

MAINRITSAN 2

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA

COMPARAISON, APRÈS MISE EN RÉMISSION PAR
CORTICOÏDES ET CYCLOPHOSPHAMIDE OU
MÉTHOTREXATE OU RITUXIMAB, D'UNE STRATÉGIE
CLASSIQUE D'ADMINISTRATION SÉQUENTIELLE
PROGRAMMÉE DU RITUXIMAB CONTRE UNE STRATÉGIE
DE PRESCRIPTION DU RITUXIMAB « À LA DEMANDE ».

Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée

Investigateur coordonnateur :

Dr Pierre CHARLES

Hôpital Cochin –

Pôle de Médecine Interne

Responsable scientifique :

Pr Loïc GUILLEVIN

Hôpital Cochin –

Pôle de Médecine Interne

Suivi d'étude et monitoring :

URC/CIC Cochin-Necker

Hôpital Cochin

ARC : Emilie Vaillant

Charly Larrieu

***Chef de projet :* Séverine Aït El**

Ghaz - Poignant

SOMMAIRE

- 1/ Présentation de l'étude
- 2/ Population étudiée
- 3/ Bras de randomisation
- 4/ Sélection, Inclusion et Randomisation
- 5/ Déroulement de l'étude
- 6/ Traitement de l'étude
- 7/ Circuit pharmaceutique
- 8/ Fin d'étude – Arrêt prématuré
- 9/ EI / EIG
- 10/ Réglementation : Les responsabilités de chacun

SIGNATURE DES DOCUMENTS RÉGLEMENTAIRES

- ✓ Formulaire de délégation de fonctions
- ✓ CV médecin et non médecin
- ✓ Engagements scientifique et de confidentialité (investigateur principal)
- ✓ Calendrier des visites
- ✓ Feuille de présence à la mise en place
- ✓ Accusé de réception des documents
- ✓ Remise du classeur investigateur (accusé de réception) et du guide d'utilisation du CRF électronique

1- PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

- Le rituximab et le cyclophosphamide ont une efficacité comparable dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA
- Obtention de l'AMM par le laboratoire Roche dans l'indication « vascularites associées aux ANCA » en tant que traitement d'attaque.
 - L'essai MAINRITSAN semble démontrer une efficacité supérieure du rituximab (à la dose de 500mg tous les 6 mois) comparé à l'azathioprine dans le traitement d'entretien des vascularites à ANCA. (NB: résultats intermédiaires non publiés)
- Depuis, le but est de diminuer la dose totale de rituximab administrée dans le traitement d'entretien des vascularites selon un schéma thérapeutique optimal et allégé et avec le moins d'effets secondaires possibles.

OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ÉTUDE

 Évaluer l'efficacité de deux modalités d'administration du rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA après une première poussée ou une rechute.

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

➡ Nombre de rechutes dans chaque bras
au terme des 34 mois de suivi des patients.

➡ La rechute est définie par un $BVAS > 0$

NB: ✖ rechute mineure : $BVAS$ compris entre 0 et 6

✖ rechute majeure : $BVAS \geq 6$

OBJECTIFS SECONDAIRES

➔ Évaluer la tolérance du rituximab selon les deux modalités d'administration

➔ Déterminer la valeur prédictive :
- de la réapparition des ANCA
- et/ou de la ré-augmentation du taux de lymphocytes B CD19+ circulants

CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Nombre d'effets secondaires, notamment infectieux, et leur sévérité
- Nombre de malades avec ANCA détectables
- Mortalité
- Nombre et gravité des séquelles
- Nombre de rechutes mineures
- Dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque groupe à M18
- Évolution des ANCA et du taux de lymphocytes B CD19+ circulants dans les 2 bras de traitement et leur corrélation avec les évènements cliniques.

BÉNÉFICES / RISQUES

 Réduction du risque de rechute dans le bras rituximab selon paramètres biologiques / perfusions semestrielles

- 
- ◆ Amélioration de la qualité de vie,
 - ◆ Diminution du recours aux soins lié à l'activité persistante de la maladie,
 - ◆ Réduction des séquelles.

Risques attendus

- Toxicité de la corticothérapie prolongée
- Toxicité liée au rituximab

MÉTHODOLOGIE / SCHÉMA DE L'ÉTUDE

➤ Étude thérapeutique, prospective, de phase III, multicentrique, comparative, randomisée, menée en ouvert

➤ 2 groupes étudiés :

➤ Rituximab sous perfusion semestrielle (bras A)

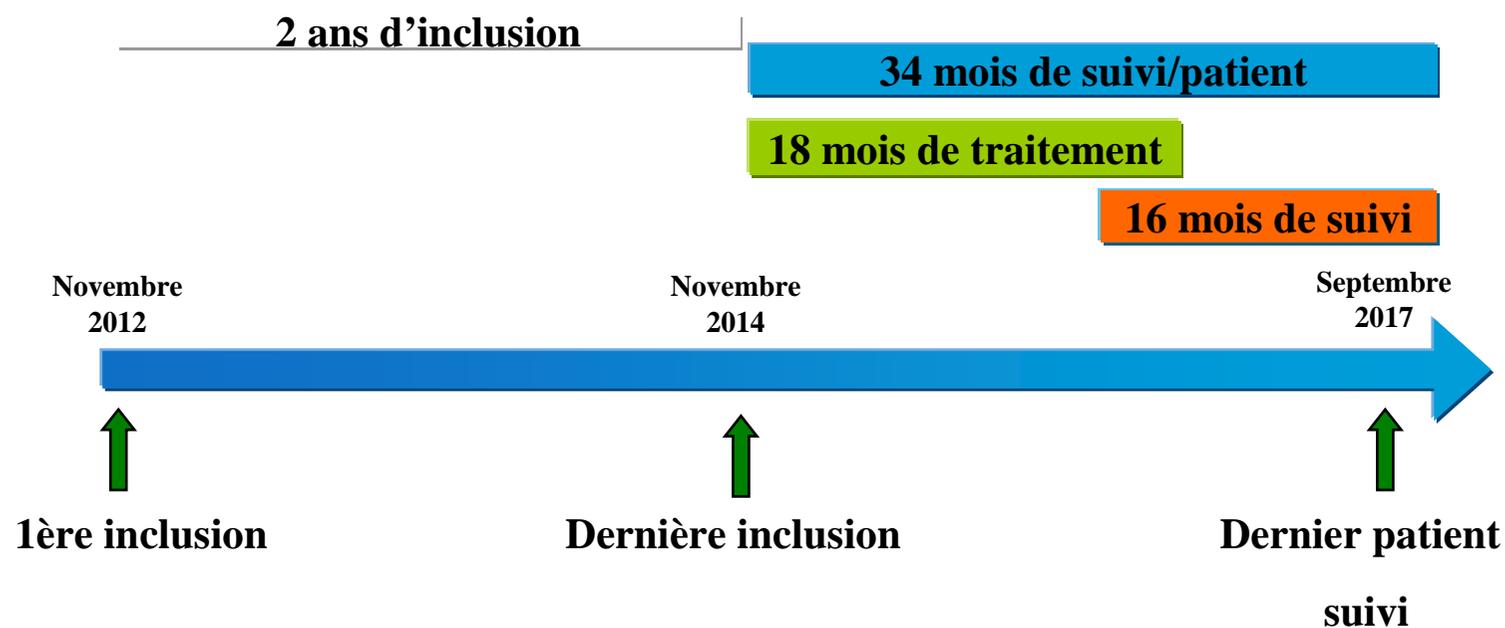
➤ Rituximab selon paramètres biologiques :ANCA et CD19 (bras B)

➤ Nombre de patients à inclure : 152

↳ 76 patients par bras

CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE L'ÉTUDE

- Durée de l'étude : **58 mois**
- Période d'inclusion : **24 mois**
- Suivi des patients : **34 mois** après le début du traitement d'entretien.



★ Début de l'étude : **Novembre 2012**

★ Fin de l'étude prévue : **Septembre 2017**

2 bras de randomisation :

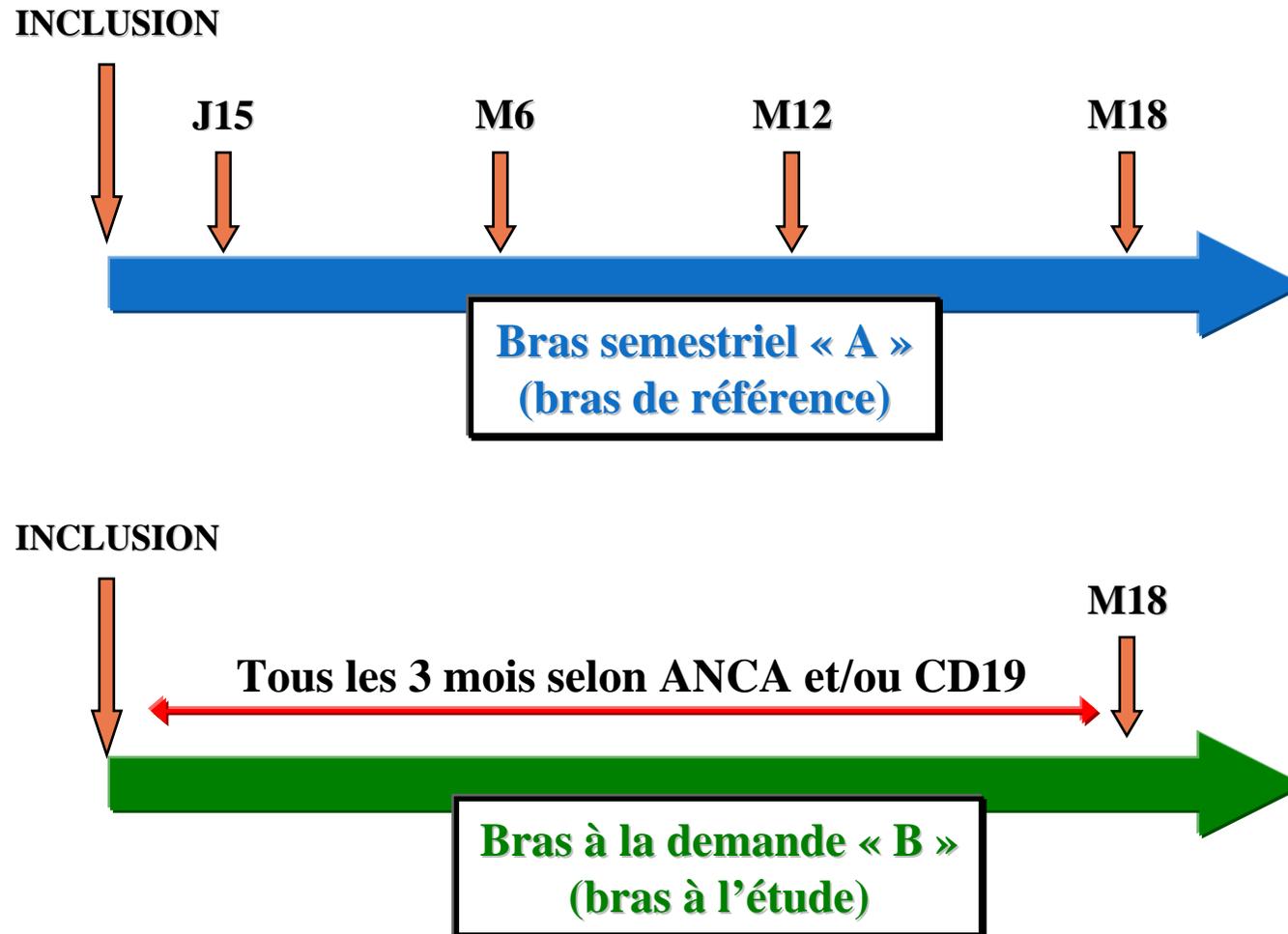


Schéma de l'étude

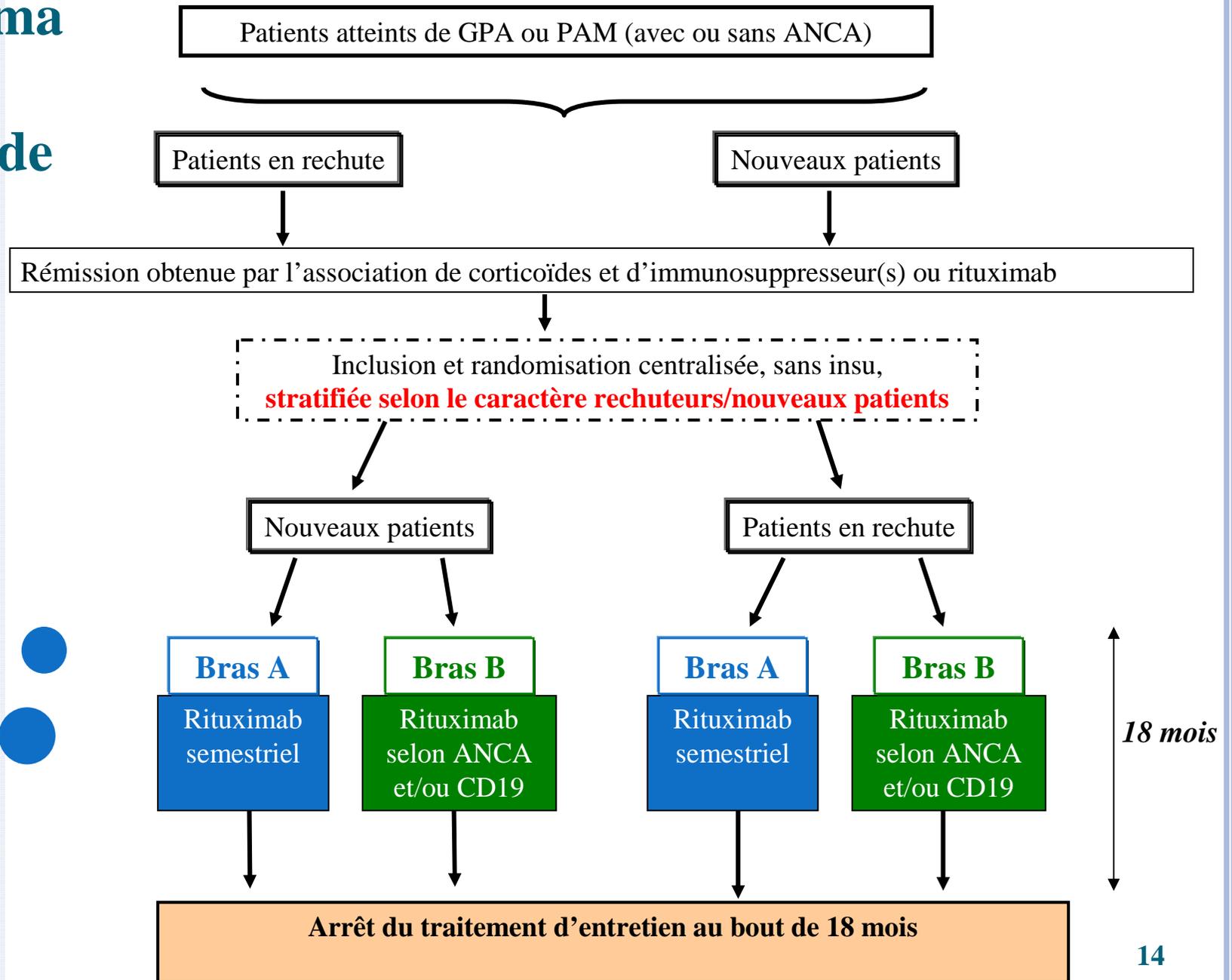
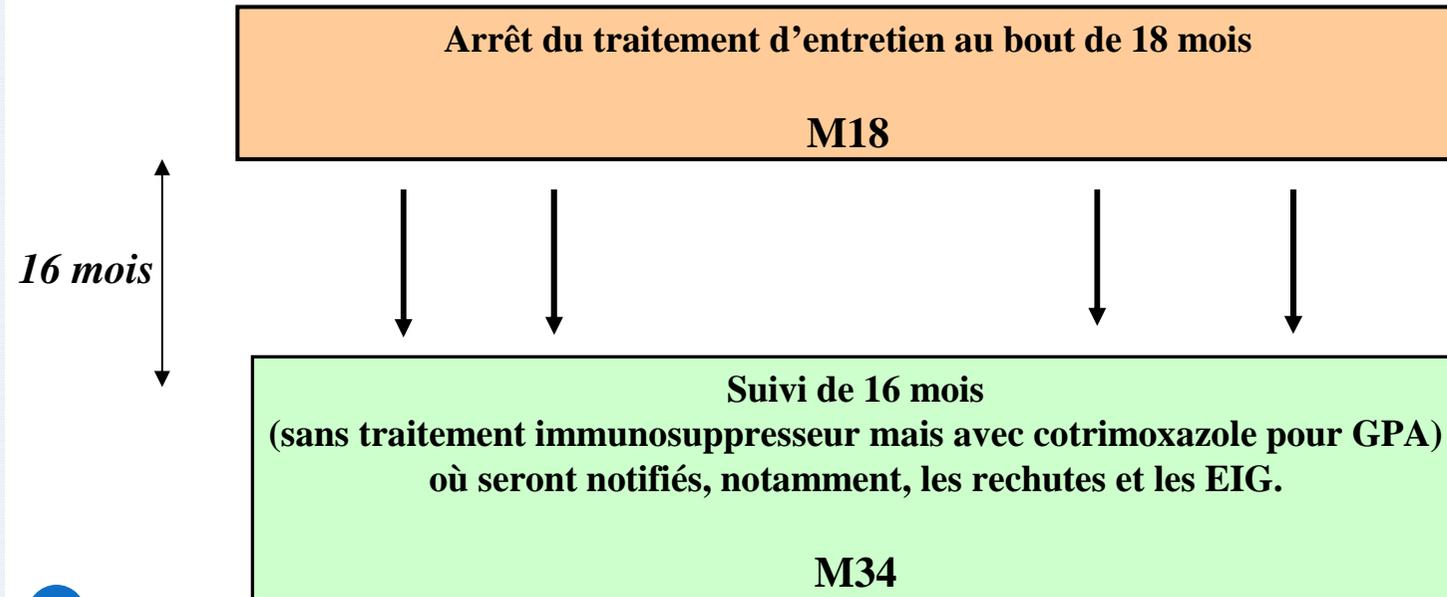


Schéma de l'étude (suite)



Liste des 65 centres Investigateurs

- PARIS (8 centres)
- CLAMART
- SURESNES
- BOBIGNY
- BONDY
- LE KREMLIN
- PONTOISE
- EAUBONNE
- CRETEIL (2 centres)
- ROUEN
- CAEN
- BREST (2 centres)
- RENNES (2 centres)
- VANNES
- ANGERS (2 centres)
- NANTES
- TOURS
- CHAMBRAY-LES-TOURS
- POITIERS
- LA ROCHELLE
- ROYAN
- BORDEAUX
- PESSAC
- TOULOUSE (2 centres)
- DAX
- PAU



- LILLE
- VALENCIENNES
- REIMS
- VERDUN
- METZ
- NANCY
- STRASBOURG (3 centres)
- COLMAR
- DIJON
- BESANCON
- CLERMONT-FERRAND (2 centres)
- BRON
- PIERRE-BENITE
- CHAMBERY
- BOURGOIN-JALLIEU
- GRENOBLE (2 centres)
- AVIGNON
- DRAGUIGNAN
- MARSEILLE
- MONTPELLIER
- BEZIERS
- PERPIGNAN (2 centres)

2 - POPULATION ÉTUDIÉE

CRITÈRES D'INCLUSION

- ❑ Age supérieur à 18 ans sans limite d'âge supérieur.
- ❑ Vascularites associées aux ANCA : GPA ou PAM avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission).
- ❑ Malades en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur, ou du rituximab.
- ❑ Délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude doit être de :
 - 1 mois maximum si le cyclophosphamide ou le méthotrexate étaient utilisés.
 - 4 à 6 mois si le rituximab était utilisé.
- ❑ Patient informé et ayant signé le formulaire de consentement

CRITÈRES DE NON-INCLUSION

(1/4)

- ❑ Syndrome de Churg et Strauss.
- ❑ Autre vascularite systémique.
- ❑ Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).
- ❑ Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïdes et immunosuppresseur → maladie toujours active.
- ❑ Antécédents de réaction allergiques, anaphylactiques sévères ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

CRITÈRES DE NON-INCLUSION

(2/4)

- ❑ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.
- ❑ Infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (tuberculose ...).
- ❑ Autre infection sévère déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation (CMV, HHV8...).
- ❑ Infection bactérienne, virale, fongique ou mycobactérienne nécessitant une hospitalisation ou un traitement par un médicament anti-infectieux
 - par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection,
 - par voie orale dans les 2 semaines précédant la sélection.
- ❑ Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant l'inclusion.
- ❑ Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'inclusion.

CRITÈRES DE NON-INCLUSION

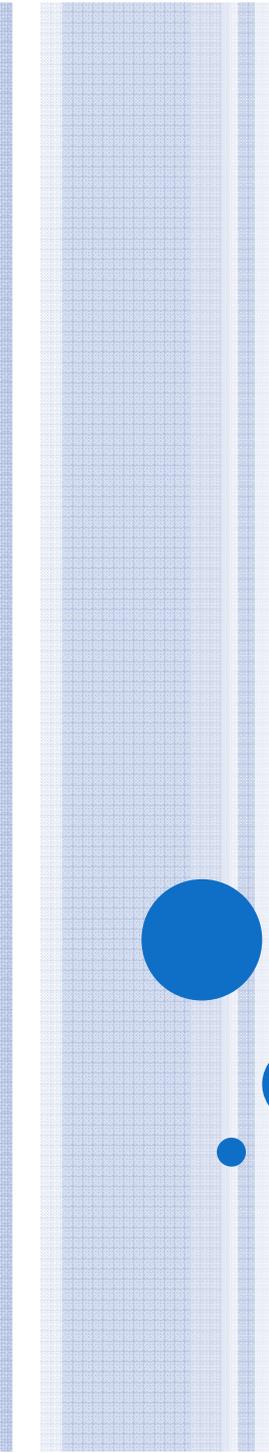
(3/4)

- ❑ Pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue.
(VEMS < 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3)
- ❑ Insuffisance cardiaque de stade IV de la classification NYHA.
- ❑ Antécédent récent de syndrome coronaire aigu si cette atteinte n'est pas une manifestation de la vascularite.
- ❑ Cancer évolutif ou hémopathie maligne diagnostiqué(e) dans les 5 ans précédant le diagnostic de vascularite.
- ❑ Patient atteint de maladies systémiques pour lesquelles les traitements utilisés dans le protocole pourraient avoir des conséquences imprévisibles et inappropriées.
- ❑ Patient ayant une immunodépression sévère.

CRITÈRES DE NON-INCLUSION

(4/4)

- ❑ Incapacité ou refus de comprendre ou signer le formulaire de consentement.
- ❑ Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude = non-compliance.
- ❑ Grossesse, allaitement.
Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion. L'allaitement est contre-indiqué sous traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion.
- ❑ Participation à un autre protocole de recherche clinique interventionnel dans les 4 semaines précédant l'inclusion.
- ❑ 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
- ❑ Non affiliation à un régime de sécurité sociale



3 – BRAS DE RANDOMISATION

TRAITEMENT DE L'ETUDE : RITUXIMAB

- Spécialité : **MABTHERA®** 500mg/50ml, administré en perfusion IV lente en hospitalisation de jour.
- Posologie et schéma thérapeutique:
 - ↳ le traitement sera débuté :
 - **1 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs** qui ont permis d'obtenir la rémission (si cyclophosphamide ou méthotrexate sont utilisés)
 - **4 et 6 mois après la dernière perfusion de rituximab** lorsque ce traitement a déjà été utilisé.

➤ **Bras A « semestriel »**
500mg dose fixe

- Administration initiale à M0 par voie IV
- Suivie d'une injection à J15
- Injections supplémentaires (comme traitement de maintenance) tous les 6 mois, à M6, M12 et M18



Au total, **5 perfusions** et cela **indépendamment du titre des ANCA et de la présence ou de l'absence de lymphocytes CD19+ circulants**

➤ Bras B
« selon paramètres biologiques »
500mg dose fixe

- Administration initiale à M0 par voie IV (perfusion systématique quelque soit le taux de CD19 et le titre des ANCA)
- Les perfusions suivantes seront réalisées tous les 3 mois **SI** :
 - Les lymphocytes CD19 sont $> 0/\text{mm}^3$
 - Et/ou les ANCA, précédemment disparus, réapparaissent
 - Ou le titre des ANCA augmente d'au moins 2 dilutions à deux contrôles successifs (si les ANCA étaient toujours présents)
 - Ou si on constate un doublement des ANCA en ELISA

Annexe VII – Règles de réinjection du rituximab dans le bras « réinjection selon les paramètres biologiques »

1) Patient ayant des ANCA positifs au moment du traitement de la poussée et des ANCA négatifs au moment de la randomisation :

- **injection** :

- en cas de repositivation des ANCA (ANCA supérieurs à la normale du laboratoire)
- ou si les CD19 sont supérieurs à 0/mm³

2) Patient ayant des ANCA négatifs au moment du traitement de la poussée et des ANCA négatifs au moment de la randomisation (ces patients sont inclus dans l'étude):

- **injection** :

- en cas d'apparition d'ANCA (ANCA supérieurs à la normale du laboratoire)
- ou si les CD19 sont supérieurs à 0/mm³ (en pratique, seuls les CD19 permettront de décider ou non de la réinjection dans ce bras).

3) Patients ayant des ANCA toujours positifs au moment de la randomisation :

- **injection** :

- si le titre des ANCA augmente d'au moins 2 dilutions en immunofluorescence (recherche non obligatoire)
- ou si le titre double (au moins) en ELISA (recherche obligatoire)
- ou si les CD19 sont supérieurs à 0/mm³

Dans cette situation, l'augmentation du titre des ANCA peut s'observer sur plusieurs visites :
Par exemple : Pr3 20 UI puis 3 mois plus tard 30 UI (taux x 1,5 par rapport à la dernière visite : pas d'injection) puis 3 mois plus tard 50 UI (taux x 1,67 par rapport à la dernière visite mais x 2,5 par rapport à la précédente : injection dans ce cas).

Dans cette situation, la recherche des ANCA doit TOUJOURS se faire dans le même laboratoire sinon ces règles n'ont plus de sens.

Ces règles ont été obtenues par consensus entre les investigateurs et plusieurs immunologistes (CHU Cochin, Necker, Lyon, Nantes, Rennes, Lille, Rouen, Nice)

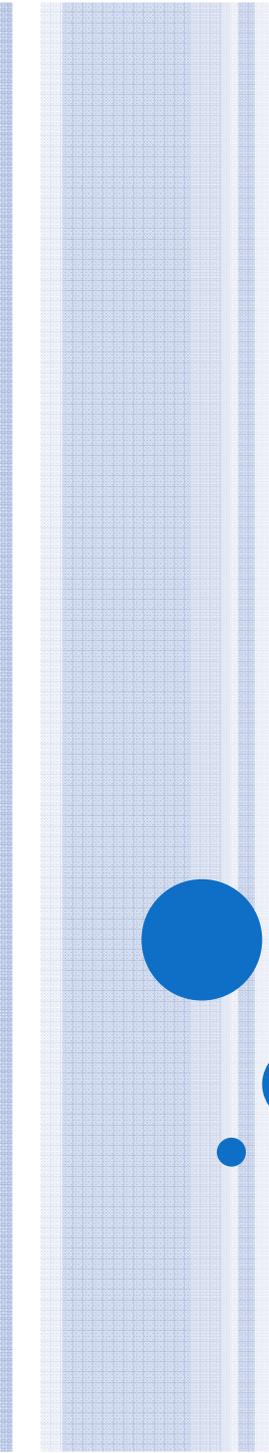
4) Patients ayant des CD19 > 0 / mm³ à chaque visite :
Injection à chaque visite (tous les 3 mois)

**Lors de chaque visite
(inclusion et visites de suivi jusqu'à M34)
et quelque soit le bras de randomisation...**



**Titrage des ANCA en If
et en ELISA**

**La recherche des ANCA
devra TOUJOURS être effectuée
dans le même laboratoire
pour le même patient !**



4 – SELECTION, INCLUSION et RANDOMISATION

Avant l'inclusion :

- Réalisation d'une sérologie HIV, Hépatites B et C dans l'année qui précède l'inclusion
- Vérification des vaccins :
 - ↳ la vaccination antipneumococcique est recommandée et doit être réalisée si possible dans les 4 semaines AVANT la 1^{ère} perfusion de rituximab

SELECTION

➡ Les inclusions seront effectuées après un contact avec le centre coordonnateur :

- l'investigateur coordonnateur, **le Dr Pierre CHARLES**
- le responsable scientifique, **le Pr Loïc GUILLEVIN**
- l'un des investigateurs collaborateurs déclarés :
 - Dr P.COHEN
 - Pr L. MOUTHON
 - Dr X.PUECHAL

INCLUSION

Un consentement doit être recueilli
avant toute inclusion
Imprimable à partir de l'e-CRF

Consentements datés et signés
en 3 exemplaires
par le patient ET par l'investigateur

Note d'information et consentement en 3 exemplaires :

- ➡ Exemple investigateur (original)
- ➡ Exemple patient (copie)
- ➡ Exemple promoteur (copie)



Nom et prénom du patient

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT



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.

Nom de l'investigateur
+ nom de l'Hôpital

Service de Médecine Interne
Hôpital Claude Veilleux
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.

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

Vous êtes atteint 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 de ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles).
Il s'agit de maladies inflammatoires des vaisseaux. La réaction se situe préférentiellement les nerfs, la peau, les articulations, le tube digestif, le cœur, etc....
L'atteinte de plusieurs organes définit la forme dite systémique. La maladie est chronique.

Nom, prénom, date et signature du patient ET de l'investigateur

Les ANCA sont des anticorps associés à la vascularite dont vous souffrez. Leur présence est un marqueur 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. Ces anticorps doivent être surveillés car ils peuvent être un élément d'alerte parmi d'autres.

Une fois la rémission de votre vascularite obtenue, on vous proposera de participer à cette étude 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 principale 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).

Je soussigné(e), M^{me}, M^{lle}, M., (s'ayer les mentions initiales) (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 1.0 du 19/07/2012 (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 aucune responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués,
- si je souhaite ou non que les données recueillies, jusqu'au moment de ma décision, soient conservées et utilisées dans le cadre de cette recherche, je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin,
- 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 34 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.

Nom et prénom de l'investigateur

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 3 exemplaires, dont l'original doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.

➔ Information orale et écrite du patient et signature du formulaire de consentement

➔ Remplissage du formulaire d'inclusion informatisé par internet via CleanWeb

CleanWEB™ The trusted information system for online clinical trials management

Authentification

Pour accéder au site vous devez vous identifier.

Vos codes d'accès personnels vous ont été envoyés lors de la création de votre compte. En cas d'oubli de codes d'accès, veuillez cliquer sur le lien "Identifiants oubliés" ci-dessous.

Identifiant

Mot de passe

Connexion

Avez-vous oublié vos identifiants?

Attention: L'identifiant et le mot de passe sont confidentiels.

Conditions d'obtention :

- Signature du formulaire de délégation de fonctions
- CV daté et signé

-  Information
-  Contacts
-  eCRF
-  Annuaire
-  Statistiques
-  Configuration
-  Support

 Patients
  Nouveau Patient
  Queries
  Exporter

Tableaux de bord : Liste des patients

Tous les Centres
 
 Tous les Investigateurs
 
 Filtrer par référence:

Patients 1 à 5 sur 5

Référence	Date d'inclusion	Statut	Investigateur	Centre
501-0001-W-J	08/08/2012	Inclus	DATA	501
501-0003-D-D	10/08/2012	Non Eligible	POIGNANT	501
501-0002-F-G	10/08/2012	Inclus	DATA	501
501-0004-F-G	28/08/2012	Inclus	VAILLANT	501
501-0005-G-C	29/08/2012	Inclus	CCH	501

1°) Choix de l'étude

INCLUSION via CLEANWEB

MAINRITSAN-2

CleanWEB™

Utilisateur : Charly LARRIEU - Investigateur Dernière Connexion: 20/09/2012 16:34 Déconnexion

Patients Nouveau Patient

Tableaux de bord : Liste des patients

Tous les Centres Tous les Investigateurs Filtrer par référence :

Patients 1 à 5 sur 5

Référence	Date d'inclusion	Statut	Investigateur	Centre
501-0001-VV-J	08/08/2012	Inclus	DATA	501
501-0003-D-D	10/08/2012	Non Eligible	POIGNANT	501
501-0002-F-G	10/08/2012	Inclus	DATA	501
501-0004-F-G	28/08/2012	Inclus	VAILLANT	501
501-0005-G-C	29/08/2012	Inclus	CCH	501

Information
Contacts
eCRF
Annuaire
Statistiques
Configuration
Support

Exporter

2°) Inclusion nouveau patient

Patients Nouveau Patient Queries Imprimer

Patient : 501-0018-M-H Investigateur : Séverine POIGNANT Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Signer Audit trail Enregistrer

Identification du patient

MAINRISTAN-2

Informations centre

Centre n° 501 Centre URC Cochin

Numéro patient 0018 Investigateur Séverine POIGNANT

Référence patient 501-0018-M-H

Informations patient

Nom (1ere lettre) M

Prénom (1ere lettre) H

Sexe Masculin Féminin

Les femmes en âge de procréer doivent avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion de rituximab. L'allaitement est contre-indiqué sous traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion.

Veillez remplacer impérativement le jour de naissance par 01, car seuls le mois et l'année de naissance doivent être recueillis.

Date de naissance 01/12/1953 17 jj/mm/aaaa Age 58 ans

Date de la visite d'inclusion 12/10/2012 17 jj/mm/aaaa

Avez-vous validé l'inclusion de votre patient avec le centre coordonnateur ? Oui Non

Si besoin, vous trouverez la note d'information et le formulaire de consentement dans la partie "information" de l'e-CRF (1er onglet de la colonne de gauche).

Après information (écrite et orale) du patient sur le protocole, le formulaire de consentement a-t-il été signé ? Oui Non

Date de signature du formulaire de consentement par le patient 12/10/2012 17 jj/mm/aaaa

Veillez remettre une copie de la note d'information et du formulaire de consentement signé au patient et conserver les 2 exemplaires restants (original et une copie) dans le classeur investigateur de l'étude.

Le patient accepte-t-il de participer à la sous-étude ? Oui Non

Pensez à enregistrer les données avant de c

Enregistrer Vérifier

3°) Compléter les informations sur le patient ainsi que l'onglet « Diagnostic »

Toujours enregistrer avant de changer d'onglet!

-  Information
-  Contacts
-  eCRF
-  Annuaire
-  Statistiques
-  Configuration
-  Support

Patient : 501-0018-M-H
 Investigateur : Séverine POIGNANT
 Patients Sélectionnez

Suivi Validation

- Inclusion
 - Identification du patient
 - Diagnostic
 - Critères d'inclusion
 - Critères de non inclusion
 - Randomisation
- 1ère prescription et administration
- Visite initiale
 - M0
 - Visite J15
 - Visite M3
 - Visite M6

4°) Compléter les onglets « Critères d'inclusion et de non inclusion »

Critères d'inclusion

Critères d'inclusion

Les critères pour lesquels les choix sont grisés seront complétés automatiquement par l'e-CRF.

- Âge supérieur à 18 ans sans limite d'âge supérieure. Oui Non
- Vascularite associée aux ANCA Oui Non
 - GPA répondant aux critères de l'ACR 1990 et/ou de la nomenclature de Chapel Hill et ayant soit Oui Non
 - Une atteinte rénale, cardiaque, neurologique centrale et/ou digestive Oui Non
 - D'autres manifestations cliniques associées à des signes généraux (fièvre non infectieuse > 38°C pendant plus d'une semaine ; altération de l'état général avec indice de Karnofski < 40 ; amaigrissement > 5kg en < 3 mois) Oui Non
 - Une hémorragie alvéolaire massive (baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl ; hypoxémie avec Sat O2 < 90% ; syndrome de détresse respiratoire) Oui Non
 - Une autre forme limitée caractérisée par des manifestations granulomateuses pulmonaires, oculaires ou oto-rhino-laryngologiques Oui Non
 - PAM répondant à la description de la nomenclature de Chapel Hill et présentant des signes de mauvais pronostic selon le five factor score QCM Oui Non
- Malades en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur, ou du rituximab ou toute autre modalité thérapeutique en accord avec les bonnes pratiques actuellement admises. Oui Non
- Patient informé et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude. Oui Non
- Délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude de : Oui Non
- 4 à 6 mois

Pensez à enregistrer les données avant de changer de page, sinon elles seront perdues.

Code d'identification patient

Patient : 501-0008-O-L

Investigateur : Séverin

Sélectionnez

Suivi Validation

Vérifier CRF

Signer

Audit trail

Enregistrer

Randomisation

Randomisation

Le patient peut-il être randomisé ? Oui Non

Si oui, date de randomisation 01/10/2012 17 jj/mm/aaaa

Traitement attribué Administration semestrielle programmée du rituximab : 500mg à J0, J15, M6, M12 et M18

Vous devez remettre à votre patient la carte « patient » de participation à un essai clinique après avoir reporté le code d'identification patient et vos coordonnées.

Vous devez par ailleurs notifier, dans le dossier médical de votre patient les informations suivantes :

- la date à laquelle l'information sur le protocole a été donnée,
- la date d'inclusion du patient dans l'étude MAINRITSAN 2 (c'est-à-dire la date de signature du consentement) avec le nom du protocole
- le code d'identification qui lui a été attribué.



Après randomisation du patient, cliquer sur l'icône afin d'imprimer les étiquettes prévues à cet effet.

Le patient devra compléter pendant cette visite les questionnaires SF36 et HAQ.

Vous trouverez l'ordonnance pour le rituximab à fournir à la pharmacie de votre hôpital dans le formulaire dans le module ci-dessous « 1ère prescription du traitement à l'étude ».

Pensez à enregistrer les données avant de changer de page, sinon elles seront perdues.

Enregistrer

Vérifier

5°) Etape de randomisation

- Randomisation automatique via l'e-CRF
- Stratifiée sur le caractère « nouveau patient / patient rechuteur »

Information

Contacts

eCRF

Annuaire

Statistiques

Configuration

Support

- Inclusion
 - Identification du patient
 - Diagnostic
 - Critères d'inclusion
 - Critères de non inclusion
 - Randomisation**
- 1ère prescription et administration
- Visite initiale
- M0
- Visite
- J15

Pour chaque patient inclus :

- Code d'identification : ___ ___ ___ / ___ ___ ___ ___ / ___ - ___
N° centre / N° inclusion dans l'étude / initiales (nom-prénom)

↪ Mail automatique de confirmation d'inclusion/randomisation du patient envoyé directement : - à votre centre investigateur
- au Promoteur

↪ Fax d'approvisionnement envoyé à l'AGEPS



Envoi du traitement à la PUI de votre centre :

- pour les perfusions à M0 et J15 (bras A)
- seulement pour la perfusion à M0 (bras B)

Dans les 4 jours ouvrés maximum qui suivent la réception du fax d'approvisionnement initial !

A chaque dispensation...

Ordonnance nominative
spécifique à imprimer!

The screenshot shows the CleanWEB interface for a patient named 'Cochin ARC TEST - Investigateur'. The patient ID is '501-0019-S-S'. The main section is titled '1ère Prescription après randomisation'. A red box highlights a specific instruction: 'Imprimez l'ordonnance J0 pour la première dispensation du traitement à l'étude. Remettez au patient l'originale et conserver une copie dans son dossier médical'. Below this, there are several options and dates for the prescription, including 'Entre le : 05/04/2012' and 'et le : 09/04/2012'. At the bottom, there are buttons for 'Enregistrer' and 'Vérifier'.

Cette ordonnance
précisera :

- Code d'identification du patient
- Nature du traitement
- Bras de randomisation
- Posologie

ORDONNANCE nominative spécifique pour chaque dispensation

A compléter
à la main

	ETUDE MAINRITSAN 2	ORDONNANCE POUR UN ESSAI CLINIQUE (Editée par CleanWeb)
	P110146 – EUDRACT 2012-001963-66	

Partie réservée à l'investigateur

Code d'identification du patient : [] - [] - []
n° du centre n° d'inclusion Initiales Nom-Prénom

Bras de randomisation : []

Prescription

Date []/[]/[]

Administration : []

COLLER ICI L'ETIQUETTE D'IDENTIFICATION DU PATIENT

Médicament Expérimental : MABTHERA®, flacon de 500mg/50ml
 500 mg / administration

Administration IV lente (se conformer aux informations de la fiche de suivi des administrations pour les ajustements de débit et la surveillance du patient)

Date prévisionnelle de la prochaine visite : []/[]/[]

Nom de l'investigateur : Signature :

Ne pas oublier de donner à votre patient son carnet de suivi pour l'observance des corticoïdes et le recueil des EI et EIGs.

Complétés
via l'e-CRF

⇒ Original
conservé
par la
pharmacie

⇒ Copie
conservée dans
le dossier
médical du
patient

Partie réservée à la pharmacie

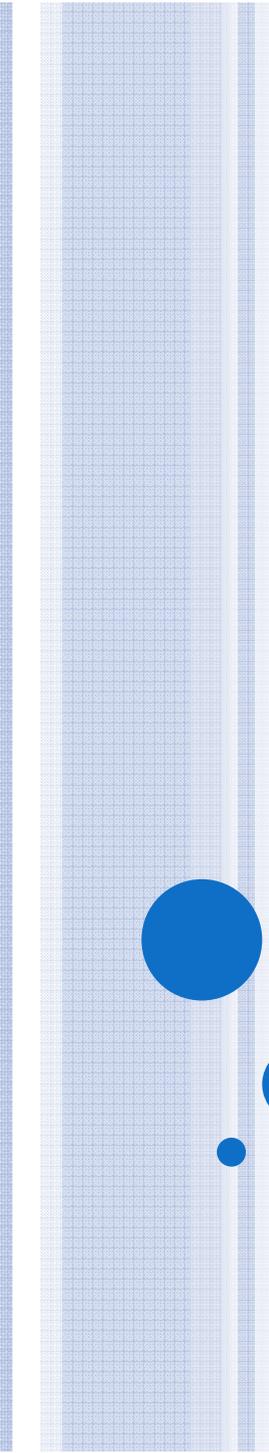
Date de dispensation : []/[]/[]

	Présentation dispensée	n° ordonnancier
MABTHERA® 500mg / 50ml	<input type="checkbox"/> Forme commerciale contre -étiquetée <input type="checkbox"/> fournie par DEC-AGEPS <input type="checkbox"/> avancée PUI <input type="checkbox"/> Poches de solution diluée préparée à la PUI à partir d'unités <input type="checkbox"/> fournies par DEC-AGEPS <input type="checkbox"/> avancées par PUI	

Nom et signature du pharmacien :

Tampon de la PUI

L'ordonnance originale est conservée par la pharmacie, merci de veiller à transmettre une copie au médecin.



5 – DEROULEMENT DE L'ETUDE

2°) Visite d'inclusion : M0

MAINRITSAN-2

CleanWEB™

Utilisateur : Charly LARRIEU - Investigateur

Dernière Connexion: 20/09/2012 16:34

Déconnexion

- Information
- Contacts
- eCRF
- Annuaire
- Statistiques
- Configuration
- Support

Patients Nouveau Patient Queries Imprimer

Patient : 501-0005-G-C Investigateur : Testeur CCH Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Signer Audit trail Enregistrer

- Inclusion
 - Identification du patient
 - Diagnostic
 - Critères d'inclusion
 - Critères de non inclusion
 - Randomisation
- 1ère prescription et administration
 - 1ère prescription du rituximab
 - 1ère administration du rituximab
- M0 : Visite initiale
 - Questionnaire patient
 - Coordonnées médecin référent
 - Diagnostic initial : Bilan clinique**
 - Diagnostic initial : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Bilan clinique
 - Dernière rechute : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Traitements
 - A l'inclusion : Bilan clinique
 - A l'inclusion : Score VDI
 - A l'inclusion : Sérologie
 - A l'inclusion : Bilan biologique
 - A l'inclusion : Immunologie
 - A l'inclusion : Biothèque
 - A l'inclusion : Traitements de l'étude
 - A l'inclusion : Traitements concomitants
- Visite J15
- RVAS

Diagnostic initial : Bilan clinique

Signes généraux

- Fièvre ? 38.0°C Oui Non
- Amaigrissement (? 2 kg en 3 mois) Oui Non
- Myalgies Oui Non
- Arthralgies, arthrites Oui Non
- Autres précisions Oui Non

Signes cutanés et / ou muqueux

- Signes cutanés et / ou muqueux Oui Non

Signes oculaires

- Signes oculaires Oui Non

Signes ORL

- Signes ORL Oui Non

Signes pulmonaires

- Signes pulmonaires Oui Non
- Pleurésie spécifiquement liée à la vascularite Oui Non
- Hémorragie massive et/ou avec anémie (Hb <9 g/dl) Oui Non

Signes cardiovasculaires

- Signes cardiovasculaires Oui Non

Signes digestifs

- Signes digestifs Oui Non

Signes rénaux et urinaires

- Signes rénaux et urinaires Oui Non

Signes neurologiques

- Signes neurologiques Oui Non

Données cliniques et paracliniques au diagnostic

Données cliniques et paracliniques à la rémission

2°) Visite d'inclusion : M0

- Notification des traitements antérieurs et actuels
- **Bilan biologique standard** (maximum 15 jours avant l'inclusion)
 - ✓ **Immunophénotypage lymphocytaire (CD3, CD4, CD8, CD19)**
 - ✓ **Electrophorèse des protéines + Dosage pondéral des Igs**
- **Bilan immunologique : Dosage des ANCA**

↪ Réalisation d'une bibliothèque :

ADN / CELLULES / SERUM / PLASMA

↪ **VDI** à compléter via l'e-CRF

↪ **Remise des 2 questionnaires : SF36 et HAQ**

- * **imprimés** à partir de l'e-CRF sur CleanWEB ou présent dans le classeur de l'étude
- * complétés par les patients
- * envoyés à l'URC/CIC Cochin-Necker par enveloppe T

-  Information
-  Contacts
-  eCRF
-  Annuaire
-  Statistiques
-  Configuration
-  Support

Patients Nouveau Patient Queries Imprimer

Patient : 501-0005-G-C Investigateur : Testeur CCH Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Signer Audit trail Enregistrer

- Inclusion
 - 1ère prescription et administration
 - MO : Visite initiale
 - Questionnaire patient
 - Coordonnées médecin généraliste
 - Diagnostic initial : Bilan clinique
 - Diagnostic initial : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Bilan clinique
 - Dernière rechute : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Traitements
 - A l'inclusion : Bilan clinique
 - A l'inclusion : Score VDI**
 - A l'inclusion : Serologie
 - A l'inclusion : Bilan biologique
 - A l'inclusion : Immunologie
 - A l'inclusion : Biothèque
 - A l'inclusion : Traitements de l'étude
 - A l'inclusion : Traitements concomitants
 - BVAS
 - Documents de fusion
- Ajouter
- EIG Ajouter

A l'inclusion : Score VDI

Score du VDI : séquelles liées à la vascularite
Ne cocher que les symptômes présents depuis plus de 3 mois.

- Signes musculo-articulaire
 - Atrophie ou faiblesse
 - Arthrite érosive/déformante
 - Fracture ostéoporotique
 - Ostéonécrose aseptique
 - Ostéomyélite
- Signes vasculaires périphériques
 - Abolition du pouls
 - Abolition d'un autre pouls (2 localisations)
 - Sténose d'un gros vaisseau
 - Claudication artérielle > 3 mois
 - Perte de substance (ischémique)
 - Amputation (gangrène ischémique)
 - Phlébite compliquée (avec séquelles)
- Signes cutaneo-muqueux
 - Alopecie
 - Ulcère(s) cutané(s)
 - Ulcération(s) buccale(s)
- Signes digestifs
 - Infarctus / Résection intestinale
 - Claudication digestive-mésentérique et/ou pancréatite > 3 mois
 - Péritonite chronique
 - Sténose oesophagienne
- Signes ophtalmologiques
 - Cataracte
 - Atteinte ou atrophie rétinienne
 - Baisse d'acuité visuelle/diopie
 - Cécité monoculaire
 - Cécité binoculaire
 - Destruction orbitaire
- Manifestations rénales
 - Clairance \leq 50% de la normale
 - Protéinurie \geq 0,5g/24h
 - Insuffisance rénale chronique terminale
- Signes ORL
 - Perte d'audition
 - Obstruction, croûtes, écoulement nasal
 - Effondrement / perforation de cloison nasale
 - Sinusite chronique et/ou radio.
 - Sténose sous-glottique non opérée
 - Sténose sous-glottique opérée
- Système nerveux
 - Trouble cognitif majeur
 - Psychose
 - Comitialité
 - Accident vasculaire cérébral
 - Nouvel AVC (au cours du suivi)
 - Atteinte du nerf(s) crânien(s)
 - Neuropathie périphérique
 - Myélite transverse

Questionnaire VDI

- Information
- Contacts
- eCRF
- Annuaire
- Statistiques
- Configuration
- Support

Patients Nouveau Patient Queries Imprimer

Patient : 501-0005-G-C Investigateur : Testeur CCH Patients Sélectionnez

Suivi Validation Vérifier CRF Signer Audit trail Enregistrer

- Inclusion
- 1ère prescription et administration
- M0 : Visite initiale
 - Questionnaire patient**
 - Coordonnées médecin généraliste
 - Diagnostic initial : Bilan clinique
 - Diagnostic initial : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Bilan clinique
 - Dernière rechute : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Traitements
 - A l'inclusion : Bilan clinique
 - A l'inclusion : Score VDI
 - A l'inclusion : Sérologie
 - A l'inclusion : Bilan biologique
 - A l'inclusion : Immunologie
 - A l'inclusion : Biothèque
 - A l'inclusion : Traitements de l'étude
 - A l'inclusion : Traitements concomitants
- BVAS
- Documents de fusion

Questionnaire patient

Questionnaire patient

- Imprimez les questionnaires SF36 et HAQ en cliquant sur le "?" et remettez les à votre patient.
- Le patient a-t-il complété les questionnaires le jour de son inclusion ? Oui Non

Une fois les questionnaires complétés par votre patient, récupérez-les et envoyez-les à l'URC/CIC Cochin-Necker grâce à l'enveloppe T qui vous a été fournie.

Les questionnaires SF36 et HAQ et les enveloppes T pour les visites suivantes : M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, M28 et M34 vont vous être envoyés par la poste. Ils seront à compléter par votre patient à chacune de ces visites.

Pensez à enregistrer les données avant de changer de page, sinon elles seront perdues.

Enregistrer Vérifier

↳ Remise de la carte « patient » de participation à un essai clinique

Recto de la carte

A compléter

Verso de la carte

CARTE PATIENT
Merci de garder cette carte en permanence avec vous

Nom : Prénom :
Code d'identification patient : / /
N° centre / N° d'inclusion / Initiales(N-P)

Je participe à la recherche MAINRITSAN 2 intitulée « TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA : Comparaison, après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab, d'une stratégie « classique » d'administration du RITUXIMAB contre une stratégie « à la demande ». Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée. »

dont le promoteur est l'AP-HP

Je reçois un traitement par Rituximab, par voie intra-veineuse, à dose fixe de 500 mg.
Le nombre et la fréquence des administrations correspondent à un schéma protocolisé, différent selon le bras de randomisation

Date de la première injection : / /

CARTE PATIENT
Merci de garder cette carte en permanence avec vous

Je suis suivi(e) par le Dr.
A l'Hôpital
☎

2°) Visite de suivi : J15

**Uniquement pour les patients randomisés
dans le bras semestriel (bras A)**

➤ Bilan Biologique standard

- ✓ Immunophénotypage lymphocytaire (CD3, CD4, CD8, CD19)
- ✓ Dosage pondéral des Igs

➤ Bilan immunologique : **Dosage des ANCA**

↳ Biothèque : **SERUM / PLASMA**

↳ Questionnaires SF36 et HAQ : **imprimés en dupliqué**

↳ Notification des traitements de la vascularite et concomitants

↳ **Notification des EI/EIGs et des rechutes**

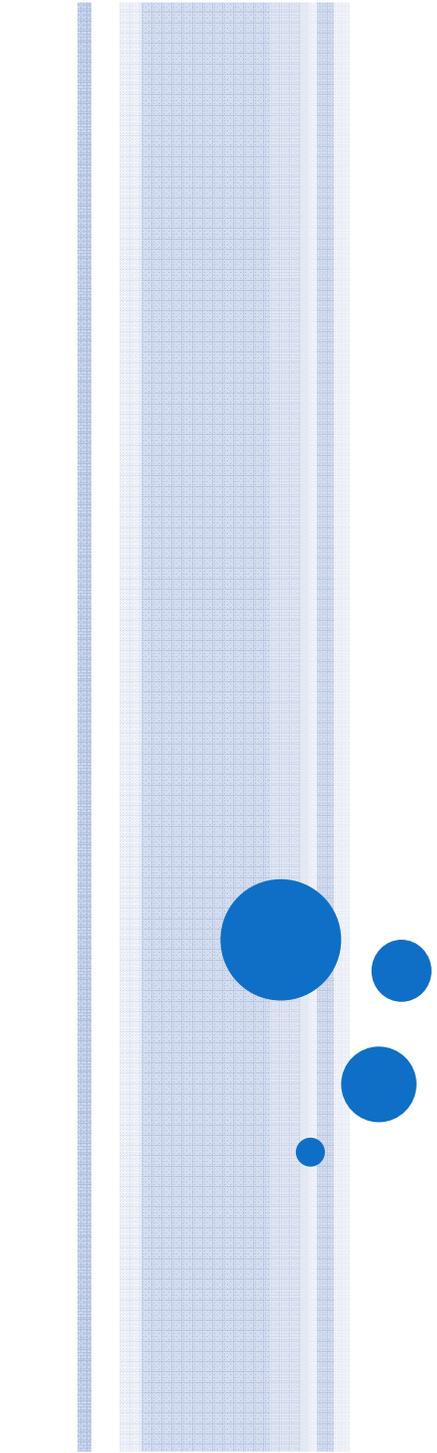
3°) Visites de suivi tous les 3 mois jusqu'à M24, à M28 et une dernière visite à M34

➤ Bilan Biologique standard

**✓ Immunophénotypage lymphocytaire
(CD3, CD4, CD8, CD19)**

✓ Electrophorèse des protéines + Dosage pondéral des Igs

➤ Bilan immunologique : Dosage des ANCA



↪ Biothèque : **SERUM / PLASMA**

↪ **Score BVAS et VDI**

↪ **Questionnaires SF36 et HAQ : imprimés en dupliqué**
+ enveloppes T

↪ **Remise des carnets de suivi de l'observance des corticoïdes à chaque visite**

↪ **Notification des traitements de la vascularite et des traitements concomitants**

↪ **Notification des EI/EIGs et des rechutes**

Ordonnance bilan biologique

➔ Les ordonnances sont disponibles à partir de l'e-CRF

Les résultats des bilans biologiques doivent être envoyés à l'investigateur au plus tard LA VEILLE de chaque visite pour les patients du bras B

ORDONNANCE EXAMENS BIOLOGIQUES A faire 15 jours avant la visite

Cachet du service :

Etiquette d'identification du patient :

VISITE J1 = Inclusion

PRESCRIPTION

Date de la prescription : ___ / ___ / _____

Code d'identification Patient : | | | | | / | | | | | / | | |
N° de centre - N° de visite - Initiales (Nom-Prénom)

Examens biologiques standards à réaliser :

- Hémogramme (Hémoglobine, leucocytes, neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, plaquettes)
- TP/TCA
- CRP
- Ionogramme sanguin

- Immunophénotypage lymphocytaire : CD3, CD4, CD8, CD19

- ASAT et ALAT
- Phosphatase alcaline
- GGT

- EPP (albumine, alpha-2-globulines, beta-globulines, gammaglobulines totales)
- Dosage pondéral des Igs (IgG, IgM, IgA)

- Etude du sédiment urinaire (protéinurie (sur échantillon et/ou sur 24h), hématurie, leucocyturie et cylindres)
- Créatinine
- Clairance de la créatinine, selon la formule MDRD

- Cryoglobulinémie
- ANCA en IF et ELISA
- Anticorps anti-nucléaires
- Anticorps anti-ADN
- Autres auto-anticorps : _____

Nom du médecin investigateur..... Signature.....

- Information
- Contacts
- eCRF
- Annuaire
- Statistiques
- Configuration
- Support

Patients Nouveau Patient Queries

Imprimer

Patient : 501-0005-G-C

Investigateur : Testeur CCH

Patients : Sélectionnez

Suivi Validation

Vérifier CRF

Signer

Audit trail

Enregistrer

- Inclusion
 - Identification du patient
 - Diagnostic
 - Critères d'inclusion
 - Critères de non inclusion
 - Randomisation
- 1ère prescription et administration
- MO : Visite initiale
 - Questionnaire patient
 - Coordonnées médecin généraliste
 - Diagnostic initial : Bilan clinique
 - Diagnostic initial : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Bilan clinique
 - Dernière rechute : Bilan paraclinique
 - Dernière rechute : Traitements
 - A l'inclusion : Bilan clinique
 - A l'inclusion : Score VDI
 - A l'inclusion : Sérologie
 - A l'inclusion : Bilan biologique**
 - A l'inclusion : Immunologie
 - A l'inclusion : Biothèque
 - A l'inclusion : Traitements de l'étude
 - A l'inclusion : Traitements concomitants
- Visite J15
- BVAS
- Documents de fusion

A l'inclusion : Bilan biologique

Bilan biologique à l'inclusion (fait au maximum dans les 15 jours avant l'inclusion)

Hémogramme

- Hémoglobine g/dl
- Neutrophiles /mm³
- Lymphocytes /mm³
- Leucocytes /mm³
- Eosinophiles /mm³
- Plaquettes /mm³

Hémostase

- TP %

Biochimie

- Créatinine micromol/l mg/dl
- CRP mg/l
- Clearance (selon la formule MDRD)
- Sodium
- Potassium
- Phosphatases alcalines UI/l
- ASAT UI/l
- ALAT UI/l
- GGT UI/l
- Bilirubine µmol/l

Immunophénotypage lymphocytaire

- Lymphocytes CD4 /mm³
- Lymphocytes CD8 /mm³
- Lymphocytes CD3 /mm³
- Lymphocytes CD19 /mm³

Electrophorèse des protéines

- Albuminémie g/l
- ?2-globulines g/l
- ?-globulines g/l
- ?-globulines totales g/l
- Présence d'un pic monoclonal Oui Non
- Dosage pondéral Ig G g
- Dosage pondéral Ig M g
- Dosage pondéral Ig A g

Etude du sédiment urinaire

- La protéinurie a été faite sur
- BU faite Oui Non
- ECBU fait Oui Non

PRELEVEMENTS POUR BIOTHEQUE

A L'INCLUSION	VISITES DE SUIVI : Tous les 3 MOIS, à M28 et à M34
<ul style="list-style-type: none">➤ ADN➤ CELLULE➤ SERUM➤ PLASMA	<ul style="list-style-type: none">➤ SERUM➤ PLASMA
Volume à prélever : 7 mL de sang à chaque fois	

Ordonnances pour la biothèque disponibles
dans le classeur prélèvements/infirmière

TRANSPORT DES PRÉLÈVEMENTS

ADN et CELLULES	SERUM et PLASMA
<i>Conserver les tubes à température ambiante</i>	<i>Conserver les tubes à +4°C (au réfrigérateur ou dans la glace)</i>
Une personne du laboratoire passera dans le service pour récupérer les prélèvements	
Pr Luc MOUTHON _ Mlle Aurélie BLET Laboratoire INSERM U1016 – Institut Cochin Pavillon Gustave Roussy 75 014 PARIS	

Sous-étude : **DOSAGE DES LYMPHOCYTES B**

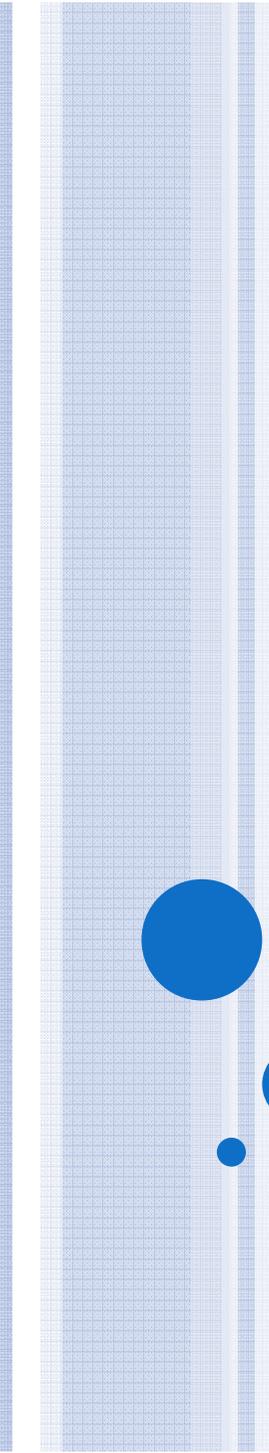
- **La sélection des patients se fera selon l'ordre d'inclusion et si le patient a donné son accord**

- **Sous-groupe de 30 patients : 10 ml de sang sur tubes EDTA,**
 - ⇒ **Avant la perfusion de rituximab à M0**
 - ⇒ **Puis tous les 6 mois jusqu'à M24 (M6, M12, M18 et M24)**

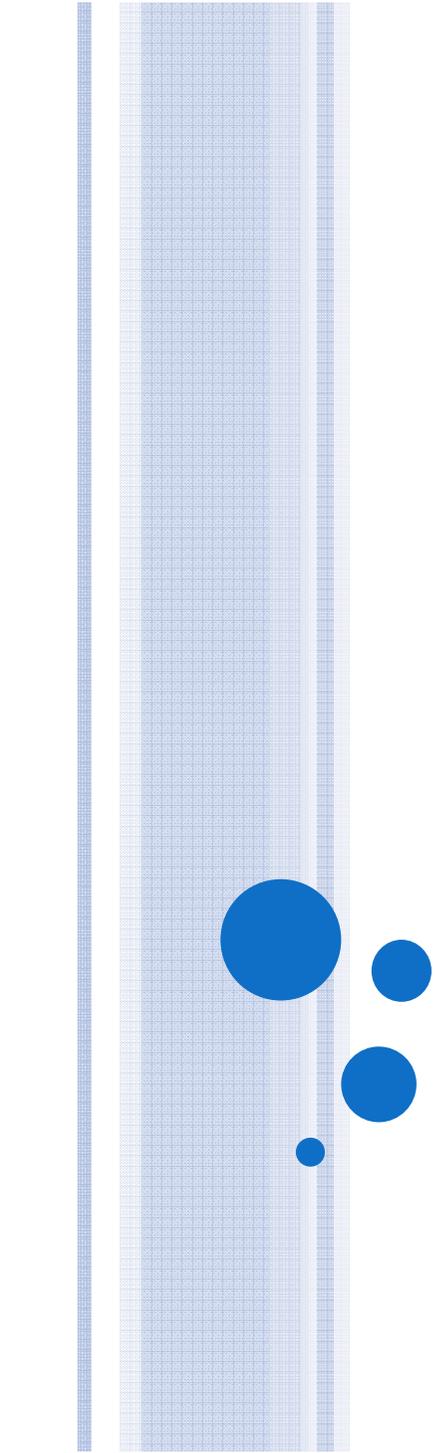
Conserver les 2 tubes à température ambiante, et les faire acheminer immédiatement dans les 24 heures

après le prélèvement dans le service du :

Pr. Christian JORGENSEN
Directeur. Unité INSERM U844
Hôpital St Eloi - Montpellier



6 – TRAITEMENT DE L'ETUDE



○ Prémédication :

Chaque perfusion sera précédée de l'administration :

- ⇒ d'un **antipyrétique** (1g de paracétamol)
- ⇒ d'un **glucocorticoïde** (perfusion IV courte de 100mg de méthylprednisolone)
- ⇒ d'un **antihistaminique** (ampoule de 5mg de dexchlorphéniramine)

Classeurs pour les infirmières

- Circuit des prélèvements
- Ordonnances pour la biothèque
- Étiquettes pour les tubes
- Feuilles d'accompagnement pour les prélèvements

Traitements à l'étude

- Fiche de reconstitution
- Fiche de suivi des administrations
- Mise à disposition dans le service

Reconstitution du Rituximab

Essai MAINRITSAN2

Si reconstitution réalisée par le personnel infirmier du service de soin

Présentation du produit

Le traitement est fourni par la pharmacie, sous la forme de boîtes commerciales contre-étiquetées :

Mabthéra[®] 1 flacon d'une solution à diluer pour perfusion à **500 mg/ 50 ml**

Conservation : Conserver les flacons entre +2°C et +8°C, au réfrigérateur dans leur boîte à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Des précautions pour assurer la stérilité de la solution préparée doivent être prises (le produit est dépourvu de conservateur antimicrobien ou d'agent bactériostatique). Idéalement la reconstitution est réalisée sous hotte à flux laminaire.

La solution diluée de Mabthéra[®] est à utiliser **immédiatement** après dilution.

Posologie d'utilisation : **500 mg en perfusion IV lente**

- 1) **Prélever de façon aseptique** la totalité de la solution (50 ml) et la diluer dans une poche contenant une solution injectable de NaCl 0.9%.
La concentration cible doit être comprise entre 1 et 4 mg/ml.

Le transfert du rituximab du flacon en verre vers la poche doit être réalisé avec une seringue graduée et une aiguille de large calibre stérile et apyrogène.

	numéro(s) de lot	date de péremption
solution injectable 0,9%		
Mabthéra		

- 2) Retourner **douce**ment la poche **en évitant la formation de mousse** (Mabthéra[®] est une protéine, la formation de bulles durant la préparation et l'administration peut entraîner sa dénaturation).
- 3) Faire un **examen visuel** à la recherche de particules ou d'un changement de couleur.
- 4) Le Mabthéra[®] doit être **administré seul**.
- 5) La solution doit être **administrée** après mise en œuvre de la prémédication protocolisée,

Date :/...../..... **Heure** de la reconstitution:h... pour la **Perfusion n°**

NOM ET SIGNATURE DE L'INFIRMIER(E) :

RQ : tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Fiche de suivi des administrations (1/2)

Fiche de suivi des administrations de MABTHERA®

1. Rappel sur la prémédication : administrer **environ 60 minutes** avant de commencer la perfusion du Mabthera®

- 100 mg de méthyprednisolone (Solumédrol®) par IV lente (administration devant être achevée 30 min avant le début de la perfusion de Mabthera®)
- 1g de paracétamol (Doliprane®, Dafalgan®)
- un antihistaminique non anticholinergique : par exemple 5 mg de dexchlorphéniramine maléate (Polaramine®)

Vérifier la disponibilité du matériel de réanimation ainsi que des médicaments suivants avant la mise en route de la perfusion : méthyprednisolone (SOLU-MEDROL®) IV, un antihistaminique non anticholinergique (POLARAMINE®) 5mg/ml IV - Adrénaline (ANAPHELP®) 1mg/ml SC

- prendre les constantes de références avant de débiter le traitement
- poser une voie d'abord avec une base de 500 ml de glucosé 5% (ou solution glucosée d'hydratation considérée équivalente) qui servira d'hydratation
- en Y, poser le Mabthera® avec une pompe à débit constant et réglable

2. Vitesse de perfusion : Le rituximab sera administré en perfusion **IV lente** comme indiqué ci-dessous :

☛ **Première perfusion à J0 :**

- Débit **initial** de **50 mg/h** pendant les **30 premières minutes**,
- En cas de bonne tolérance la vitesse de la perfusion pourra être **augmentée par paliers** de **50 mg/h** toutes les 30 minutes jusqu'à un **maximum de 400 mg/h**.

☛ **Perfusions suivantes (J15 et suivantes) :**

La vitesse **initiale*** pourra être de **100 mg/h** pendant les premières 30 min. puis **augmentée de 100mg/h** toutes les 30 minutes **sans dépasser 400 mg/h**.

3. Surveillance :

Elle porte sur les paramètres suivants : **Tension artérielle, saturation en O2, pouls, température**

Nous vous prions de bien vouloir compléter le tableau au verso toutes les 30 minutes pendant la perfusion et, si cela est jugé nécessaire, après la fin de la perfusion.

En cas de survenue de fièvre, de frissons, baisse de la tension artérielle ou de la saturation ou de gêne respiratoire, la perfusion sera immédiatement arrêtée et ne sera reprise qu'après accord médical.

En cas de décision médicale de reprise de l'administration, le débit doit être réduit de moitié (cf. RCP du Mabthera®) et la surveillance après l'incident doit reprendre toutes les 15 minutes pour la première heure puis toutes les heures.

Pour les patients ayant eu une réaction liée à la perfusion lors de la 1^{ère} perfusion : ils devront recevoir leur 2^{ème} perfusion selon le planning d'administration initial, avec un débit de perfusion n'excédant pas la moitié du débit associé à la réaction précédente.

CORTICOTHÉRAPIE

- ✓ Traitement de fond instauré chez tous les patients
- ✓ Laissée à l'appréciation de l'investigateur
- ✓ Décroissance en fonction de l'évolutivité de la maladie
- ✓ Guidée par le schéma de décroissance du protocole CORTAGE, jusqu'à obtention de la dose de 5mg de prednisone/jour, maintenue ensuite jusqu'au 18^e mois.

 Copies des ordonnances de prescription des corticoïdes conservées dans le dossier médical des patients

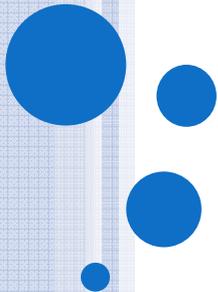
TRAITEMENTS ADJUVANTS AUTORISES

- BACTRIM[®] (80mg / 400mg par jour) : exigés dans les 2 bras de traitements si le taux de lymphocytes TCD4 est inférieur à 250/mm³
- Calcium, vitamine D3, potassium et biphosphonates contre l'ostéoporose cortisonique chez les patients sous cortisone au long cours.
- Prophylaxie de la tuberculose
- Prescriptions visant à prévenir et corriger l'hypokaliémie, troubles métaboliques et hormonaux induits par la corticothérapie

TRAITEMENTS NON AUTORISÉS

- Tous les autres immunosuppresseurs et autres immunomodulateurs destinés spécifiquement au contrôle de la vascularite (ex: colchicine, disulone, plaquénil, danatrol...)
- Tout vaccin vivant atténué ou tout autre traitement entraînant une déplétion lymphocytaire

7 – CIRCUIT PHARMACEUTIQUE



Conditionnement et étiquetage du traitement

- Assurés par l'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS (*selon la LD13 des BPF*)

Promoteur : AP-HP DRCD/DIRC Ile de France	AP-HP
Contact : cf carte patient	MAINRITSAN 2
Essai MAINRITSAN 2	Mabthéra®500mg/50ml
Code d'id :*	Lot n° 0000000
* À compléter lors de la dispensation	Exp. : .../.../.....
Date de dispensation : __/__/----	
Pour recherche biomédicale	

- Une vignette détachable, présente sur chaque étui patient sera le support de la traçabilité des dispensations successives

- **Un circuit particulier, reposant sur les PUI de chaque centre, a été mis en œuvre pour les administrations conditionnelles des patients randomisés dans le bras B.**

GESTION DES STOCKS – APPROVISIONNEMENT

- Pas de stock initial sur site, compte tenu du très faible nombre de patients potentiellement inclus dans chacun des centres.
- Des ordonnances spécifiques à l'étude pour la prescription du rituximab sont à imprimées à partir de l'e-CRF.

- Le 1^{er} approvisionnement sera déclenché lors de l'inclusion / randomisation effective d'un patient **QUELQUE SOIT LE BRAS DE RANDOMISATION.**
- Générée automatiquement par l'e-CRF et adressée au DEC-AGEPS.

★ <u>Dans le bras A :</u>	★ <u>Dans le bras B :</u>
2 flacons de rituximab 500mg, correspondant <i>aux</i> <i>perfusions M0 et J15</i>	1 flacon de rituximab 500mg, correspondant <i>à la</i> <i>perfusion initiale M0</i>
envoyés au centre sous 4 jours ouvrés	

**Le traitement ne pourra donc pas être initié
le jour de l'inclusion!**

Réapprovisionnement pour la poursuite du traitement
⇒ différent en fonction du bras de randomisation!

➤ Dans le bras semestriel
(bras A) :

↳ Les flacons correspondants à la poursuite du traitement (M6, M12 et M18) seront **envoyés 3 semaines avant la date théorique de chaque visite.**

➡ Demande de réapprovisionnement automatique (via CleanWeb) pour 1 flacon de rituximab 500mg
(*3 demandes de réapprovisionnement successives*).

➤ Dans le bras
« selon paramètres biologiques »
(bras B) :

↳ pas d'approvisionnement par l'AGEPS pour les perfusions éventuelles entre M3 et M18.



Il est demandé à **chaque PUI de fournir un flacon à partir de son propre stock.**

Rétrospectivement, un envoi d'unité commerciale correspondant au stock utilisé sera adressé à la PUI en guise de remboursement.

Demande de remboursement PUI

MAINRITSAN 2(P110146)

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA : Comparaison, après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab, d'une stratégie « classique » d'administration séquentielle programmée du RITUXIMAB contre une stratégie de prescription du RITUXIMAB « à la demande ». Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

DEMANDE DE REMBOURSEMENT PUI (avance de traitement)

EXPEDITEUR : PUI nom du pharmacien Essais cliniques adresse de la PUI tél : fax :	DESTINATAIRE : AGEPS Unité Essais Cliniques Fax : 01 46 69 14 09
---	--

Code d'identification patient : ___ ___ / ___ ___ / ___ ___

Dans le cadre de l'essai MAINRITSAN 2, la poursuite du traitement du patient randomisé dans le bras B a nécessité le prélèvement sur le stock de la PUI de :

1 flacon de Mabthera® 500 mg pour la perfusion

M3 M6 M9 M12 M15 M18

Nous vous prions de nous adresser en compensation :

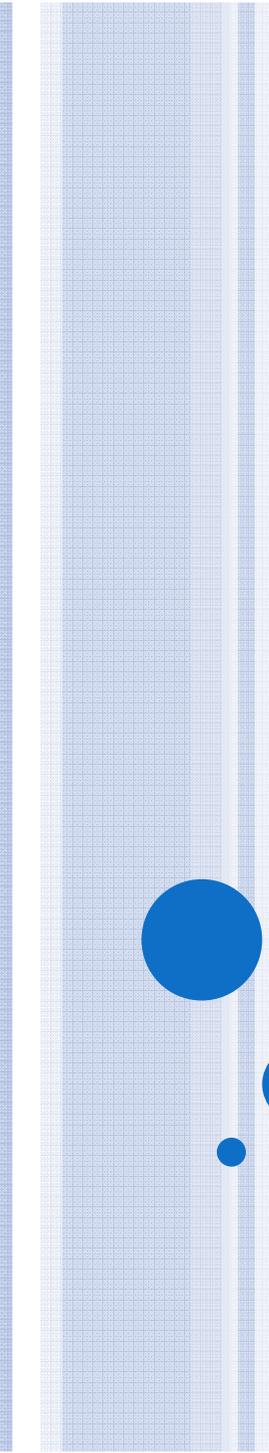
1 flacon de Mabthera® 500 mg
non étiqueté aux mentions de la recherche

CENTRE ___ ___
Nom / coordonnées du centre (P.U.I.) :
Investigateur :

Date de la demande : ___ / ___ / ___

Nom du Pharmacien :

Signature / cachet de la pharmacie :



8 – FIN D'ETUDE et ARRET PREMATURE DU TRAITEMENT

FIN D'ETUDE

 Les patients sortiront d'étude après 34 mois de suivi

ARRET PREMATURE DU TRAITEMENT DE L'ETUDE

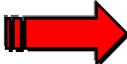
- **Rechute majeure**
- Tout effet secondaire dû au rituximab et justifiant son arrêt
- Décision de l'investigateur
- Retrait du consentement
- Patient perdu de vue

x RECHUTE MAJEURE

- **Réapparition de manifestations cliniques** déjà présentes initialement ou apparition de nouvelles manifestations **traduisant une activité de la maladie.**
- Le BVAS sera alors > 6 .
- Certaines de ces manifestations peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou d'organe (atteinte rénale, cardiaque, pulmonaire ou cérébrale).

**➔ Arrêt prématuré du traitement
Et suivi du patient jusqu'à M34**

x RECHUTE MINEURE (1/2)

 Rechute n'engageant pas le pronostic vital ou la destruction d'un organe essentiel

- Le patient continue le traitement à l'étude
- Remplir le module « rechute » dans l'e-CRF
- Une augmentation de la corticothérapie est autorisée pour contrôler la rechute jusqu'à la dose de 20mg/jour pendant 3 semaines.

x RECHUTE MINEURE (2/2)

- Si pas de rémission,
- Si augmentation de la corticothérapie > à 20mg/jour,
- Et / ou si un autre immunosuppresseur devait être prescrit pour contrôler la rechute (BVAS inchangé ou augmenté à 4 semaines ou n'ayant pas diminué d'au moins 50% à la 6^{ème} semaine)



**Rechute majeure
= arrêt prématuré du traitement
Et suivi du patient jusqu'à M34**

9) EI /EIG

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ : EI

Définition d'un événement indésirable (EI):

Conformément à l'article R 1123-39 du code de la santé publique, se définit comme EI :

➡ Toute manifestation nocive non recherchée ou aggravation d'une situation préexistante survenant chez une personne se prêtant à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

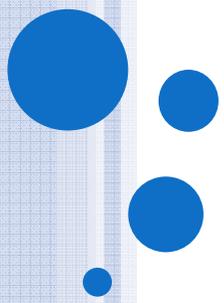
➡ **Chaque EI devra être reporté dans l'e-CRF dans le module prévu à cet effet !**

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ : EIG

Définition d'un événement indésirable grave (EIG):

Tout évènement indésirable ayant pu contribuer à la survenue :

- d'un décès.
- d'une mise en jeu du pronostic vital.
- d'une hospitalisation ou d'une prolongation de l'hospitalisation.
- d'une séquelle entraînant une incapacité ou une invalidité.
- une anomalie ou une malformation congénitale.

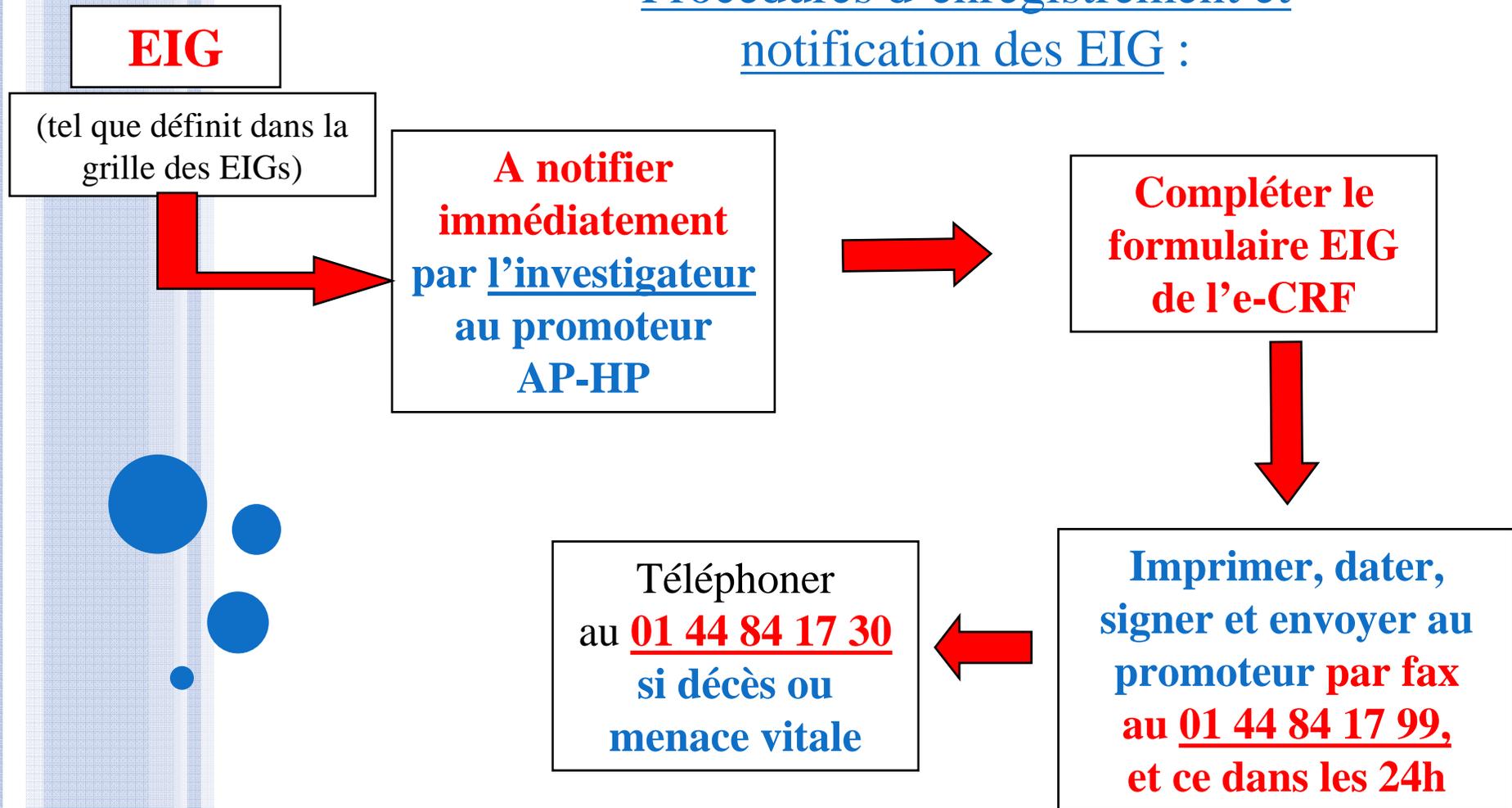


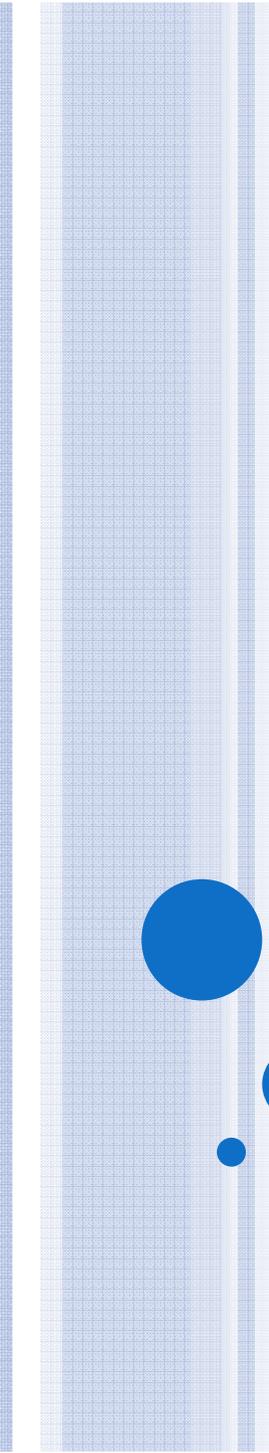
➔ **Un cancer, une grossesse, un surdosage ou un abus médicamenteux** seront déclarés comme événement indésirable grave.

➔ **Une hospitalisation programmée** avant le début de l'étude ne sera pas considérée comme événement indésirable grave.

ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

Procédures d'enregistrement et notification des EIG :





10 – REGLEMENTATION : LES RESPONSABILITES DE CHACUN

Les responsabilités de l'investigateur

(1/2)

- ✓ Recueillir les **consentements éclairés datés et signés** après information écrite et orale du patient
(*article L.1122-1 et L.1126-1 du CSP*)
- ✓ **Respecter le protocole** (connaître le médicament de l'étude, les BPC et exigences réglementaires en vigueur)
- ✓ **Remplir le cahier d'observation électronique** et répondre aux requêtes
- ✓ **Notifier immédiatement les EIG au Promoteur**
(*L.1123-10 et ses décrets*)

Les responsabilités de l'investigateur

(2/2)

- ✓ **Disponibilité** lors des visites
- ✓ **Mise à disposition des dossiers médicaux, résultats biologiques**, questionnaires de qualité de vie et d'un espace de travail suffisant (ordi et connexion internet)
- ✓ **S'assurer que toutes les personnes intervenant dans l'étude sont formées au protocole**
- ✓ **Informé le promoteur de toute modification de l'équipe médicale concernée par l'étude (fdf, CV, et compte cleanweb du nouveau médecin)**
- ✓ Archiver pendant 15 ans en cas d'audit et d'inspection

DOSSIER SOURCE

 **Le dossier du patient doit contenir au minimum :**

↳ La date de signature du consentement avec le nom de l'étude MAINRITSAN 2

↳ Les dates de visites pour l'étude

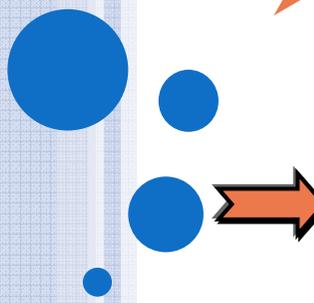
↳ Le bras de traitement attribué

↳ Notification des EI/EIG

VISITES DE MONITORING

Vérification :

- Respect du protocole et des procédures
- Vérification des consentements éclairés des patients
- Qualité des données recueillies
(données sources / Cahier d'observation)
- Gestion du produit à l'étude



L'ARC doit au préalable vérifier la présence du consentement du patient concerné avant de pouvoir consulter son dossier médical (Art. L1121-3 du CSP).

AUDITS ET INSPECTIONS

- ✓ Ils peuvent être réalisés par le **Promoteur de l'étude (AUDIT)** ou par les **autorités de santé (ANSM)** (INSPECTION)
- ✓ Appeler l'URC dès connaissance d'une visite de l'ANSM
- ✓ But : vérifier le respect du protocole et de la réglementation en vigueur

CONTACTS

Investigateur coordonnateur

Dr Pierre Charles

Pôle de Médecine Interne Hôpital Cochin,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
27, Rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris
Tel: 01.58.41.13.21 / Fax : 01.58.41.14.60
Email : pierre.charles@cch.aphp.fr

Responsable scientifique

Pr Loïc Guillevin

Pôle de Médecine Interne Hôpital Cochin,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
27, Rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris
Tel: 01.58.41.14.61 / Fax : 01.58.41.14.60
Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr

Suivi de l'étude et monitoring

URC/CIC Cochin-Necker

Hôpitaux Universitaires Paris Centre Cochin,
Broca, Hôtel-Dieu
Site Tarnier – 89, rue d'Assas
75006 Paris

***Chef de projet* : Séverine Aït El Ghaz-Poignant**

Email : severine.poignant@cch.aphp.fr –
Tel : 01.58.41.12.11

***ARC* : Emilie Vaillant et Charly Larrieu**

Email : emilie.vaillant@cch.aphp.fr -
charly.larrieu@gmail.com

Tel : 01.58.41.11.89 – Fax : 01.58.41.11.83

Support Hotline du logiciel CleanWeb

Tel : 01.40.27.57.00

Email : support.drccd@sls.aphp.fr

**Merci pour votre attention
et pour votre participation
à l'étude !**

