référence) Déterminer la valeur prédictive de la réapparition des ANCA et/ou de la réaugmentation du taux de lymphocytes B CD19+ circulants (CD19+ seulement pour les patients inclus dans le bras Rituximab), pour la survenue des rechutes.
Critères d'inclusion	1/ Age entre 18 ans et 75 ans (âge au moment du diagnostic de la maladie). 2/ Vascularites associées aux ANCA : GW, PMA et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission). On entend par vascularites associées aux ANCA un groupe de 4 maladies : formes rénales limitées, GW, PAM, syndrome de Churg et Strauss. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude. Les ANCA sont toutefois absents dans certaines de ces vascularites au moment du diagnostic. Leur absence ne sera pas considérée comme un critère d'exclusion lorsqu'une confirmation histologique du diagnostic a été obtenue. <ul style="list-style-type: none">o Granulomatose de Wegener répondant aux critères de l'ACR 1990 et/ou de la nomenclature de Chapel Hill et ayant soit :<ul style="list-style-type: none">▪ a) une atteinte rénale, cardiaque, neurologique centrale et/ou digestive▪ b) d'autres manifestations cliniques associées à des signes généraux (fièvre non infectieuse > 38°C

	<p>pendant > 1 semaine ; altération de l'état général avec indice de Karnofski < 40 ; amaigrissement > 5kg en < 3 mois),</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ c) une hémorragie intra-alvéolaire massive (baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl ; hypoxémie avec Sat O2 < 90% ; syndrome de détresse respiratoire), ▪ d) une autre forme limitée caractérisée par des manifestations granulomateuses pulmonaires, oculaires ou oto-rhino-laryngologiques. <p>○ Polyangéite microscopique répondant aux critères de la nomenclature de Chapel Hill et présentant des signes de mauvais pronostic selon le five factor score (atteinte rénale avec créatininémie > 140 µmol/l ; protéinurie des 24 h > 1g ; atteinte spécifique neurologique centrale, cardiaque et/ou digestive).</p> <p>3/ Malades en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur, en accord avec les bonnes pratiques actuellement admises, à l'exception des anti-CD20 et/ou anti-TNFα.</p> <p>4/ Patients informés et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.</p> <p>5/ le délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude doit être de 1 mois maximum.</p>
<p>Critères de non-inclusion</p>	<p>1/ Syndrome de Churg et Strauss.</p> <p>2/ Autre vascularite systémique ;</p> <p>3/ Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).</p> <p>4/ Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active).</p> <p>5/ Patient ayant déjà reçu un traitement par des anticorps monoclonaux, comme les antiCD20 ou antiTNFα.</p> <p>6/ Antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins</p> <p>7/ Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.</p> <p>8/ Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude. Non-compliance.</p> <p>9/ Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication aux médicaments utilisés et étudiés dans l'étude (cyclophosphamide, corticoïdes, Azathioprine, rituximab).</p> <p>10/ Les patients sous allopurinol ne pourront pas être inclus, si l'allopurinol doit absolument être maintenu (risque de majoration de la toxicité de l'Azathioprine).</p> <p>11/ Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement immunosuppresseur.</p> <p>12/ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.</p> <p>13/ Infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (tuberculose ...).</p> <p>14/ Autre infection sévère déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation (CMV, HHV8...).</p>

	<p>15/ Infection bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne (à l'exclusion de l'infection fongique du lit de l'ongle) ou autre infection évolutive ou tout épisode important d'infection, nécessitant une hospitalisation ou un traitement par un médicament anti-infectieux par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection dans l'essai, ou par voie orale dans les 2 semaines précédant la sélection dans l'essai.</p> <p>16/ Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant l'inclusion dans l'essai</p> <p>17/ Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sous-jacente prédisposant à des infections graves</p> <p>18/ Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai</p> <p>19/ Pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue (VEMS < 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3)</p> <p>20/ Insuffisance cardiaque stades III et IV de la classification NYHA</p> <p>21/ Antécédent récent de syndrome coronaire aigu</p> <p>22/ Cancer évolutif ou hémopathie maligne diagnostiqué(e) dans les 5 ans précédant le diagnostic de vascularite. Les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique, de carcinomes basocellulaires ou ceux guéris d'un cancer ou d'une hémopathie maligne depuis plus de 5 ans, et ne prenant plus aucun traitement anticancéreux depuis plus de 5 ans, pourront être inclus.</p> <p>23/ Patients atteints de maladies systémiques pour lesquelles les traitements utilisés dans le protocole (azathioprine ou rituximab) pourraient avoir des conséquences imprévisibles et inappropriées</p> <p>24/ Immunodépression sévère</p> <p>25/ Participation à un autre protocole de recherche clinique dans les 4 semaines précédant l'inclusion.</p> <p>26/ Toute affection médicale ou psychiatrique pouvant empêcher l'administration des traitements et le suivi du patient selon le protocole, et/ou qui exposerait le patient à un risque trop important d'effet indésirable, selon le jugement du médecin investigateur.</p> <p>27/ Non affiliation à un régime de sécurité sociale</p>
Nombre de patients	56 sujets dans chaque groupe soit 112 sujets au total.
Durée totale de l'étude	52 mois
Durée de participation de chaque patient	28 mois
Méthodologie	Etude de phase III, prospective, internationale, multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, réalisée en groupe parallèles
Traitements à l'étude	<p>Traitement d'entretien</p> <p>Une fois la rémission obtenue, la randomisation sera faite de façon centralisée entre le rituximab et l'Azathioprine et stratifiée en fonction du caractère récent ou « rechuteur » de la maladie (<i>a priori</i>, 66% de nouveaux patients et 33% de rechuteurs).</p> <ul style="list-style-type: none"> - le rituximab sera administré par voie intraveineuse à la dose fixe de 500 mg, dans le mois qui suit l'arrêt des immunosuppresseurs qui ont permis d'obtenir la rémission (J0). <ul style="list-style-type: none"> o La perfusion sera précédée d'une prémédication consistant en la prise d'un analgésique / antipyrétique (Paracétamol), d'une perfusion intraveineuse courte de 100 mg de

	<p>méthylprednisolone et 1 ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Les injections de rituximab suivantes seront faites à J15, M6, M12 et M18 (5 perfusions), (la chronologie des perfusions est fixée sur la première perfusion, c'est-à-dire que la troisième perfusion a lieu 5 mois et demi après la seconde perfusion), indépendamment du titre des ANCA et de la présence de lymphocytes CD19+ circulants. ○ Le dosage pondéral des immunoglobulines et l'immunophénotypage lymphocytaire des CD19 seront effectués avant chaque perfusion, soit à J0, J15, M6, M12, M18 selon les recommandations d'usage et aux visites M24 et M28. Les ANCA seront mesurés tous les 3 mois pendant 2 ans. Ces résultats ne seront pas pris en considération pour adapter la thérapeutique mais ces informations seront recueillies pour l'analyse ultérieure des données et leur interprétation. <p>- Dans l'autre bras, l'Azathioprine sera administrée à la dose de 2 mg/kg/j par voie orale pendant 12 mois, puis 1.5 mg/kg/j pendant 6 mois, puis 1 mg/kg/j pendant 4 mois (arrêt du traitement au bout de 22 mois). La dose quotidienne, calculée en fonction du poids sera arrondie à la dose multiple de 25 la plus proche, sans dépasser 200 mg/jour (par exemple, à la dose de 2 mg/kg/j, un patient de 70 kg devra prendre 150 mg/j d'Azathioprine). Le traitement d'entretien sera débuté dans le mois qui suit le dernier traitement de cyclophosphamide.</p>
<p>Examens réalisés</p>	<p>1 visite d'inclusion J1, une visite à J15 seulement pour les patients traités par rituximab, puis des visites tous les 3 mois jusqu'à M24 et une visite de fin d'étude à M28.</p> <p>Le bilan initial sera le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ biologie standard : hémogramme, TP/TCA, ionogramme sanguin, fonction rénale, immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD 19, étude du sédiment urinaire, CRP, transaminases, phosphatases alcalines, GGT électrophorèse des protéines, albumine, cryoglobulinémie. ○ ANCA en IF et en ELISA ○ Sérothèque, plasmathèque, cellulothèque et DNathèque (ces prélèvements seront conservés, après transport, au centre coordonnateur). <p>Un bilan de surveillance sera réalisé à chaque visite, reproduisant le bilan initial et ce, jusqu'à la fin de l'essai. A la visite J15, seulement pour les patients sous rituximab, seront mesurés la numération de la formule sanguine et la créatinine.</p> <p>Pour les patients sous Rituximab, le dosage pondéral des immunoglobulines et l'immunophénotypage lymphocytaire des CD19 seront effectués avant chaque perfusion, soit à J15, M6, M12, M18, selon les recommandations d'usage et aux visites M24 et M28.</p>

	<p>Pour les patients sous Azathioprine, l'électrophorèse des protéines sera effectuée tous les 6 mois (M6, M12, M18 et M24). Le dosage pondéral des immunoglobulines sera fait, si l'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie.</p> <p>A chaque visite, les paramètres pré-cités seront colligés, ainsi que les scores BVAS et VDI par l'investigateur et les questionnaires SF36 et HAQ par le patient.</p> <p>On recherchera des anticorps anti-nucléaires et anti-ADN annuellement et/ou en cas de manifestation clinique rendant ces explorations nécessaires.</p> <p>Examen optionnel: une étude de l'activité de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) pourra être effectuée chez les patients inclus dans le bras Azathioprine lors de la période initiale du traitement. Il n'est pas prévu d'adapter la posologie de l'Azathioprine en fonction du résultat de cette mesure, mais il est admis que les patients dont l'activité mesurée est basse ont plus de risque d'effets secondaires. C'est pourquoi chez ces patients, en cas de perturbation biologique, même infime, notamment du bilan hépatique (élévation des transaminases à 1.5-2 fois la normale par exemple), ou hématologique (anémie <11 g/dl, neutropénie <1500/mm³, lymphopénie <500/mm³, thrombopénie <125000/mm³), une surveillance plus rapprochée sera nécessaire, voire un arrêt du traitement (avec sortie d'étude).</p> <p>L'arrêt de la deuxième phase de l'étude est prévu 10 mois après la fin du traitement d'entretien d'une durée de 18 mois (soit 28 mois après l'inclusion).</p>
<p>Critères d'évaluation principal et secondaires</p>	<p><u>Critère d'évaluation principal :</u></p> <p>Nombre de rechutes majeures (se définissant par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe) dans chaque bras au terme des 28 mois de la période de traitement d'entretien (18 mois de traitement + 10 mois de suivi).</p> <p><u>Critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nombre d'effets secondaires et leur gravité dans chaque groupe. - nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes. - mortalité dans chaque groupe. - nombre de rechutes mineures dans chaque groupe. - dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à dix mois de la fin du traitement d'entretien. - mêmes critères 6 mois après la fin de la période de traitement d'entretien (phase d'observation post-traitement). Les patients qui rechuteront durant cette période d'étude seront traités par immunosuppresseurs selon les bonnes pratiques cliniques ou éventuellement par une nouvelle perfusion de rituximab (hors protocole) pour ceux qui ont été inclus dans le bras rituximab.

1. INTRODUCTION

Le traitement des vascularites systémiques associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est partiellement codifié et comprend un traitement initial visant à obtenir la rémission, associant corticoïdes et immunosuppresseurs, puis un traitement d'entretien par un immunosuppresseur, habituellement l'Azathioprine ou le méthotrexate, prescrit pour une durée de 12 à 18 mois au minimum. Le traitement initial permet d'obtenir une rémission complète dans plus de 80% des cas mais malgré le traitement d'entretien, et quel que soit l'immunosuppresseur choisi, le taux de rechute est élevé, de l'ordre de 50% chez les patients atteints de granulomatose de Wegener (GW) et de 33% chez ceux atteints de polyangéite microscopique (PAM).

Les nouvelles biothérapies, et en particulier les anticorps monoclonaux anti-CD20, ont montré dans de nombreux cas publiés une certaine efficacité dans ces vascularites ANCA positives, essentiellement dans les formes réfractaires aux traitements usuels et/ou marquées par de multiples rechutes. Le rituximab, seul anti-CD20 actuellement commercialisé, est largement utilisé dans le traitement des lymphomes (AMM) et de plusieurs maladies auto-immunes (hors-AMM). Il est actuellement en cours d'évaluation en traitement d'attaque de la GW aux USA (protocole RAVE, animé par le Vasculitis Clinical Research Consortium). Toutefois, dans le réel problème thérapeutique au cours des vascularites avec ANCA est le maintien de la rémission, et il nous semble plus utile et pertinent d'évaluer l'efficacité du rituximab en traitement d'entretien, ce qui permettra, nous l'espérons, de proposer une alternative aux traitements immunosuppresseurs et de réduire de façon significative le nombre de rechutes.

1.1 Revue de la littérature : Traitement des vascularites associées aux ANCA.

A / Traitement de la Granulomatose de Wegener

L'association de corticoïdes et d'immunosuppresseur(s) est le traitement de référence des formes systémiques de la GW. Les corticoïdes, lorsqu'ils sont prescrits seuls, ne permettent pas d'obtenir, ni de maintenir la rémission. La combinaison de corticoïdes et de cyclophosphamide par voie orale est considérée par certains comme étant le "gold standard" [1]. Néanmoins, même lorsque cette association est prescrite de façon prolongée, les rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients [1] et le contrôle de l'affection nécessite un traitement dont la durée totale ne saurait être inférieure à 18 mois. Une des conséquences de l'utilisation d'immunosuppresseurs est la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères. Hoffman et coll. [1] ont démontré que le risque de survenue d'un cancer vésical était multiplié par 33, le risque de lymphome par 11 et celui de tumeur solide par 2,4.

- **Corticoïdes**

La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg par kilo et par jour. Elle peut parfois être précédée, selon la gravité, d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone (7,5 à 15 mg par kilo et par jour). Après un traitement initial de 3 à 4 semaines, les corticoïdes doivent être diminués. Le contrôle de la maladie repose alors essentiellement sur le cyclophosphamide. L'European vasculitis group (EUVAS) recommande une décroissance des doses plus rapides que celle prescrite en France [2]. Objectivement, les résultats cliniques sont comparables, quel que soit le mode de décroissance de la corticothérapie et, avec l'expérience, il nous semble donc inutile aujourd'hui de continuer à prescrire, en France, les corticoïdes de façon si prolongée.

- **Le cyclophosphamide**

La forme orale est prescrite par de nombreux auteurs [1] [3] à raison de 2 mg par kilo et par jour, adaptée à l'âge puis à la réponse thérapeutique et à la survenue d'éventuels effets secondaires. La durée du traitement par cyclophosphamide est en partie conditionnée par le choix du traitement d'entretien et un essai de l'EUVAS [2] a montré qu'il était possible de contrôler la GW par 3 à 6 mois de cyclophosphamide, suivis de 12 mois au minimum d'Azathioprine.

Les bolus de cyclophosphamide ont également été proposés en traitement initial et en association à la corticothérapie, notamment par nous [4] [5]. Le cyclophosphamide est alors prescrit toutes les 3 semaines à la dose de 0,5 à 0,7 g par m². En fait, que le cyclophosphamide soit prescrit par voie intraveineuse ou par voie orale, les deux modalités d'administration permettent, à court terme, d'obtenir les mêmes résultats. Néanmoins, le nombre de rechutes est plus élevé lorsque le cyclophosphamide en bolus est poursuivi au delà de la date de la rémission [4].

Les fortes doses de cyclophosphamide par voie intraveineuse peuvent être délétères chez les malades en insuffisance rénale et l'ajustement de la dose à la fonction rénale est nécessaire. Une hydratation importante est indispensable, éventuellement complétée par le MESNA administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide. Ces mesures préviennent la cystite hématurique et le cancer de la vessie.

- **Les immunoglobulines**

La justification pathogénique de l'utilisation des immunoglobulines est leur capacité à se lier aux ANCA et à en diminuer l'activité. Les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été essentiellement employées chez les malades en rechute. Les résultats obtenus montrent une réelle efficacité de ce traitement qui permet également d'obtenir une diminution du titre des ANCA [6, 7]. Le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV) a mis en place une étude

prospective dont les résultats confirment qu'une rémission peut être obtenue et maintenue par l'adjonction d'immunoglobulines chez les patients pour lesquels le traitement par corticoïdes et immunosuppresseur(s) n'a pas permis d'obtenir la rémission [8]. Les immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 2 g par kilo chaque mois. La dose est délivrée en 2 jours mais nous recommandons une perfusion répartie sur 4 jours chez les malades souffrant d'une insuffisance rénale. Ce traitement est ainsi dans l'ensemble très bien toléré.

- **Les échanges plasmatiques**

Les échanges plasmatiques (EP) n'avaient pas, jusqu'à présent, d'indication reconnue dans les vascularites avec ANCA. Pusey [9] avait montré un bénéfice des EP sur la fonction rénale. Les résultats d'un protocole de l'EUVAS, testant les EP chez des patients ayant une créatininémie supérieure à 500 $\mu\text{mol/l}$ montrent qu'ils permettent de réduire significativement le nombre de malades dialysés à 3 et à 12 mois [10].

- **Autres traitements immunosuppresseurs. Nouveaux et « anciens » médicaments.**

L'**Azathioprine** est le traitement d'entretien recommandé de première intention. Il est efficace et bien toléré. Il induit moins d'effets secondaires à long terme que le cyclophosphamide. La dose initiale est de 2 à 3 mg par kilo et par jour.

Le **méthotrexate** est également un bon traitement d'entretien et a été prescrit aussi dans certaines rechutes de GW [11]. La dose est de 0,3 mg/kg/semaine. Son efficacité est inférieure à celle du cyclophosphamide malgré quelques résultats encourageants. Le méthotrexate fait l'objet de divers protocoles prospectifs (NIH, EUVAS, GFEV) [12]. Il peut aussi être responsable d'un certain nombre d'effets secondaires: toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire, etc.

D'autres médicaments sont parfois prescrits mais sans qu'aucune étude contrôlée n'ait pu confirmer leur intérêt. La ciclosporine a des indications limitées. De nouveaux médicaments (mycophénolate mofétil [13], deoxyspergualine, léflunomide [14]) ont été essayés chez un nombre limité de malades. Ils ont toujours été prescrits en traitement d'entretien ou chez des malades qui rechutaient ou présentaient une forme réfractaire à l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide. Leur utilisation ne peut toutefois pas être généralisée pour le moment. Les anti-TNF α pourraient être indiqués en rattrapage chez ces même patients dont la vascularite ne répond pas ou échappe à des associations de corticoïdes et de plusieurs lignes d'immunosuppresseurs. Dans une étude pilote [15], nous avons montré qu'une rémission pouvait être obtenue dans la majorité des cas avec l'infliximab. Toutefois pour le moment, nous ne pouvons savoir si ces résultats se confirmeront à long terme.

- **Cas particulier des anti-CD20**

Initialement développé pour le traitement des lymphomes B de bas grade CD20 positif, le rituximab, premier anticorps chimérique monoclonal anti-CD 20 produit par génie génétique, a ensuite été prescrit dans diverses pathologies auto-immunes impliquant une médiation lymphocytaire B partielle ou complète, notamment la polyarthrite rhumatoïde et le lupus. Ainsi, la proposition d'une déplétion lymphocytaire B induite par le rituximab après sa liaison spécifique au CD20 et procédant de plusieurs mécanismes (lyse cellulaire médiée, complément-dépendant ou par apoptose) apparaissait logique pour toute affection impliquant un auto-anticorps. L'efficacité clinique du rituximab a été montrée dans la polyarthrite rhumatoïde alors que cette maladie est considérée comme essentiellement médiée par les lymphocytes T. Le rôle pathogénique indirect mais capital des lymphocytes B survient en amont, à plusieurs niveaux de la cascade inflammatoire (présentation antigénique, production et modulation de la production de divers cytokines pro-inflammatoires et auto-anticorps). Par analogie avec le rôle proposé des lymphocytes B et T dans l'immunopathogénie de la

polyarthrite rhumatoïde, la déplétion lymphocytaire B induite par les anti-CD20 apparaît également être un moyen thérapeutique crédible dans la maladie de Wegener. En effet les implications directes et indirectes des lymphocytes B et des ANCA sont respectivement reconnues dans la genèse des lésions de vascularite et la granulomatose [16 , 17 , 18 , 19].

- **Résultats cliniques du rituximab dans la GW : deux types de résultats selon les deux entités anatomo-cliniques de la maladie ?**

Seize publications analysent l'utilisation du rituximab dans la GW, toujours en association au traitement immunosuppresseurs, en traitement des formes réfractaires ou en rechutes de la maladie ont été rapportées dans la littérature internationale depuis 2001 [20 , 21 , 22 , 23 , 24]. Les résultats de ces études ouvertes sont contradictoires mais une tendance encourageante se dégage toutefois qui a conduit le « vasculitis consortium » à entreprendre un essai prospectif multicentrique aux USA qui devrait permettre de savoir si le rituximab donne des résultats équivalents ou supérieurs au cyclophosphamide en traitement d'attaque des vascularites associées aux ANCA.

Le suivi des patients montre que la rémission peut persister de 16 à 35 mois (médiane 21 mois) après la dernière injection. Les réponses partielles et les échecs sont observés chez respectivement 2/31 (6,5 %) et 6/31 (19,5 %) de ces patients. L'analyse détaillée des réponses en particulier des études de Keogh *et al* [21] et Aries *et al* [25] montrent des résultats à priori contradictoires avec des réponses complètes observées chez respectivement 10/10 et 2/8 patients, les échecs étant observés respectivement chez 0/10 versus 5/8 patients.

Comme d'autres spécialistes de la maladie de Wegener, nous individualisons deux phénotypes de la maladie : l'un, à prédominance granulomateuse et l'autre à prédominance vasculaire inflammatoire.

La réponse thérapeutique est dissociée entre, d'une part les signes généraux et les manifestations vascularitiques prédominantes (glomérulonéphrite, hémorragie intra-alvéolaire, neuropathie périphérique, uvéites, arthralgies, purpura, angéites cérébrales...) qui sont obtenues dans les jours ou semaines suivant le traitement, et d'autre part les manifestations granulomateuses prédominantes (atteintes ORL, nodules pulmonaires, pseudo-tumeurs orbitaires, sténoses sous-glottiques...) qui s'améliorent plus lentement et parfois pas du tout. La réponse semble moins bonne lorsque une tumeur orbitaire et/ou une sténose sous-glottique est présente.

Une analyse encore plus fine, au sein des manifestations granulomateuses prédominantes, permet d'isoler un deuxième sous-groupe dont l'évolution sous rituximab serait meilleure que la réponse obtenue lorsque le traitement est proposé aux malades avec tumeur orbitaire ou sténose trachéale: il s'agit des nodules pulmonaires et des atteintes naso-sinusiennes qui répondent progressivement et tardivement, parfois au bout de plusieurs mois [24, 26].

Le monitoring du titre des ANCA montre, le plus souvent, leur diminution, avec secondairement leur négativation, mais parfois leur persistance au long cours, sans que ces résultats variables ne puissent préjuger, semble-t-il, de la réponse clinique.

Si l'efficacité du rituximab est vraisemblable en traitement d'attaque de courte durée (4 perfusions hebdomadaires ou 2 perfusions séparées de 2 semaines), la question de la durée de la réponse et de l'éventuelle nécessité de perfusions séquentielles supplémentaires d'entretien se pose. Les vascularites associées aux ANCA et particulièrement la GW sont caractérisées par une forte propension aux rechutes.

Le monitoring des lymphocytes B circulants pourrait être une aide décisionnelle pour une re-injection du rituximab en prophylaxie secondaire chez les patients en rémission.

L'immunophénotypage des cellules CD19 et/ou CD20 circulantes résiduelles montre que les lymphocytes B deviennent rapidement indétectables après un traitement efficace par le

rituximab ; il est ensuite observé une tendance à la reconstitution d'un niveau détectable croissant dans le sang périphérique qui est majoritairement observée après le 6^{ème} mois. Certains malades ont un effet plus prolongé et une très faible population B circulante à la limite de la détectabilité se maintient jusqu'au 20^{ème} mois. Certains auteurs suggèrent une corrélation entre la reconstitution B circulante et la survenue des rechutes cliniques [27]. Cependant cette corrélation est assez théorique, faisant reposer la réponse au traitement à la suppression des ANCA et des lymphocytes B, alors que cette famille de vascularites, et en particulier la maladie de Wegener dépendent aussi de mécanismes lymphocytaires T.

Peu de données sont disponibles sur le développement éventuel d'anticorps humains anti-chimériques (HACA) dirigés contre le rituximab lors des cures successives ; aucune conclusion portant sur leur effet sur la conservation ou non de l'efficacité et sur le devenir de la tolérance du rituximab ne peut pour l'instant être tirée. La tolérance du rituximab est relativement bonne. Les infections bactériennes ou virales apparaissent relativement rares ou peu sévères. Par contre des cas de LEMP par réactivation du JC virus ont été rapportés, essentiellement au cours de syndromes lymphoprolifératifs. Quelques rares cas de LEMP ont récemment aussi été signalés par le Laboratoire ROCHE chez des patients lupiques. S'agissant pratiquement toujours de patients ayant eu plusieurs lignes de traitement pour des rechutes et donc déjà été lourdement traités et/ou bénéficiant encore d'autres traitements immunosuppresseurs associés au rituximab, la responsabilité directe de ce dernier dans la survenue de cette effroyable infection n'est pas formelle mais plaide pour que le développement de nouvelles indications pour les anti-CD20 se fasse dans le cadre d'essais contrôlés.

B / Traitement de la polyangéite microscopique

Le traitement de la PAM fait appel aux mêmes principes que ceux adoptés dans la GW, au moins dans les formes sévères de la maladie. L'analyse rétrospective que nous avons réalisée [28] et l'essai thérapeutique que nous avons conduit montrent que seuls les formes graves [29] de la maladie relevaient de l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide. Dans les PAM sans facteur de mauvais pronostic (FFS =0), rien ne prouve le bénéfice de l'adjonction de cyclophosphamide. Nous recommandons donc d'appliquer aux formes sévères de la PAM, le traitement préconisé dans la GW, tandis que les formes les moins graves peuvent être traitées par des corticoïdes seuls en première intention.

1.2 Bénéfices / risques

- **Bénéfices**

Les bénéfices attendus sont une diminution du taux de rechute de la maladie (qui est actuellement de 40 % au bout de 28 mois après que la rémission a été obtenue, lorsque l'Azathioprine est prescrit) et une diminution du nombre d'effets secondaires dans le bras rituximab.

D'autres paramètres pourraient être également améliorés : qualité de vie, diminution du recours aux soins liés à l'activité persistante de la maladie, réduction des séquelles.

- **Risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche**

- Toxicité de la corticothérapie prolongée, comparable à priori pour les 2 groupes puisque le schéma initial proposé est strictement identique. Cette corticothérapie est le traitement classique actuel (pas de risque supplémentaire).

- Toxicité liée à l’Azathioprine : Dans les protocoles déjà effectués dans les formes graves des vascularites, le traitement par Azathioprine et corticoïdes est celui de référence en entretien, en relais du cyclophosphamide, du fait de son excellente tolérance habituelle. La survenue d’une intolérance digestive (chez 5% des patients) ou hépatique (cytolyse biologique modérée et réversible à l’arrêt du traitement chez 7%) peut notamment survenir chez ces patients (seules raisons d’arrêt de l’Azathioprine dans un protocole récent du GFEV – WEGENT).

Un des effets secondaires possibles de l’Azathioprine est une baisse des globules blancs qui peut donc favoriser les infections. Il peut aussi entraîner une baisse du nombre de globules rouge (anémie) ou des plaquettes, qui nécessitent aussi de surveiller régulièrement les prises de sang pour adapter la dose du traitement. Une baisse transitoire de la fertilité est habituellement observée durant la maladie elle-même. Plus rarement, peuvent survenir des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), des perturbations du bilan hépatique (réversibles à l’arrêt du traitement), des réactions d’hypersensibilité (frissons, myalgies, éruption cutanée, pancréatite, pneumopathie).

- Toxicité liée au rituximab : Le rituximab est habituellement bien toléré mais il peut cependant y avoir des réactions allergiques qui justifient son administration en milieu hospitalier avec une surveillance quelques heures après l’injection. Une surveillance de la numération de la formule sanguine doit être faite afin de s’assurer que le chiffre de globules blancs ne s’abaisse pas. Contrairement aux immunosuppresseurs, il n’entraîne pas de risques de cancer. À l’inverse, comme eux, il peut être responsable d’une augmentation du nombre d’infections. Ces infections peuvent parfois être sévères. Parmi elles, il faut citer un cas mortel d’encéphalite. Cette complication est exceptionnelle. Elle a également été rapportée chez les patients qui prennent du cyclophosphamide (Endoxan). Les infections ne sont pas plus fréquentes avec ce

médicament qu'avec les immunosuppresseurs que l'on utilise habituellement en traitement de la maladie.

Des réactions liées à la perfusion de rituximab peuvent apparaître et notamment lors de la première perfusion. Ces évènements comprennent principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes tels que rougeur, angio-œdème, nausées, rash/urticaire, asthénie, céphalées, irritation pharyngée, rhinite, vomissements et douleur au siège de la tumeur peuvent apparaître, mais plus rarement.

Il a été observé, moins fréquemment, une exacerbation des pathologies cardiaques pré-existantes comme l'angor ou l'insuffisance cardiaque. L'incidence des symptômes liés à la perfusion décroît considérablement au cours des perfusions ultérieures.

Des anomalies hématologiques (neutropénie, thrombopénie), habituellement discrètes et réversibles, peuvent survenir. De façon encore plus rare, quelques cas d'anémie hémolytique ont été rapportés après traitement par le rituximab. Des évènements cardio-vasculaires ont aussi été rapportés : les plus fréquemment observés sont une hypotension ou une hypertension artérielle.

Chez d'autres patients traités conjointement par rituximab et chimiothérapie pour des affections autres que des vascularites, des cas de perforations gastro-intestinales ont également été rapportés.

1.3 Justification

- Amélioration du traitement de la maladie en réduisant le nombre de rechutes
- Diminution du nombre d'effets secondaires

1.4 Population

Patients atteints de vascularites associées aux ANCA : GW, MPA et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic, comme à la rémission).

1.5 Références bibliographiques

Cf. Références bibliographiques en annexe I

1.6 Déclarations légales et éthiques

L'étude sera conduite conformément :

- à la version actualisée du protocole
- à la version actualisée de la Déclaration d'Helsinki
- aux lignes directrices des Bonnes Pratiques Cliniques françaises, version du 30 novembre 2006.

2. OBJECTIF(S) DE L'ETUDE

Il s'agit d'un protocole thérapeutique, multicentrique, prospectif, randomisé, en ouvert, comparant, chez des malades atteints de vascularites associées aux ANCA, l'Azathioprine au rituximab, en association à une faible dose de corticoïdes.

2.1 Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites systémiques associées aux ANCA après une première poussée ou une rechute.

Une analyse intermédiaire aura lieu lorsque la moitié des patients auront été inclus et l'analyse finale aura lieu à M28 (10 mois après arrêt de l'immunosuppresseur). C'est « l'endpoint » de l'étude.

2.2 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est le nombre de rechutes majeures (se définissant par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe) dans chaque bras au terme des 28 mois de la période de traitement d'entretien (18 mois de traitement + 10 mois de suivi).

2.3 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- L'évaluation de la tolérance du rituximab, en la comparaison à celle de l'Azathioprine (traitement de référence) ;
- La détermination de la valeur prédictive de la réapparition des ANCA et/ou de la réaugmentation du taux de lymphocytes B CD19+ circulants (CD19+ seulement pour les patients inclus dans le bras rituximab), pour la survenue des rechutes.

2.4 Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- Le nombre d'effets secondaires et leur gravité dans chaque groupe.
- Le nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes.
- La mortalité dans chaque groupe.
- Le nombre de rechutes mineures dans chaque groupe.

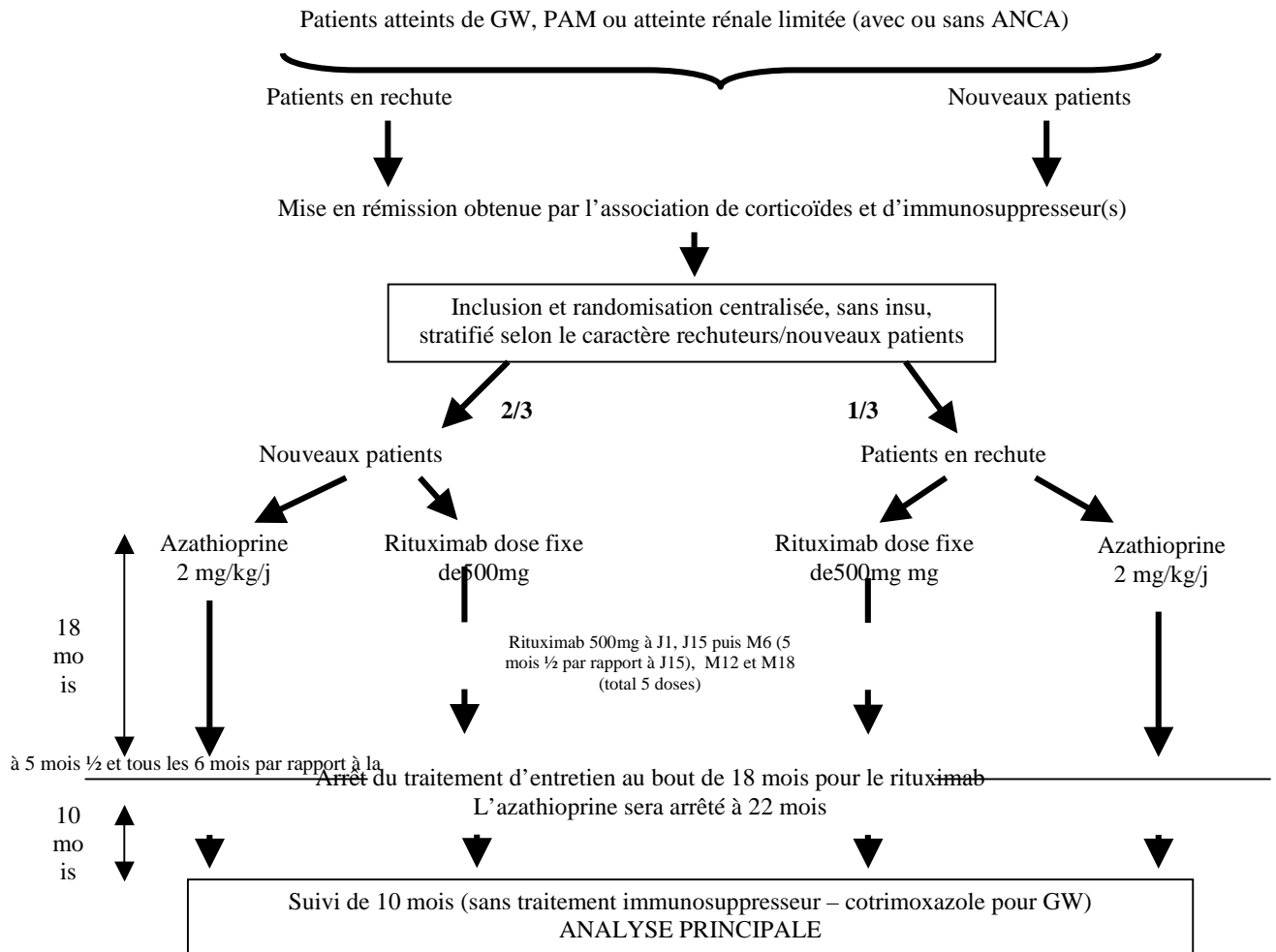
- La dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à 10 mois de la fin du traitement d'entretien.
- Les mêmes critères 6 mois après la fin de la période de traitement d'entretien (phase d'observation post-traitement). Les patients qui rechuteront durant cette période d'étude seront traités par immunosuppresseurs selon les bonnes pratiques cliniques ou éventuellement par une nouvelle perfusion de rituximab (hors protocole) pour ceux qui ont été inclus dans le bras rituximab.

3. CONCEPTION DE L'ETUDE

3.1 Méthodologie

L'étude MAINRITSAN est une étude thérapeutique, prospective, de phase III, multicentrique, internationale, comparative, randomisée, menée en ouvert, comparant, chez des malades atteints de vascularites associées aux ANCA, l'Azathioprine au Rituximab, en association à une faible dose de corticoïdes. L'étude sera réalisée en deux groupes parallèles.

Le schéma de l'étude est le suivant :



3.2 Calendrier prévisionnel de l'étude

L'inclusion des patients est prévue sur 2 ans.

Le suivi des malades inclus sera de 28 mois après le début du traitement d'entretien.

- Durée totale de l'étude : 52 mois
- Durée prévisible des inclusions : 2 ans. Cette période pourra être prolongée si le nombre souhaité d'inclusions n'est pas atteint au bout de 2 ans.
- Durée du suivi par patient : 28 mois (18 mois de traitement + 10 mois de suivi) ou avant si non mise en rémission complète, rechute ou sortie d'étude pour un autre motif.

3.3 Suivi des patients : visites et examens

- **Visite de sélection :**

- Réalisation d'une sérologie HIV et d'une sérologie des hépatites B et C
- Vérification du statut vaccinal des patients

- **Bilan initial : visite d'inclusion : J1**

- Recueil des signes cliniques et données para-cliniques au diagnostic initial
- Recueil des signes cliniques et données para-cliniques de la dernière poussée
- Notification des traitements de la dernière poussée (nouveau diagnostic ou dernière rechute, avant l'inclusion)
- Traitements au diagnostic initial
- Données cliniques et para-cliniques à l'inclusion (rémission)

Le bilan initial sera le suivant et sera réalisé, au maximum 15 jours, avant l'inclusion dans l'étude :

- biologie standard : hémogramme, TP/TCA, ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine selon la formule MDRD), immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD19, étude du sédiment urinaire (protéinurie (sur échantillon et/ou /24h), hématurie, leucocyturie et cylindres), CRP, fonction hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, GGT), électrophorèse des protéines, albumine, cryoglobulinémie.
- ANCA en IF et en ELISA
- Pour les patients sous Rituximab, dosage des Immunoglobulines et des CD19+ avant la perfusion

- Pour les patients sous Azathioprine, l'électrophorèse des protéines sera effectué et le dosage pondéral des immunoglobulines sera fait si l'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie.
- Réalisation d'une sérothèque, plasmathèque, cellulothèque et DNATHèque :
Prélèvements de 7 ml chacun.
- BVAS
- VDI
- Deux questionnaires (qualité de vie : SF36 et échelle d'évaluation de l'autonomie : HAQ) seront imprimés à partir du cahier d'observation électronique CleanWEB, complétés par les patients et remis à l'investigateur après remplissage. L'investigateur renverra ces deux questionnaires à l'URC Paris Centre, à l'aide d'une enveloppe T timbrée, fournie à l'inclusion du patient dans l'étude.

- **Bilan de suivi : visite J15, seulement pour les patients sous rituximab : Perfusion n°02 de rituximab**
- Bilan clinique
- Bilan biologique : hémogramme, CRP, ionogramme sanguin, TP/TCA, fonction rénale
- (créatinine et clairance de la créatinine selon la formule MDRD), immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD19, dosage des Immunoglobulines avant la perfusion
- Notification des traitements de la vascularite et des traitements concomitants
- Notification des EI/EIGs

- **Bilans de suivi : visites tous les 3 mois jusqu'à M24 (M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24) et une dernière visite à M28.**

Un bilan de surveillance sera réalisé tous les 3 mois, jusqu'à la visite M24, et enfin à la visite M28, visite de fin d'étude, reproduisant le bilan initial :

- Biologie standard : hémogramme, TP/TCA, ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine selon la formule MDRD), immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, étude du sédiment urinaire (protéinurie (sur échantillon et/ou /24h), hématurie, leucocyturie et cylindres), CRP, fonction hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, GGT), électrophorèse des protéines, albumine.
- Pour les patients sous Rituximab, le dosage pondéral des immunoglobulines et l'immunophénotypage lymphocytaire des CD19 seront effectués avant chaque perfusion, soit à J15, M6, M12, M18, selon les recommandations d'usage et aux visites M24 et M28.
- Pour les patients sous Azathioprine, l'électrophorèse des protéines sera effectuée tous les 6 mois (M6, M12, M18 et M24). Le dosage pondéral des immunoglobulines sera fait, si l'électrophorèse des protéines montre une hypogammaglobulinémie.
- ANCA en IF et en ELISA tous les 3 mois jusqu'à M24 et à M28.

La recherche des ANCA devra, si possible, être toujours effectuée dans le même laboratoire.

- Réalisation d'une sérothèque, plasmathèque et cellulothèque : Prélèvements de 7 ml chacun.
- On recherchera des anticorps anti-nucléaires et anti-ADN annuellement et/ou en cas de manifestation clinique rendant ces explorations nécessaires.
- Examen optionnel (en fonction des pratique locales de chaque centre): une étude de l'activité de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) pourra être effectuée chez les patients inclus dans le bras Azathioprine, lors de la période initiale du traitement. Il n'est pas prévu d'adapter la posologie de l'Azathioprine en fonction du résultat de cette mesure, mais il est admis que les patients dont l'activité mesurée est basse ont

plus de risque d'effets secondaires. C'est pourquoi chez ces patients, en cas de perturbation biologique, même infime, notamment du bilan hépatique (élévation des transaminases à 1.5-2 fois la normale par exemple), ou hématologique (anémie <11 g/dl, neutropénie <1500/mm³, lymphopénie <500/mm³, thrombopénie <125000/mm³), une surveillance plus rapprochée sera nécessaire, voire un arrêt du traitement (avec sortie d'étude).

- Score BVAS à chaque visite
- Score VDI (tous les 6 mois jusqu'à la visite M24 et à la visite M28)
- Deux questionnaires (qualité de vie : SF36 et échelle d'évaluation de l'autonomie : HAQ) seront remplis par le patient à chaque visite.

Les questionnaires-patients (SF36 et HAQ) seront regroupés dans un carnet patient qui sera confié à chaque patient à la visite M3. Ces questionnaires complétés devront être renvoyés au centre de gestion, l'URC Paris Centre, après chaque visite, par le patient lui-même, à l'aide d'une enveloppe T timbrée, fournie dans le carnet.

- remise au patient d'un carnet de suivi de l'observance aux visites M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21 et M24 (un carnet pour 3 mois)
- Notification des traitements de la vascularite et des traitements concomitants
- Notification des EI/EIGs

L'arrêt de la deuxième phase de l'étude est prévu 10 mois après la fin du traitement d'entretien d'une durée de 18 mois (soit 28 mois après l'inclusion).

Les dates de chacune des visites sont imposées par le protocole, avec une marge de +/- 7 jours entre chaque visite ceci en cas d'impossibilité ou pour des raisons pratiques indépendantes.

3.4 Constitution, conservation et transport des sérothèques, plasmathèques, cellulothèques et DNATHèques

Sérothèque : 7 ml de sang seront prélevés sur deux tubes secs, avec ou sans gélose, (bouchon rouge), centrifugés, avec extraction du sérum, qui sera conservé à - 80°C par le centre investigateur, qui a inclus le patient. Le transport et l'acheminement des sérothèques sera effectué à -20°C, vers le centre coordonnateur à Cochin à la fin du suivi des patients du centre.

Plasmathèque : 7 ml de sang seront prélevés sur deux tubes EDTA (bouchon violet), centrifugés, avec extraction du surnageant, qui sera conservé à - 80 °C par le centre investigateur, qui a inclus le patient. Le transport et l'acheminement des plasmathèques sera effectué à -20°C, par un transporteur, vers le centre coordonnateur à l'hôpital Cochin. Le transport aura lieu au même moment que pour les sérothèques, à la fin du suivi des patients du centre.

Les prélèvements de sérum et de plasma pourront être acheminés vers le centre coordonnateur par le transporteur, avec les prélèvements d'ADN et de cellules, mais le transport de ces prélèvements se fera en réfrigéré (+ 4°C).

Cellulothèque : 7 ml de sang seront prélevés sur deux tubes ACD (jaune pâle), conservés à température ambiante et acheminés immédiatement à température ambiante au centre coordonnateur par un transporteur.

DNATHèque : 7 ml de sang seront prélevés sur deux tubes ACD (jaune pâle) à l'inclusion seulement, conservés à température ambiante et acheminés immédiatement à température ambiante au centre coordonnateur par un transporteur.

Tous les prélèvements de sérum, de plasma et d'ADN seront conservés, après la fin de la recherche, à - 80°C, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déjà déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein du Centre de référence Maladies Rares, Pavillon St Jacques, dont le responsable est le Pr Mouthon.

Les prélèvements de cellules, dont le responsable est le Pr Mouthon, seront conservés, après la fin de la recherche, dans de l'azote liquide, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déjà déclarée, à l'Hôpital Cochin, au laboratoire d'Hématologie, Pavillon Jean Dausset.

Un addendum à la note d'information et au formulaire de consentement sera donné à chaque patient et devra être signé par le patient et l'investigateur, afin de les informer du changement concernant leurs prélèvements, qui seront conservés dans une collection après la fin de la recherche, au lieu des 15 ans de conservation initialement prévus.

3.5 Procédure d'inclusion et de randomisation des patients

Les patients seront recrutés de façon multicentrique sur l'ensemble du territoire Français, par les médecins des réseaux du GFEV et du centre de référence national, plan « maladies rares », Vasculaires nécrosantes. Ces centres investigateurs ont été déclarés par anticipation à la DIRC et au CPP Ile de France III – Cochin, avec possibilité ultérieure d'amendements pour les centres non pressentis qui souhaiteraient inclure un patient.

Les inclusions seront effectuées après un contact téléphonique avec l'investigateur coordonnateur, le responsable scientifique (Dr Christian Pagnoux) et/ou les 2 collaborateurs déclarés (Pr Luc Mouthon, Dr Pascal Cohen), à Paris (Pôle Médecine Interne du Pr. Guillemin, Hôpital Cochin, Paris).

Lors de chaque signalement de patient, les critères d'inclusion et de non inclusion seront vérifiés.

Après information du patient et signature du formulaire de consentement, l'investigateur remplira un formulaire d'inclusion informatisé, accessible 24/24h par Internet via le e-CRF (accès sécurisé et obtenu au préalable par chaque centre investigateur pré-déclaré).

La randomisation sera alors effectuée par un système d'attribution aléatoire, équilibré, informatisé et couplé au cahier de recueil électronique, de telle sorte que le patient inclus dans l'étude sera facilement et automatiquement randomisé.

La liste de randomisation sera établie par l'URC Paris Centre, en collaboration avec l'AGEPS et sera intégré ensuite au système informatique de randomisation (CleanWeb). La randomisation sera déclenchée pour chaque patient lors de l'inclusion via le e-CRF. Un code d'identification en 8 caractères sera attribué à chaque patient.

Le code d'identification du patient en 8 caractères sera constitué dans l'ordre de :

- 3 chiffres correspondant au numéro du centre investigateur
- 3 chiffres correspondant au numéro de randomisation
- 2 lettres correspondant aux initiales « patient » (nom puis prénom).

L'URC et l'AGEPS seront informés directement de l'inclusion / randomisation des patients, par un système d'envoi automatique d'e-mail et de fax à partir du CRF électronique (CleanWeb). L'AGEPS fera alors l'envoi des traitements (Rituximab ou Azathioprine) dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des centres investigateurs, au fur et à mesure des inclusions et dans les 72 heures qui suivent la réception du fax.

3.6 Durée de participation

La durée de participation de chaque patient sera de 28 mois (18 mois de traitement et 10 mois de suivi).

CALENDRIER DU SUIVI ET DES EXAMENS

		Visite inclusion J1	Visite J15 pour les patients sous Rituximab	Visite M3	Visites M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24	Visite de fin d'étude M28
DONNEES CLINIQUES DU CAHIER DE RECUEIL	Données cliniques	✓	✓	✓	✓	✓
	Fiche d'évolution	✓	✓	✓	✓	✓
	BVAS *	✓		✓	✓	✓
	VDI	✓		✓	✓	✓
	Traitements	✓	✓	✓	✓	✓
	Evénements indésirables, EIG		✓	✓	✓	✓
Injection de RITUXIMAB		J1 + 4 jours	✓		✓ M6, M12 et M18	
Dispensation de l'AZATHIOPRINE (pour 3 mois)		J1 + 4 jours		✓	✓ M6, M9, M12, et M15, M18 et M21	
Remise au patient du carnet de suivi de l'observance (1 carnet jaune pour 3 mois)		J1 + 4 jours ✓		✓	✓	
Sérologies HIV, Hépatites B et C et vérification du statut vaccinal		Visite de sélection				
NFS, CRP, ionogramme sanguin , TP/TCA		✓	✓	✓	✓	✓
L_T CD3, CD4, CD8		✓	✓	✓	✓	✓
Taux des CD19 (uniquement pour le bras rituximab)		✓	✓		✓ M6, M12, M18 et M24	✓
ASAT, ALAT, Ph Alc, GGT		✓		✓	✓	✓
Albumine et gammaglobulines totales		✓		✓	✓	
Electrophorèse des protéines +/- dosage Ig		✓	Dosage IgG, IgM, IgA		✓ M6, M12, M18 et M24	✓
Etude du sédiment urinaire (BU, ECBU, protéinurie en g/l et/ou g/24h)		✓	Protéinurie en g/l et/ou g/24h	✓	✓	✓
Fonction rénale (créatinine, clairance selon MDRD)		✓	✓	✓	✓	✓
Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en IF et ELISA §§		✓		✓	✓	✓
Anticorps antinucléaires et anti-ADN		✓			✓ M12 et M24	
Cryoglobuline		✓				
Sérothèque, plasmathèque, cellulothèque, DNAtèque		✓ + DNAtèque à l'inclusion		✓	✓	✓
Questionnaires SF36 et HAQ à remplir par le patient (carnet bleu)		✓	✓ Remise du carnet patient	✓ Remise du carnet patient pour les patients sous AZA	✓	✓

* Si le malade n'a aucun signe d'activité, le BVAS = 0.

§§ Si les ANCA sont présents en immunofluorescence, leur type doit être précisé et une recherche en ELISA sera systématiquement faite afin de typer l'anticorps. Les dates indiquées concernent les patients ayant initialement des ANCA +.

Seule la recherche des ANCA devra impérativement être effectuée dans le même laboratoire pour chaque patient, au sein de chaque centre investigateur.

¶ Les questionnaires HAQ et SF36 sont remplis par le patient lui-même. En cas d'impossibilité (patient dans le coma), il en sera fait mention sur les feuilles du questionnaire. En cas de difficulté psycho-motrice (neuropathie, apathie, confusion modérée...), il en sera fait mention de la même façon, et il sera possible à l'entourage proche (famille) d'aider au remplissage de ces questionnaires. En aucun cas ces questionnaires ne devront être remplis par le médecin investigateur (sauf pour y mentionner la raison éventuelle du non remplissage).

Au delà de M28, les patients seront suivis de façon semestrielle ou trimestrielle, selon leur état clinique (et/ou en cas de persistance des ANCA pour ceux atteints de SCS ou de PAM), jusqu'à la 5^{ème} année après le diagnostic (suivi post-hoc dans le cadre du registre des vascularites du GFEV), puis selon un rythme librement choisi par le médecin investigateur en charge du patient.

La participation des patients à cette recherche implique qu'ils ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale pendant une durée de 28 mois. Ils pourront par contre participer à d'autres études observationnelles ou biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole (études 'ancillaires', biothèques, sérothèques, génothèques notamment). Les patients devront en être informés et avoir donné leur accord selon les règles habituelles.

3.7 Données recueillies

Les signes cliniques et paracliniques seront recueillis et saisis dans un cahier de recueil de données électronique sur Internet (e-CRF), d'accès restreint par un code d'accès (identifiant et mot de passe) personnel à chaque médecin investigateur en charge d'un patient, anonymisé et sécurisé par cryptage lors du transfert de données. Ce système permettra un traitement

ultérieur rapide des résultats. Les items choisis dans ce formulaire seront basés sur les cahiers de recueil déjà utilisés dans de nombreux protocoles prospectifs du GFEV.

4. SELECTION DE LA POPULATION

4.1 Nombre de patients

L'effectif global prévu pour l'étude est de 112 patients, soit 56 dans chaque bras.

4.2 Critères d'inclusion

Pourront être inclus dans l'étude les patients présentant les critères suivants :

1/ Age entre 18 ans et 75 ans (**âge au moment du diagnostic de la maladie**).

2/ Vascularites associées aux ANCA : GW, PAM et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission). On entend par vascularites associées aux ANCA un groupe de 4 maladies : formes rénales limitées, GW, PAM, syndrome de Churg et Strauss. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude. Les ANCA sont toutefois absents dans certaines de ces vascularites au moment du diagnostic. Leur absence ne sera pas considérée comme un critère d'exclusion lorsqu'une confirmation histologique du diagnostic a été obtenue.

- Granulomatose de Wegener répondant aux critères de l'ACR 1990 et/ou de la nomenclature de Chapel Hill et ayant soit :
 - a) une atteinte rénale, cardiaque, neurologique centrale et/ou digestive
 - b) d'autres manifestations cliniques associées à des signes généraux (fièvre non infectieuse > 38°C pendant > 1 semaine ; altération de l'état général avec indice de Karnofski < 40 ; amaigrissement > 5kg en < 3 mois),

- c) une hémorragie intra-alvéolaire massive (baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl ; hypoxémie avec Sat O₂ < 90% ; syndrome de détresse respiratoire),
 - d) une autre forme limitée caractérisée par des manifestations granulomateuses pulmonaires, oculaires ou oto-rhino-laryngologiques.
- Polyangéite microscopique répondant aux critères de la nomenclature de Chapel Hill et présentant des signes de mauvais pronostic selon le five factor score (atteinte rénale avec créatininémie > 140 µmol/l ; protéinurie des 24 h > 1g ; atteinte spécifique neurologique centrale, cardiaque et/ou digestive).

3/ Malades en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur, en accord avec les bonnes pratiques actuellement admises, à l'exception des anti-CD20 et/ou anti-TNFα. Le délai entre la rémission et de le début du traitement d'entretien sera de 10 à 15 jours.

4/ Patients informés et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.

5/ Le délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude doit être de 1 mois maximum.

Les critères biologiques définissant les fonctions médullaires, hépatiques et rénales adéquates autorisant l'inclusion d'un patient sont les suivantes :

- fonction médullaire : La réserve médullaire sera évaluée par l'hémogramme et le nombre de plaquettes.

- fonction hépatique : elle sera évaluée par le taux de transaminases et de la phosphatase alcaline.
- fonction rénale : elle sera évaluée par la créatinine et la clairance calculée.

La réalisation de tous ces examens est prévue dans le cadre du protocole, au moment de la réalisation du bilan initial du patient, à son inclusion dans l'étude.

4.3 Critères de non-inclusion

Ne pourront pas être inclus dans l'étude les patients présentant au moins un des critères suivants :

1/ Syndrome de Churg et Strauss.

2/ Autre vascularite systémique.

3/ Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).

4/ Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active).

5/ Patient ayant déjà reçu un traitement par des anticorps monoclonaux, comme les antiCD20 ou antiTNF α .

6/ Antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins

7/ Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.

8/ Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude. Non-compliance.

9/ Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication aux médicaments utilisés et étudiés dans l'étude (cyclophosphamide, corticoïdes, Azathioprine, rituximab).

- 10/ Les patients sous allopurinol ne pourront pas être inclus, si l'allopurinol doit absolument être maintenu (risque de majoration de la toxicité de l'Azathioprine).
- 11/ Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement immunosuppresseur.
- 12/ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.
- 13/ Infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (tuberculose ...).
- 14/ Autre infection sévère déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation (CMV, HHV8...).
- 15/ Infection bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne (à l'exclusion de l'infection fongique du lit de l'ongle) ou autre infection évolutive ou tout épisode important d'infection, nécessitant une hospitalisation ou un traitement par un médicament anti-infectieux par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection dans l'essai, ou par voie orale dans les 2 semaines précédant la sélection dans l'essai.
- 16/ Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant l'inclusion dans l'essai
- 17/ Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sous-jacente prédisposant à des infections graves
- 18/ Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai
- 19/ Pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue (VEMS < 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3)
- 20/ Insuffisance cardiaque stades III et IV de la classification NYHA
- 21/ Antécédent récent de syndrome coronaire aigu
- 22/ Cancer évolutif ou hémopathie maligne diagnostiqué(e) dans les 5 ans précédant le diagnostic de vascularite. Les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique, de carcinomes basocellulaires ou ceux guéris d'un cancer ou d'une hémopathie maligne depuis

plus de 5 ans, et ne prenant plus aucun traitement anticancéreux depuis plus de 5 ans, pourront être inclus.

23/ Patients atteints de maladies systémiques pour lesquelles les traitements utilisés dans le protocole (azathioprine ou rituximab) pourraient avoir des conséquences imprévisibles et inappropriées

24/ Immunosuppression sévère

25/ Participation à un autre protocole de recherche clinique dans les 4 semaines précédant l'inclusion.

26/ Toute affection médicale ou psychiatrique pouvant empêcher l'administration des traitements et le suivi du patient selon le protocole, et/ou qui exposerait le patient à un risque trop important d'effet indésirable, selon le jugement du médecin investigateur.

27/ Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit).

5. FIN D'ESSAI ET ARRETS PREMATURES D'ESSAI

5.1 Fin d'essai

Les patients sortiront d'étude après 28 mois de suivi.

5.2 Arrêts prématurés d'essai

a) Motifs et description

Les patients peuvent sortir de l'étude s'ils le décident, à tout moment et qu'elle qu'en soit la raison. La sortie d'essai peut aussi être motivée par l'investigateur et/ou le promoteur. Tous les cas de sortie d'étude doivent être documentés et l'investigateur doit en préciser la raison (ex : non présentation du patient aux visites après rappel, absence de coopération du patient, inefficacité du traitement, etc...).

b) Procédures

Critères et modalités d'arrêt prématuré du traitement ou d'exclusion d'une personne de la recherche

L'arrêt prématuré du traitement ou l'exclusion d'une personne de la recherche devra être rapportée notamment aux raisons suivantes : l'échec sera enregistré et le malade sorti de l'étude sur les critères suivant :

- Rechute majeure : réapparition de manifestations cliniques déjà présentes initialement ou apparition de nouvelles manifestations cliniques traduisant une activité de la maladie. Le BVAS sera alors > 0 . Certaines de ces manifestations mettent en jeu le pronostic vital ou d'organe (atteinte rénale, cardiaque, pulmonaire ou cérébrale par exemple), correspondant à la définition d'une rechute majeure. Ces rechutes imposeront la prescription d'une plus forte dose de corticoïdes et un immunosuppresseur.

Les patients présentant une rechute n'engageant pas d'organe majeur ou le pronostic vital seront considérés en rechute mineure. Ces rechutes ne mettant pas en jeu le pronostic vital et/ou la fonction d'un organe essentiel, seront mentionnées dans le cahier de recueil électronique mais ne constitueront pas une sortie d'étude. Pour ces patients, une augmentation modeste de la corticothérapie jusqu'à la dose de 20 mg/jour, pendant 3 semaines, est autorisée pour contrôler la rechute, avec une diminution progressive de la corticothérapie sur un maximum de 6 semaines, pour revenir au palier antérieur à la rechute mineure.

Pour ces patients, si l'augmentation de la corticothérapie à 20 mg/jour est insuffisante et/ou si un autre immunosuppresseur doit être prescrit pour contrôler ces rechutes mineures (BVAS inchangé ou augmenté à 4 semaines ou n'ayant pas diminué d'au moins 50% à la 6ème semaine), ils seront considérés en échec et/ou en rechute majeure et seront sortis du protocole.

- Tout effet secondaire dû au médicament évalué (rituximab) et justifiant son arrêt

Une réaction allergique grave lors de la première injection entraînera l'arrêt définitif de l'administration du produit.

- Tout effet secondaire de l'Azathioprine et justifiant son arrêt
- Retrait du consentement
- Patients perdus de vue (analyse en intention de traitement)
- Décision de l'investigateur.

Modalités et calendrier de recueil pour ces données

Les données de ces patients continueront à être recueillies sur le CRF électronique, tous les 3 mois au minimum jusqu'à la visite M28. Les investigateurs continueront à tenir informé les coordonnateurs de l'étude de l'état et de l'évolution du patient.

Pour les sujets perdus de vue, le cahier d'observation doit être rempli jusqu'à la dernière visite effectuée. L'investigateur et ses collaborateurs s'efforceront de préciser les raisons de la non présentation du patient à la visite et son état de santé

Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Les patients sortis d'essais prématurément ou exclus de la recherche ne seront pas remplacés. L'analyse sera effectuée en intention de traiter, en incluant les échecs, les sujets perdus de vue ou avec données manquantes, les patients décédés et ceux ayant interrompu le traitement pour intolérance ou effets secondaires.

Modalités de suivi de ces personnes.

En cas de rechute ou d'arrêt prématuré du traitement, ces patients continueront à être suivis jusqu'à la fin de l'étude, au minimum aux visites prévues dans le cadre du protocole et l'investigateur continuera à remplir le CRF électronique jusqu'à M28. A l'issue de l'étude, les

patients continueront à être suivis de façon régulière, selon les modalités correspondant aux recommandations actuelles en France.

c) Conséquence

Les patients sortis d'essai ne peuvent être inclus à nouveau dans l'étude. Leurs numéros de randomisation ne doivent pas être réutilisés.

6. TRAITEMENTS

Traitement d'induction

Il comporte selon les recommandations actuelles en France une association de corticoïdes et d'immunosuppresseur, en particulier du cyclophosphamide en bolus (le cyclophosphamide oral ou le méthotrexate sont également autorisés en traitement d'induction). Le clinicien est laissé libre du traitement initial à condition qu'il ne comprenne pas d'anticorps monoclonal, comme des anti-CD20 ou anti-TNF α . Les échanges plasmatiques et/ou les immunoglobulines par voie intra-veineuse peuvent avoir été utilisées dans le cadre du traitement initial.

La corticothérapie est laissée à l'appréciation de l'investigateur avec une décroissance en fonction de l'évolutivité de la maladie. Cette décroissance pourra être guidée par le schéma du protocole IMPROVE (protocole EUVAS) (*cf annexe V*)

Critères de rémission

La rémission sera considérée comme obtenue si le score BVAS est à 0 [30]. Ceci correspond à l'absence de manifestations cliniques de la maladie, une biologie au moins stabilisée pour la fonction rénale. La persistance des ANCA n'est pas un critère de non inclusion et l'on sait que la rémission peut être considérée comme obtenue malgré la persistance des ANCA.

6.1 Description des traitements nécessaires à la réalisation de la Recherche : Traitement d'entretien

Une fois la rémission obtenue, la randomisation sera faite de façon centralisée entre le rituximab et l'Azathioprine et stratifiée en fonction du caractère récent ou « rechuteur » de la maladie (*a priori*, 66% de nouveaux patients et 33% de rechuteurs).

Le produit à l'étude :

Le rituximab sera administré par voie intra-veineuse, **à la dose fixe de 500 mg** dans le mois qui suit l'arrêt des immunosuppresseurs qui ont permis d'obtenir la rémission.

La première perfusion aura lieu 4 jours après la visite d'inclusion, correspondant au délai de réception du flacon de rituximab dans la pharmacie du centre investigateur (72 heures entre la réception de la demande d'approvisionnement et la réception du traitement dans le centre).

- La perfusion sera précédée d'une prémedication consistant en la prise d'un analgésique / antipyrétique (Paracétamol), d'une perfusion intraveineuse courte de 100 mg de méthylprednisolone et 1 ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine.
- Les injections de rituximab suivantes seront faites à J15, puis tous les 6 mois par rapport à la première perfusion (M6, M12 et M18) (5 perfusions), indépendamment du titre des ANCA et de la présence de lymphocytes CD19+ circulants.
- Le dosage pondéral des immunoglobulines et l'immunophénotypage lymphocytaire des CD19 seront effectués avant chaque perfusion, soit à J15, M6, M12, M18 selon les recommandations d'usage. Les ANCA seront mesurés tous les 3 mois pendant 2 ans. Ces résultats ne seront pas pris en

considération pour adapter la thérapeutique mais ces informations seront recueillies pour l'analyse ultérieure des données et leur interprétation.

Les recommandations vaccinales relatives au bilan de vaccination chez l'adulte devront être suivies avant l'administration de rituximab. Sauf contre-indication, une vaccination anti-pneumococcique et anti-haemophilus, est préconisée avant le début du traitement par rituximab.

Une fiche (préparation et surveillance) complétée par les infirmières ou la pharmacie pour la partie préparation, permettra de notifier la survenue d'éventuels EI et/ou EIG dans les 4 heures suivant la réalisation de la perfusion.

La perfusion de rituximab doit être administrée dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

Les traitements des réactions d'hypersensibilité (adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes) doivent être disponibles pour un usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique survenant lors de la perfusion.

L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de Mabthera doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

La perfusion de rituximab sera arrêtée en cas de survenue de signes de réactions graves à la perfusion, comme notamment une dyspnée sévère, un bronchospasme.

Une réaction allergique initiale entraînera l'arrêt définitif de l'administration du produit.

En cas de réactions légères à modérées lors de la première perfusion, le traitement antihistaminique et les corticoïdes seront renforcés lors de la seconde perfusion, et l'encadrement des patients sera renforcé avec la mise en place d'une surveillance encore plus attentive.

Dans l'autre bras :

L'Azathioprine sera administrée à la dose de 2 mg/kg/j par voie orale pendant 12 mois, puis 1.5 mg/kg/j pendant 6 mois, puis 1 mg/kg/j pendant 4 mois (arrêt du traitement au bout de 22 mois). La dose quotidienne, calculée en fonction du poids sera arrondie à la dose multiple de 25 la plus proche, sans dépasser 200mg/jour (par exemple, à la dose de 2 mg/kg/j, un patient de 70 kg devra prendre 150 mg/j d'Azathioprine). Le traitement d'entretien sera débuté **dans le mois qui suit l'arrêt des immunosuppresseurs, qui ont permis d'obtenir la rémission et maximum 8 jours après l'inclusion du patient dans l'étude.**

6.2 Traitements autorisés et interdits

Tout médicament associé administré au cours de l'essai devra être consigné dans le cahier d'observation.

Traitements adjuvants autorisés :

- **La prescription de triméthoprime / sulfaméthoxazole** (80 mg / 400mg par jour), est exigée dans les 2 bras de traitement si le taux de Lymphocytes T CD4 est inférieur à 250/mm³ et ce en l'absence d'allergie au triméthoprime / sulfaméthoxazole.

En cas d'allergie ou d'intolérance au cotrimoxazole (triméthoprime / sulfaméthoxazole), le patient sera traité par aérosols de pentamidine mensuels, si le patient demeure lymphopénique. A l'issue des 18 mois de traitement d'entretien, ce traitement sera également prescrit (160 mg / 800 mg x 2/jour) pour les patients atteints de GW, pour une durée de 2 ans, comme c'est actuellement recommandé selon les bonnes pratiques cliniques.

- **La prescription selon les bonnes pratiques cliniques pour le calcium, la vitamine D3, et le potassium et la prescription de biphosphonates** selon les

recommandations de l'AMM (ostéoporose cortisonique) sera effectuée chez ces patients sous corticoïdes au long cours.

- **Prophylaxie de la tuberculose**

Chez les malades ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux, une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée selon les recommandations habituelles (Tubertest, radiographie de thorax) [49]. Celle-ci se fera par une bithérapie (rifampicine: Rifadine®: 10 mg/kg/j + isoniazide : Rimifon®: 4 mg/kg/j, en une seule prise quotidienne pendant 3 mois; ou Rifinah® (rifampicine + isoniazide): 2 cp/j en une seule prise quotidienne, pendant 3 mois). L'isoniazide seul (Rimifon®): 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine, ou chez les patients cirrhotiques. La posologie des corticoïdes devra être augmentée de 30% en cas de prescription concomitante de rifampicine qui diminue leur efficacité.

- **Autres traitements adjuvants**

Les prescriptions habituelles visant à prévenir et à corriger si besoin l'hypokaliémie et les autres troubles métaboliques ou hormonaux potentiellement induits par la corticothérapie devront être effectuées, selon les bonnes pratiques cliniques habituelles.

Traitements interdits

L'allopurinol est contre-indiqué en association avec l'Azathioprine et devra être interrompu chez les patients en prenant (majoration de la toxicité hématologique). Si ce n'est pas possible, le patient ne pourra pas être inclus.

Tous les autres immunosuppresseurs et autres immunomodulateurs destinés spécifiquement au contrôle de la vascularite (colchicine, disulone, plaquénil, danatrol...) sont interdits pendant la durée de l'étude. En cas d'aggravation de la maladie nécessitant une intensification thérapeutique, le patient sera sorti de l'étude (arrêt prématuré) et recevra le traitement adapté, selon les bonnes pratiques cliniques actuelles dans le domaine des vascularites.

Tout vaccin vivant atténué ou tout traitement entraînant une déplétion lymphocytaire est interdit en cours d'essai.

6.3 Conditionnement et étiquetage du médicament expérimental

L'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS assurera l'approvisionnement en Rituximab et Azathioprine et ainsi que le conditionnement et l'étiquetage des traitements conformément au chapitre 12 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur. Une vignette détachable, présente sur chaque étui patient sera le support de la traçabilité des dispensations successives.

6.4 Conditions de stockage des médicaments expérimentaux

Les unités de traitement seront conservées dans des locaux dédiés, entre 2°C et 8°C pour le rituximab et à une température ne dépassant pas 25 °C pour l'Azathioprine, dans leur conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Conditions de dispensation des médicaments expérimentaux

La gestion, le conditionnement et l'expédition des traitements sera effectuée par l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) à Paris.

- **Pour l'Azathioprine**

Les Unités de Traitement préparées couvriront 3 mois de traitement et seront délivrées en intégrant une marge de quinze jours (décalage du calendrier des visites).

Le premier coffret de traitement de 3 mois pour l'Azathioprine sera envoyé après la randomisation.

L'Azathioprine sera dispensée tous les 3 mois, pendant 22 mois directement aux patients par la PUI de chaque centre lors des visites protocolisées.

Les coffrets correspondant à la poursuite du traitement seront expédiés dans les centres après réception à l'AGEPS d'un fax de réapprovisionnement. Le CRF électronique sera programmé pour que l'envoi des fax de réapprovisionnement se fasse de façon automatique trois semaines avant les dates théoriques des visites M3, M6, M9, M12, M15 et M18.

Des ordonnances spécifiques de l'étude MAINRITSAN et de l'Azathioprine seront mises à disposition des investigateurs dans le cahier d'observation électronique aux visites d'inclusion, M3, M6, M9, M12, M15, M18 et M21.

Les vignettes détachables, présentes sur chaque boîte de traitement, seront collées sur les ordonnances lors de la dispensation.

- **Pour le Rituximab**

Les deux premiers flacons de Rituximab seront envoyés après la randomisation (pour les perfusions aux visites J1 et J15).

Les flacons correspondant à la poursuite du traitement seront expédiés dans les centres après réception à l'AGEPS d'un fax de réapprovisionnement. Le CRF électronique sera programmé pour que l'envoi des fax de réapprovisionnement se fasse de façon automatique trois semaines avant les dates théoriques des visites M6, M12 et M18.

Des ordonnances spécifiques de l'étude MAINRITSAN et du Rituximab seront mises à disposition des investigateurs dans le cahier d'observation électronique aux visites d'inclusion, J15, M6, M12 et M18.

Les deux vignettes détachables, présentes sur chaque flacon, seront collées sur l'ordonnance et sur la fiche infirmière.

6.6 Comptabilité / Observance/ Devenir des produits

- Les patients rapporteront les boîtes et blisters d'Azathioprine vides, entamés ou pleins lors de chaque visite. Ces produits seront conservés par la pharmacie jusqu'au passage de l'ARC qui en réalisera la comptabilité et réalisera à ce niveau une évaluation de l'observance de chaque patient.

Après comptabilité par l'ARC, les retours patients seront détruits dans les PUI de chaque centre investigateur.

- Les flacons de Rituximab vides ou entamés seront éliminés dans le service.
- Un premier carnet de suivi de l'observance (pour 3 mois) sera remis aux patients lors de la dispensation du premier coffret de traitement d'Azathioprine ou lors de la première injection de Rituximab, permettant le recueil des doses de corticoïdes, d'Azathioprine (pour les patients randomisés dans ce bras) et de notifier les éventuels EI et ou EIG survenus entre deux visites.

Un nouveau carnet sera donné aux patients tous les 3 mois. Ces carnets seront ramenés par le patient à chaque visite avec l'investigateur, afin que les EI soient reportés dans le cahier de recueil de données électronique.


6.7 Carte patient

En application des obligations des Bonnes Pratiques de fabrication en date du 26 mai 2006, une carte patient sera remise systématiquement portant la mention « Merci de garder cette carte en permanence avec vous » et devant préciser le nom, l'adresse et le n° de téléphone du centre investigateur et du centre coordonnateur de l'étude (Pôle Médecine, Hôpital Cochin), le code de la recherche, le code d'identification du patient, la date de début de traitement.

Recto de la carte :

CARTE PATIENT
<u>Merci de garder cette carte en permanence avec vous</u>
Nom : Prénom :
Code d'identification patient : /_/_/_/_/ / /_/_/_/_/ /_/_/_ N° centre / N° de randomisation / Initiales(N-P)
Je participe à la recherche MAINRITSAN : Etude de l'efficacité du Rituximab versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées aux ANCA : Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée dont le promoteur est l'AP-HP
Je reçois le traitement suivant :
<input type="checkbox"/> Azathioprine à la dose de 2 mg/kg/j par voie orale pendant 12 mois, puis 1,5 mg/kg/j pendant 6 mois, puis 1 mg/kg/j pendant 4 mois (arrêt du traitement au bout de 22 mois). Date de début du traitement : ___ / ___ / _____
<input type="checkbox"/> Rituximab, par voie intra-veineuse, à raison 500 mg dose fixe. Une injection à J1, J15, M6, M12 et M18. Date de la première injection : ___ / ___ / _____

Verso de la carte :

CARTE PATIENT
<u>Merci de garder cette carte en permanence avec vous</u>
Je suis suivi(e) par le Dr.....
A l'Hôpital


7. EVALUATION DE L'EFFICACITE

7.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

Le critère de jugement principal de l'étude est le nombre de rechutes majeures ($BVAS > 10$) dans chaque bras au terme des 28 mois de la période de traitement d'entretien (18 mois de traitement + 10 mois de suivi).

Les critères de jugement secondaires sont le nombre d'effets secondaires et leur gravité dans chaque groupe, le nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des groupes, la mortalité dans chaque groupe, le nombre de rechutes mineures dans chaque groupe, la dose cumulée et la durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à dix mois du traitement d'entretien, mêmes critères 6 mois après la fin de la période de traitement d'entretien (phase d'observation post-traitement).

La définition de la rémission et des rechutes repose sur celles récemment formulées et adoptées par le groupe de travail des experts de l'EUVAS/EULAR (Hellmich et al., *Annals of Rheumatic Disease*, 2007 May;66(5):605-17).

- *Rémission complète* : elle est définie par la disparition de tous les signes cliniques, biologiques, et immunologiques d'activité de la maladie, permettant de poursuivre le même traitement immunosuppresseur ou de le diminuer. Un score BVAS = 0 est nécessaire pour confirmer cette rémission complète. La négativation des ANCA n'est pas exigée pour affirmer la rémission. L'élévation du titre des ANCA pouvant précéder la rechute, il est recommandé de surveiller ces malades plus attentivement.

La rémission peut s'accompagner de séquelles comme une protéinurie, une insuffisance rénale ou une sinusite... (liste non limitative). Le clinicien demandera tous les avis spécialisés nécessaires à l'établissement du diagnostic de rémission avec séquelle. Une rémission avec séquelle sera alors considérée comme une rémission complète. La

persistance d'un seul des éléments cliniques (à l'exception des séquelles) ne permet pas d'affirmer la rémission complète.

- *Rémission durable* ('*sustained remission*' des anglosaxons) : rémission complète, telle que définie plus haut, depuis au moins 6 mois révolus.
- *Réponse* : définie par l'amélioration, mais sans régression complète, des signes d'activité (cliniques et biologiques) au niveau d'au moins un des organe-cibles majeurs de la maladie, par exemple la régression des images pulmonaires d'hémorragie alvéolaire, l'amélioration de la fonction rénale avec persistance d'une hématurie microscopique ou d'une protéinurie que l'on pourrait juger comme n'étant pas séquellaire de la maladie. Le score BVAS doit avoir diminué d'au moins 50% par rapport au score initial. Le statut sérologique des ANCA n'entre pas dans l'établissement du diagnostic de rémission complète ou de réponse. Dans ces situations de rémission partielle, le traitement d'attaque sera poursuivi ou modifié selon l'avis du clinicien et du coordonnateur de l'essai.
Dans le cadre de l'étude, la réponse est évaluée en particulier lors de la visite du 3^{ème} mois. La réponse sera considérée comme partielle s'il persiste des signes cliniques d'activité ou d'évolutivité de la maladie, avec notamment un BVAS >6, un syndrome inflammatoire et/ou une hyperéosinophilie >1000/mm³. Cette situation justifiera l'augmentation de l'Azathioprine/placebo à 3 mg/kg/j, non obligatoire cependant (décision du médecin investigateur).
- *Echec* : défini par l'aggravation des symptômes de la maladie avec apparition d'une atteinte d'au moins un organe majeur (FFS > ou =1) à tout moment, où des signes d'activité persistante de la maladie malgré l'augmentation de l'Azathioprine à 3 mg/kg/j.

Dans ces « formes de bon pronostic » en échec, un autre traitement immunosuppresseur devra être proposé, a priori par des bolus de cyclophosphamide.

- *Rechute* : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite. Le BVAS présente un nombre de points supérieur à ce qu'il était en rémission. La rechute doit être documentée. L'élévation isolée du titre des ANCA (PAM et SCS) ou des éosinophiles (SCS) ne peut être considérée comme signant une rechute.
 - *Rechute majeure* : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe (atteinte rénale, cardiaque ou pulmonaire en particulier).
 - *Rechute mineure* : se définit par la réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite n'engageant pas le pronostic vital ni susceptible d'entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe.

8 EVALUATION DE LA SECURITE

8.1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

- Définition d'un événement indésirable (EI): on considère comme événement indésirable toute manifestation nocive non recherchée ou aggravation d'une situation préexistante, survenant chez une personne se prêtant à la recherche biomédicale, qu'elle soit ou non considérée comme liée à l'exposition du traitement de l'étude.

- **Effet indésirable d'un médicament expérimental** : Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

- **Définition d'un événement ou effet indésirable grave (EIG)** : Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Un cancer, une grossesse, un surdosage ou un abus médicamenteux seront déclarés comme un événement grave.

Une hospitalisation programmée avant le début de l'étude ne sera pas considérée comme évènement grave.

- **Effet indésirable inattendu d'un médicament expérimental** : Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure pour l'investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

- **Fait nouveau** : Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

8.2 Méthodes et calendrier

8.2.1 Comité scientifique

Le comité scientifique de l'étude MAINRITSAN sera constitué au moins des cliniciens initiateurs du projet ; Pr. Guillevin et Dr Pagnoux, du biostatisticien en charge du projet, du Dr Mahr, des représentants du promoteur (Mr Vacher, Mme Mebarek) et de l'URC (Pr. Tréluyer, Mme Poignant, ARC en charge de l'étude) nommés pour cette recherche.

Le Comité scientifique se réunira avant le démarrage de l'étude puis au minimum tous les 3 mois. La réunion du Comité scientifique sera l'occasion de réaliser un état des lieux de l'avancement de l'essai, et de fournir une rétro-information à chacun des participants des centres d'inclusion.

Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande de l'investigateur coordonnateur concernant la bonne marche de l'essai, le respect du protocole. Il vérifie le respect de l'éthique. Il s'informe auprès du Centre de Méthodologie et de Gestion de l'essai de l'état d'avancement de l'essai, des problèmes et des résultats. Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'essai, notamment :

- les mesures permettant de faciliter le recrutement dans l'essai,
- les amendements au protocole avant leur présentation au Comité de Protection des Personnes (CPP),
- les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'essai,
- les mesures qui assurent aux personnes participant à l'essai la meilleure sécurité,
- la discussion des résultats et la stratégie de publication de ces résultats.

Le Comité Scientifique peut proposer (après avis du Comité Indépendant de Surveillance) de prolonger ou d'interrompre l'essai en cas de rythme d'inclusions trop lent, d'un trop grand

nombre de perdus de vue, de violations majeures du protocole ou bien pour des raisons médicales et/ou administratives.

S'il est proposé de réaliser de nouvelles études biologiques à partir du matériel de l'étude par les personnes y participant et lorsqu'elles n'ont pas été prévues par le protocole, le Conseil Scientifique les étudie et définit les conditions d'accès aux données et les règles de publication des résultats.

En matière de surveillance de la tolérance des produits de l'essai ou de la stratégie thérapeutique, le Comité Scientifique prend connaissance du rapport de tolérance annuel destiné à l'autorité de santé et au CPP, le discute et le valide.

8.2.2 Comité de surveillance indépendant

La survenue d'un nombre supérieur de rechutes dans le bras rituximab, mesuré au moment où la moitié du recrutement sera effectué, entraînera l'arrêt de l'étude.

Le comité de surveillance indépendant sera constitué de personnes extérieures à la recherche dont nécessairement un clinicien spécialiste des vascularites (Pr Grunfeld), un pharmacovigilant (Dr Moachon) et un méthodologiste (Pr Ravaud). Il se réunira de façon régulière tout au long de l'essai (environ une fois tous les 6 mois), de sa propre initiative ou à la demande du Conseil Scientifique de l'essai ou du promoteur. pour vérifier la conformité de l'essai aux bonnes pratiques cliniques. Il pourra également être réuni, à la demande des coordonnateurs en cas de complication ou de manifestation inattendue qui pourrait donner lieu à modifier la conduite de l'essai, voire à décider son arrêt.

Il a une fonction consultative lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points médicaux tels la tolérance et les événements indésirables.

Il peut donner un avis dans les circonstances suivantes :

- avis sur un arrêt prématuré de l'essai pour toxicité ou parce que l'essai n'est plus réalisable

- avis sur des modifications profondes du protocole devenues nécessaires pour toxicité.

L'avis du Comité Indépendant de Surveillance est transmis au promoteur et au Conseil Scientifique.

Toute modification profonde du protocole est soumise au Comité Indépendant de Surveillance par le Comité Scientifique de l'essai avant d'être soumise au promoteur puis au CPP.

8.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des évènements indésirables

8.3.1 Evènements indésirables non graves (EI) :

Tout évènement indésirable - non grave suivant la définition précédente - observé lors de la recherche et dans ses suites devra être reporté dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

Un seul évènement doit être reporté par item. L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif. Tous les éléments cliniques ou para-cliniques permettant de décrire au mieux l'évènement correspondant doivent être reportés.

8.3.2 Evènements indésirables graves (EIG) :

Les investigateurs doivent notifier immédiatement dans la mesure du possible au promoteur AP-HP les évènements indésirables graves tels que définis dans la grille d'EIG (*cf. Annexe VI*).

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves du cahier d'observation de la recherche les imprime, les signe et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 48 heures (après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale).

L'investigateur doit également informer l'ARC en charge de la recherche de la survenue de l'EIG.

Pour chaque évènement indésirable grave, l'investigateur devra émettre un avis sur le lien de causalité de l'évènement avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels.

L'obtention d'informations relatives à la description et l'évaluation d'un évènement indésirable peuvent ne pas être possibles dans le temps imparti pour la déclaration initiale.

Aussi, l'évolution clinique ainsi que les résultats des éventuels bilans cliniques et des examens diagnostiques et/ou de laboratoire, ou toute autre information permettant une analyse adéquate du lien de causalité seront rapportés :

- soit sur la déclaration initiale d'EIG s'ils sont immédiatement disponibles,
- soit ultérieurement et le plus rapidement possible, en envoyant par fax une nouvelle déclaration d'EIG complétée (et en précisant qu'il s'agit d'un suivi d'EIG déclaré et le numéro de suivi).

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche par code d'identification patient unique.

En cas de décès notifié d'un sujet participant à la recherche, l'investigateur communiquera au promoteur tous les renseignements complémentaires demandés (compte-rendu d'hospitalisation, résultats d'autopsie le cas échéant...).

Tout fait nouveau survenu dans la recherche ou dans le contexte de la recherche, provenant de données de la littérature ou de recherches en cours, devra être notifié au promoteur.

- Déclaration des évènements indésirables graves aux Autorités de Santé

Elle sera assurée par le Pôle de Pharmacovigilance du DRCD, après évaluation de la gravité de l'évènement indésirable, du lien de causalité avec chaque médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que du caractère inattendu des effets indésirables.

Toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu seront déclarées par le promoteur aux autorités compétentes dans les délais légaux.

Toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un médicament expérimental, ou de la recherche, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament ou la conduite de la recherche, sera transmise par le promoteur aux autorités compétentes, au Comité de Protection des Personnes et aux investigateurs de la recherche.

8.4 Conduite à tenir pendant et après l'étude

Tout patient présentant un évènement indésirable doit être suivi jusqu'à la résolution ou la stabilisation de celui-ci.

- Si l'évènement n'est pas grave, l'évolution en sera notée sur la page correspondante du cahier d'observation à la section prévue à cet effet.

- Si l'évènement est grave, un suivi d'EIG sera envoyé au DRCD.

Durant toute la durée de l'étude MAINRITSAN, les investigateurs seront tenus d'informer le promoteur de la survenue d'un tel évènement (dans les 24 heures s'il survient durant la durée des 24 mois de l'étude). Ils devront remplir la fiche d'observation d'un évènement indésirable grave fournie aux investigateurs lors de la remise du dossier initial (textes du protocole), également mise à disposition sur le site Internet du GFEV, sur le site de recueil de données par e-CRF, et sur simple demande auprès du promoteur et de l'investigateur coordonnateur.

L'étude pourra être suspendue pour complément d'enquête, voire interrompue, si des évènements indésirables graves surviennent dans l'un ou l'autre des bras de traitements.

9. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique sera réalisée dans le service de Biostatistique de l'hôpital Avicenne à Bobigny, par le Dr Le Toumelin.

9.1 Stratégie d'analyse des données et méthodes d'analyses statistiques

L'étude est conduite en intention-de-traiter, avec une analyse per-protocole associée. Une stratification est prévue selon qu'il s'agit d'une première poussée (2/3 des patients à inclure) ou d'une rechute (1/3 des patients à inclure, en se fondant sur le taux de rechute de 30-50% habituellement observé au cours des vascularites associées aux ANCA). La comparaison entre les 2 groupes de traitement (Azathioprine et rituximab) sera effectuée à l'aide de courbes de survie établies entre la date de début du traitement d'entretien et la date de la rechute éventuelle. La différence sera estimée selon la méthode du log-rank.

L'endpoint principal est le maintien de la rémission durant les 28 mois suivant le début du traitement d'entretien par le rituximab ou l'Azathioprine ; c'est-à-dire 18 mois d'entretien et 10 mois de suivi après l'arrêt du traitement. L'étude WEGENT montrait que 40% des patients sous Azathioprine avaient fait une rechute dans les 28 mois suivant le début du traitement d'entretien. La proportion attendue de patients qui rechuteront dans le bras rituximab est de 15%, soit une réduction de 25 % du nombre de rechutes.

9.2 Nombre de patients / sujets nécessaires

En partant d'une hypothèse statistique de bilatéralité, avec une puissance de 80%, et un risque alpha de 5%, 54 sujets par bras seront nécessaires pour conduire cette analyse. En admettant

un taux de 5% de perdus de vue ou d'exclusion pour violation du protocole, 112 patients, soit 56 dans chaque bras devront, en pratique, être inclus.

6 patients supplémentaires seront inclus par rapport à l'effectif global de 112 patients initialement calculé. Au total, 118 patients seront donc inclus, soit 59 dans chaque bras. (amendement n°6 – avril 2010).

9.3 Faisabilité

Cet objectif est réalisable en moins de 3 ans, en mobilisant l'ensemble des centres participant depuis de nombreuses années au GFEV, ainsi que ceux identifiés comme centres de compétences et de recours dans le cadre du plan national maladies rares, et les réseaux des sociétés savantes nationales renommées (Société National Française de Médecine Interne, Société Française de Rhumatologie, Société de Néphrologie, Société de Pneumologie de langue française, Club Rhumatisme et Inflammation...).

Les données seront recueillies à l'aide d'un système de cahier de recueil électronique (e-CRF CleanWEB), rempli après chaque visite sur Internet par les médecins investigateurs de chaque centre. Ces formulaires e-CRF reprendront les différents items déjà utilisés dans les précédents protocoles du GFEV, adaptés spécifiquement pour cette étude. L'accès au formulaire de saisie sur Internet par les médecins investigateurs sera restreint par un code d'accès et un système de mot de passe personnel et unique pour chaque utilisateur. Chaque investigateur disposera en outre d'un profil spécifique lui attribuant des droits ou non à certaines des fonctions du système (saisie ou visualisation simple des données du patient inclus ou de l'ensemble des données de l'étude, possibilité de modification et de validation par les ARC, etc...). Le stockage des données sera effectué sur un serveur sécurisé, avec cryptage des données lors des transmissions et copie de sauvegarde automatique interne sur le serveur qui hébergera la solution logicielle d'infogérance Cleanweb (à l'AP-HP, Bessières).

La gestion et le contrôle de la qualité des données des patients seront effectués de façon conjointe par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) de l'Unité de Recherche Clinique (URC) Paris Centre et les médecins investigateurs et collaborateurs de l'étude à Cochin, dans le Pôle de Médecine du Pr. Guillevin.

9.4 Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire sera faite à la moitié des malades inclus. Cette analyse permettra d'observer d'éventuelles différences évolutives entre les deux bras du protocole, ce qui pourra conduire, dans l'intérêt du patient, à interrompre l'étude ou amender le protocole. Les résultats de cette analyse intermédiaire seront présentés au comité de surveillance indépendant.

10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standardisées du promoteur.

Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets seront faits conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

11.1 Procédures de monitoring

L'étude MAINRITSAN a un niveau de risque D.

Le niveau de monitoring correspondant est le suivant :

- Monitoring de base : dossiers sources, critères d'inclusion, critères de non-inclusion, critère principal, évènements indésirables, traitements
- vérifications des consentements éclairés
- Surveillance des EIG, de la tolérance et des faits nouveaux

Les ARC représentants du promoteur effectueront des visites des centres investigateurs au rythme correspondant au schéma de suivi des patients dans le protocole, aux inclusions dans les différents centres et au niveau de risque qui a été attribué à la recherche.

- Visite d'ouverture de chaque centre : pour une mise en place du protocole et prise de connaissance avec les différents intervenants de la recherche biomédicale.

Quelques centres, susceptibles d'inclure en priorité, seront ouverts avant le début des inclusions. Les autres centres seront ouverts au fur et à mesure de la recherche, après la première inclusion dans le centre.

- Lors des visites suivantes (au minimum, une visite de monitoring après la visite M12 et après la visite M24 dans chaque centre), les cahiers d'observation seront revus au fur et à mesure de l'état d'avancement de la recherche par les ARC. L'investigateur principal de chaque centre ainsi que les autres investigateurs qui incluent ou assurent le suivi des personnes participant à la recherche s'engagent à recevoir les ARC à intervalles réguliers.

Lors de ces visites sur site et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques, les éléments suivants seront revus :

- Respect du protocole et des procédures définies pour la recherche,
- Vérification des consentements éclairés des patients
- Examen des documents source et confrontation avec les données reportées dans le cahier d'observation quant à l'exactitude, les données manquantes, la cohérence des données selon les règles édictées par les procédures du DRCD.

- Visite de fermeture (à l'issue du gel des données, quelques mois après la visite M28) : récupération des cahiers d'observation, documents de la recherche biomédicale, archivage.

11.2 Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation électronique et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.

Les données devront être saisies dans les cahiers d'observation électronique (e-CRF) au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques.

L'anonymat des sujets sera assuré par un numéro de code à 8 digits, comprenant la première lettre du nom et la première lettre du prénom de la personne qui se prête à la recherche sur

tous les documents nécessaires, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche. Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée.

Les données seront recueillies à l'aide d'un système de cahier de recueil électronique (e-CRF), rempli après chaque visite sur Internet par les médecins investigateurs de chaque centre. Ces formulaires e-CRF reprendront les différents items déjà utilisés dans les précédents protocoles du GFEV, (cahier de recueil standard imprimé, tel que celui utilisé pour le protocole CHUSPAN2) adaptés spécifiquement pour cette étude. L'accès au formulaire de saisie sur Internet par les médecins investigateurs sera restreint par un code d'accès (identifiant et mot de passe) personnel et unique pour chaque utilisateur. Chaque investigateur disposera en outre d'un profil spécifique lui attribuant des droits ou non à certaines des fonctions du système (saisie ou visualisation simple des données du patient inclus ou de l'ensemble des données de l'étude, possibilité de modification et de validation par les ARC, etc...). Le stockage des données sera effectué sur un serveur sécurisé, avec cryptage des données lors des transmissions et copie de sauvegarde automatique interne sur le serveur qui hébergera la solution logicielle d'infogérance Cleanweb (à l'AP-HP, Bessières). La gestion et le contrôle de la qualité des données des patients seront effectués de façon conjointe par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) de l'Unité de Recherche Clinique (URC) Paris Centre et le coordonnateur et le responsable scientifique de l'étude à Cochin, dans le Pôle de Médecine du Pr. Guillevin. Les patients rempliront (à J1, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24 et M28) les échelles d'évaluation de leur qualité de vie et d'évaluation de leur autonomie dans des carnets patients imprimés sur papier et spécialement conçus à leur

intention, qu'ils renverront, suite à chaque visite, au centre de gestion qui est l'URC Paris Centre, à l'aide d'enveloppes T fournies dans le carnet.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES

Le promoteur est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, l'AP-HP est le promoteur et le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) en assure les missions réglementaires.

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur aura fourni au représentant du promoteur de la recherche une copie de son curriculum vitæ personnel daté et signé et comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins.

12.1 Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps

Pour pouvoir démarrer la recherche, l'AP-HP en tant que promoteur doit soumettre un dossier de demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente l'Afssaps. L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.

12.2 Demande d'avis au Comité de Protection des Personnes

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche doit être soumis par le promoteur à un Comité de Protection des Personnes. L'avis de ce comité est notifié à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

12.3 Modifications

Le DRCD doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Une modification substantielle est une modification susceptible, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,...).

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci sur l'initiative du promoteur doit obtenir, préalablement à sa mise en oeuvre, un avis favorable du comité et une autorisation de l'autorité compétente. Dans ce cas, si cela est nécessaire, le comité s'assure qu'un nouveau consentement des personnes participant à la recherche est bien recueilli.

Par ailleurs, toute extension de la recherche (modification profonde du schéma thérapeutique ou des populations incluses, prolongation des traitements et ou des actes thérapeutiques non prévus initialement dans le protocole) devra être considérée comme une nouvelle recherche.

Toute modification substantielle devra faire l'objet par le promoteur après paiement d'une taxe d'une demande d'autorisation auprès de l'Afssaps et/ou d'une demande d'avis du CPP.

12.4 Déclaration CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche.

Une méthodologie de référence spécifique au traitement de données personnelles opérée dans le cadre des recherches biomédicales définies par la loi 2004-806 du 9 août 2004 car entrant dans le champ des articles L.1121-1 et suivants du Code de Santé Publique a été établie par la CNIL en janvier 2006.

Cette méthodologie permet une procédure de déclaration simplifiée lorsque la nature des données recueillies dans la recherche est compatible avec la liste prévue par la CNIL dans son document de référence.

Lorsque le protocole bénéficie d'un contrôle qualité des données par un ARC représentant le promoteur et qu'il entre dans le champ d'application de la procédure simplifiée CNIL, le DRCD en qualité de promoteur demandera au responsable du fichier informatique de s'engager par écrit sur le respect de la méthodologie de référence MR06001 simplifiée.

12.5 Note d'information et Consentement éclairé

Le consentement écrit doit être recueilli auprès de toute personne se prêtant à la recherche avant la réalisation de tout acte nécessité par la recherche biomédicale.

Les malades inclus seront informés oralement et à l'aide d'un formulaire d'information, document écrit du déroulement protocole, et devront signer le formulaire de consentement s'ils acceptent d'y participer. Les patients auront un délai de réflexion. Ils conservent la possibilité d'en sortir à tout moment sur simple demande de leur part ou de leur médecin traitant, investigateur (*cf. note d'information et formulaire de consentement version n°4.0 du 12/08/2009*)

12.6 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le biostatisticien pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche. Un rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente ainsi qu'au CPP dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

13. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche. *(voir BPC, chapitre 8 : documents essentiels)*

Cet archivage indexé comporte :

- Les copies de courrier d'autorisation de l'Afssaps et de l'avis obligatoire du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
- Les courriers de correspondance avec le promoteur,
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté (dans le cas de sujets mineurs signés par les titulaires de l'autorité parentale) avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude,

- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

La base de données ayant donné lieu à l'analyse statistique doit aussi faire l'objet d'archivage par le responsable de l'analyse (support papier ou informatique).

14. FINANCEMENT ET ASSURANCE

14.1 Assurance

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est le promoteur de cette recherche. En accord avec la loi sur les recherches biomédicales, elle a pris une assurance auprès de la compagnie GERLING KONZERN pour toute la durée de la recherche, garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche) (loi n°2004-806, Art L.1121-10 du CSP).

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

14.2 Engagement scientifique

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur. Pour ce faire, un exemplaire de l'engagement scientifique (document type DRCD) daté et signé par chaque investigateur de chaque service clinique d'un centre participant sera remis au représentant du promoteur.

15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement et à la rédaction des résultats. Les médecins investigateurs ayant inclus des patients feront ensuite partie des auteurs dans l'ordre croissant du nombre de patients effectivement inclus dans l'étude et selon le nombre d'auteurs autorisés par le journal sollicité. Le dernier auteur sera le GFEV. Les autres investigateurs seront cités en Appendice de l'article.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme soutien financier le cas échéant. Les termes « Assistance Publique- Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

ANNEXES

Annexe I : Références bibliographiques

- [1] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
- [2] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3;349(1):36-44.
- [3] Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groote K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis and rheumatism.* 2000;43:1021-32.
- [4] Guillevin L, Cordier J, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis and rheumatism.* 1997;40:2187-98.
- [5] Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol.* 1997;36(12):1290-7.
- [6] Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Qjm.* 2000 Jul;93(7):433-9.
- [7] Jayne DR, Esnault VL, Lockwood CM. ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun.* 1993;6(2):207-19.

- [8] Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of ANCA-associated systemic vasculitides : final analysis of a prospective, open and multicenter trial. *Arthritis Rheum* Accepted pour publication. *Arthritis Rheum* (in press). 2007.
- [9] Pusey C, Rees A, Evans D, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40:757-63.
- [10] Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomised trial of plasma exchange versus methyl prednisolone for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2180-8.
- [11] Langford C, Talar-Williams C, Barron K, Sneller K. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis and rheumatism.* 1999;42:2666-73.
- [12] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M, Boffa J, Ruivard M, Ducroix J, et al. Treatment of ANCA-Associated Vasculitides with Corticosteroids and Intravenous Cyclophosphamide Followed by Methotrexate or Azathioprine — A Multicenter Randomized Trial (WEGENT). submitted. 2007.
- [13] Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and rheumatism.* 2004 Apr 15;51(2):278-83.
- [14] Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jan 6.

- [15] Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1126-32.
- [16] Csernok E, Trabandt A, Müller A, Wang GC, Moosig F, Paulsen J, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(4):742-50.
- [17] Wong CF. Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what is the current evidence? *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan;22(1):32-6.
- [18] van der Geld YM, Stegeman CA, Kallenberg CG. B cell epitope specificity in ANCA-associated vasculitis: does it matter? *Clin Exp Immunol*. 2004 Sep;137(3):451-9.
- [19] Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(7):955-63.
- [20] Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2001 Dec;44(12):2836-40.
- [21] Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 15;173(2):180-7.
- [22] Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nolle B, Holl-Ulrich K, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jul;65(7):853-8.
- [23] Stasi R, Stipa E, Poeta G, Amadori S, Newland A, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology*. 2006;ePub ahead of print.

- [24] Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007 Jan-Feb;25(1 Suppl 44):S23-7.
- [25] Aries PM, Hellmich B, Both M, Nolle B, Voswinkel J, Holl-Ulrich K, et al. Lack of efficacy of Rituximab in Wegener's Granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov 3;65(7):853-8.
- [26] Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005 Jun;257(6):540-8.
- [27] Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis and rheumatism*. 2005 Jan;52(1):262-8.
- [28] Guillevin L, Durand Gasselien B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(3):421-30.
- [29] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(1):17-28.
- [30] Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Qjm*. 1994 Nov;87(11):671-8.

Annexe II - Critères de classification

Tableau 1 Granulomatose de Wegener.
Critères de l'American College of Rheumatology (1990)

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%.

- 1 Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
 - 2 Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
 - 3 Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
 - 4 Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)
-

Tableau 2 Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, USA, 1993

Vascularites des vaisseaux de gros calibre

- Artérite à cellules géantes (artérite temporale) Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. *Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.*
- Artérite de Takayasu Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. *Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.*

Vascularites des vaisseaux de moyen calibre

- Périartérite noueuse Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.
- Maladie de Kawasaki Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lymphe-cutanéomuqueux. *Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.*

Vascularites des vaisseaux de petit calibre

- Granulomatose de Wegener** Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérioles, artères). *Glomérulonéphrite nécrosante fréquente*
- Syndrome de Churg et Strauss** et Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. *Asthme et hyperéosinophilie.*
- Polyangéite microscopique** Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.*
- Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). *Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.*
- Cryoglobulinémie mixte essentielle Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie. *La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.*
- Vascularites cutanées leucocytoclasiques Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

* Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatique, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intra-parenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles. Certaines vascularites des gros et petit vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas atteindre de vaisseaux plus petit que les artères. En italique les éléments fréquents mais non essentiels.

** association fréquente aux ANCA.

Annexe III – BVAS 2003

BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

TOTAL

Ne cocher que les manifestations témoignant d'une maladie active (les séquelles présentes depuis plus de 3 mois sont appréciées par le VDI). Si toutes les manifestations représentent une maladie chronique active, mais faiblement (smoldering/grumbling disease) et qu'il n'y aucune manifestation nouvelle récente ou d'aggravation franche, cocher la case dans le coin en bas à droite. Les scores indiqués sont ceux pour une maladie active récemment / maladie faiblement active, « grumbling » (case du bas cochée).

<p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Oui</p> <p>1. Signes généraux _ (maximum 3)</p> <p>Myalgies _ 1</p> <p>Arthralgies ou arthrites _ 1</p> <p>Fièvre ? 38°C _ 2</p> <p> Amaigrissement ? 2 kg _ 2</p> <p>2. Signes cutanés _ (maximum 6)</p> <p>Nécrose _ 2</p> <p>Purpura _ 2</p> <p>Ulcération(s) _ 4</p> <p>Gangrène _ 6</p> <p>Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite _ 2</p> <p>3. Atteintes muqueuses et oculaires _ (maximum 6)</p> <p>Ulcération buccale / granulome _ 2</p> <p>Ulcération génitale _ 1</p> <p>Inflammation lacrymale ou salivaire _ 4</p> <p>Exophtalmie _ 4</p> <p>Episclérite _ 2</p> <p>IConjonctivite / blépharite / kératite _ 1</p> <p>Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble _ 3</p> <p>Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité _ 6</p> <p>Uvéite _ 6</p> <p>Vascularite rétinienne _ 6</p> <p>Thrombose / hémorragie / exsudats rétinien</p> <p>4. Signes ORL _ (maximum 6)</p> <p>Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal _ 6</p> <p>Sinusite _ 2</p> <p>Sténose sous-glottique _ 6</p> <p>Baisse d'audition de transmission (conduction) _ 3</p> <p>Baisse d'audition de perception (sensorielle) _ 6</p> <p>5. Signes pulmonaires _ (maximum 6)</p> <p>Wheezing / sibilants _ 2</p> <p>Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s) _ 3</p> <p>Epanchement pleural _ 4</p> <p>Infiltrat pulmonaire radiologique _ 4</p> <p>Sténose endobronchique _ 4</p> <p>Hémorragie intra-alvéolaire _ 6</p> <p>Détresse respiratoire _ 6</p>	<p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Oui</p> <p>6. Signes cardiaques _ (maximum 6)</p> <p>Disparition d'un pouls _ 4</p> <p>Atteinte valvulaire _ 4</p> <p>Péricardite _ 3</p> <p>Angor _ 4</p> <p>Cardiomyopathie _ 6</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive _ 6</p> <p>7. Atteinte digestive _ (maximum 9)</p> <p>Péritonite _ 9</p> <p>Diarrhée sanglante _ 9</p> <p>Douleur abdominale (angor digestif) _ 2</p> <p>8. Signes rénaux _ (maximum 12)</p> <p>HTA _ 4</p> <p>Protéinurie > 1+ _ 4</p> <p>Hématurie > 10 GR / champ _ 6</p> <p>Créatininémie 125–249 µmol/l _ 4</p> <p>Créatininémie 250–499 µmol/l _ 6</p> <p>Créatininémie > 500 µmol/l _ 8</p> <p>Augmentation de la Créatininémie > 30% ou diminution de la clairance de la créatinine > 25% _ 6</p> <p>9. Atteinte neurologique _ (maximum 9)</p> <p>Céphalées _ 1</p> <p>Méningite _ 3</p> <p>Confusion, trouble de la conscience _ 3</p> <p>Convulsions (non liées à l'HTA) _ 9</p> <p>Atteinte médullaire (myélite) _ 9</p> <p>Accident vasculaire cérébral _ 9</p> <p>Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s) _ 6</p> <p>Neuropathie périphérique sensitive _ 6</p> <p>Neuropathie périphérique motrice _ 9</p> <p>10. Autre atteinte spécifique _ </p> <p>Préciser :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p style="text-align: right; margin-top: 20px;">COCHER CETTE CASE SI TOUTES LES ATTEINTES NOTEES SONT ANCIENNES ET PERSISTANTES, et non récentes ou aggravées </p>
--	---

Annexe IV - MAINRITSAN : Grille de Classification des Evénements Indésirables pour une Recherche Biomédicale portant sur un médicament

NE PAS NOTIFIER PAR FAX au promoteur (pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG) mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF		A NOTIFIER SANS DELAI par l'investigateur au promoteur (envoi du formulaire de déclaration d'EIG par fax au 01 44 84 17 99) et à reporter sur les pages événements indésirables du CRF		
Evénements autres	Effets Indésirables Non Graves attendus	Effets Indésirables Graves attendus	Effets Indésirables Graves inattendus	
<p>EVENEMENTS POUVANT ETRE GRAVES mais non liés aux médicaments(s) expérimental(aux) ou aux procédures de la recherche :</p> <p>Tout ce qui est en rapport avec l'évolution naturelle et habituelle de la pathologie</p> <p>Hospitalisations programmées pour le suivi de la maladie</p> <p>Hospitalisations dans le cas de rechute de la maladie</p>	<p>Connus pour être liés : au(x) médicament(s) expérimental (aux) ou aux procédures de la recherche.</p> <p>Description : EI ne nécessitant pas une hospitalisation et ne mettant pas en jeu le pronostic vital <u>Liés au rituximab :</u> -Réactions liées à la perfusion : fièvre, frisson, tremblements, rougeurs, angio-œdème, nausées, rash articulaire, asthénie, céphalées, irritation pharyngée, rhinite, vomissements, douleurs -hypotension, hypertension -Evénements hématologiques : thrombopénie, neutropénie</p> <p><u>Liés à l'immuni :</u> - Insuffisance médullaire, leucopénie, thrombopénie, anémie. - Cholestase modérée et altération de la fonction hépatique (insuffisance hépatique), pancréatite biologique. - Hypotension artérielle, asthénie, malaise, sensation de vertige, nausée, vomissement, diarrhée, fièvre, frisson - Douleur musculaire et articulaire. - Alopecie modérée. - Infections ORL banales.</p> <p><u>Liés à la corticothérapie :</u> - Desordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie modérée, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, HTA / - Irégularités menstruelles / - Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précoce par une faiblesse musculaire / - Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation / - Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, exaltation.</p>	<p>Connus pour être liés : au(x) médicament(s) expérimental (aux) ou aux procédures de la recherche.</p> <p>Description EIG nécessitant une hospitalisation ou mettant en jeu le pronostic vital <u>Liés au rituximab :</u> -Infections sévères, Encéphalite -Evénements hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie sévères, anémie hémolytique -Angor, insuffisance cardiaque -Perforations gastro-intestinales -Tumeurs / cancers</p> <p><u>Liés à l'immuni :</u> - Insuffisance médullaire sévère, érythrocytose mégalo-blastique et macrocytose, atteinte hématologique grave. - Cholestase sévère et altération de la fonction hépatique, pancréatite sévère, transaminases > à 3x la normale, hépatite - Manifestations d'hypersensibilité, réaction cutanée grave à type d'exanthème, rash cutané ; anomalies fonctionnelles rénales et anémies hémolytiques. - Infections, pneumopathie - Arythmie - Entérocolite nécrosante, perforation digestive, maladie veino-occlusive hépatique - Carcinome à cellules squameuses de la peau, lymphomes malin non hodgkinien, cancer du col de l'utérus, sarcome de kaposi, cancer vulvaire</p> <p><u>Liés à la corticothérapie :</u> - Insuffisance cardiaque congestive / - Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, perte de la sécrétion d'ACTH, atrophie corticocombulienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose révélation d'un diabète latent / -Troubles musculosquelettiques : déficit musculaire par myopathie cortico-induite, ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux ou fracture du col de fémur, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales. / -Troubles digestifs graves : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive / -Troubles neuropsychiques graves : accès délirant d'origine maniaque, états confusionnels ou confusionnels, convulsions, état dépressif graves sous ou à l'arrêt du traitement / -Troubles oculaires : cataracte et certaines formes de glaucome sévère, choroïdite séreuse.</p>	<p>Cette colonne se remplira au fur et à mesure des notifications par les investigateurs.</p> <p>Notifier tous les événements présentant l'un des critères de gravité* noté ci-dessous, à l'exception de ceux identifiés dans les autres colonnes</p> <p>*Critères de gravité: 1- Décès 2- Mise en jeu du pronostic vital 3- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation 4- Séquelles durables 5- Anomalie ou malformation congénitale 6- Evénement jugé grave par l'investigateur (raison à préciser)</p> <p>ATTENTION : toute découverte d'une GROSSESSE au décours d'une recherche biomédicale doit être immédiatement déclarée au promoteur et fera l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouchement.</p>	
<p>Nom, prénom et signature de l'investigateur coordonnateur : Pr L. Chevalier Responsable Scientifique Dr G. Pagnoux</p>	<p>Nom, prénom et signature du responsable de l'URC : Pr J.M. Treliuyer</p>	<p>Nom, prénom et signature du référent projet : Y. Vacher</p>	<p>Nom, prénom et signature du responsable pharmaceutique : Brocvielle</p>	<p>Nom, prénom et signature du coordonnateur médical : O. Chassany</p>

Version finale DRCD-PV-12/12/2006 AP-HP Département de la Recherche Clinique et du Développement Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique Ile de France
Date : 07 05 2008

Annexe V – Schéma de décroissance des corticoïdes selon le protocole EUVAS IMPROVE

DOSES DE CYCLOPHOSPHAMIDE ET DE CORTICOIDES SELON LE PROTOCOLE EUVAS IMPROVE

1. Phase d'induction

time from entry (weeks) ¹	Prednisolone (mg/kg/day)	plus either	Cyclophosphamide (oral) (mg/kg/day) ²	or	Cyclophosphamide (pulse) (mg/kg) ²	Puls no.
0	1		2		15 i.v.	1
1	0.75		2			
2	0.5		2		15 i.v.	2
4	0.4		2		15 i.v.	3
7	0.3		2		15 i.v. or 3x5 p.o. ³	4
10	0.28		2		15 i.v. or 3x5 p.o. ³	5
13 ⁴	0.25		2		15 i.v. or 3x5 p.o. ³	6

L'administration initiale d'un bolus IV de méthylprednisolone est autorisée à la dose de 15 mg/kg. Ce bolus peut être, si justifié, renouvelé aux 2ème et 3ème jours, soit un total de 3 bolus au maximum, répartis sur 3 jours consécutifs. Cette décision est laissée au clinicien ayant en charge le patient.

La dose initiale de prednisone orale sera limitée à 80 mg/jour pour les patients pesant plus de 80 kg.

2. Phase d'entretien : schéma de décroissance de dose

Time from entry (months)	Action	Prednisolone (Pred) (mg/day)
3	Reduce Pred, start MMF/AZA	15
4	Reduce Pred	12.5
5	Reduce Pred	10
6	Reduce Pred	7.5
12	Reduce Pred and MMF/AZA	5
18	Reduce Pred and MMF/AZA	2.5
24	Stop Pred	0
42	Stop MMF/AZA	0
48 ³	Study end	0

Annexe VI – Formulaire d’engagement scientifique avec e-CRF

FORMULAIRE D'ENGAGEMENT
SCIENTIFIQUE



Code de la recherche biomédicale : P.....

Titre de la recherche :
.....
.....

Numéro de version et date du protocole remis :

1. L'investigateur déclare diriger et surveiller la réalisation de la recherche biomédicale sus-citée sur son lieu de recherche.
2. L'investigateur est qualifié de par sa formation et son expérience professionnelle pour conduire cette recherche ainsi que le montre le **curriculum vitae daté et signé (avec son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins et son numéro Adeli)** qu'il a fourni au promoteur.
3. L'investigateur certifie qu'il s'engage à mener cette recherche selon les Bonnes Pratiques Cliniques et en accord avec la loi du 20 décembre 1988 modifiée par la loi 2004-806 du 9 août 2004, ses décrets et arrêtés d'application.
4. L'investigateur s'engage à respecter les règles d'éthique médicale définies par l'Association médicale mondiale dans la déclaration d'Helsinki en vigueur et les règles de confidentialité.
5. L'investigateur a pris connaissance des pré-requis de cette recherche, du protocole et de ses annexes. Il s'engage notamment au respect du protocole pendant la recherche et à la bonne gestion des produits étudiés le cas échéant.
6. L'investigateurs atteste avoir reçu toutes les informations nécessaires au bon fonctionnement du cahier en ligne CleanWEB™ et s'engage à ne pas diffuser à un tiers son identifiant et mot de passe personnel de connexion.
7. L'investigateur certifie qu'il possède les moyens pour mener à bien la recherche concernée en terme de disponibilité, personnel, recrutement des personnes, plateau technique et environnement.
8. L'investigateur s'engage à obtenir le consentement libre et éclairé de toute personne susceptible de se prêter à la recherche ou de son représentant légal le cas échéant. Celui-ci sera obtenu par lui-même ou ses collaborateurs médecins désignés, après information objective des personnes, remise du formulaire d'information et sera notifié par écrit, si possible après un délai de réflexion de la personne. A la fin de la recherche, l'ensemble des originaux des consentements obtenus sera archivé par le centre et un jeu complémentaire de tous les consentements sera fourni au promoteur sous enveloppe scellée.
9. L'investigateur accepte les visites périodiques des représentants du promoteur le cas échéant. Il mettra à leur disposition l'ensemble des documents source et matériels relatifs à la recherche afin d'assurer le contrôle de qualité des données enregistrées dans le cahier d'observation électronique. L'investigateur s'engage à informer périodiquement le promoteur du nombre des inclusions réalisées sur son lieu de recherche.
10. L'investigateur, ou ses collaborateurs médecins désignés le cas échéant, informeront dans les 48 heures le promoteur, selon les indications du protocole de la recherche, des événements indésirables graves ou fait(s) nouveau(x) qui surviendraient durant la recherche, à l'aide des formulaires remis.
11. L'investigateur s'engage à conserver pour chacun des patients à la fin de leur suivi, une édition papier de l'e-CRF validé (initialement générée au format pdf par le logiciel CleanWEB), datée automatiquement et signée par lui-même ainsi que l'ensemble des documents source qui sont pertinents dans le cadre de cette recherche.
12. L'investigateur accepte le principe d'un contrôle sous forme d'audit du promoteur et/ou d'inspection par les autorités de santé. Il accepte également de répondre dans les meilleurs délais à toute demande d'informations ou de données émanant du promoteur.
13. L'investigateur s'engage à informer l'AP-HP de toute publication mentionnant la présente recherche et d'y citer l'AP-HP comme promoteur de la recherche. Il s'engage également, si nécessaire, à collaborer à la rédaction du rapport final avec le coordonnateur de la recherche.
14. L'investigateur principal est le correspondant référent du promoteur dans chaque centre. Il accepte de former au protocole et de superviser le travail de l'équipe locale dont il a fourni une liste nominative au promoteur.

Nom et signature de l'investigateur principal :

Date :/...../.....

tampon du service