



## MAINRITSAN 2

### TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA.

**Comparaison après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab, d'une stratégie d'administration séquentielle programmée du rituximab contre une stratégie de prescription du rituximab « à la demande ».**  
**Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.**

Cette recherche est organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
 Département de la Recherche Clinique et du Développement  
 1 avenue Claude Vellefaux  
 75010 Paris

## NOTE D'INFORMATION

**Madame, Mademoiselle, Monsieur,**

Le Docteur..... (nom, prénom), exerçant à l'hôpital ....., vous propose de participer à une recherche concernant votre maladie.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications.

Si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

Cette recherche est soumise **aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la santé publique ainsi qu'à ses articles R.1121-1 et suivants.**

### 1) Quel est le but de cette recherche et en quoi consiste-t-elle?

Vous êtes atteint(e) d'une vascularite. Il s'agit soit de la polyangéite microscopique, d'une granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée maladie de Wegener) ou d'une forme rénale limitée (glomérulonéphrite pauci-immune) avec ou sans ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles).

Il s'agit de maladies inflammatoires des vaisseaux. La réaction inflammatoire est organisée autour des vaisseaux et touche préférentiellement les nerfs, la peau, les articulations, le tube digestif, les poumons, les reins et parfois d'autres organes comme les sinus, le tube digestif, le cœur, etc.....

L'atteinte de plusieurs organes définit la forme dite systémique de la maladie. La cause précise de ces maladies est inconnue.

Les ANCA sont des anticorps associés à la vascularite dont vous souffrez. On les surveille régulièrement au cours de cette maladie. Il est important de savoir qu'il n'y a pas un lien étroit entre leur présence et une poussée de la vascularite et de savoir que la disparition des ANCA n'est pas toujours associée à l'absence de poussée. Cet anticorps doit être surveillé car il est, pour votre médecin, un des éléments d'alerte parmi d'autres.

Une fois la rémission de votre vascularite obtenue, on vous proposera de participer à cette étude, qui durera 18 mois, où le choix entre 2 modalités de traitements par le rituximab sera fait par tirage au sort.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si un traitement adapté selon des paramètres biologiques est plus efficace que des perfusions systématiques. L'analyse aura lieu à 28 mois (10 mois après l'arrêt du traitement d'entretien).

Le rituximab (anticorps antiCD20) fait parti des nouveaux médicaments appelés biothérapies que l'on utilise déjà largement dans le traitement de certaines maladies malignes (lymphomes) et dans des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde. Celui-ci a montré son équivalence au cyclophosphamide en traitement d'induction des vascularites à ANCA et les premiers résultats (non encore publiés) du traitement d'entretien par rituximab sont très prometteurs. Les incertitudes

concernent les modalités d'administration de ce traitement : soit une injection semestrielle systématique, soit une injection selon l'évolution de certains paramètres biologiques (CD19, ANCA).

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure 166 personnes présentant une *vascularite*. Le recrutement se fera dans les hôpitaux français, identifiés comme centres de compétences et de recours dans le cadre du plan national maladies rares et dans les hôpitaux appartenant au GFEV (Groupe Français d'Etude des Vascularites).

## 2) Quel est le calendrier de la recherche ?

La recherche durera 52 mois et votre participation sera de 28 mois. Après la signature de votre consentement, vous serez suivi pendant 18 mois après votre inclusion ce qui correspondra à la période de traitement, puis pendant 10 mois supplémentaires après l'arrêt du traitement.

Après l'inclusion et afin de prévenir la rechute, votre médecin vous proposera donc d'être traité(e) :

- soit par du rituximab, en perfusion, à raison de 500 mg dose fixe, à M0, J15 puis tous les 6 mois (M6, M12 et M18), durant 18 mois (5 injections au total),
- soit par du rituximab, perfusion, à raison de 500 mg dose fixe, à M0, puis en fonction de vos paramètres biologiques mesurés tous les 3 mois (ANCA et CD19) durant 18 mois (de 1 à 7 injections)

Si vous n'êtes pas hospitalisé(e) lors de la première visite dans l'étude (si la visite M0 est une consultation), vous devrez revenir à l'hôpital 4 à 5 jours après cette visite pour recevoir la première perfusion de rituximab en hospitalisation de jour.

Ce traitement nécessite une surveillance précise et régulière, afin de juger de son efficacité, de sa tolérance et de dépister le plus rapidement possible toute nouvelle manifestation ou rechute de votre maladie qui imposerait de le modifier

Vous serez donc invité(e) à vous présenter périodiquement à des dates qui vous seront données par votre médecin en hospitalisation ou/puis en consultation. Ces visites sont prévues au rythme habituel de suivi des patients atteints de votre maladie et sont les suivantes : vous serez suivi(e) tous les 3 mois à partir de votre inclusion dans l'étude jusqu'à la visite du 24<sup>ème</sup> mois, puis vous aurez une visite de fin d'étude aura lieu au 28<sup>ème</sup> mois.

Aucune consultation supplémentaire liée au protocole ne vous est donc demandée par rapport au suivi habituel.

Deux questionnaires : un questionnaire de qualité de vie appelé SF36 et une échelle d'évaluation de l'autonomie appelée HAQ vous seront remis et seront à remplir par vos soins, à chaque visite de suivi au cours de l'étude (tous les 3 mois jusqu'à la visite du 24<sup>ème</sup> mois, et enfin à la dernière visite du 28<sup>ème</sup> mois). Votre médecin sera chargé de renvoyer ces questionnaires complétés, le jour même de la visite, à l'Unité de Recherche Clinique de l'hôpital Cochin à Paris, grâce à des enveloppes T fournies.

Des carnets de suivi de l'observance (un carnet tous les 3 mois pendant 28 mois) vous seront également remis dans lesquels vous devrez noter toutes les semaines les doses de corticoïdes que vous prenez et consigner tous les effets indésirables de ces traitements (corticoïdes et rituximab) qui pourraient survenir. Vous devrez également noter dans ce carnet si vous oubliez de prendre vos comprimés de cortancyl. Ce carnet devra être rapporté à votre médecin à chaque consultation.

## 3) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation ?

- Les bénéfices attendus avec le rituximab adapté selon les paramètres biologiques sont : soit une diminution du taux de rechute de la vascularite, soit l'observation du même taux de rechutes avec un plus faible nombre de perfusions.
- 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.
- De plus, en participant à cette recherche, vous bénéficierez d'un suivi médical étroit et spécifique pour lequel aucun frais supplémentaire ne vous sera demandé.

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- Conserver sur vous en permanence la carte « patient de participation à un essai clinique » qui vous a été remise, indiquant que vous participez à cette recherche. Cette carte inclut le nom et le numéro de téléphone de votre médecin.
- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Informer le médecin de la recherche, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, grossesse,...).
- Rapporter les documents spécifiques à la recherche (*carnet patient*).

- Ne pas prendre part à un autre projet de recherche interventionnelle (par exemple, recherche sur un médicament) pendant toute la durée de votre participation, soit pendant une durée de 28 mois sans l'accord de votre médecin, ceci pour vous protéger de tout accident possible pouvant résulter par exemple d'incompatibilités possibles entre les médicaments étudiés ou d'autres dangers. Vous pourrez par contre participer à d'autres études observationnelles (par exemple, recueil de données ou enquêtes) ou biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole (études biologiques, biothèques, sérothèques, génothèques notamment).
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

#### 4) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?

Le protocole thérapeutique comprendra les autres traitements de référence habituels pour votre maladie. Ceux-ci comprennent les corticoïdes qui, au moment de l'étude seront prescrits à faible dose (de l'ordre de 5 mg par jour), ainsi que des traitements adjuvants comme le potassium, le calcium, la vitamine D, un bisphosphonate (nécessaire pour fixer le calcium sur les os), un antibiotique pour prévenir certaines infections et les vaccins recommandés.

**Tout vaccin vivant atténué est interdit au cours de la recherche.**

#### 5) Quels sont les risques prévisibles de la recherche?

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 dans les 4 heures suivant la réalisation de la perfusion.

Des réactions liées à la perfusion de rituximab peuvent apparaître et notamment lors de la première perfusion. Ces événements comprennent principalement fièvre, frissons et tremblements. D'autres symptômes tels que rougeur, œdème, nausées, rash/urticaire, asthénie, céphalées, irritation pharyngée, rhinite, vomissements et douleurs peuvent apparaître, mais plus rarement. Il a été observé, moins fréquemment, une exacerbation des pathologies cardiaques préexistantes comme l'angor ou l'insuffisance cardiaque. L'incidence des symptômes liés à la perfusion décroît considérablement au cours des perfusions ultérieures.

Il faut surveiller la numération formule sanguine afin de s'assurer que le chiffre de globules blancs ne baisse pas.

Des anomalies hématologiques (neutropénie) habituellement discrètes et réversibles peuvent survenir.

Comme les immunosuppresseurs, il peut être responsable d'une augmentation du nombre d'infections. Ces infections peuvent parfois être sévères. Parmi elles, il faut citer des cas mortels 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.

Chez d'autres patients traités conjointement par rituximab et chimiothérapie pour des affections autres que des vascularites, des événements cardio-vasculaires ont aussi été rapportés : les plus fréquemment observés sont une hypotension et une hypertension artérielle. De même des anomalies hématologiques (thrombopénie : chute du taux des plaquettes sanguines) et quelques cas d'anémie hémolytique résultant d'une destruction excessive des globules rouges ont été rapportés après traitement par le rituximab dans des affections autres que des vascularites. Enfin de très rares cas de neuropathie, problème pulmonaire, éruption cutanée bulleuse, insuffisance rénale et perforation gastro-intestinale ont également été rapportés.

**La grossesse est contre-indiquée lors du traitement par rituximab, c'est pourquoi une contraception efficace est nécessaire chez toutes les femmes en âge de procréer participant au protocole. L'allaitement est lui aussi contre-indiqué.**

La surveillance de ce traitement est celle que nous effectuons pour tout patient atteint d'une maladie comme la vôtre.

#### **Nouvelle information de sécurité concernant l'utilisation de MabThera® (rituximab) (communication du laboratoire ROCHE du 27/12/2012) :**

De très rares réactions cutanées sévères à issue fatale jusqu'à 4 mois après une ou plusieurs administrations de rituximab (MabThera®) ont été rapportées chez des patients traités par ce médicament.

#### 6) Que vont devenir les prélèvements effectués pour la recherche ?

Une quantité supplémentaire de 42 ml de sang sera prélevée au moment de votre inclusion dans l'étude. A chaque visite de suivi, lors des prises de sang qui sont faites pour la réalisation des examens biologiques standards, une quantité de sang supplémentaire de 14 ml sera prélevée.

Ces prélèvements qui seront mis en sérothèque, plasmathèque, DNAtèque et cellulothèque sont sans risque supplémentaire pour vous, puisqu'il s'agit de quantité de sang supplémentaire prélevée à l'occasion des prises de sang réalisées pour des bilans nécessaires au suivi et au traitement de votre maladie.

Les prélèvements sanguins qui seront recueillis permettront de réaliser de nombreuses recherches visant à mieux comprendre les mécanismes des vascularites et les facteurs déterminants la réponse au traitement.

Les prélèvements de sérum, plasma et de sang en vue de l'isolement de l'ADN seront conditionnés et stockés dans un congélateur à - 80°C, dans le service hospitalier dans lequel vous êtes suivi(e). Ils seront, par la suite, acheminés et conservés, au cours et après la fin de la recherche, dans un local dévolu à la conservation des prélèvements biologiques, localisé au sein du centre de Référence Maladies Rares à l'hôpital Cochin, sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon.

Les lignées lymphoblastoïdes, établies à partir des prélèvements de cellules, seront conservées dans l'azote liquide, au cours et après la fin de la recherche, au sein d'une collection, à l'Hôpital Cochin, dans une banque de cellules, située au Pavillon Cassini, sous la responsabilité du Pr Jamel Chelly.

Vous pourrez être amené(e) à recevoir ultérieurement un nouveau formulaire d'information et de consentement pour une étude biologique nouvelle, qu'il faudra signer, si vous êtes d'accord, pour que l'on utilise, à d'autres fins, ces prélèvements sanguins qui ont été stockés.

Des recherches génétiques (facultatives) sont également possibles. Vous en serez obligatoirement informé(e) par votre médecin et devrez signer un consentement spécifique si vous acceptez de participer à ces études génétiques. Dans ces deux cas, le consentement supplémentaire vous sera demandé conformément à l'article L.1211-2 du Code de la Santé Publique.

Vous pouvez bien entendu vous opposer à l'utilisation de ces prélèvements pour la recherche. Dans ce cas, nous vous demandons de nous le faire savoir dès que possible, étant précisé que vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision. Vous pouvez aussi à tout moment demander la destruction de vos prélèvements.

Bien entendu, cette décision n'aura aucune conséquence sur les soins que vous recevrez dans notre hôpital.

#### **7) Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?**

En cas de non participation à cette recherche, vous recevrez le traitement d'entretien adapté selon les règles des bonnes pratiques cliniques habituelles dans le domaine des vascularites.

#### **8) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation ?**

À l'issue de l'étude, vous continuerez à être suivi(e) de façon régulière comme c'est le cas pour tous les patients atteints de la même maladie que la vôtre. En cas de rechute ou d'arrêt prématuré du traitement pour effet secondaire, ou autre événement (par exemple si vous souhaitez arrêter l'étude de vous-même), vous continuerez à être suivi(e) de façon régulière par votre médecin habituel de votre choix, selon les modalités correspondant aux recommandations actuelles en France.

Votre médecin pourra décider à tout moment de l'arrêt de votre participation ; il vous en expliquera les raisons.

#### **9) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?**

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle l'AP-HP vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

À cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Pour tout arrêt de participation sans retrait de consentement, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas.

#### **10) Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

L'AP-HP a souscrit, conformément à l'article L.1121-10 du Code de la Santé Publique, une assurance (N° d'adhésion : 01005188140332011088) garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDICINSURE dont l'adresse est Parc d'Innovation Bretagne Sud C.P.142 56038 Vannes Cedex.

L'AP-HP a pris toutes les dispositions légales prévues pour la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, comme le prévoit les articles L.1121-1 et suivants ainsi que les articles R.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

L'AP-HP a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ile de France III le 04 septembre 2012 et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

### 11) Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi(e) par la même équipe médicale.

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi n° **78-17 du 6 janvier 1978** relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés à l'exception de ses articles 23 à 26, 32 et 38), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par l'AP-HP pour la recherche et soumises au secret professionnel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche selon l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

Si vous acceptez de participer à la recherche après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), M<sup>me</sup>, M<sup>lle</sup>, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom).....

**accepte librement de participer à la recherche intitulée**

« **MAINRITSAN 2 : TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA. Comparaison, après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab, d'une stratégie d'administration séquentielle programmée du rituximab contre une stratégie de prescription du rituximab « à la demande », Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée** » organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur (nom, prénom, téléphone)....., médecin dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 4.1 du 22/10/2013 (5 pages) m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- j'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- j'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- j'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués. J'indiquerai alors au médecin qui me suit, si je souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de ma décision, soient utilisées,
- je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin,
- avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués,
- j'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- Ma participation à cette recherche implique que je ne pourrai pas participer à une autre recherche interventionnelle pendant une durée de 28 mois. Je pourrai par contre participer à d'autres études observationnelles ou biologiques déclarées et indépendantes de ce protocole (études biologiques).
- j'ai été informé(e) que mes échantillons, prélevés dans le cadre de cette recherche, seront conservés et utilisés ultérieurement dans le but de réaliser des recherches dans le domaine des vascularites associées aux ANCA et j'autorise la conservation illimitée des produits dérivés de ces prélèvements.
- mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

**Signature de la personne participant à la recherche**

**Signature du médecin**

Nom Prénom :

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Date :

Signature :

Consentement spécifique pour la génétique.

**J'accepte** le prélèvement à des fins d'*analyse de mes caractéristiques génétiques*

**J'accepte** que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

**Signature de la personne participant à la recherche**

**Signature du médecin**

Nom Prénom :

Nom Prénom :

Date :

Signature :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 4 exemplaires, dont l'original doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement, le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche et le quatrième envoyé à la Banque de cellules à l'hôpital Cochin pour l'établissement des lignées lymphoblastoïdes.