

# RITUXGOPRO

## EFFICACY AND SAFETY OF RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF GOOD PROGNOSIS MICROSCOPIC POLYANGITIS

Superiority trial Phase III, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind.

### Investigateur coordonnateur

Dr Alexis REGENT

Département de Médecine Interne  
Hôpital Cochin - Paris

**Promoteur : AP-HP**

**Suivi de la recherche :** URC/CIC Paris Descartes Necker Cochin

**Chef de Projet DRCI :** Joséphine BRAUN

**Chef de projet URC :** Alexandra BRUNEAU

**ARC en insu : service clinique et bibliothèque :** Audrey BERTON

**ARC en ouvert : pharmacie et CD19 :** Sidra BASHIR

# Plan de la présentation

1. Rationnel et informations scientifiques
2. Déroulement de l'étude / e-CRF
3. Traitements concomitants et interdits
4. Circuit pharmacie et levée d'insu
5. Circuits des prélèvements
6. Réglementation / BPC : les responsabilités de chacun
7. Conclusion

# 1. Rationnel et informations scientifiques

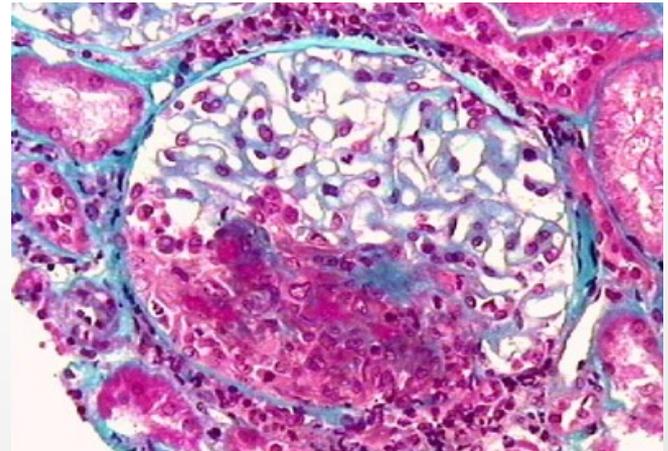
# 1.1 Pathologie étudiée (1)

- **Vascularites systémiques** = maladies inflammatoires de la paroi des vaisseaux sanguins (plusieurs types dont celles associées aux ANCA)
- Vascularites associées aux ANCA = plusieurs types : GPA, PAM, GEPA (ou syndrome de Churg-Strauss)

→ PAM : vascularite nécrosante systémique des vaisseaux de petite taille

Associée avec :

- Atteintes pulmonaires
- Neuropathie périphérique
- Myalgies, arthralgies, arthrites
- Glomérulonéphrite



PAM

# 1.1 Pathologie étudiée (2)

PAM = rechutes fréquentes (50 % des patients)

Traitements conventionnels : Azathioprine pour le maintien rémission mais → rechutes

→ CHUSPAN 2 : pas de réduction du taux de rechute avec l'Azathioprine comparé au placebo.

Autre traitement : Rituximab (RTX) = Ac monoclonal anti-CD20 : efficace pour le maintien de la rémission chez les patients GPA et MPA

MAINRITSAN : évaluation de l'efficacité du RTX versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées au ANCA (GPA, PAM avec facteur de mauvais pronostic)

RITUXGOPRO : Efficacité et tolérance du Rituximab dans le traitement de la Polyangéite microscopique de bon pronostic

# 1.2 Objectifs et critères de jugement (1)

- Objectif principal

- **Démontrer la supériorité** de l'association du Rituximab au traitement de référence comparativement aux glucocorticoïdes seuls (traitement de référence) chez les patients ayant une PAM sans facteur de mauvais pronostic.

- Critère de jugement principal

- **La survie sans maladie** de M3 à M18 dans une population de patients atteints de PAM traités par RTX et glucocorticoïdes comparativement aux glucocorticoïdes seuls.

## 1.2 Objectifs et critères de jugement (2)

### Critères de jugement secondaires (1) :

- **Démontrer un effet d'épargne corticoïde du bras recevant le Rituximab en mesurant la dose cumulée de GC dans chaque groupe de M0 à M18.**
- **Comparer le nombre de patients en rémission complète. La rémission est définie par l'absence de signe d'activité attribuable à la vascularite et un BVAS = 0 à M3**
- **Parmi les patients en rémission, comparer la proportion de patients en rechute et le délai de survenue de la première rechute.** *La rechute est définie après la visite M3 par la réapparition de signes ou de symptômes attribuables à la vascularite et à un BVAS $\geq$ 1 ou l'impossibilité de diminuer le traitement corticoïde selon le protocole prédéfini.*
- **Comparer la proportion de rechutes majeures et mineures entre les bras.** *La rechute majeure est définie par la réapparition ou l'aggravation de signes attribuables à la maladie avec BVAS $\geq$ 1 et l'atteinte d'au moins un organe majeur, une manifestation potentiellement mortelle, ou les deux. Une rechute mineure est définie par la réapparition ou l'aggravation de signes attribuables à la maladie avec un BVAS $\geq$ 1, ne correspondant pas à une rechute majeure.*

# 1.2 Objectifs et critères de jugement (2)

## Critères de jugement secondaires (2) :

- Comparer le taux de survie global dans chaque bras à M18.
- Comparer la qualité de vie et le handicap des patients et comparer entre les groupes. *La qualité de vie et le handicap sont évalués avec les scores HAQ, SF36 et EQ-5D.*
- Comparer les séquelles des patients à la fin du suivi avec le score (VDI)
- Comparer la proportion de patients qui sont encore sous glucocorticoïdes pour leur vascularite à la fin du suivi (M18)
- Évaluer le nombre et la gravité des effets secondaires par recueil des événements indésirables et des événements indésirables graves liés à la vascularite ou au traitement dans chaque groupe à chaque visite.

## 1.2 Objectifs et critères de jugement (3)

- ❖ **Echec primaire** : Vascularite nécessitant une modification du traitement immunosuppresseur ou du schéma de décroissance de la prednisonne avant M3.
- ❖ **Rechute** : définie après la visite M3 par un BVAS > 0 ou l'impossibilité de diminuer les glucocorticoïdes selon le protocole prédéfini.
- ❖ **Rémission** : définit par l'absence de signe attribuable à la vascularite et un score BVAS =0 à trois mois (M3)
- ❖ **Décès**
- ❖ Seront considérés comme étant en échec thérapeutique :
  - ➡ les patients qui ne sont pas mis en rémission

# 1.3 Méthodologie

- RIPH Risque C (Recherche impliquant la personne humaine)
- *Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, de supériorité, avec placebo.*
- **N° Clinical Trial : NCT 03920722**
- **Avis favorable initial: 13/02/2019** 
- **Autorisation initiale : 29/03/2019** 

PHRC 2017

**Fournisseur du traitement : DEC AGEPS**

Nombre de patients : 106 patients

Durée des inclusions : 24 mois

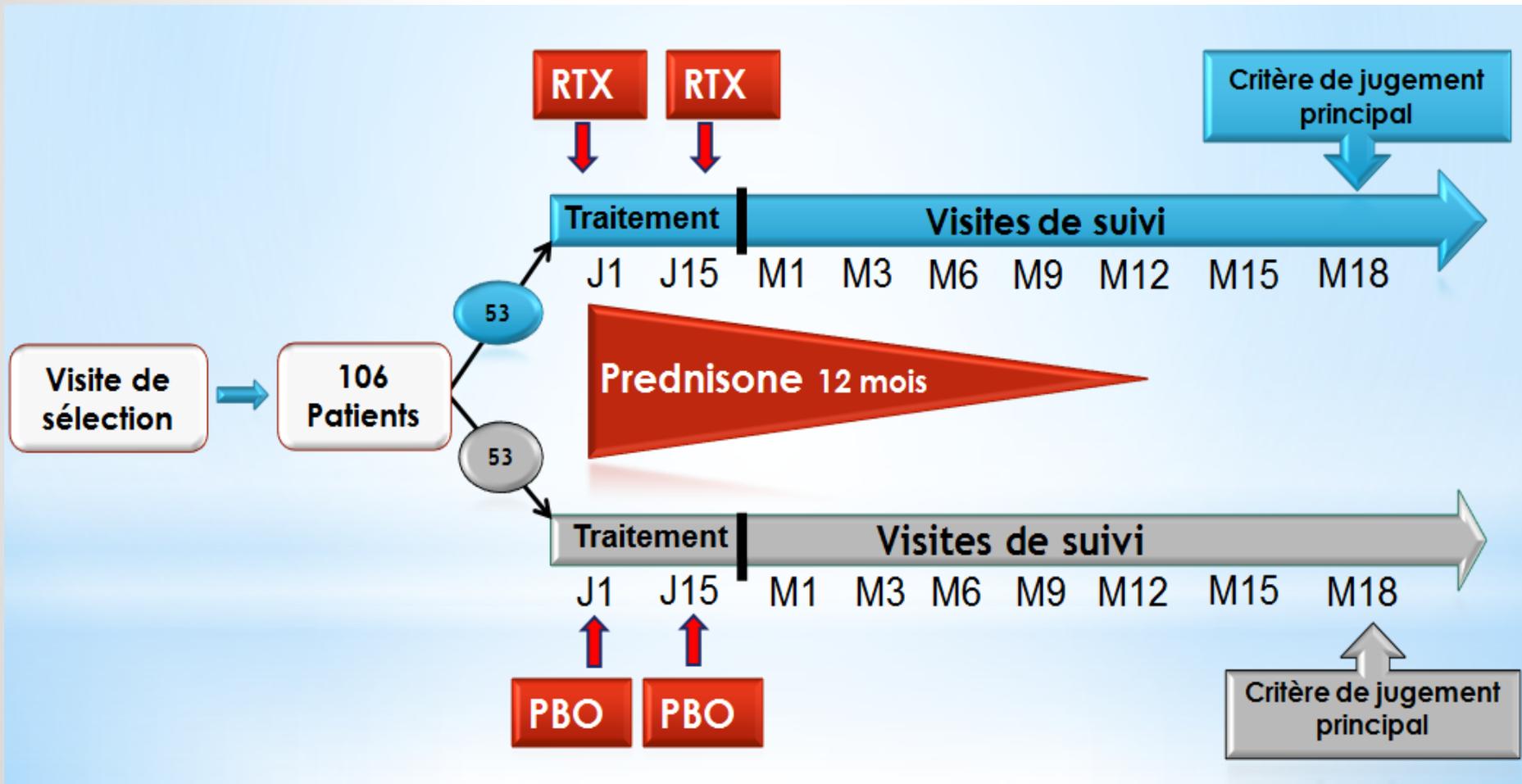
Durée de participation par patient : 18 mois

**Durée totale de l'étude : 42 mois**

Centres participants : 32 Centres (Etude multicentrique impliquant les centres actifs du réseau du GFEV)

# 2. Déroulement de l'étude

# Schéma de l'étude



## Schéma de décroissance de la Prednisone

Days	Length in weeks (W) or days (D)	Daily dose (mg)		
		Weight < 50 kg	50 < Weight < 75 kg	75 < Weight kg
1 to 7	1 W	50	60	75
8 to 14	1 W	25	30	40
15 to 28	2 W	20	25	30
29 to 42	2 W	15	20	25
43 to 56	2 W	12.5	15	20
57 to 70	2 W	10	12.5	15
71 to 84	2 W	7.5	10	12.5
85 to 98	2 W	6	7.5	10
99 to 112	2 W	5	5	7.5
113 to 126	2 W	5	5	7.5
127 to 140	2 W	5	5	5
141 to 364	32 W	5	5	5

# Bras de randomisation

Patient PAM randomisé pour recevoir :

**Bras expérimental** : **Rituximab** (Rixathon®) en perfusion de 1g à **J1** et **J15** (2 perfusions). + **Glucocorticoïdes** pendant un an.

**Bras Placebo** : **Placebo du Rituximab** en perfusion de 1g à **J1** et **J15** (2 perfusions). + **Glucocorticoïdes** pendant un an.

*Avant chaque perfusion de rituximab ou de placebo-rituximab, les patients recevront la **même prémédication** : 100 mg de méthylprednisolone, du paracétamol et de la dexchlorpheniramine.*

# Sélection des patients (1)

## Critères d'inclusion

- ✓ Patient (homme ou femme) de plus de 18 ans
- ✓ Patient acceptant de participer à l'étude et ayant signé le consentement éclairé
- ✓ Patient ayant une PAM selon la classification CHCC établie en 2012
- ✓ Absence de facteur de mauvais pronostic (FFS 1996 modifié = 0)
- ✓ Patient présentant une maladie récemment active (<1 mois) au diagnostic ou en rechute définie par un BVAS $\geq$ 3, qui n'a reçu aucun autre traitement que les glucocorticoïdes au cours du mois dernier. Un à trois bolus initiaux de glucocorticoïdes sont autorisés.
- ✓ Patient ayant des anticorps anti-MPO mesurés par ELISA
- ✓ Test de grossesse négatif ( $\beta$ -hCG sérique) pour les femmes en âge de procréer et mode de contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et durant 12 mois après la fin de l'étude

# Sélection des patients (2)

## Critères de non inclusion

- ✓ Vascularite des vaisseaux de petit calibre non associée à un anticorps anti-MPO ou associée à une positivité des anti-PR3.
- ✓ Patients atteints de GPA ou GEPA selon les critères ACR
- ✓ Patient avec un FFS modifié 1996  $\geq 1$
- ✓ Patient présentant une hémorragie alvéolaire nécessitant une ventilation mécanique
- ✓ Patient ayant reçu un traitement par glucocorticoïdes durant plus d'1 mois à une dose  $> 10$  mg / jour pour sa vascularite ou pour toute autre raison.

# Sélection des patients (2)

## Critères de non inclusion

- ✓ Patient recevant déjà un immunosuppresseur ou une biothérapie.  
*Traitement préalable avec l'une des molécules suivantes :*
  - azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique dans les 4 semaines précédant l'inclusion
  - agent alkylant tel que le cyclophosphamide dans les 6 mois précédant l'inclusion
  - anti-TNF $\alpha$  : infliximab dans les 8 semaines, adalimumab et étanercept dans les 2 semaines précédant l'inclusion
  - Traitement anti-CD20 un an avant l'inclusion.
  
- ✓ Patient avec un diagnostic préalable de cancer <5 ans (*sauf pour le cancer cervical in situ et le carcinome cutané avec résection R0*)
  
- ✓ Patient ayant une infection aiguë ou chronique active (VIH, hépatite B ou C)
  
- ✓ Femme allaitante ou refusant l'utilisation d'une méthode contraceptive durant les 18 mois de l'étude

# Sélection des patients (2)

## Critères de non inclusion

- ✓ Contre-indication au traitement (glucocorticoïdes ou Rituximab)
- ✓ Impossibilité de recevoir le consentement éclairé écrit du patient. Patient incapable de comprendre le protocole
- ✓ Patient déjà dans un autre protocole thérapeutique
- ✓ Patient sans sécurité sociale
- ✓ Patient avec une insuffisance cardiaque sévère (Classe IV de la New York Heart Association) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée
- ✓ Patient avec une hypersensibilité à un anticorps monoclonal ou un agent biologique.
- ✓ Patient ayant un déficit immunitaire sévère.

# Visite de sélection (1 à 7 jours avant l'inclusion)

- Information du patient
- Vérification des antécédents médicaux
- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion
- Examen et recueil des données cliniques (BVAS, VDI)
- Tests VIH, Hépatite B et C
- Examens biologiques, CD19 (en ouvert), ANCA
- Questionnaires SF-36, HAQ, EQ-5D

# Visite d'inclusion (J0)

- Re-Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion
- **Signature du consentement**
- Recueil des données cliniques : BVAS et VDI
- Examens biologiques, CD19 (en ouvert), ANCA (IF et ELISA)
- Randomisation sur l'e-CRF
- Remise de la carte patient
- Remise au patient du carnet n°1 de suivi de la prise des corticoïdes (1 carnet pour 3 mois)
- Questionnaires SF-36, HAQ, EQ-5D
- Plasmathèque/Sérothèque/DNAthèque

**Les valeurs de référence de laboratoire ainsi que les accréditations devront être transmises à l'URC pour chaque laboratoire concerné par ces analyses**

# Consentement étude principale (1)

## Consentement écrit recueilli avant l'inclusion / randomisation

Document disponible dans la pochette « patient »

- **Informé le patient** sur le protocole **(1 à 7 jours de réflexion)** à l'oral **ET** à l'écrit à l'aide de la Note d'Information et du Formulaire de Consentement
- **Date et signature du consentement** par le patient et l'investigateur **déclaré sur le FDF**, qui a informé le patient, en 3 exemplaires
  - Exempleaire investigateur (original) : blanc
  - Exempleaire patient (copie) : couleur
  - Exempleaire promoteur (copie) : couleur

# Consentement étude principale (2)

P170909J /N°EudraCT : 2018-000637-12



Titre complet de recherche :  
RITUXGOPRO

Etude évaluant l'efficacité et la sécurité du Rituximab dans le traitement des polyangéites microscopiques sans facteur de mauvais pronostic

Etude prospective, multicentrique, en double aveugle, contrôlée, randomisée contre la stratégie thérapeutique usuelle

Cette recherche est promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation  
1 avenue Claude Vellefaux  
75010 Paris

NOTE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Le Docteur / Le Professeur (barrer la mention inutile)..... (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<sup>ère</sup> page : Nom, prénom et hôpital du médecin

Attention au n° de la version en vigueur à l'inclusion du patient

Rituxgopro\_nifc\_RI\_majeur\_v1.0\_20181114

# Consentement étude principale (3)

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), M<sup>me</sup>, M. [rayer les mentions inutiles] (nom, prénom).....  
accepte librement de participer à la recherche intitulée RITUXGOPRO « Etude évaluant l'efficacité et la sécurité du Rituximab dans le traitement des polyangéites microscopiques sans facteur de mauvais pronostic » organisée par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur / Le Professeur (nom, prénom, téléphone)....., investigateur dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version du 14/11/2018 de 7 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'ai été informé que les données recueillies dans le cadre de la recherche peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je pouvais m'y opposer à tout moment
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- 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,
- j'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera 18 mois et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche avant 18 mois sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche,
- j'accepte d'être inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches,
- j'ai été informé(e) que mes échantillons, prélevés dans le cadre de cette recherche, seront conservés et utilisés ultérieurement à des fins de recherche portant sur les vascularites associées aux ANCA
- 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 :

8<sup>ème</sup> page : Nom, prénom du patient (à compléter par le patient)

8<sup>ème</sup> page : Nom, prénom et n° tel du médecin

Noms, prénoms, dates et signatures du patient **et** du médecin

# Consentement étude génétique

- Sur le même document que celui de l'étude principale (Page 9)

Consentement spécifique pour la génétique

**J'accepte** que soit réalisé l'examen de mes caractéristiques génétiques à des fins de recherche dans le but

- de rechercher une origine génétique à ma maladie (diagnostic étiologique)
- d'évaluer la gravité de ma maladie (diagnostic prédictif)

**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.

Oui  Non  [cocher la case]

**J'accepte** que la collection d'échantillons biologiques constituée dans le cadre de cette recherche soit réutilisée pour des recherches génétiques futures sur la pathologie des vascularites, son diagnostic et son traitement

Oui  Non  [cocher la case]

<p><b>Signature de la personne participant à la recherche</b></p> <p>Nom Prénom : Date :                      Signature :</p>	<p><b>Signature du médecin</b></p> <p>Nom Prénom : Date :                      Signature :</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

Noms, prénoms, date **et** signatures  
du **patient et** du **médecin**

# Cahier d'observation électronique (eCRF) CleanWeb (1)

## CleanWeb

### Authentification

Identifiant

Mot de Passe

Connexion

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

Attention : Identifiant + mot de passe = confidentiels et personnels

### Conditions d'obtention :

- Formation à l'étude
- Signature du formulaire de délégation de fonctions
- CV daté et signé < 1 an
- Obtention d'un certificat de formation BPC datant moins de 5 ans

Si vous avez oublié votre mot de passe ou identifiant

<https://cleanweb.php.fr/Ctms-02/portal/>

# Cahier d'observation électronique (eCRF) CleanWeb (2)

 **RITUXGOPRO** | Efficacité et tolérance du rituximab dans le traitement des polyangéites microscopiques de bon pronostique

CleanWEB™

 Audrey BERTON

 Dernière connexion : 21/08/2019 15:57:58

 Déconnexion

Etude : RITUXGOPRO  Statut : Test  Profil : Investigateur



← Documents études (protocole, circuits (pharmacie, prélèvements)... anciennes et nouvelles versions)\*

← e-CRF patient : inclusion patient

← Changement mot de passe / adresse email

Copyright © 2016 - Telemedicine Technologies S.A.S.

# Visite d'inclusion / randomisation (J0)

Sur CleanWeb :  
remplir les  
formulaire des  
modules :

- inclusion
- données avant inclusion
- randomisation

Etude : RITUXGOPRO Statut : Test Profil : Investigateur

Patients Nouveau Patient Queries Planning Signalements Imprimer

Patient : 501-0001-A-B Investigateur : Testeur CCH Patients Sélectionnez Enregistrer

Suivi Aucun Vérifier CRF Signer Audit trail

### Identification

**RITUXGOPRO**

N° de centre : 501 Investigateur : Testeur CCH

Code d'identification du patient : 501-0001-A-B

#### Informations patient

Nom (1ère lettre) : A

Prénom (1ère lettre) : B

Sexe :  Masculin  Féminin

Date de naissance : 12/1990 mm/yyyy

Age : 28 ans

Date de l'information au patient : 09/08/2019 dd/mm/yyyy

Après information (écrite et orale), le patient a-t-il signé son formulaire de consentement de participation à RITUXGOPRO ?

Oui  Non

Date de signature du consentement par le patient à RITUXGOPRO : 09/08/2019 dd/mm/yyyy

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

**Cliquer sur l'icône afin d'imprimer l'ordonnance des examens biologiques à réaliser avant la prochaine visite et la remettre à votre patient en précisant que les résultats devront vous être envoyés au plus tard la veille de cette visite.**

**Pensez à enregistrer votre travail avant de quitter le formulaire**

Enregistrer Vérifier

# Notifications (inclusion + randomisation)

- Notification envoyée automatiquement par mail à partir de l'e-CRF **au centre investigateur, au coordonnateur et au promoteur, à l'ARC en insu** (code patient) => en **AVEUGLE**
- Notification envoyée automatiquement par mail + fax à partir de l'e-CRF **à la pharmacie du centre investigateur et à l'ARC en ouvert** (code patient + **bras** de randomisation en clair) => en **OUVERT** (bras de randomisation confidentiel sous la responsabilité du pharmacien)
  - + calendrier prévisionnel des cures après saisie de la date réelle de la 1<sup>ère</sup> administration

# Procédure d'inclusion

- Code d'identification des patients

\_\_\_ / \_\_\_ / **N P**



N° de votre  
centre à 3  
chiffres



N° d'inclusion  
dans l'étude  
à 4 chiffres



**N:** initiale du nom  
**P:** initiale du prénom

# Etiquette pour le dossier médical du patient

## Notifier l'inclusion/ randomisation du patient dans son dossier médical

→ Etiquette fournie dans la  
pochette patient

→ Note informatique si DM  
informatisé

➤ Mettre à jour la liste  
nominative des patients inclus  
dans le centre : classeur  
investigateur

**Inclusion dans l'étude RITUXGOPRO** Promoteur : AP-HP

Code d'identification patient |\_|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|-|\_|\_|

Information donnée par le Dr/Pr.....

Téléphone : \_\_ / \_\_ / \_\_ / \_\_ / \_\_

**En cas d'EIG, prévenir immédiatement à ce numéro**

(EIG : décès, mise en danger de la vie de la personne, nécessite ou prolonge une hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, anomalie ou une malformation congénitale)

Version n°1.1 du 11/03/2019 de la note d'information et du formulaire de  
consentement

signé le |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Date d'inclusion : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Date de randomisation : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Produit à l'étude :

Rituximab (à J1 et J15)

Version 1 du 22/08/2019 de l'étiquette pour le dossier médical du patient

**DATE ET SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR :**

*Etiquette pour le dossier médical du patient*

*(v1 du 22/08/2019)*

# Carte patient à remettre à J1

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

## CARTE PATIENT

**Merci de garder cette carte en permanence avec vous**

Nom : ..... Prénom : .....

**Je participe à la recherche RITUXGOPRO**

Efficacité et tolérance du rituximab dans le traitement de la polyangéite microscopique de bon pronostic, **dont le promoteur est l'AP-HP**

**Code d'identification dans la recherche :**

□□□□ - □□□□□ - □□□

Je reçois un traitement par Rituximab / Placebo, par voie intra-veineuse, à dose fixe d'un gramme (2 injections à J1 et J15).

Numéro de randomisation : R \_\_\_\_

Date de la première injection : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Version n°1 du 18/07/2018

## CARTE PATIENT

**Merci de garder cette carte en permanence avec vous**

Je suis suivi(e) par le Dr. ....

A l'Hôpital .....

 .....

En cas de nécessité de connaître votre traitement en urgence, votre médecin peut contacter le Centre Anti-Poison de l'hôpital Fernand Widal, à Paris

 : 01 40 05 48 48

*En application des obligations des BPC (du 26 mai 2006) : **carte patient remise systématiquement***

**Si votre patient venait à être hospitalisé ailleurs que dans votre service, cette carte permet de vous prévenir**

# Ordonnances

RITUXGOPRO | Efficacité et tolérance du rituximab dans le traitement des polyangéites microscopiques de bon pronostic

CleanWEB™

Audrey BERTON Dernière connexion : 22/08/2019 14:5

Etude : RITUXGOPRO Statut : Test Profil : Investigateur

Patients Nouveau Patient Queries Planning Signalements

Patient : 501-0002-B-F Investigateur : Audrey BERTON Patients Sélectionnez

Suivi Aucun Vérifier CRF Signer Audit trail

### Visite J0

- Inclusion
- Données avant l'inclusion
  - Diagnostic initial / Trt antérieurs
  - Poussée actuelle / BVAS
  - Poussée actuelle / Score VDI
  - Données à la poussée actuelle
  - Traitement pour la poussée actuelle
- Randomisation
  - Randomisation
- Visite J0
  - Signes cliniques
  - Bilan biologique
  - Questionnaires patient
  - Coordonnées médecin généraliste
  - Biothèque
  - DNAthèque [Labo. U1016 Cochin]
  - 1ère prescription du traitement
  - Traitements concomitants
- Visite J1
- Visite J15
- EI
- Arrêt de traitement / Fin d'étude
- Levée d'insu

Ordonnances biologie inclusion

ordonnance sérothèque / plasmathèque / DNATHèque (présente à J0 et M18)

Ordonnances traitement

# Carnets de suivi de l'observance et des EI

Carnet de suivi de l'observance des corticoïdes et recueil des EI.

7 carnets par patient

1 nouveau carnet à donner aux patients tous les 3 mois :  
à **J0 , M1, M3, M6, M9, M12, M15**.

## **ATTENTION :**

- Carnets à rapporter par le patient à chaque visite
- Remplissage à vérifier à chaque visite par l'investigateur
- A conserver dans la pochette patient

# Carnets de suivi de l'observance et des EI

Etude RITUXGOPRO	Code d'identification patient ____/____/____	CARNET n° 1 / 7 De l'inclusion à la visite à 1 mois
------------------	-------------------------------------------------	--------------------------------------------------------

## MOIS 1 :

Jour de la semaine : _____	CORTICOIDES : Dose en mg / jour _____	Avez-vous ressenti des effets indésirables ? Si oui, précisez lesquels ?		Les doses de traitement prescrites ont-elles été respectées ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si le traitement n'a pas été pris ou partiellement pris, indiquez le motif :
Semaine 1 ____/____/____	_____	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Oubli * <input type="checkbox"/> Effet Indésirable <input type="checkbox"/> Autre _____
Semaine 2 ____/____/____	_____	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Oubli * <input type="checkbox"/> Effet Indésirable <input type="checkbox"/> Autre _____
Semaine 3 ____/____/____	_____	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Oubli * <input type="checkbox"/> Effet Indésirable <input type="checkbox"/> Autre _____
Semaine 4 ____/____/____	_____	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Oubli * <input type="checkbox"/> Effet Indésirable <input type="checkbox"/> Autre _____

\* Préciser pendant combien de jours

# Les Visites

1. **Inclusion / Randomisation : J0**

2. **Visites de suivi ; 8 visites : de J1 à M15**

✓ 2 perfusions de Rituximab/placebo à J1 et J15.

✓ Prise de corticoïdes décroissante sur 12 mois à partir de J1.

→ +/- 15 jours autorisés entre chaque visite **Sauf** pour M1 (+/- 7jrs)

3. **Visite de fin d'étude : M18**

→ +/- 15 jours autorisés

10 visites

# Visites de traitement

## Visites de traitement : J1 et J15

- Examen clinique
- **Perfusion Rituximab/Placebo**
- Bilan biologique standard + ( $\beta$ HCG)
- Notification traitements associés, EI et EIG dès prise de connaissance
- **Données à saisir dans l'e-CRF à chaque visite**

# Visites de suivi

## Visites de suivi : M1, M3, M6, M9, M12, M15 et M18

- Examen clinique
- Examens d'imagerie et Bilan biologique complet
- CD19 en insu : résultat à transmettre à l'URC et **ne doit pas être connu par le service clinique**
- ANCA (IF et ELISA)
- Scores BVAS et VDI
- Plasmathèque/Sérothèque/DNAthèque **uniquement à J0 et M18**
- Notification traitements associés, EI et EIG dès prise de connaissance
- Questionnaires SF36/HAQ/EQ-5D **à M6, M12 et M18.**
- Remise au patient des carnets de suivi des corticoïdes (sauf M18)
- Récupération du carnet patient et vérification de l'observance
- **Données à saisir dans l'e-CRF à chaque visite**

## 2.11 Modalités de fin d'étude

Les patients sortiront de l'étude après 18 mois de suivi : fin d'étude

→ En cas d'arrêt prématuré du traitement à l'étude : suivi jusqu'à M18

- conformément au protocole

→ En cas d'arrêt prématuré de l'étude :

- Manque d'efficacité
- Réaction indésirable
- Autre problème médical
- Raisons personnelles
- Retrait du consentement
- Perdu de vue
- Décès du patient

➤ **Notification dans l'e-CRF et dans le dossier médical + justification**

➤ à M18 : recherche du statut vital des patients qui seraient perdus de vue

# EI / EIG (1)

## 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.

→ **Tous les EI devront être reportés dans le CRF**

→ **Dans le module prévu à cet effet**

→ **Sévérité des EI selon la terminologie CTCAE**

## EI / EIG (2)

- 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**
- **d'une anomalie ou une malformation congénitale**
- **d'un événement jugé médicalement grave par l'investigateur**

**grossesse, exposition via allaitement:** à notifier en EIG

**Hospitalisation programmée** avant le début de l'étude : pas considérée comme un EIG

→ **Suivi des EIG jusqu'à leur résolution et pendant les 18 mois de suivi des patients : sur le formulaire de notification initiale**

→ **EI / EIG à notifier dans le dossier médical**

## El attendus dans le protocole

**ElG ne nécessitent pas une notification immédiate au promoteur : partie 10.2.2.2 du protocole.**

***Doivent être saisis sur l'ecrf comme El***

- **Effets secondaires communs au RITUXIMAB**
- **Hospitalisation liée à la maladie**
- **Hospitalisation dans le cadre du traitement médical ou d'une chirurgie planifiée avant la recherche**
- **Hospitalisation pour raison sociale ou administrative**
- **Hospitalisation aux urgences pour moins de 12 heures**
- **Rechute**
- **Echec thérapeutique**

# CTCAE

- **Sévérité des EI évaluée selon la terminologie CTCAE v5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) : divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique :**
- **Grade 1** : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.
- **Grade 2** : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
- **Grade 3** : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Un EI de grade 3 devra être notifié en **EIG** (évènement indésirable grave).

- **Grade 4** : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

Un EI de grade 4 devra être notifié en **EIG**.

- **Grade 5** : Décès lié à l'EI.

Un EI de grade 5 devra être notifié en **EIG**.

## EI / EIG (2)

- NOTIFICATION de l'EIG **dès connaissance** par l'investigateur / le TEC
  - Remplir le formulaire EIG dans le module EIG de l'e-CRF ;
  - L'imprimer, le dater, le tamponner et le signer ;
  - L'envoyer **par mail au pôle vigilance du DRCD** à l'adresse suivante :

[eig-vigilance.drc@aphp.fr](mailto:eig-vigilance.drc@aphp.fr)

- Si l'e-CRF non disponible :
  - Formulaire disponible dans le classeur investigateur
- En cas de problème internet, envoyer l'EIG par fax au 01.44.84.17.99
- Une question sur les notifications d'EIG ?
  - Contacter l'URC
  - Ou le Pôle Vigilance : [vigilance.drcd@aphp.fr](mailto:vigilance.drcd@aphp.fr)

# Levée d'insu (1)

→ Informer l'URC de toute demande de levée d'insu

## → Situation non urgente :

Après accord préalable écrit du Dr REGENT

**ET** si la conduite thérapeutique à suivre le justifie  
(ex. : rechute majeure ou EIG avec menace du pronostic vital)

- Pendant les jours et heures ouvrés : par la **DRCI**
- En dehors des jours et heures ouvrés de la DRCI : par le **centre antipoison de l'hôpital Fernand Vidal** sur les mêmes modalités

## → Situation d'urgence vitale :

Le centre antipoison de **l'hôpital Fernand Vidal** (Tel : 01 40 05 48 48) dont le numéro de téléphone figure par ailleurs sur la carte patient, pourra lever l'insu sur transmission d'un numéro de traitement Rituximab/placebo attribué au patient concerné et du formulaire « demande de levée d'aveugle en urgence » complété.

# Levée d'insu (2)

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU)  Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)	 <b>ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS</b>	<b>Formulaire</b>
	<b>Formulaire de demande de levée d'insu non urgente à faxer au promoteur</b>	Réf. : REC-DTYP-0329 Version : 01 Date d'application : 08/12/2016

Ce formulaire doit être dûment complété signé et retourné au promoteur du DRCD-Siège par **télécopie** au **01.44.84.17.01**

INFORMATIONS SUR LA RECHERCHE	
Code Projet : P170909J	Acronyme : RITUXGOPRO
Titre : ETUDE EVALUANT L'EFFICACITE ET LA SECURITE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DES POLYANGÉITES MICROSCOPIQUES SANS FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC.	
Etude prospective, multicentrique, en double aveugle, contrôlée et randomisée contre la stratégie thérapeutique usuelle.	
Nom et coordonnées de l'investigateur coordonnateur :	Dr Alexis REGENT <a href="mailto:alexis.regent@aphp.fr">alexis.regent@aphp.fr</a>
Référent projet DRCD-siège :	Joséphine BRAUN

DEMANDE DE LEVEE D'INSU	
Identité et fonction du demandeur sur site :	Dr. Service : Hôpital :  Numéro de centre :  _ _ _ _   Cachet du service et signature :
Si le demandeur est le secteur vigilance du DRCD Coordonnées du demandeur (tel, fax, mail)	Tél : Fax (auquel doit être renvoyé le résultat de la levée d'insu) : Mail :
Référence du sujet :	_ _ _  -  _ _ _ _  -  _  -  _  n°centre - n°ordre de sélection - initiale - initiale nom prénom
N° Randomisation :	R  _ _ _
Justification de la demande de levée d'insu (à préciser en clair) :	
DECISION DE LEVEE D'INSU à compléter par le référent projet DRCD-siège sauf si demande du secteur vigilance	
Référent projet DRCD-siège :	Nom : Prénom :

Date de la décision :	_ _ _  /  _ _ _  / 20  _ _ _
Levée d'insu :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si non commenter :	
Signature :	

LEVEE D'INSU à compléter par secrétariat dédié du pôle promotion et le référent projet DRCD-siège INDEPENDANT	
Référent projet DRCD-siège INDEPENDANT :	Nom : Prénom :
Date de la levée d'insu	_ _ _  /  _ _ _  / 20  _ _ _
Résultat de la levée d'insu :	

**Demande de levée d'insu**  
**Situation non urgente**  
(jours et heures ouvrés)

# Levée d'insu (3)

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU) Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)	 <p><b>Formulaire de demande de levée d'insu à remplir par la structure de levée d'insu en urgence</b>          (action médicale nécessaire dans les 24h avec mise en jeu du pronostic vital)</p>	Formulaire Réf. : REC-DTYP-0087 Version : 02 Date d'application : 08/12/2016
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------

INFORMATIONS SUR LA RECHERCHE	
Code Projet : P170909J	Acronyme : RITUXGOPRO
Titre : ETUDE EVALUANT L'EFFICACITE ET LA SECURITE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DES POLYANGÉITES MICROSCOPIQUES SANS FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC.	
Etude prospective, multicentrique, en double aveugle, contrôlée et randomisée contre la stratégie thérapeutique usuelle.	
Nom et coordonnées de l'investigateur coordonnateur :	Dr Alexis REGENT <a href="mailto:alexis.regent@aphp.fr">alexis.regent@aphp.fr</a>
Référent projet DRCD-siège :	Joséphine BRAUN

DEMANDE INITIALE	
Date et heure du contact :	_ _  /  _ _  / 20  _ _  -  _ _  h  _ _  mn
Modalité de la demande :	Tél* : <input type="checkbox"/> Fax : <input type="checkbox"/> mail : <input type="checkbox"/> courrier : <input type="checkbox"/> <small>* toute demande réalisée par téléphone doit impérativement être confirmée par écrit</small>
Identité, qualité du demandeur (investigateur, investigateur coordonnateur) :	
Coordonnée du demandeur (tel, fax, mail) :	Tel :                      Fax : Mail :
Motif de la demande :	
Référence du sujet :	_ _ _  -  _ _ _ _  -  _ _  -  _ _  <small>n°centre - n°ordre de sélection - initiale - initiale nom prénom</small>
Numéro du traitement :	
DECISION DE LEVEE D'INSU (à compléter par le médecin responsable de la décision dans la structure responsable de la levée d'insu en urgence)	
Identité et signature du responsable de la décision :	Nom : Prénom :

Date et heure de la levée d'insu :	_ _  /  _ _  / 20  _ _  -  _ _  h  _ _  mn
Levée d'insu :	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Si non commenter :	
Résultat de la levée d'insu :	
Commentaires :	

*Faxer une copie de ce document au secrétariat dédié du pôle promotion du DRCD au 01.44.84.17.01 et au secteur vigilance au 01.44.81.17.99*

***Demande de levée d'insu***  
***Situation urgente***

# 3. Traitements concomitants et interdits

# Traitements autorisés / interdits durant l'étude



- Prophylaxie de l'ostéoporose due aux CT : Ca<sup>2+</sup>, vitamine D et biphosphonates
- Prophylaxie de l'hypokaliémie
- Prophylaxie recommandée de *P. jirovecii* avec cotrimoxazole ou aérosol de pentaminidine
- Vaccins contre la grippe et le pneumocoque
- Inhibiteurs de la pompe à protons



- **Tout autre agent immunosuppresseur administré pour le contrôle de la vascularite ou un autre problème inflammatoire**
- **Vaccins vivants ou atténués**

# 4. Circuit pharmacie

# Médicaments expérimentaux et surcoûts

- ❖ Bras expérimental : RIXATHON 1000 mg,

Les flacons de **rituximab** verum (RIXATHON® 500 mg) sont **fournis** par le promoteur (via DEC AGEPS)

- ❖ Bras contrôle : Placebo (NaCl 0,9%)

**Remarques:** Les poches de NaCl 0,9% pour le placebo et le Rituximab ainsi que **les prémédications** avant perfusion seront remboursées dans les **surcoûts**.

# Approvisionnement PUI (1)

- ▶ **Approvisionnement automatisé via CleanWeb**
- ▶ **Envoi à l'inclusion**
- ▶ Réception automatique de **4 Flacons** à J+5 ouvrés
  - Si l'investigateur souhaite réaliser l'administration du J1, avant réception des flacons de RIXATHON envoyés par le promoteur, la PUI peut prendre des flacons sur son stock **si et seulement si elle a du RIXATHON au marché.**
  - Dans ce cas :
    - Mise à disposition d'étiquettes pour l'étiquetage des flacons et des poches par le promoteur,
    - Remboursement de la PUI a posteriori en flacons de **RIXATHON<sup>®</sup>** non étiquetés.

# Approvisionnement PUI (2)

- **Accusé de réception** : Après réception, la PUI complète l'accusé de réception (fourni avec les traitements) et le retourne par fax sans délais au DEC au **01 46 69 14 09**
- **Condition de stockage** : Flacon de 50ml  
Stockage : **+2°C à +8°C**

# Posologie des médicaments :

- Rituximab

**Posologie** : une injection de 1000 mg en IV à **J1 et J15**

➔ Selon modalités de préparation et d'injection :  
notamment prémédication et surveillance en  
conformité avec le RCP de la spécialité RIXATHON

# Ordonnance (J1 et J15)

## Ordonnance Rituximab / Placebo J<sub>1</sub>

### Partie réservée au prescripteur

Date de randomisation : JJ/MM/AAAA  
Date de prescription : JJ/MM/AAAA  
Identification du patient : \_\_\_ / \_\_\_ / NP  
Date de naissance : MM / AAAA  
Sexe :  F  H

Coller ici l'étiquette d'admission du patient  
(Nom, prénom, date de naissance)

Important : L'étiquette du patient n'apparaît pas sur les copies archivées par le promoteur

#### Traitement à l'essai :

**Administration d'une poche de Rituximab RIXATHON® 1000 mg dilué dans du NaCl 0.9% ou Placebo (NaCl 0.9%) par voie intraveineuse lente (IVL) à J1**

Date d'administration (J1) prévue : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Avant l'administration de Rituximab / Placebo, prévoir une prémédication par voie IV de : 1g de paracétamol, 100 mg de méthylprednisolone et 5 mg de dexchlorphéniramine

- Surveillance du patient pendant et après la perfusion

Date de la prochaine visite (J15) :

Nom de l'investigateur :

Nom de l'établissement : .....

**NB** : Adresse de l'hôpital / téléphone : se reporter à la carte patient

Une copie de l'ordonnance est conservée dans le dossier patient.  
L'original est remis à la PUI.

Tampon (avec N° RPPS) et signature de l'investigateur :

L'investigateur signe + tamponne l'ordonnance

### Partie réservée au pharmacien

Date et heure de dispensation : ..... / ..... / ..... à ..... h.....

Dispensation de 1 poche de Rixathon® 1000 mg ou Placebo, étiquetée aux mentions réglementaires de la recherche

Numéro d'ordonnancier : .....

Date et heure limites d'utilisation de la poche : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ à \_\_\_ h \_\_\_

Nom du pharmacien : .....

Signature :

Cachet de la pharmacie :

Le pharmacien complète les date et heure d'administration prévues, son nom, signe + tamponne l'ordonnance

# Modalité de préparation, stabilité

- Reconstitutions tracées sur les **fiches de préparation pharmacie** (bras Rituximab et bras placebo)
- Fiche de préparation reste à la PHARMACIE pour le maintien de l'insu.
- Chaque flacon de RTX est fourni par le promoteur avec une **étiquette de traçabilité** qu'il conviendra de coller sur la fiche de préparation pour traçabilité du lot utilisé.
- Préparation **conformément aux RCP** du RTX dans des conditions aseptiques de façon extemporanée.
- **Apposer sur chaque poche une étiquette** pour essai clinique, fournie par le promoteur ou PUI (avec le code d'identification du patient et les mentions réglementaires pour essai clinique (AP-HP, Étude RITUXGOPRO...))
- Les poches doivent être stockées entre +2°C et +8°C, avant administration.
- Stabilité des poches : 24h

# Gestion des traitements périmés, utilisés/non utilisés

- **Poches vides, entamées, ou non utilisées**, détruites dans le service selon le circuit habituel adapté
- **Les flacons vides de Rituximab** utilisés ne seront pas conservés par la PUI mais jetés selon les procédures internes après reconstitution : seul l'étiquette sera conservée pour **monitoring par l'ARC en ouvert**
- **Les flacons pleins de Rituximab** seront détruits sur site au niveau des PUI **après monitoring par l'ARC en ouvert**
- **Les UT intacts** seront conservées par la pharmacie jusqu'à la visite de l'ARC en ouvert qui en réalisera la comptabilité avant rédaction d'un PV de comptabilité/certificat de destruction

# Suivi des administrations du traitement

## SUIVI DES ADMINISTRATIONS

**Pour chaque cure, merci de compléter les tableaux de surveillance ci-dessous**

Rixathon doit être administré par voie intraveineuse. La solution de Rixathon préparée doit être administrée en perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Elle ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

**CURE J<sub>1</sub>** : date \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ Poche RIXATHON® / Placebo

N° ordonnancier .....

Prémédication à prendre sur le stock du service.

Heure de fin de prémédication : ...h..... Nom infirmier(e) : ..... Visa : .....

### TABLEAU DE SURVEILLANCE : à compléter pendant la perfusion

Toutes les 30 minutes minimum pendant la perfusion (ou plus si besoin)

Heure du suivi	Temps Du suivi	Débit de perfusion	Tension artérielle (mmHg)	Pouls (/min)	Température (°C)	Infirmier(e)
.....H.....	0					Nom : Visa :
.....H.....	15 min					Nom : Visa :
.....H.....	30 min					Nom : Visa :
.....H.....	1 h					Nom : Visa :
.....H.....	1 h 30					Nom : Visa :
.....H.....	2 h 00					Nom : Visa :
.....H.....	2 h 30					Nom : Visa :
.....H.....	3 h 00					Nom : Visa :
.....H.....	3 h30					Nom : Visa :
.....H.....	4h					Nom : Visa :
.....H.....	4h30					Nom : Visa :
.....H.....	5h					Nom : Visa :
.....H.....	5h30					Nom : Visa :
.....H.....	6h					Nom : Visa :
.....H.....						Nom : Visa :

**Observations durant la perfusion :** Par exemple changement de débit de perfusion ou tout autre évènement au décours de la perfusion (préciser si une poche n'a pas pu être administrée ou pas entièrement)

Pendant la perfusion

# Suivi des administrations du traitement

## TABLEAU DE SURVEILLANCE : à compléter après perfusion

Pendant au moins 2h après la fin de la perfusion (*au-delà si besoin*), et jusqu'à la sortie du patient

Heure du suivi	Temps du suivi après la perfusion	Tension artérielle (mmHg)	Pouls (/min)	Température (°C)	Infirmier(e)
.....H.....					Nom :                      Visa :
.....H.....					Nom :                      Visa :
.....H.....					Nom :                      Visa :
.....H.....					Nom :                      Visa :

**Date et heure de sortie du patient** : ...../...../..... à ..... h .....

**Nom de l'infirmier** : ..... **Signature** :

Après perfusion

# Anomalies/réclamation

**En cas déviation de température** quelque en soit la cause (transport, stockage ...):

1) Mettre en **quarantaine** les traitements dans leur zone de stockage habituelle

2) **Tracer** les numéros de lots et/ou les numéros de traitements le cas échéant des produits concernés.

3) Adresser une **réclamation**:

➤ Auprès d'un pharmacien du DEC de l'AGEPS :

➤ Kamyl BAGHLI: 01 46 69 90 64 [kamyl.baghli@aphp.fr](mailto:kamyl.baghli@aphp.fr)

➤ Béatrice MIQUEL: 01 46 69 92 37 [beatrice.miquel@aphp.fr](mailto:beatrice.miquel@aphp.fr)

➔ Le DEC de l'AGEPS se prononcera quant au devenir des produits et informera la PUI concernée ainsi que le promoteur (URC et DRCI).

➔ **Mettre l'ARC en ouvert en copie**

# 5. Circuits prélèvements

# Mise en insu des CD19 (1)

- **Cd19** : se font en insu à toutes les visites jusqu'à M18.
- Sauf à l'inclusion => CD19 en ouvert
- La diminution ou l'absence de **diminution des CD19** peut orienter sur le bras de randomisation

ORDONNANCE EXAMENS BIOLOGIQUES	
<u>Etiquette d'identification du patient</u>	
Code d'identification du patient dans RITUXGOPRO : ____ - ____ - ____ N° centre - N° d'inclusion - initiales du patient (N-P)	
Date d'inclusion : ____ / ____ / _____	
Date de la prescription : ____ / ____ / _____	
Visite : <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M3 <input type="checkbox"/> M6 <input type="checkbox"/> M9 <input type="checkbox"/> M12 <input type="checkbox"/> M15 <input type="checkbox"/> M18	
<b>A faire dans les 15 jours qui précèdent la consultation</b>	
<u>Examens biologiques</u>	
Immunophénotypage lymphocytaire : CD19	
<b><u>Résultats à ne pas communiquer au service clinique qui doit rester en insu</u></b>	
Nom du prescripteur : .....	Tampon
Signature :	
<b>Les résultats des CD19 sont à envoyer à l'ARC en ouvert, à l'URC, après anonymisation, grâce à une enveloppe T fournie : Effacer les données nominatives et les remplacer par le code d'identification à 9 caractères attribué au patient Et reporter sur la feuille de résultat, le nom de l'étude ainsi que la visite concernée.</b>	

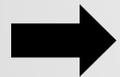
## Mise en insu des CD19 (2)

Pour assurer le maintien de l'insu tout au long de l'étude : il est obligatoire que les investigateurs ne connaissent pas les taux de CD19 de leur(s) malade(s) au cours des 18 mois de suivi

- **1/ Informer** votre laboratoire local de ne pas vous rendre le résultat des CD19
- **2/ Le laboratoire anonymise** avec le code patient les résultats des CD19, grâce aux étiquettes fournies
- **3/ et les envoie** par enveloppe T à **l'ARC en ouvert** à l'URC, qui **centralise les résultats** pour tous les patients.

## Mise en insu des CD19 (3)

- En cas de difficultés par le laboratoire :



Contactez **l'ARC en ouvert**, à l'URC : revoir les coordonnées présentes sur la fin du diaporama.

# DNAthèque, Sérothèque et Plasmathèque

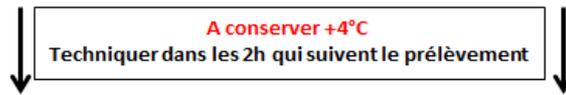
## RITUXGOPRO : Circuit des biothèques à J0 et M18

Version n°1 du 09/10/2019

### Sérothèque



7mL dans tubes SECS avec ou sans gélose  
(2x3.5ml si tube de 5ml)



**Centrifugation à 1000g**  
**Pendant 15min**

+  
Décantation Sérum

↓

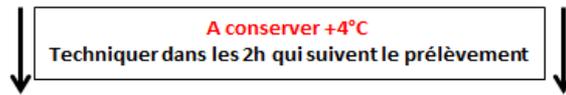
**Faire des aliquots de 2 ml**  
et les stocker dans la boîte de  
congélation **Sérum**  
**Etiqueter avec les étiquettes**  
**correspondantes pour le sérum**



### Plasmathèque



7mL dans tubes EDTA



**Centrifugation à 1000g**  
**Pendant 15min**

+  
Décantation Plasma

↓

**Faire des aliquots de 2 ml**  
Et les stocker dans la boîte de  
congélation **Plasma**  
**Etiqueter avec les étiquettes**  
**correspondantes pour le plasma**



### DNAthèque (à l'inclusion (J0) uniquement ou autre visite si échec à l'inclusion)



14mL de sang dans tubes ACD  
sans gélose (2 x 7ml)

↓

Conservation à **température  
ambiante**

↓

**Acheminement immédiat**  
à **température ambiante**  
par le transporteur vers  
INSERM U1016 à Cochin  
**ATTENTION : centres en**  
**Province, prévenir la**  
**veille et pas de**  
**prélèvement le vendredi.**

- Stocker les cryotubes dans les boîtes de congélation correspondantes à **-80°C**
- **Remplir le dossier Excel des emplacements cryotubes**
- **Envoyer par fax au 01 58 41 11 83 (URC/CIC Cochin-Necker) les feuilles d'accompagnement** remplies et signées puis les ranger dans le classeur laboratoire

# DNAthèque (1)

## ➤ ADN :

- Prélèvement qu'en cas **d'accord explicite** du patient sur le formulaire de consentement (2<sup>ème</sup> consentement en page 9, pour la génétique)
- 1 Prélèvement à **l'inclusion**, en même temps que le bilan biologique standard (quantité de sang supplémentaire)
- **14ml** de sang sur tubes ACD (**fournis dans la pochette patient à J0**)
- Immédiatement récupérés par le **transporteur** (*sauf le centre coordonnateur*)
- *Un 2ème échantillon de sang pour extraction d'ADN pourra être demandé au patient si la 1ère extraction a échoué : résultat disponible dans l'e-CRF*

# DNAthèque (2)

- **ADN**

- Il faut contacter le transporteur (centre en province) la veille du prélèvement avant 14 h.
- Le transporteur récupèrera les **tubes ACD** et la **feuille d'accompagnement**
- Le délai entre le prélèvement de sang et l'arrivée des tubes au laboratoire ne doit pas dépasser 24h.
- Dans cette attente, le prélèvement doit rester à **température ambiante.**

# Feuille d'accompagnement ADN

## PROTOCOLE RITUXGOPRO

« Efficacité et tolérance du Rituximab dans le traitement de la Polyangéite microscopique de bon pronostic

Investigateur coordonnateur : Dr Alexis REGENT

FEUILLE D'ORDONNANCE ET D'ACCOMPAGNEMENT

**DNATHEQUE**

VISITE :  J1

ou 2<sup>nd</sup> extraction si échec à J1 :  J15  M1  M3  M6  M9  M12  M15  M18

### PRESCRIPTION

Date de la prescription : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Tampon du médecin

Code patient : \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_

Numéro de centre - Numéro d'inclusion - Initials

**Volumes de sang à prélever :**

**ADN : 14 ml de sang sur 2 tubes ACD sans gélose (bouchon jaune pâle)**

Nom du médecin investigateur.....

Signature.....

### PRELEVEMENT

Date du prélèvement : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ Heure du prélèvement : \_\_\_ h \_\_\_

Quantité prélevée : \_\_\_ ml sur \_\_\_ tubes ACD

**Conserver les tubes à température ambiante**

**Joindre au prélèvement cette feuille d'accompagnement**

RECEPTION AU LABORATOIRE U1016 - Equipe Neutrophiles et Vasculaires - Institut Cochin

Nom ..... Date : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Heure : \_\_\_ h \_\_\_

Conformité des échantillons à la réception :  Oui  Non

Signature : .....

Si non,

Non-respect des conditions de conservation

Mauvais tube

Quantité insuffisante

Non-respect du délai de transmission

Fiche mal renseignée

Autre : \_\_\_\_\_

**A réception des tubes au laboratoire, merci de faxer ce document**

**à l'URC/CIC Cochin-Necker au 01 58 41 11 83**

À l'attention de Audrey BERTON ou Alexandra BRUNEAU

# Biothèque (1)

Sérothèque	Plasmathèque
7 ml dans tubes secs avec ou sans gélose	7 ml dans tubes EDTA
Conservation à +4° C	
	
Laboratoire de votre hôpital	
Centrifugation à 1000g pendant 15 min + extraction sérum/plasma	
Aliquots d'environ 2 ml	
<u>Stocker</u> les cryotubes dans les boites de congélation correspondantes (sérum ou plasma) à -80°C	
<u>Compléter</u> les feuilles EXCEL des emplacements cryotubes	
<u>Envoyer</u> par Fax à L'URC à chaque visite, les feuilles d'accompagnement	
Restent sur site jusqu'à la fin de l'étude	

# Biothèque (2)

- **Traçabilité des échantillons**

- Feuilles d'accompagnement qui suivent les tubes du service jusqu'au laboratoire
- Faxées à l'URC par le laboratoire, après chaque prélèvement réalisé

- **Étiquetage cryotubes**

- **S** pour Sérum et **P** pour plasma
- N° de la visite
- Code d'identification patient
- Date de la visite

RITUXGOPRO – **S** – Visite : \_\_ \_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date : \_\_/\_\_/\_\_

RITUXGOPRO – **P** – Visite : \_\_ \_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date : \_\_/\_\_/\_\_

# Feuille d'accompagnement Biothèque

## PROTOCOLE RITUXGOPRO

Investigateur coordonnateur : Dr ALEXIS REGENT  
FEUILLE D'ORDONNANCE ET D'ACCOMPAGNEMENT

### SEROTHEQUE/PLASMATHEQUE

VISITE :  J0  M18

#### PRESCRIPTION

Date de la prescription : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Code patient : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
N° centre - N° inclusion - Initiales patient (N-P)

Tampon du médecin

Volumes de sang à prélever :

**SERUM** : 7 ml de sang

**PLASMA** : 7 ml de sang

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

#### PRELEVEMENT

Date du prélèvement : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ Heure du prélèvement : \_\_\_ h \_\_\_

Quantité de sang prélevée pour SEROTHEQUE : \_\_\_ ml sur \_\_\_ tubes secs

Quantité de sang prélevée pour PLASMATHEQUE : \_\_\_ ml sur \_\_\_ tubes EDTA

**Conserver les tubes EDTA et SECS à +4°C (à techniquer dans les 2h qui suivent)**

**Joindre au prélèvement cette feuille d'accompagnement.**

#### RECEPTION AU LABORATOIRE DE VOTRE CENTRE

Nom ..... Date : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ Heure : \_\_\_ h \_\_\_

Conformité des échantillons à la réception :  Oui  Non

Si non,

Signature : .....

- Non-respect des conditions de conservation
- Mauvais tubes
- Quantité insuffisante
- Non-respect du délai de transmission
- Fiche mal renseignée
- Autre : \_\_\_\_\_

#### TRAITEMENT DES PRELEVEMENTS AU LABORATOIRE de votre hôpital

Date de congélation : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ Heure de congélation

SERUM : \_\_\_ cryotubes pour la boîte Sérum n° \_\_\_ H \_\_\_

PLASMA : \_\_\_ cryotubes pour la boîte Plasma n° \_\_\_ H \_\_\_

Merci de faxer ce document complété  
à l'URC/CIC Cochin-Necker au 01 58 41 11 83  
À l'attention de Audrey BERTON ou Alexandra BRUNEAU

## Biothèque (3) :

Conduite à tenir en cas de problème au laboratoire (chaîne du froid, problème étiquetage, manque de place, ...) :

- Contacter **l'ARC en insu** ou le chef de projet à l'URC : coordonnées présentes à la fin de la présentation.

# 6. Réglementation / BPC

## Les responsabilités de chacun

# Les responsabilités de chacun (1)

## L' INVESTIGATEUR doit :

- Être disponible lors des visites de monitoring ;
- Mettre à disposition de l'ARC :
  - les **documents sources** afin d'assurer le contrôle qualité des données dans l'e-CRF
  - Un espace de travail avec un ordinateur et une connexion internet
- S'assurer que tous les intervenants dans l'étude sont formés à la conduite de l'étude (Protocole/Amendement(s), procédures, etc.) ;
- Informer le promoteur (URC) de toute modification de l'équipe médicale impliquée sur l'étude (*mise à jour : FDF, CV et accès CleanWEB du nouveau collaborateur*) ;
- Archiver les documents de l'étude pendant 15 ans après la fin de l'étude ;
- Accepter d'avoir un audit (AP-HP) et/ou une Inspection (ANSM), en cours ou après la fin de l'étude.

But : vérifier le respect du protocole et de la réglementation en vigueur

## Les responsabilités de chacun (2)

Le **PROMOTEUR** est responsable de :

- l'envoi des **conventions hospitalières avec surcoûts** ;
- la **gestion réglementaire** ;
- **fournir** les traitements de l'étude et le matériel ;
- l'obtention des **accords des autorités : ANSM et CPP** ;
- vérifier **la qualité** des données (**ARC en insu**) ;
- vérifier la bonne **gestion des unités de traitement** (**ARC en ouvert**).

# Les responsabilités de chacun (3)

## L' ARC en insu se charge de vérifier :

### ➤ L'adéquation entre :

- Les Données saisies dans l'e-CRF par investigateur/TEC et les données/documents sources documentés par l'investigateur et collaborateurs (médecins, TEC, IDE... ) dans le dossier médical

Selon le principe :

A  
L  
C  
O  
V  
E

**ATTRIBUABLE** (savoir **QUI a fait** (ou modifié) **QUOI** et **QUAND**)

**LISIBLE** et **CLAIR** (« **ne pas deviner** » le contenu)

**CONTEMPORAINES** (données enregistrées **au moment de l'événement**) :

Signature /paraphe : daté(e)(s) à la « date de prise de connaissance

⚠ **Ne pas antidater**

• **ORIGINALE**

• **VERIDIQUE** et **EXACTE**

# Documents et données sources

**Documents sources** = supports **originaux** d'enregistrement des données :

- **Dossier médical, CR hospitalisation, CR laboratoire, imageries** : prise de connaissance par l'investigateur attestée par signature + date ;
  - Copies **ordonnances : traitement à l'étude**
  - Copies **ordonnances corticoïdes** et autres traitements
  - **Questionnaires SF36 et HAQ**
  - **Carnets de suivi de l'adhérence au traitement**
  - **Fiche de suivi des administrations (cahier infirmier)**
- **Ces documents doivent être fournis lors des visites de monitoring**

# Visites de monitoring

- ▶ Etude en double insu
- ▶ **ARC en insu**
  - ❑ Monitoring service clinique
  - ❑ Monitoring laboratoire biothèque
- ▶ **ARC en ouvert**
  - ❑ Monitoring pharmacie
  - ❑ Réception à l'URC des résultats anonymisés des CD19

## **Première visite :**

Dans les 2 mois qui suivront l'inclusion du 1<sup>er</sup> patient

## **Fréquence des visites :**

Après 5-6 visites de suivi dans le centre ou tous les 12 mois maximum,

Tous les 3 mois dans le centre coordonnateur,

Plus fréquemment en cas de difficultés

# 7. Conclusion

# Conclusion

## SIGNATURE (et envoi) des documents réglementaires à l'issue de la mise en place

### ➤ Par le service clinique, les laboratoires (CD19 et biothèque) et la pharmacie :

1. **Formulaire de Délégation de Fonctions** (Définir et tracer les tâches « déléguées » par l'investigateur principal)
2. **Formulaire d'enregistrement de la formation du personnel du centre** (Atteste la formation au protocole/procédures)
3. **Liste d'émargement centre** (Atteste la présence lors de la mise en place)
4. **CV à jour, daté de moins d'un an et signé** (Atteste de la Qualification des intervenants)
5. **Certificat BPC** (Atteste de la Qualification des intervenants)

### ➤ En plus, par l'investigateur principal :

1. **Engagement de responsabilités** (respect protocole, qualité données, bonne gestion des produits, réglementation, etc.) **et de confidentialité** (protocole, données, résultats, etc.)
2. **Calendrier des visites**
3. **Page de signature du protocole en vigueur**
4. **Accusé de réception pour la remise du classeur investigateur et des documents destinés aux patients** (Traçabilité des documents remis / Promoteur)

# Pour pouvoir débuter les inclusions...

- ▶ Fourniture des pochettes patient
- ▶ Réception des traitements de l'étude
- ▶ Création des comptes d'accès à l'e-CRF :
  - ✓ Signature du FDF
  - ✓ Formation à l'étude
  - ✓ CV à jour
  - ✓ Certificat BPC/ICH-GCP

# CONTACTS

## Investigateur coordonnateur

**Dr Alexis REGENT**

Service de Médecine Interne Hôpital  
Cochin, AP-HP  
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris  
Tel: 01 58 41 14 55 / Fax: 01 58 41 15 79  
Email : [alexis.regent@aphp.fr](mailto:alexis.regent@aphp.fr)

## Responsable scientifique

**Pr Luc MOUTHON**

Service de Médecine Interne Hôpital  
Cochin, AP-HP  
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris  
Tel: 01 58 41 20 31  
Email : [luc.mouthon@aphp.fr](mailto:luc.mouthon@aphp.fr)

## Support Hotline du logiciel

CleanWeb

Tel : 01.40.27.57.00  
Email : [support.dr.cd@aphp.fr](mailto:support.dr.cd@aphp.fr)

## Suivi de l'étude et monitoring

**URC/CIC Paris Descartes Necker Cochin**

Site Tarnier - 89, rue d'Assas - 75 006 Paris

**Chef de projet : Alexandra BRUNEAU**

Email : [alexandra.bruneau@aphp.fr](mailto:alexandra.bruneau@aphp.fr)

Tél. : 01.58.41.12.13

**Attachée de Recherche Clinique en INSU : Audrey BERTON**

Email : [audrey.berton@aphp.fr](mailto:audrey.berton@aphp.fr)

Tél : 01.58.41. 28. 87 / Fax : 01.58.41.11.83

**Attaché de Recherche Clinique en OUVERT : Sidra BASHIR**

Email : [sidra.bashir@aphp.fr](mailto:sidra.bashir@aphp.fr)

Tél : 01.58.41. Fax : 01.58.41.11.83

**Merci à tous de votre attention  
et de votre participation à l'étude**

# Contenu de la pochette patient

## ➤ Visite d'inclusion J0 :

- POS inclusion / randomisation
- Check-list des critères d'inclusion et de non-inclusion
- Note d'Information et Formulaire de Consentement, en triplicate
- Etiquette à coller dans le dossier médical après signature du CE.
- Biothèque : feuilles d'accompagnement des prélèvements (ADN et S+P)
- Etiquettes pour les tubes
- 2 tubes ACD pour DNAthèque
- Remise au patient sa carte de participation
- **Remise au patient du carnet n°1 de suivi de l'adhérence au traitement**
- 1 cahier infirmier de suivi des administrations du traitement à l'étude
- ▶ Questionnaires SF-36, HAQ, EQ-5D

# Questions

## Service clinique :

- A combien estimez vous votre potentiel patient d'ici mars 2020 ?
- Quel sera le lieu de conservation du classeur investigateur ?
- Et des pochettes patients ?

## Pharmacie :

- Quel logiciel de paramétrage des poches de perfusion utilisez-vous ?
- Comment sera paramétré le bras placebo dans votre logiciel ?
- Quelle est votre adresse de livraison ?
- Et votre numéro de fax ?

# Contenu de la pochette patient (1)

➤ Visite J1 :

Ordonnance pour le bilan biologique standard

➤ Visite J15 :

Ordonnance pour le bilan biologique standard

➤ Visite M1 :

Ordonnance pour le bilan biologique et imagerie

Ordonnance pour les CD19 : résultats à ne pas communiquer au service

Récupérer le carnet n°1 de suivi de l'adhérence au traitement

**Remise du carnet n°2 trimestriel de suivi de l'observance des corticoïdes**

# Contenu de la pochette patient (2)

## ➤ Visite M3:

Ordonnance pour le bilan biologique et imagerie

Ordonnance pour les CD19 : résultats à ne pas communiquer au service

Récupérer le carnet n°2 de suivi de l'adhérence au traitement

**Remise du carnet n°3 trimestriel de suivi de l'observance des corticoïdes**

## ➤ Visite M6:

Ordonnance pour le bilan biologique et imagerie

Ordonnance pour les CD19 : résultats à ne pas communiquer au service

Récupérer le carnet n°3 de suivi de l'adhérence au traitement

**Remise du carnet n°4 trimestriel de suivi de l'observance des corticoïdes**

Questionnaires SF-36, HAQ, EQ-5D

## ➤ Visite M9:

Ordonnance pour le bilan biologique et imagerie

Ordonnance pour les CD19 : résultats à ne pas communiquer au service

Récupérer le carnet n°4 de suivi de l'adhérence au traitement

**Remise du carnet n°5 trimestriel de suivi de l'observance des corticoïdes**

# Contenu de la pochette patient (3)

## Visite M12:

Ordonnance pour le bilan biologique et imagerie  
Ordonnance pour les CD19 : résultats à ne pas communiquer au service  
Récupérer le carnet n°5 de suivi de l'adhérence au traitement  
Remise du carnet n°6 trimestriel de suivi de l'observance des corticoïdes  
Questionnaires SF-36, HAQ, EQ-5D

## Visite M15:

Ordonnance pour le bilan biologique et imagerie  
Ordonnance pour les CD19 : résultats à ne pas communiquer au service  
Récupérer le carnet n°6 de suivi de l'adhérence au traitement  
**Remise du carnet n°7 trimestriel de suivi de l'observance des corticoïdes**

## Visite M18:

Ordonnance pour le bilan biologique et imagerie  
Ordonnance pour les CD19 : résultats à ne pas communiquer au service  
Récupérer le carnet n°7 de suivi de l'adhérence au traitement  
Questionnaires SF-36, HAQ, EQ-5D

