ETUDE « PTTRITUX » :

UTILISATION DU RITUXIMAB EN ASSOCIATION AUX ECHANGES PLASMATIQUES DANS LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE AUTOIMMUN

Code Promoteur n° P 060801 - Code Eudract n° 2006-005897-28
Version 2-0 du 06/01/2010

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Dr Paul COPPO
HOPITAL SAINT-ANTOINE, SERVICE D'HEMATOLOGIE ET DE THERAPIE CELLULAIRE
184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 PARIS
Tél. : 01.49.28.26.21 - Fax. : 01.49.28.32.00 - Email : paulcoppo@aol.com

PROMOTEUR

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
DEPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DU DEVELOPPEMENT (DRCD)
Carré Historique, Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS

Chef de Projet
Damien Vanhoye
Tél : 01 44 84 17 48 Email : damien.vanhoye@sls.aphp.fr

MONITORING ET LOGISTIQUE

Linda Gimeno, coordonnatrice d'études cliniques
Laura Wakselman, Attachée de recherche clinique
Hôpital Saint-Antoine, URCEST
184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris
Tél. : 01.49.28.22.02 - Fax. : 01.49.28.28.13 - Email : urcest@chusa.jussieu.fr

METHODOLOGIE

Alexandra. ROUSSEAU
Tabassome SIMON

Hôpital Saint-Antoine, URCEST

ANALYSE STATISTIQUE

Dr Gaël. MILLOT
Institut Curie, UMR 7147-CNRS
26 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 5
Tél : 01.42.34.66.34 - Email : millot@curie.net

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

Version 2 du 06/01/2010

Code de la Recherche biomédicale : P 060801, EUD2006-005897-28

Titre : PTTRITUX « UTILISATION DU RITUXIMAB EN ASSOCIATION AUX ECHANGES PLASMATIQUES DANS LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE AUTOIMMUN»

Version N°2-0 du 06/01/2010

L'investigateur coordonnateur :

Docteur Paul COPPO

des Maladies du sang et de thérapie cellulaire

Hôpital SAINT ANTOINE

184 R FAUBOURG ST-ANTOINE

75012 PARIS

Date : 23/2/2010

Signature :

Dr P. COPPO
Service des Maladies du Sang
Hôpital Saint-Antoine
184 rue du Fb Saint-Antoine 75012 PARIS
N° Finess 750100091
Tél. : 01 49 28 26 21

Le Promoteur :

Mr le Directeur, Christophe MISSE

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique

Hôpital Saint Louis

75010 PARIS

Date : 24 FEV. 2010

Signature :

NB : cette version correspond au texte du protocole et annexes adressés au CPP et à l'autorité compétente respectivement pour avis et demande d'autorisation et aux autres interlocuteurs de recherche (directeurs d'hôpitaux...).

Si ensuite une autre version est rédigée suite à des modifications, il faut refaire le circuit des signatures afin d'être toujours à jour des versions du protocole actif.

SOMMAIRE.

SOMMAIRE. 9

SCHEMA DE L'ETUDE 12

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE 13

OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE - HYPOTHÈSE PRINCIPALE TESTÉE. 17

1. Objectif principal 17
2. Critère de jugement principal 17
3. Objectif(s) secondaire(s) 17
4. Critère(s) de jugement secondaire(s) 17

POPULATION ETUDIEE 18

1. Description et nombre des patients 18
2. Source de recrutement 18
3. Critères d'inclusion. 18
4. Critères de non-inclusion. 19

TRAITEMENTS ADMINISTRES AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE. 20

1. Traitement : 20
2. Voie d'administration, posologie et schéma d'administration : 22
3. Conduite à tenir en cas d'évolutivité sévère sous traitement : 22
4. Fourniture du médicament 23
5. Gestion du circuit du médicament 23
6. Traitements associés 24

PLAN EXPÉRIMENTAL - DÉROULEMENT PRATIQUE DE L'ÉTUDE. 24

1. Type d'étude 24
2. Durée de l'étude 24
3. Organisation de l'étude pour les participants 24

3.1. A l'inclusion 24

3.2. Sous-traitement 25

3.3. Suivi après inclusion 26

4. Aspects liés à la sécurité et la protection des personnes. 26

4.1. Critères d'arrêt prématuré 26

4.2. Risques encourus 26

4.3. Gestion des événements indésirables 27

5. Organisation de l'étude pour les investigations 27

5.1. Gestion des données mesurées ou générées 27

5.2. Coordination 28

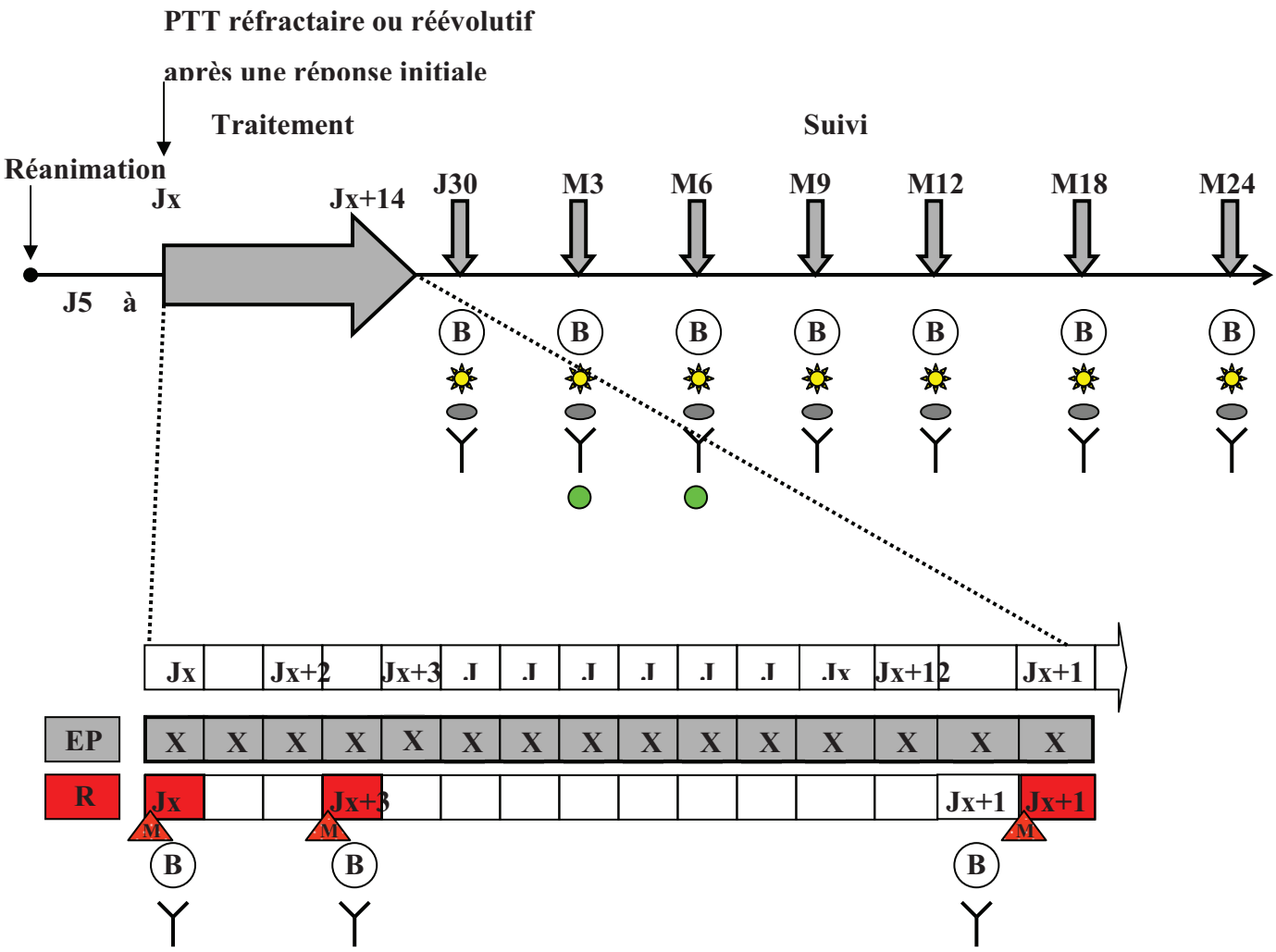
STATISTIQUES. 28

1. Stratégie de la saisie et d'analyse des données 29
2. Tests statistiques utilisés pour chaque analyse et leur justification. 29
3. Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés. 29
4. Responsable des analyses des données. 29
DROIT D' ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES 29
CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE 30
1. Procédures de monitoring 30
2.Transcription des données dans le cahier d'observation 31
CONSIDERATIONS LEGALES ET ETHIQUES 31
1. Rôle du promoteur 31
2. Documentations de la recherche 31
3. Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps. 32
4. Soumission du protocole au CPP 32
5. Amendements au protocole de la recherche 32
6. Extension de la recherche 33
7. Déclaration CNIL 33
8. Note d'information et Consentement éclairé 34
9. Rapport final de la recherche 34
10. Convention financière 34
TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE 34
ASSURANCE ET ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE 36
1. Assurance 36
2. Engagement scientifique 36
REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION 36
Publications et propriétés des données : 36
L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable. 36
EVALUATION DE LA SECURITE 37
1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité. 37
1.1. Evènement indésirable 37
1.2. Effet indésirable 37
1.3. Evénement ou effet indésirable grave 37
1.4. Effet indésirable inattendu 37
1.5. Fait nouveau 37
2. Méthodes et calendrier prévu pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité. 38
2.1. Comité de pilotage 38

2.2. Comité indépendant de surveillance 38
2.3. Gestion des Evénements Indésirables 38
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 42
ANNEXES 44
1. INVESTIGATEURS PRINCIPAUX 44
2. Résumé des caractéristiques du produit 46
2.1. Dénomination du médicament 46
2.2. Composition qualitative et quantitative 46
2.3. Forme pharmaceutique 46
3. Données cliniques 46
3.1. Indications thérapeutiques 46
3.2. Mode d'administration et posologie 46
4. Contre-indications 49
4.1. Contre-indications d'utilisation dans les lymphomes non-hodgkiniens 49
4.2. Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde 49
4.3. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 49
5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction 53
5.1. Grossesse et allaitement 53

ANNEXES
1. INVESTIGATEURS PRINCIPAUX
2. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
3. GRILLE DE PHARMACOVIGILANCE

SCHEMA DE L'ETUDE



Traitement

EP = Echanges plasmatiques: 1 par jour jusqu'à réponse (en moyenne 23 EP)

M = Prémédication : polaramine + methylprednisolone 30 mg IVL(chez les malades ne recevant pas de corticoïdes)

R = Rituximab 375 mg/m2 en 6 h pour première, puis en 3 h pour les autres

Dosages

B Phénotypage lymphocytes B

Dosage de l'activité ADAMTS13 +

Electrophorèse protéines sériques

Dosage anticorps anti-CD20

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.

Le PTT est une pathologie rare (4 cas/10^6 hab/an) et sévère, caractérisée par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie périphérique, et des défaillances d'organe de sévérité variable comme en particulier une atteinte du système nerveux central (Moake *et al*., 2002). Cette forme de microangiopathie thrombotique (MAT) se distingue du syndrome hémolytique et urémique (SHU) par une thrombopénie plus sévère, une insuffisance rénale absente ou modérée, et la présence de différentes manifestations autoimmunes (Veyradier *et al*., 2001 ; Coppo *et al*., 2004). La physiopathologie du PTT s'explique par l'accumulation de multimères de facteur Willebrand (FW) de très haut poids moléculaire ou mégamultimères de FW (MMW), qui aboutissent à la formation de microthrombi diffus et à une souffrance viscérale diffuse de sévérité variable. L'accumulation de ces MMW est directement liée à un déficit sévère en une enzyme responsable spécifiquement de leur clivage. Cette enzyme a été récemment purifiée (Fujikawa *et al*., 2001 ; Gerritsen *et al*., 2001) et clonée (Levy *et al*., 2001), et rattachée à la famille de protéines appelée ADAMTS, dont elle représente le treizième membre. Elle est ainsi dénommée sous le terme d'ADAMTS13. L'étude des mécanismes du déficit en ADAMTS13 ont pu identifier deux mécanismes principaux à ce déficit : des mutations du gène de la protéase d'une part (Levy *et al*., 2001), et des autoanticorps dirigés contre la protéase d'autre part, qui ont la propriété d'inhiber l'activité enzymatique de celle-ci (Furlan *et al*., 1998 ; Tsai *et al*., 1998). L'effet inhibiteur de l'autoanticorps n'est cependant pas toujours observable, ce qui laisse supposer que certains autoanticorps pourraient agir par d'autres mécanismes que la neutralisation de l'activité enzymatique (Scheiflinger *et al*., 2003). Dans ce dernier cas, l'existence d'autoanticorps anti-ADAMTS13, associée récemment au fait que différentes manifestations autoimmunes peuvent être observées dans le PTT lié à des autoanticorps (Veyradier *et al*., 2001 ; Coppo *et al*., 2004), permet de suggérer fortement que le PTT dit idiopathique représente chez l'adulte une maladie autoimmune à part entière dans l'immense majorité des cas.

Le traitement du PTT est basé sur l'administration en urgence de grands volumes de plasma par l'intermédiaire d'échanges plasmatiques (EP) (Rock *et al*., 1991 ; Bell *et al*., 1991),

qui permettent d'apporter de la protéase exogène (Furlan *et al*., 1998), et, au moins en théorie, de soustraire des MMW et d'autres substances pro-agrégantes. Ce traitement peut comporter des complications « immédiates » liées en premier lieu à la « circulation extra-corporelle » et à l'anticoagulation telles que des chutes ou des élévations tensionnelles (syndrome vagal), des accidents de ponction (embolie gazeuse), des syndromes hémorragiques (allergie ou thrombopénie à l'héparine), syndrome céphalées-crampes-paresthésies-tétanie voire troubles du rythme par hypocalcémie due aux citrates ; en second lieu des complications liées à la substitution pourront apparaître sous forme de frissons-hyperthermie, nausées-vomissements, diarrhée (si albumine).

Par ailleurs, les effets secondaires peuvent être différés et se manifesteront alors par des troubles de l'hémostase (hypocoagulabilité 8-12 heures après la séance, hypercoagulabilité à 24-72 heures par effet rebond, risque de thrombose élevé) et un certain degré d'immunosuppression (en particulier vis-à-vis des infections bactériennes). Ce risque peut être accru en cas d'association à une corticothérapie (Bell *et al*., 1991).

Habituellement, 70 à 80 pour cent des patients guérissent le plus souvent définitivement du PTT. La durée du traitement intensif d'un épisode de PTT est variable, pouvant aller de 4 jours à plusieurs mois. Chez ces derniers patients, l'hospitalisation peut durer plusieurs mois, et plusieurs dizaines de litres de plasma sont nécessaires. De plus, l'issue peut être fatale dans 15 pour cent des cas (Rock *et al*., 1991).

Le caractère autoimmun du PTT de l'adulte incite de plus en plus fréquemment à instaurer des traitements immunosuppresseurs en association aux EP (comme le cyclophosphamide), afin de réduire le taux de décès, mais aussi de limiter la durée d'hospitalisation, source de morbidité.

Le Rituximab (Mabthera®, Roche, Suisse) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B (Johnson and Glennie, 2001), qui s'administre par voie intraveineuse. L'administration de Rituximab permet une déplétion sélective des lymphocytes B en 2 à 3 jours, pour une durée de 6 à 9 mois. La normalisation du taux de lymphocytes B survient 12 mois après la dernière perfusion. Le Rituximab est actuellement très largement utilisé chez des patients atteints de différentes hémopathies lymphoïdes B malignes, mais également au cours d'un grand nombre de maladies autoimmunes (Robak *et al.*, 2004 ; Kazkaz et al., 2004). Le Rituximab est habituellement bien toléré, et les effets secondaires sont des phénomènes de réaction immunoallergique (syndrome pseudo-grippal : fièvre, frissons ; céphalées ; réactions d'hypersensibilité : urticaire, rash, prurit, céphalées, nausées,

bronchospasme ; défaillance cardio-circulatoire à type d'hypotension artérielle) d'évolution tout à fait favorable sous traitement symptomatique. Par ailleurs, le Rituximab ne semble pas être

responsable d'une fréquence accrue d'épisodes infectieux, malgré parfois la survenue d'une hypogammaglobulinémie modérée.

Le fait que le PTT idiopathique de l'adulte représente une maladie autoimmune a incité à évaluer l'intérêt thérapeutique du rituximab dans cette indication, en particulier dans les PTT caractérisés par des rechutes à répétition (Yomtovian *et al*., 2004 ; Reddy *et al*., 2004 ; Fakhouri *et al*., 2004, Scully *et al*., 2007).

De 2006 a 2008, nous avons mené une étude de cas nous ayant permis d'évaluer l'intérêt, la faisabilité et la tolérance du rituximab chez les patients atteints de PTT acquis idiopathique qui présentaient une réponse non optimale au traitement standard, c'est-à-dire une absence de réponse au traitement à J5 ou une réévolutivité sous traitement après une réponse initiale. Nous avons pu montrer les points suivants :

1. Le rituximab est bien toléré chez les malades, en dehors de quelques épisodes allergiques banals (fébricule, frissons),
2. Le rituximab permet de réduire la durée de traitement chez les patients répondeurs lents, qui nécessiteraient un traitement supérieur à 30 jours,
3. Le rituximab a permis de prévenir les rechutes précoces sur une période de un à deux ans, mais n'a pas prévenu les rechutes au-delà,
4. Le rituximab a permis une remontée plus importante de l'activité d'ADAMTS13 à 3, 6 et 9 mois, alors qu'elle était comparable à celle des patients non traités par rituximab à 12 mois,
5. Le rituximab a permis, malgré la réalisation d'EP quotidiens, d'induire une déplétion profonde en lymphocytes B circulants pour une période de 6 mois, avec remontée progressive à 9 puis 12 mois.

Sur la base de ce travail, notre centre de référence a donc préconisé d'introduire du rituximab chez les patients atteints de PTT acquis idiopathique dans les trois indications suivantes :

1. Absence de réponse après 4 jours complets de traitement standard,
2. Aggravation clinique ou hématologique après une réponse initiale au traitement standard,
3. persistance d'un déficit sévère acquis en ADAMTS13 en rémission.

Ces indications sont parmi celles retenues par l'AFSSAPS dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire d'utilisation du produit dans cette indication.

L'avantage majeur du Rituximab (par rapport aux immunosuppresseurs classiques) est sa moindre toxicité. En particulier, il n'est pas toxique sur les cellules hématopoïétiques, alors que des immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide risquent d'altérer l'hématopoïèse à un moment où celle-ci régénère les globules rouges et les plaquettes détruits par le processus de microangiopathie.

Dans cette étude, nous proposons de réaliser chez 10 patients atteints de PTT idiopathique ayant une réponse non optimale au traitement classique (définie par une absence de réponse à J4 des échanges plasmatiques ou une réévolutivité sous traitement intensif), 2 perfusions de Rituximab (375 mg/m^2/jour à Jx et Jx+3 puis à Jx+14 selon le taux de lymphocytes B résiduels à Jx+13) (Jx étant le jour où la réponse non optimale est constatée) en association aux EP quotidiens. L'avantage de ce schéma est qu'il est plus simple (2 ou 3 injections au lieu de 4, mieux adaptées à la cinétique de déplétion des lymphocytes B), et très possiblement aussi efficace. Le diagnostic de PTT sera clinique, et basé sur l'étude du taux de plaquettes (< 50 000/mm^3) et de la fonction rénale (< 200 µmol/L). Le rituximab devrait permettre ainsi, en supprimant la synthèse d'autoanticorps anti-ADAMTS13, une normalisation plus rapide de l'activité d'ADAMTS13 et ainsi une guérison plus précoce du patient, avec un schéma d'administration plus simple que dans l'étude de cas. Cette stratégie thérapeutique devrait permettre une diminution de la mortalité, mais aussi une diminution de la durée moyenne de séjour de ces patients par rapport à ceux qui ne reçoivent pas de traitement par rituximab, en particulier en ce qui concerne les répondeurs lents. Nous souhaitons également dans ce travail de préciser la cinétique de déplétion et de reconstitution des lymphocytes B, en étudiant plus particulièrement les populations de lymphocytes B mémoires $CD19^+/CD27^+$ et naïfs $CD19^+/IgD^+/CD5^+$ et $CD5^-$.

Cette présente recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques, et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE - HYPOTHÈSE PRINCIPALE TESTÉE.

1. Objectif principal

Etudier la cinétique de la déplétion en lymphocytes B par le Rituximab et la pharmacocinétique du Rituximab chez des patients traités simultanément par EP et rituximab.

2. Critère de jugement principal

Etude du délai de normalisation du taux de plaquettes et de la fréquence des rechutes à 2 ans.

3. Objectif(s) secondaire(s)

- Evaluer la tolérance du Rituximab,
- Evaluer la rapidité de la décroissance des EP au décours du rituximab,
-Déterminer la durée de la déplétion en lymphocytes B et de la circulation des anticorps monoclonaux anti-CD20 .
- Recherche l'apparition d'anticorps anti-Rituximab.
- Evaluer la fréquence des déficits sévères persistants en ADAMTS13 après obtention de la rémission, ainsi que la fréquence des rechutes.

4. Critère(s) de jugement secondaire(s)

- Examen clinique (Température, pouls, tension artérielle, examen neurologique) lors de la perfusion de Rituximab puis lors du suivi,
- Cinétique de normalisation des taux de plaquettes etvolumes de plasma nécessaires à l'obtention d'une rémission complète au décours du traitement par rituximab,
- Immunophénotypage lymphoïde B (totaux, mémoires et naïfs) et dosage plasmatique du Rituximab,

- Dosage de l'activité d'ADAMTS13 au diagnostic et puis durant le suivi.

POPULATION ETUDIEE

1. Description et nombre des patients

L'incidence du PTT est de 4 nouveaux cas pour 10^6 habitants par an.

Après une étude préliminaire de faisabilité auprès de chaque centre, le potentiel de recrutement est de 1 à 2 patients par an et par centre.

Ainsi avec 7 hôpitaux participant et une période d'inclusion de 1an, 10 patients pourront être inclus.

2. Source de recrutement

Les centres recrutant régulièrement des cas de PTT, et impliqués dans le Centre de Référence des Microangiopathies Thrombotiques :

- Hôpital Saint-Antoine : - Service d'Hématologie et de thérapie cellulaire,
  - Service de Réanimation Médicale,
- Hôpital la Pitié-Salpétrière : - Service d'Hématologie,
  - Service de Médecine Interne et de Biothérapie,
- Hôpital Cochin : - Service de Réanimation,
  - Unité de Clinique Transfusionnelle,
- Hôpital Saint-Louis : - Service de Réanimation,
  - Service d'Immuno-pathologie
- Hôpital Tenon : - Service de Réanimation néphrologique,
- CHU Amiens Sud : - Service de Néphrologie,
- CHU La Conception : - Service de Médecine Interne,
  - Service d'Hémaphérèse et Autotransfusion.

3. Critères d'inclusion.

Patients atteints d'un PTT, diagnostiqué sur les critères suivants :

- Anémie (hémoglobine < 10 g/dL) hémolytique mécanique (présence de schizocytes sur le frottis sanguin),

et - Thrombopénie < 50.000 plaquettes/mm^3,

et - Insuffisance rénale absente ou modérée (Créatininémie < 200 µmol/L),

- Age ≥ 18 ans,

- Femme en âge de procréer utilisant un moyen de contraception efficace pendant le traitement et au cours des douze mois suivant son arrêt,

- Dosage de bêta HCG négatif,

- Consentement écrit signé par le patient,

- Affiliation ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale.

- Le résultat de l'étude de l'activité d'ADAMTS13 ainsi que celui de la recherche d'un inhibiteur plasmatique n'est pas requis pour inclure le patient. En effet, la technique d'étude d'ADAMTS13 relève à l'heure actuelle du domaine de la recherche et ne peut en aucun cas être utilisée en pratique clinique. De plus, les techniques de référence étudiant ADAMTS13 et son inhibiteur requièrent un délai minimal de 10 à 15 jours pour obtenir le résultat. Enfin, la sensibilité de la technique est encore imparfaite, puisque dans 10 p. cent des PTT, l'activité d'ADAMTS13 se révèle normale, alors que la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 est détectable par technique ELISA. Dans notre expérience, 7 p. cent des patients ayant une protéase détectable ont un taux de plaquettes < 50.000/mm^3 et une créatininémie < 200 µmol/L (Coppo *et al.*, 2004). On peut penser que, parmi ces patients, une majorité présente une dysfonction d'ADAMTS13 liée à un autoanticorps, ne pouvant être mise en évidence par l'étude fonctionnelle de la protéase. Chez ces patients ayant une présentation évocatrice d'un PTT mais ayant une activité d'ADAMTS13 détectable, une recherche (rétrospective) d'anticorps anti-ADAMTS13 par technique ELISA sera réalisée.

- Les manifestations cérébrales, classiques mais inconstantes, ne sont pas un critère d'inclusion obligatoire.

Les patients doivent présenter une réponse non optimale au traitement standard définie par une absence de réponse après 4 jours de traitement pleins par EP ou la survenue d'un épisode de réévolutivité dans les 15 premiers jours de traitement standard. Les patients présentant une réévolutivité au delà du 15ème jour de traitement pourront être traités selon le protocole mais ne seront pas inclus.

4. Critères de non-inclusion.

- Tableau clinique évocateur de syndrome hémolytique et urémique : plaquettes ≥ 50.000/mm^3 et créatininémie ≥ 200 µmol/L,

- Pathologie associée au PTT pouvant expliquer en partie les cytopénies : infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), pathologie maligne, chimiothérapie pour pathologie tumorale, traitement par vincristine ou cyclophosphamide, greffe.- Traitement immunosuppresseur (hors corticoïdes) durant les 2 mois ayant précédé l'inclusion dans l'étude,

- Immunodéficience primaire ou secondaire, active ou antérieure (par exemple, dans les hypogammaglobulinémies ou lorsque les taux de CD4 ou CD8 sont très faibles),

- Infection bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne (à l'exclusion de l'infection fongique du lit de l'ongle) ou autre infection évolutive, ou tout épisode important d'infection nécessitant une hospitalisation ou un traitement par antibiotique par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection ou d'antibiotiques oraux dans les 2 semaines précédant la sélection,

- Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostéomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant cet essai,

- Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sous-jacente prédisposant à des infections graves,

- Une sérologie VIH positive, - Une sérologie positive des hépatites B et C,

- Immunisation par vaccin vivant atténué dans les 4 semaines précédant l'administration de rituximab,

- Traitement antérieur par rituximab ou tout autre traitement entraînant une déplétion lymphocytaire,

- Traitement antérieur par des inhibiteurs du trafic lymphocytaire,

-Antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins,

- Grossesse en cours (test βHCG positif) ou souhaitée.

- Allaitement.

TRAITEMENTS ADMINISTRES AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE.

1. Traitement :

Tous les patients seront traités selon les recommandations rédigées par le Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte (Coppo *et al.*, 2002) : échanges plasmatiques.

Le principe des échanges plasmatiques est de soustraire le plasma au sang total et de le remplacer par du plasma d'un donneur volontaire sain. Les poches de plasma nécessaires aux échanges plasmatiques sont fournis par l'antenne de distribution de l'Etablissement Français du Sang (EFS) de chaque Centre Hospitalier et délivrés aux différents services effectuant les échanges plasmatiques (services de réanimation médicale ; Néphrologie ; d'Hémaphérèse ou si le patient est intransportable, l'équipe de l'unité d'Hémaphérèse effectue les EP en réanimation médicale).

A ce traitement, seront associées des perfusions de Rituximab chez les patients ne présentant pas une réponse optimale. Le rituximab est une IgG1 (chaîne gamma1 de l'anticorps monoclonal chimérique homme souris IDEC-C2B8 dirigé contre l'antigène CD20 humain), dimère du sulfure avec la chaîne kappa de l'anticorps monoclonal chimérique homme-souris IDEC-C2B8. Le rituximab se fixe sur l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B et B matures et entraîne leur lyse. Son indication concerne les hémopathies lymphoïdes B et certaines maladies autoimmunes. Les principaux effets secondaires du rituximab sont les suivants : syndrome pseudo-grippal, cytopénies de sévérité variable (neutropénie, thrombopénie, anémie) et toujours transitoires, réactions d'hypersensibilité, nausées, urticaire, rash, prurit localisé ou généralisé, céphalées, hypotension artérielle voire collapsus, bronchospasme. Ces effets secondaires sont rares ou très rares. Le risque infectieux à distance du traitement est à évaluer. A partir de l'expérience basée sur l'utilisation du Rituximab chez les patients atteints de lymphome, le risque infectieux à distance ne semble pas accru de manière significative.

Notre expérience actuelle de l'utilisation du Rituximab en association aux échanges plasmatiques se base sur 45 patients. Ces patients ont pour la plupart été traités selon le schéma proposé par l'étude de cas précédente, compte-tenu d'une réponse non optimale au traitement initial, ou présentation grave au diagnostic. La tolérance immédiate du traitement par Rituximab a été excellent chez les 45 patients. Aucun effet secondaire n'a été constaté. 22 patients ayant reçu du rituximab selon le schéma prédéfini pour une réponse non optimale au traitement standard ont pu être étudiés plus en détail, nous avons pu montrer que le rituximab a permis d'obtenir une réponse chez les patients. Aucun répondeur lent (> 30 jours) n'a été observé. (article soumis)

Les contre-indications du produit sont l'hypersensibilité à cette substance, la grossesse, et l'allaitement. La demi-vie du produit est de 190 heures.

2. Voie d'administration, posologie et schéma d'administration :

L'administration se fait par perfusion intraveineuse à la dose de 375 mg/m^2 pendant 6 heures (première perfusion) ou 3 heures (perfusions suivantes), au décours immédiat des EP jours Jx, Jx+3, et éventuellement Jx+14 suivant l'établissement d'une réponse non optimale (Jx est le jour où la réponse non optimale est constatée) (1 à 2 jours de décalage des perfusions par rapport à ces dates peuvent être tolérés). Il sera respecté un délai d'environ 24 h entre la fin de la perfusion de rituximab et l'EP suivant. Une prémédication par polaramine (et méthyprednisolone 30 mg IVL si le malade n'est pas par ailleurs sous corticoïdes) précédera chaque perfusion (www.biam2.org/biam/www/sub5211.html) (voir annexe).

Les perfusions de Rituximab ne seront effectuées que dans les services d'hospitalisation et non dans les unités d'Hémaphérèse.

En cas de réactions légères à modérées liées à la perfusion de rituximab, cette dernière devra être poursuivie à vitesse réduite voire même arrêtée avec possibilité de reprise à une vitesse réduite de moitié après disparition complète des symptômes.

3. Conduite à tenir en cas d'évolutivité sévère sous traitement :

L'évolutivité sévère sous traitement sera définie dans 2 situations :

1. La survenue de souffrances d'organe (manifestations cérébrales , douleurs abdominales, syndrome coronarien aigu) en rapport avec le PTT, au-delà de 4 jours de traitement standard (l'efficacité du rituximab n'étant pas immédiate, le traitement nécessite d'être intensifié d'emblée par d'autres stratégies associées).

2. Une aggravation clinique et/ou biologique 30 jours après la dernière perfusion de rituximab (échec du traitement par rituximab).

Ces patients arrêteront prématurément l'étude mais ils seront cependant ultérieurement analysés ; les modalités thérapeutiques sont alors laissées à l'appréciation du clinicien. Les recommandations sont celles proposées par notre groupe **:** , ces patients pourront bénéficier d'échanges plasmatiques biquotidiens. En l'absence d'efficacité après 3 jours (persistance des signes cliniques cérébraux et/ou cardiaques, et ascension persistante du taux de LDH avec absence de réponse sur la thrombopénie) (ou en cas d'impossibilité de réaliser 2 échanges plasmatiques par jour), les patients pourront recevoir des perfusions de vincristine (1,5 mg/m2, dose totale 2 mg, tous les 7 jours, 4 injections au total) et/ou de cyclophosphamide (800 mg/m^2 tous les 15 jours 3 fois, puis tous les 28 jours 3 fois), en fonction de la gravité du tableau. A tout

moment, le clinicien pourra joindre un investigateur de l'étude afin de discuter des modalités thérapeutiques possibles. Une splénectomie peut également être discutée.

4. Fourniture du médicament

Le Rituximab est fourni gratuitement pour les 10 patients par le laboratoire Roche. A l'inclusion d'un nouveau patient, le laboratoire Roche est contacté (Dr Pascal Bleuzen).

5. Gestion du circuit du médicament

5.1. Stocks initiaux

Malgré le coût du produit, un **stock initial** minimal sera mis à la disposition de chacun des centres d'investigation lors de leur ouverture, afin de permettre de débuter le traitement d'un patient sans délais.

Pour les centres parisiens, ce stock sera constitué de : **1 boite unitaire de MABTHERA® 500mg et de 2 boites de 2 flacons de MABTHERA® 100mg**

Ce qui correspond à la première injection de J1 quelle que soit la surface corporelle du patient.

Les **centres de province** disposeront d'un **stock initial doublé** afin de permettre les 2 premières injections d'un patient (J1 et J4), en raison des délais d'acheminements d'un produit chaîne du froid.

5.2. Re-approvisionnements

Ils seront réalisés au fur et à mesure des inclusions, afin de limiter les difficultés liées à la péremption des lots fournis, et minimiser les pertes.

L'envoi du **rituximab** se fera **sur demande de la pharmacie** auprès de l'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS AP-HP. L'investigateur adressera la demande par fax **dès l'inclusion** du patient (document type fourni), afin de permettre le réapprovisionnement du centre.

Cette demande **sera adaptée à la surface corporelle du patient et portera sur les 3 injections** (ce qui permettra de reconstituer le stock initial de la pharmacie, et de faire face à l'inclusion d'un autre patient).

L'Unité essais cliniques de l'Ageps informera par fax la pharmacie hospitalière concernée de l'arrivée des produits de l'essai, et transmettrons une copie de chaque accusé réception reçus à l'URC EST.

6. Traitements associés

Traitements Interdits : Vincristine ou cyclophosphamide. Ces agents sont administrés lorsque le patient sort du protocole.

En cours d'essai, tout vaccin vivant atténué et tout traitement entraînant une déplétion lymphocytaire B sont interdits.

PLAN EXPÉRIMENTAL - DÉROULEMENT PRATIQUE DE L'ÉTUDE.

1. Type d'étude

Etude de phase 2 ouverte, prospective, pilote.

2. Durée de l'étude

Période d'inclusion : 1 an

Durée de participation maximale pour le patient : 24 mois Durée totale : 3 ans.

3. Organisation de l'étude pour les participants

Les examens à réaliser **non spécifiques à l'étude** sont détaillés dans le cahier d'étude épidémiologique de notre Registre (Coppo *et al.*, 2002). Les examens **spécifiques à l'étude** sont détaillés ci-dessous. Les patients seront inclus, traités et étudiés au sein de chaque centre par les médecins cliniciens responsables de l'étude des centres participants. Les modalités thérapeutiques standards ont été publiées et sont spécifiées dans notre Registre (Coppo et al., 2002 ; Coppo et al., 2004). A l'inclusion, le patient signe un consentement. En cas d'impossibilité, une personne de confiance du patient peut signer le consentement. Le traitement standard nécessite d'être débuté en urgence. L'introduction du Rituximab ne peut cependant se faire qu'après 4 jours de traitement standard, une fois que le patient est considéré comme réfractaire.

3.1. A l'inclusion

- Prélèvements non spécifiques à l'étude : NFS-plaquettes, réticulocytes, frottis sanguin, ionogramme sanguin complet, LDH, bilirubinémie libre, haptoglobinémie, anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN natif. Myélogramme sternal à discuter.

- Les spécifiques à l'étude présente sont examens: Activité d'ADAMTS13 (et recherche d'un inhibiteur), phénotypage lymphocytaire B, électrophorèse des protides sériques, dosage des anticorps monoclonaux anti-CD20.

3.2. Sous-traitement

- Examens non spécifiques à l'étude : NFS-plaquettes, réticulocytes, frottis sanguin, ionogramme sanguin complet, LDH, bilirubinémie libre, haptoglobinémie quotidiens à la phase initiale, puis espacés en fonction de l'évolution (Coppo et al., 2002).

- Examens spécifiques à l'étude : Activité d'ADAMTS13 (et recherche d'un inhibiteur) à J30 puis tous les 3 mois pendant 12 mois puis tous les 6 mois pendant la 2ème année (Hôpital Antoine Béclère, Clamart).
Phénotypage lymphocytaire B (étude des lymphocytes B totaux, des lymphocytes B mémoires $CD19^+/CD27^+$ et des lymphocytes B naïfs $CD19^+/IgD^+/CD5^+$ et $CD5^-$) avant chaque perfusion de Rituximab Rituximab (à Jx, Jx+3, et Jx+14), puis à J30,1 fois tous les 3 mois jusqu'à 12 mois et tous les 6 mois pendant la 2ème année (Laboratoire d'Hématologie de chaque centre).
Electrophorèse des protides sériques à J30 puis tous les 3 mois durant 12 mois et tous les 6 mois pendant la 2ème année (Laboratoire de biochimie de chaque centre).
Dosage du Rituximab (= des anticorps monoclonaux anti-CD20) avant chaque perfusion de Rituximab, à J30 puis tous les 3 mois durant 12 mois et tous les 6 mois pendant la 2ème année (Laboratoire d'Immuno-Pharmacologie-Toxicologie Pr Paintaud, Tours).
Dosage des anticorps anti-Rituximab à M3 et M6 (si ceux-ci sont détectables, il sera vérifié que ceux-ci ne sont pas bloquants) et Génotypage FCGR3A à prélever une seule fois quelque soit le moment de l'étude (Laboratoire d'Immuno-Pharmaco-Génétique des Anticorps thérapeutiques (IPGA), Pr Watier, Tours).

Ces prélèvements, d'un volume total de 180 ml (2 tubes de 5 ml à l'inclusion, 4 tubes de 5 ml sous traitement,, 4 tubes de 5 mlà J30, 5 tubes de 5 ml à la première et deuxième consultation (M3 et M6), 4 tubes de 5 ml aux 4 consultations suivantes = 180 ml) seront réalisés par une infirmière diplômée d'Etat par ponction veineuse, en plus du bilan habituel de la maladie. Ces derniers ne font courir aucun risque particulier aux patients excepté un hématome au point de prélèvement.

3.3. Suivi après inclusion

Après inclusion, les patients seront traités selon les modalités définies ci-dessus. Après leur sortie, ils seront suivis en consultation tous les 3 mois pendant 12 mois et tous les 6 mois pendant la 2ème année. . L'examen clinique sera complété par des examens complémentaires standards et des examens spécifiques à l'étude (spécifiés ci-dessus).

4. Aspects liés à la sécurité et la protection des personnes.

4.1. Critères d'arrêt prématuré

- Souhait du patient de sortir de l'étude.
- Réactions graves à la perfusion de rituximab (dyspnée sévère, bronchospasme, défaillance cardio-circulatoire) (

4.2. Risques encourus

Les échanges plasmatiques peuvent comporter des complications « immédiates » liées en premier lieu à la « circulation extra-corporelle » et à l'anticoagulation telles que deschutes ou des élévations de la tension artérielle (sensation de malaise), des accidents lors du branchement du système de « circulation extra-corporelle » (embolie gazeuse), des syndromes hémorragiques (allergie ou thrombopénie à l'héparine), des syndromes céphalées-crampes-paresthésies-tétanie voire des troubles du rythme par hypocalcémie due aux citrates ; en second lieu des complications liées à la substitution pourront apparaître sous forme de frissons-hyperthermie, nausées-vomissements, diarrhée (si albumine).

Le Rituximab peut être source de réactions d'intolérance à type de démangeaisons, de sensation de chaleur, ou d'une accélération du rythme cardiaque. Exceptionnellement, des

difficultés respiratoires, une baisse de la tension artérielle, ou un malaise peuvent s'observer. Le Rituximab ne semble pas augmenter le risque d'infection à distance du PTT. De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés lors de l'utilisation de rituximab dans le LNH après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8). La majorité des patients avait reçu le rituximab en association à une chimiothérapie ou lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue doit être envisagé.

Les prélèvements ne font courir aucun risque particulier excepté un hématome au point de prélèvement.

4.3. Gestion des événements indésirables

Voir pages 34 à 38.

5. Organisation de l'étude pour les investigations

A chaque nouvelle inclusion, l'investigateur enverra un fax d'inclusion à l'URCEST .

5.1. Gestion des données mesurées ou générées

5.1.1. Gestion des prélèvements :

- L'envoi des tubes aux laboratoires de routine sera réalisé par les infirmières qui prélèvent.

- Les 5 tubes destinés à la réalisation aux **électrophorèses des protides sériques** seront acheminés aux laboratoires de biochimie de chaque centre.

- Les 9 tubes destinés aux **phénotypages lymphocytaires** seront acheminés aux laboratoires d'hématologie de chaque centre.

- La détermination de l'activité ADAMTS13 sera centralisée au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Béclère. Les prélèvements seront préalablement adressés aux laboratoires d'hémostase de chaque centre qui auront la charge de centrifuger les tubes et d'aliquoter le plasma, puis d'envoyer les aliquots de plasma au laboratoire de référence par

l'intermédiaire des centres de tri de chaque centre. La méthode de dosage de l'activité d'ADAMTS13 est détaillée dans la référence (Veyradier *et al.,* 2001).

- Le dosage de Rituximab, la recherche d'anticorps anti-Rituximab et le génotypage FCGR3A seront centralisés au Centre National de Référence sur les Microangiopathies Thrombotiques (Faculté de Médecine Saint-Antoine). L'acheminement (groupé) des tubes sera assuré par un transporteur qui sera financé par l'Association de Recherche sur les Microangiopathies Thrombotiques et autres maladies rares hématologiques . Ces prélèvements seront techniqués par les laboratoires d'Immuno-Pharmacologie-Toxicologie du Pr Paintaud (Tours) et d'Immuno-Pharmaco-Génétique des Anticorps thérapeutiques (IPGA), Pr Watier, Tours).

A la fin de l'étude, il est possible qu'il reste de votre sang non utilisé. Il est important que nous puissions le conserver pour effectuer d'éventuelles es études ultérieures sur de nouveaux gènes pouvant être impliqués dans les PTT. Le sang sera conservé à la Faculté de Médecine Saint-Antoine, 9ème étage, Laboratoire du Pr Luc Douay, 27 rue de Chaligny, 75012 PARIS et dont le responsable est le Dr Coppo.

Les échantillons sanguins qui ne seront pas totalement utilisés dans le cadre de cette étude pourront être conservés avec l'accord du patient en vue d'éventuelles études ultérieures spécifiquement en rapport avec la physiopathologie du PTT. En cas de désaccord du patient, ces échantillons seront détruits.

5.1.2. Recueil des données :

Le cahier d'observation sera rempli par une technicienne d'étude clinique (actuellement responsable du recueil des données épidémiologiques du Registre). Cette dernière sera contactée par le coordonnateur pour chaque nouvelle inclusion (paulcoppo@aol.com). Le coordonnateur ou l'investigateur principal valide les cahiers. Un cahier d'observation papier sera élaboré en collaboration avec l'URCEST par le Dr P. Coppo d'après la fiche de recueil de données du Registre National des Microangiopathies Thrombotiques (annexe 2).

5.2. Coordination

Responsable de la coordination : Dr Paul COPPO

STATISTIQUES.

1. Stratégie de la saisie et d'analyse des données

- Responsable du data management : Dr P. Coppo / Dr G. Millot
- Responsable du Monitoring : l'URC-EST Saint-Antoine.
- Aide auprès des investigateurs pour le recueil des données dans le cahier d'observation par la technicienne d'étude clinique du registre
- La saisie des données sera centralisée par la technicienne d'étude clinique
- Les données seront vérifiées avant le gel de la base de données par le Dr P. Coppo .

2. Tests statistiques utilisés pour chaque analyse et leur justification.

S'agissant d'une étude pilote, seule l'analyse descriptive sera réalisée.

3. Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés.

Institut Curie (Dr G.Millot).Logiciels utilisés: R environment.

4. Responsable des analyses des données.

Responsable de l'analyse : Dr G. Millot.

DROIT D' ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES.

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

CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

La recherche sera encadrée selon les procédures opératoires standard du promoteur. Le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs et la prise en charge des sujets sera faite conformément à la déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques en vigueur.

1. Procédures de monitoring

Le niveau de risque de la recherche étant de niveau D, le pourcentage de dossiers à monitorer est de 100%

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

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

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

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

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

2.Transcription des données dans le cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le cahier d'observation et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante.
Les données devront être transférées dans les cahiers d'observation au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques. Les données devront être copiées de façon nette et lisible à l'encre noire dans ces cahiers (ceci afin de faciliter la duplication et la saisie informatique).

Les données erronées dépistées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées sur le cahier avec les initiales et la date par le membre de l'équipe de l'investigateur qui aura fait la correction.

L'anonymat des sujets sera assuré par un numéro de code et les initiales de la personne qui se prête à la recherche sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

Les données informatisées sur un fichier seront déclarées à la CNIL selon la procédure adaptée au cas.

CONSIDERATIONS LEGALES ET ETHIQUES

1. Rôle du promoteur

Il est défini par la loi 2004-806 du 9 août 2004. Dans cette recherche, l'AP-HP sera le promoteur et le Délégation Régionale à la Recherche Clinique qui en assure les missions réglementaires aura un rôle décisionnel.

2. Documentations de la recherche

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

La version du protocole acceptée avant soumission avec ses annexes sera signée conjointement par l'investigateur coordonnateur et le représentant du promoteur. Le cas échéant, le responsable scientifique sera également signataire.

Lors de chaque nouvelle version du protocole, rendue nécessaire par des amendements et/ou demandes des autorités, un nouveau numéro et la date seront attribués et les mêmes signatures recueillies.

3. Demande d'autorisation auprès de l'Afssaps.

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

4. Soumission du protocole au CPP

En accord avec l'article L.1123-6 du Code de Santé Publique, le protocole de recherche sera soumis à un Comité de Protection des Personnes de l'Ile de France après accord du promoteur (avec l'attestation d'assurance et la quittance de droit fixe). L'avis de ce comité sera notifié dans le formulaire adressé à l'autorité compétente par le promoteur avant le démarrage de la recherche.

5. Amendements au protocole de la recherche

La DRRC doit être informée de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur. Les modifications devront être qualifiées en substantielles ou non.

Tout amendement au protocole de la recherche, devra être notifié au CPP s'il entraîne des modifications substantielles, c'est-à-dire si les modifications prévues sont susceptibles, d'une manière ou d'une autre, de modifier les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la

recherche biomédicale *(modification d'un critère d'inclusion, prolongation d'une durée d'inclusion, participation de nouveaux centres,…).*

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

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

6. Extension de la recherche

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

7. Déclaration CNIL

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

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

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

En sont exclues les recherches en génétique identifiante, épidémiologie ou l'étude des comportements, les recherches qui comportent des données sensibles en termes de confidentialité (identité complète des personnes ou numéro de sécurité sociale collecté).

Dans ce cas, ainsi que pour les recherches non monitorées, le responsable du fichier assure lui-même la déclaration unitaire de la recherche auprès du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé puis de la CNIL.

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

8. Note d'information et Consentement éclairé

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

9. Rapport final de la recherche

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

10. Convention financière

Une convention financière sera signée entre l'investigateur principal et le laboratoire Roche, fournissant le rituximab.

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

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

Cet archivage indexé comporte :

- Les copies de courrier d'autorisation de l'Afssaps et de l'avis obligatoire du CPP
- Les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de version),
- Les courriers de correspondance avec le promoteur,
- Les consentements signés des sujets sous pli cacheté (dans le cas de sujets mineurs signés par les titulaires de l'autorité parentale) avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- Le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- Toutes les annexes spécifiques à l'étude,
- Le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au promoteur).
- Les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche.

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

ASSURANCE ET ENGAGEMENT SCIENTIFIQUE

1. Assurance

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

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

2. Engagement scientifique

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

REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Publications et propriétés des données :

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

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

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

Les signataires d'une éventuelle publication devront avoir inclus au moins un patient. Le premier signataire sera le correspondant du service ayant inclus le plus grand nombre de patients. L'investigateur principal (P. Coppo) sera dernier signataire et auteur correspondant. Alexandra Rousseau de l'URC-EST sera cosignataire.

EVALUATION DE LA SECURITE.

1. Description des paramètres d'évaluation de la sécurité.

1.1. Evènement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

1.2. Effet indésirable

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

1.3. Evénement ou effet indésirable grave

Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne :

- la mort
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche
- nécessite une hospitalisation, ou la prolongation de l'hospitalisation
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable
- une anomalie ou une malformation congénitale
- tout effet indésirable jugé comme grave par le professionnel de santé

1.4. Effet indésirable inattendu

Tout effet indésirable, dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concordent pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit lorsque le médicament est autorisé, et dans la brochure investigateur lorsqu'il n'est pas autorisé.

1.5. Fait nouveau

Toute nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du médicament expérimental, ou qui pourrait être suffisant pour

envisager des modifications dans l'administration du médicament expérimental, dans la conduite de la recherche.

2. Méthodes et calendrier prévu pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité.

2.1. Comité de pilotage

Il sera constitué des initiateurs du projet clinicien, du biostatisticien en charge du projet, des représentants du promoteur AP-HP nommés pour cette recherche. Il définira l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations. Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des évènements indésirables.

2.2. Comité indépendant de surveillance

Il a une fonction consultative et décisionnelle lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points médicaux tels la tolérance et les événements indésirables. Il est constitué de personnes extérieures à la recherche dont nécessairement un clinicien spécialiste de la pathologie étudiée et un pharmacologue/pharmacovigilant et selon un méthodologiste/biostatisticien.

2.3. Gestion des Evénements Indésirables

2.3.1. Evènements indésirables non graves

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

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

2.3.2. Evènements indésirables graves (EIG)

Formulaire de déclaration d'EIG en annexe

LES INVESTIGATEURS DOIVENT NOTIFIER IMMEDIATEMENT AU PROMOTEUR AP-HP LES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES TELS QUE DEFINIS PAGE 33

L'investigateur complète les formulaires d'évènements indésirables graves et les envoie au DRCD par fax au 01 44 84 17 99 et ce, dans les 48 heures

(après si possible un appel téléphonique immédiat au 01 44 84 17 23 en cas de décès ou d'une menace vitale).

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

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

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

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

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

Toutes les déclarations faites par les investigateurs devront identifier chaque sujet participant à la recherche **par un numéro de code unique** attribué à chacun d'entre eux.

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

TOUT FAIT NOUVEAU SURVENU DANS LA RECHERCHE OU DANS LE CONTEXTE DE LA RECHERCHE, PROVENANT DE DONNEES DE LA LITTERATURE OU DE RECHERCHES EN COURS, DEVRA ETRE NOTIFIE AU PROMOTEUR.

2.3.2.1. Déclaration des évènements indésirables graves aux Autorités de Santé

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

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

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

a) toute augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;

b) des suspicions d'effet indésirable grave inattendu survenus chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels ;

c) tout fait nouveau concernant le déroulement de l'essai clinique ou le développement du médicament, lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants. A titre d'exemple :

- un événement indésirable grave susceptible d'être lié aux investigations et aux procédures de diagnostic de l'essai et qui pourrait modifier le déroulement de cet essai,
- un risque significatif pour la population de l'essai comme par exemple un manque d'efficacité du médicament utilisé dans le traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital,
- des résultats significatifs de sécurité issus d'une étude menée chez l'animal récemment terminée (telle qu'une étude de carcinogénicité),
- un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit avec le même médicament dans un autre pays,
- un effet indésirable grave inattendu lié à un médicament non expérimental nécessaire à la réalisation de l'essai (ex : « challenge agents », traitement de secours)

d) les recommandations du comité de surveillance indépendant [Data Monitoring Committee (DMC) ou Data Safety Monitoring Board (DSMB)], le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes,

e) tout effet indésirable grave inattendu transmis au promoteur par un autre promoteur d'un essai clinique mené dans un pays tiers portant sur le même médicament.

2.3.2.2. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'évènements indésirables

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

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

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. N Engl J Med 1991; 325: 398-403.

Coppo P, Bussel A, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Schlemmer B, *et al*. Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. Microangiopathies thrombotiques de l'adulte de plus de 18 ans : établissement d'un registre et étude prospective de l'activité de la protéase spécifique du facteur von-Willebrand et du Facteur H (2002). Etude #P020501.

Coppo P, Bussel A, Charrier S, Adrie C, Galicier L, Boulanger E, et al. Early high dose plasma infusion versus plasmapheresis as an emergency treatment of thrombotic microangiopathy : a single center experience. Medicine (Baltimore) 2003 ; 82: 27-38.

Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. Medicine (Baltimore) 2004; 83: 233-44.

Fakhouri F, Teixeira L, Delarue R, Grunfeld JP, Veyradier A. Responsiveness of thrombotic thrombocytopenic purpura to Rituximab and cyclophosphamide. Ann Intern Med 2004; 140: 314-5.

Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloprotease family. Blood 2001 ; 98 : 1662-6.

Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1578-84.

Gerritsen HE, Robles R, Lämmle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. Blood 2001 ; 98 : 1654-61.

Johnson PW, Glennie MJ. Rituximab: mechanisms and applications. Br J Cancer 2001; 85: 1619-23.

Kazkaz H, Isenberg D. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 398-402.

Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, Sarode R, Shurin SB, Chandrasekaran V, Stabler SP, Sabio H, Bouhassira EE, Upshaw JD Jr, Ginsburg D, Tsai HM. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 2001 ; 413 : 488-94.

Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med 2002; 347: 589-600.

Moschowitz E. An acute febrile pleichromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. Archives of Internal Medicine. 1925 ; 36 : 89-93.

Reddy PS, Deauna-limayo D, Cook JD, Ganguly SS, Blacke C, Bodensteiner DC, et al. Rituximab in the treatment of relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann Hematol 2005, 84(4):232-5.

Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias. Eur J Haematol 2004; 72: 79-88.

Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasoff RA and the Canadian Apheresis Group. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1991 ; 325 :393-397.

Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2003; 102: 3241-3.

Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following Rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS 13. Br J Haematol 2007, 136(3):451-61.

Tsai HM, Lian ECY. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1998 ; 339 :1585-94.

Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies : A study of 111 cases. Blood 2001;98:1765-72.

Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, Sarode R, Tsai HM. Rituximab for chronic thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. Br J Haematol 2004; 124: 787-95.

Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. J Biol Chem 2001; 276: 41059-63.

ANNEXES

1. Investigateurs principaux

Dr Paul COPPO
Dr Marc BUFFET
Hôpital Saint-Antoine
Service d'Hématologie et de thérapie cellulaire
Pr Norbert-Claude Gorin
184 rue du faubourg Saint-Antoine
75012 Paris.
Tél : 01.49.28.26.21
Email : paul.coppo@sat.aphp.fr, marc.buffet@sat.aphp.fr

Pr Jean-Paul VERNANT
Hôpital la Pitié-Salpétrière
Service d'Hématologie
47-83 boulevard de l'hôpital
75013 Paris.
Tél : 01.42.16.28.23
Email : jean-paul.vernant@psl.aphp.fr

Pr Jean-Paul MIRA

Hôpital Cochin
Service de Réanimation Médicale
33 rue du faubourg Saint-Jacques
75014 Paris.
Tél. : 01.58.41.25.01
Email : jean-paul.mira@cch.aphp.fr , virginie.lemiale@cch.aphp.fr

Pr Elie AZOULAY
Hôpital Saint-Louis
Service de Réanimation Médicale
Pr Benoît Schlemmer
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris.
Tél. : 01.42.49.94.19
Email : elie.azoulay@sls.aphp.fr

Pr Eric RONDEAU
Dr Christophe RIDEL
Hôpital Tenon
Service de Réanimation –Néphrologie
4 rue de la Chine
75020 Paris.
Tél. : 01.56.01.65.10
Email : eric.rondeau@tnn.aphp.fr, christophe.ridel@tnn.aphp.fr

Pr Gabriel Choukroun
Dr Claire PRESNE
Hôpital Amiens-Sud
Service de Néphrologie

Avenue Laennec Salouël
80054 Amiens Cedex 1
Tel. : 03.22.45.54.50
Email : Monge.Matthieu@chu-amiens.fr, Presne.Claire@chu-amiens.fr

Pr Jean-Marc DURAND
Dr Pascale POULLIN
CHU la Conception
Service de Médecine Interne
Pr Jean-Robert Harlé
147 boulevard Baille
13385 Marseille Cedex 05
Tel. : 04.91.38.37.62
E.mail : jmdurand@ap-hm.fr

Dr Samir SAHEB
Hôpital la Pitié-Salpétrière
Service de Médecine Interne et de Biothérapie
Pr Serge Herson
47-83 boulevard de l'hôpital
75013 Paris.
Tél : 01.42.17.65.70
Email : samir.saheb@psl.aphp.fr

Dr Farhad HESHMATI
Dr Véronique LE GUERN
Hôpital Cochin
Unité de Clinique Transfusionnelle
Pr Loïc Guillevin
33 rue du faubourg Saint-Jacques
75014 Paris
Tél : 01.58.41.26.77
Email : farhad.heshmati@cch.aphp.fr , Veronique.le-guern@cch.aphp.fr

Dr Lionel GALICIER
Hôpital Saint-Louis
Service d'Immuno-Pathologie
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS
Email : lionel.galicier@sls.aphp.fr

2. Résumé des caractéristiques du produit

2.1. Dénomination du médicament

MabThera 100 mg solution à diluer pour perfusion

2.2. Composition qualitative et quantitative

Un flacon à usage unique contient 100 mg/10 ml de rituximab. Chaque ml de solution contient 10 mg de rituximab. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG 1humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.
Pour tous les excipients, voir section 6.1.

2.3. Forme pharmaceutique

Solution à diluer pour perfusion. Liquide limpide et incolore.

3. Données cliniques

3.1. Indications thérapeutiques

Lymphomes non-hodgkiniens
MabThera est indiqué pour le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.
MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CVP" pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.
MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera. MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.
Voir section 5.1 pour plus d'informations.

Polyarthrite rhumatoïde
MabThera en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti- TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale).

3.2. Mode d'administration et posologie

3.2.1. Mode d'administration

La solution de MabThera préparée doit être administrée en perfusion intraveineuse par une voie spécifique. La solution diluée pour perfusion I.V. ne doit pas être injectée rapidement ni en bolus.

Les perfusions de MabThera doivent être administrées dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles et sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté.

Une prémédication avec un antipyrétique et un *antihistaminique,* par exemple paracétamol et diphénhydramine, doit être systématiquement instaurée avant chaque perfusion de MabThera. La prémédication par glucocorticoïde doit également être envisagée (voir posologie).

Les patients doivent être étroitement surveillés en cas de début d'un syndrome de relargage de cytokines (voir section 4.4). Chez les patients qui développent des signes évidents de réaction grave, particulièrement dyspnée sévère, bronchospasme ou hypoxie, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Chez les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien, il faudra alors pratiquer des examens biologiques appropriés pour mettre en évidence un syndrome de lyse tumorale et une radiographie thoracique pour détecter un infiltrat pulmonaire. Chez tous les patients, la perfusion ne doit pas être reprise avant disparition complète de tous les symptômes et avant normalisation des résultats biologiques et des clichés pulmonaires. La perfusion peut alors être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale. Si des réactions indésirables graves surviennent de nouveau, l'arrêt du traitement doit être sérieusement envisagé au cas par cas.

Des réactions légères ou modérées liées à la perfusion (voir section 4.8) répondent habituellement à une réduction de la vitesse de la perfusion. Celle-ci peut être augmentée en fonction de l'amélioration des symptômes.

3.2.2. Posologie

Lymphomes non-hodgkiniens
Une prémédication par glucocorticoïde doit être envisagée si MabThera n'est pas associé à une chimiothérapie contenant un glucocorticoïde ("CHOP" ou "CVP") pour le traitement d'un lymphome non-hodgkinien.

Lymphome folliculaire non-hodgkinien
En monothérapie chez l'adulte, la posologie recommandée de MabThera est de 375 mg/m2 de surface corporelle, administrés en perfusion 1.V. une fois par semaine pendant quatre semaines.

En association à une chimiothérapie "CVP", la posologie recommandée de MabThera est de 375 mg/m2 de surface corporelle, pendant 8 cures cure tous les 21 jours), administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration I.V. du glucocorticoïde du protocole "CVP".

Reprise du traitement après rechute dans le lymphome non-hodgkinien
Des patients qui avaient répondu à un premier traitement par MabThera ont été traités à nouveau par MabThera à la posologie de 375 mg/m2 de surface corporelle, administrés en perfusion 1.V. une fois par semaine pendant quatre semaines (voir section 5.1).

Traitement d'entretien

Les patients qui ont répondu à un traitement d'induction peuvent recevoir un traitement d'entretien par MabThera à la posologie de 375 mg/m^{2}de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B
MabThera doit être utilisé en association avec une chimiothérapie "CHOP". La posologie recommandée est de 375 mg/m^{2}de surface corporelle, administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures, après administration IV. du glucocorticoïde du protocole "CHOP". La tolérance et l'efficacité de MabThera n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies.

Première perfusion
Il est recommandé de débuter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, 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 ultérieures
Lors des perfusions ultérieures de MabThera, la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h, puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Ajustement posologique pendant le traitement
Aucune réduction de la dose de MabThera n'est recommandée. Lorsque MabThera est associé à une chimiothérapie "CHOP" ou "CVP", la réduction de dose pour les médicaments de chimiothérapie doit être appliquée selon le schéma habituel.

Polyarthrite rhumatoïde
Un traitement par MabThera est constitué de deux perfusions LV. de 1000 mg. La posologie recommandée de MabThera est de 1000 mg par perfusion I.V., suivie d'une deuxième perfusion I.V. de 1000 mg à deux semaines d'intervalle.

L'activité de la maladie doit être régulièrement surveillée. Les données cliniques d'efficacité et de tolérance relatives au retraitement par MabThera sont limitées. Dans une petite cohorte, environ 600 patients présentant des signes d'activité de leur maladie ont été retraités 6 à 12 mois après le traitement précédent. Ces patients ont reçu 2 à 5 traitements par MabThera (voir sections 4.8 et 5.1).
Certains patients ont développé des anticorps humains anti-chimériques (HACA) après les deux premières perfusions de MabThera (voir section 5.1). La présence d'HACA peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs. Chez un patient présentant des HACA, un échec de déplétion lymphocytaire B a été observé après plusieurs traitements. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque du traitement par MabThera doit être soigneusement évalué avant le retraitement.
L'intervalle entre deux traitements ne doit pas être inférieur à 16 semaines.
Il est possible de poursuivre un traitement par glucocorticoïdes, salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou analgésiques, pendant un traitement par MabThera.
Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde doivent recevoir 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse 30 minutes avant MabThera pour diminuer la fréquence et la sévérité des réactions aigues liées à la perfusion (voir mode d'administration).

Première perfusion de chaque traitement

Il est recommandé de débuter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, 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.

Deuxième perfusion de chaque traitement
La vitesse initiale pourra être de 100 mg/h. puis augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Populations particulières

- *Utilisation chez l'enfant.*

En raison de l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité, l'utilisation de MabThera n'est pas recommandée chez l'enfant.

- *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (plus de 65 ans).

4. Contre-indications

4.1. Contre-indications d'utilisation dans les lymphomes non-hodgkiniens

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines.

4.2. Contre-indications d'utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde

Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou aux protéines murines.
Infections sévères évolutives (voir section 4.4).
Insuffisance cardiaque sévère (NYHA Classe IV.) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée.

4.3. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lymphomes non-hodgkiniens

Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé (~ 25 x 10"/1)de cellules malignes circulantes pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et ne devront donc être traités qu'en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et avec une très grande prudence. Ces patients doivent être très étroitement surveillés tout au long de la première perfusion. en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion.

Le syndrome grave de relargage de cytokines est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-oedèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphorérnie, d'insuffisance rénale aiguë, d'augmentation des LDH, évocateurs entre autre d'un ***syndrome de lyse tumorale,*** et peut être associé à une insuffisance respiratoire aiguë et au décès. Cette insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée par des événements tels qu'un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un oedème pulmonaire visible sur une radio thoracique. Le syndrome apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou ceux avec un infiltrat pulmonaire tumoral seraient peut-être plus susceptibles de présenter des résultats moins favorables et doivent être traités avec

une plus grande prudence. Chez les patients développant un syndrome grave de relargage de cytokines, la perfusion devra être arrêtée immédiatement (voir section 4.2) et un traitement symptomatique drastique devra être instauré. Une amélioration rapide des symptômes pouvant être suivie d'une aggravation, ces patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce que le syndrome de lyse tumorale et l'infiltrat pulmonaire aient disparu ou aient été écartés.
Les patients de nouveau traités après disparition des signes et des symptômes ont rarement présenté un nouveau syndrome grave de relargage de cytokines. Les réactions liées à la perfusion, incluant le syndrome de relargage de cytokines (voir section 4.8), accompagnées par une hypotension et un bronchospasme ont été observées chez 10 % des patients traités par MabThera. Ces symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion de MabThera après administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Se reporter au syndrome de relargage de cytokines décrit précédemment pour les réactions sévères.

L'administration I.V. de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage de cytokines, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de MabThera. Les manifestations cliniques de l'anaphylaxie peuvent sembler similaires aux manifestations cliniques du syndrome de relargage de cytokines (décrit ci-dessus). Les réactions attribuées à l'hypersensibilité ont été rapportées moins fréquemment que celles attribuées au relargage de cytokines.

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

Des cas d'angine de poitrine ou d'arythmie tels que flutter et fibrillations auriculaires, d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par MabThera. En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique devront être étroitement surveillés.

Bien que MabThera en monothérapie ne soit pas myélosuppressif, il est recommandé d'être prudent quant au traitement de patients ayant un nombre de neutrophiles < 1,5 x 10911et/ou un nombre de plaquettes < 75 x 10911,car l'expérience clinique dans cette population est limitée. MabThera a été utilisé sans induire de myélotoxicité chez 21 patients qui avaient eu une autogreffe de moelle osseuse et chez d'autres groupes à risque avec des réserves médullaires vraisemblablement réduites.

Lors du traitement par MabThera en monothérapie, une surveillance régulière de la numération formule sanguine, incluant une numération plaquettaire doit être envisagée. Lorsque MabThera est associé à une chimiothérapie "CHOP" ou "CVP", une numération formule sanguine doit être réalisée régulièrement conformément à la pratique médicale habituelle.

De très rares cas de réactivation d'hépatite B, y compris des observations d'hépatites fulminantes, ont été rapportés chez les sujets recevant rituximab, bien que la majorité de ces sujets était également exposée à des chimiothérapies cytotoxiques. Les observations comportent des facteurs de confusion dus à la fois à la maladie sous jacente et à la chimiothérapie cytotoxique. Les patients présentant un antécédent d'hépatite B doivent être étroitement surveillés à la recherche

de signes d'hépatite B active lorsqu'ils sont traités par le rituximab associé à une chimiothérapie cytotoxique.

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés lors de l'utilisation de MabThera dans le LNH après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.8). La majorité des patients avait reçu le rituximab en association à une chimiothérapie ou lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue doit être envisagé.

La tolérance d'une immunisation par un vaccin quel qu'il soit, en particulier les vaccins viraux vivants, faisant suite à un traitement par MabThera n'a pas été étudiée. La capacité à développer une réponse humorale à la suite d'une primo-vaccination ou d'un rappel, quel qu'il soit, n'a pas été étudiée non plus.

Polyarthrite rhumatoïde

Réactions liées à la perfusion
MabThera est associé à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïde LV. a permis de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements (voir section 4.8).

La plupart des réactions rapportées étaient d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion de MabThera et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection 1.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre (par exemple, de 100 mg/h à 50 mg/Il) après disparition complète des symptômes.

L'administration I.V. de protéines, y compris MabThera, peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de MabThera. La présence d'anticorps humains anti-chimériques (HACA) peut être associée à une aggravation des réactions liées à la perfusion ou à des réactions allergiques suivant la seconde perfusion des traitements ultérieurs (voir section 5.1).

Dans les études cliniques, 10 patients sur 990 (1 %) atteints de polyarthrite rhumatoïde, ayant reçu une première perfusion de MabThera, ont présenté une réaction grave pendant la perfusion, quelle que soit la dose.(voir section 4.8).

On ne dispose d'aucune donnée concernant la tolérance de MabThera chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée (NYHA classe III) ou de maladie cardiaque sévère non contrôlée. Chez les patients traités par MabThera, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes sont devenues symptomatiques, comme l'angor ~une fibrillation et un fIutter auriculaires ont également été observés. Par conséquent, avant tout traitement par MabThera chez les patients ayant des antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération le risque de complications cardiovasculaires résultant de réactions liées à la perfusion et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une

hypotension pendant la perfusion de MabThera doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

Infections

Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent apparaître au cours du traitement par MabThera (voir section 4.8). MabThera ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis et infections opportunistes, voir section 4.3) ou d'immunodépression sévère (par exemple, dans les hypogammaglobulinémies ou lorsque les taux de CD4 ou CD8 sont très faibles). La prudence s'impose en cas d'utilisation de MabThera chez des patients ayant un antécédent d'infection en cours d'évolution ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves (voir section 4.8).
L'apparition de signes d'infection après un traitement par MabThera doit motiver un examen immédiat des patients et l'instauration d'un traitement approprié. Avant d'être retraités par MabThera, les patients devront être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection.

De très rares cas de réactivation d'une hépatite B ont été rapportés chez des patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien traités par rituximab en association à une chimiothérapie cytotoxique (voir lymphomes non hodgkiniens).

Vaccination

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par MabThera (voir section 5.1). Chez les patients susceptibles de recevoir un traitement par MabThera, il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de MabThera. Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

Utilisation concomitante ou séquentielle d'autres traitements de fond
L'utilisation concomitante de MabThera avec d'autres traitements de la polyarthrite rhumatoïde que ceux mentionnés aux sections indication et posologie n'est pas recommandée.
Les données de tolérance, issues des essais cliniques, relatives à l'utilisation d'autres traitements de fond (y compris des agents biologiques) après un traitement par MabThera sont insuffisantes (voir section 4.5). Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'infection s'ils reçoivent des agents biologiques et/ou d'autres traitements de fond après leur traitement par MabThera.

Tumeur maligne
Les agents immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeur maligne. Compte tenu de l'expérience limitée de MabThera chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (voir section 4.8), le risque potentiel de développer une tumeur solide ne peut être exclu actuellement, bien que les données disponibles ne semblent suggérer aucun risque accru.

Notification spontanée
Des cas fatals de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés après utilisation hors-AMM de MabThera dans le traitement de certaines maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux disséminé (LED) et les vascularites. Ces patients atteints de maladie auto-immune avaient été traités ou étaient encore traités par immunosuppresseurs, et le diagnostic de LEMP a été posé dans les 12 mois suivant la dernière perfusion de MabThera. Aucun cas de

LEMP n'a été rapporté chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La LEMP a aussi été rapportée chez des patients atteints de maladie auto-immune non traités par MabThera. Les cas rapportés avaient de multiples facteurs de risque pour la LEMP, dont la maladie sous-jacente ainsi qu'un traitement immunosuppresseur de longue durée. Chez des patients atteints de maladie auto-immune, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue doit être envisagé.

L'efficacité et la tolérance de MabThera dans le traitement des maladies auto-immunes autres que la polyarthrite rhumatoïde n'ont pas été établies.

5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

On ne dispose que de données limitées sur les interactions éventuelles de MabThera avec d'autres médicaments.

L'administration concomitante avec le méthotrexate n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de MabThera chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Chez les patients ayant des taux décelables d'anticorps anti-murins ou d'anticorps humains antichimériques (HAMA/HACA), l'utilisation d'autres anticorps monoclonaux à des fins diagnostiques ou thérapeutiques peut provoquer des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité.

La tolérance de l'association simultanée ou séquentielle de MabThera avec des chimiothérapies, autres que "CHOP" ou "CVP", ou des agents responsables d'une déplétion en cellules B normales n'a pas été clairement établie.

Dans une petite cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 110 patients ont reçu d'autres traitements de fond *(y* compris des agents biologiques), 4 à 6 mois après le traitement par MabThera et généralement lors de la phase de déplétion lymphocytaire B. Le taux d'infections cliniquement pertinentes a été de 7,8 pour 100 patient-années.

5.1. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de MabThera chez la femme enceinte. Comme les IgG passent la barrière placentaire, le rituximab peut provoquer une déplétion des lymphocytes B chez le fœtus. Pour ces raisons, l'utilisation de MabThera ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.
En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par MabThera et pendant 12 mois après son arrêt.

Les études de toxicité effectuées chez le singe cynomolgus n'ont pas révélé d'embryotoxicité in utero. La descendance de femelles exposées à MabThera présentait une déplétion en lymphocytes B pendant la phase post-natale. Chez l'Homme, aucune étude clinique n'a mesuré les taux de lymphocytes B chez le nouveau-né après exposition maternelle au MabThera.

Allaitement

Le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant, les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par MabThera et pendant 12 mois suivant son arrêt.

5.2. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude des effets de MabThera sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été réalisée, mais les données actuelles sur l'activité pharmacologique et sur les événements indésirables ne paraissent pas indiquer d'effets de cette nature.

5.3 Effets indésirables

Lymphornes non-hodgkiniens

Lymphome folliculaire non-hodgkinien

Monothérapie

Les données suivantes sont issues de 356 patients traités par MabThera en monothérapie dans des études à 1seul bras (voir section 5.1). La plupart des patients ont reçu 375 mg/m2 de MabThera par semaine pendant 4 semaines. Ce chiffre inclut 39 patients ayant une masse tumorale importante (lésions ~ 10 cm) et 58 patients ayant reçu plus d'une cure de MabThera (60 reprises du traitement). Trente sept patients ont reçu 375 mg/m2 pendant huit semaines et 25 patients ont reçu des doses différentes de 375 mg/m2 pendant quatre semaines et jusqu'à 500 mg/m2 en dose unique dans l'étude de phase I.

Le tableau suivant décrit les événements indésirables qui étaient considérés comme au moins possiblement liés à MabThera pendant les 12 mois qui suivaient le traitement. Les événements indésirables ont été cotés selon les quatre grades des critères de toxicité courants de l'Institut National de Cancérologie (NCI).

Tableau 1 Résumé des événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des 356 patients atteints de lymphome non hodgkinien n'ayant reçu MabThera en monothérapie dans les essais cliniques

	Tous les grades	Grade 3 et 4
Appareil Evénement indésirable	**%**	**%**
Tout événement indésirable	91,0	17,7
Tolérance générale		
Fièvre	48,3	0,6
Frisson	31,7	2,2
Asthénie	18,0	0,3
Céphalées	12,6	0,6
Irritation laryngée	7,6	-
Douleurs abdominales	7,0	0,6
Douleurs dorsales	4,5	0,3
Douleurs	4,2	-
Bouffées vasomotrices	4,2	-
Douleurs thoraciques	2,2	-
Malaise	2,0	-
Douleurs d'origine tumorale	1,7	-
Rhume	1,4	-
Douleurs cervicales	1,1	-
Appareil cardiovasculaire		
Hypotension artérielle	9,8	0,8
Hypertension artérielle	4,5	0,3
Tachycardie	1,4	-
Arythmie	1,4	0,6
Hypotension orthostatique	1,1	-
Appareil digestif		
Nausées	17,1	0,3
Vomissements	6,7	0,3
Diarrhée	4,2	-
Dyspepsie	2,8	-
Anorexie	2,8	-
Dysphagie	1,4	0,3
Stomatite	1,4	-
Constipation	1,1	-

un

	Tous les grades	Grade 3 et 4
Appareil Evénement indésirable	**%**	**%**
Organes hématopoïétiques		
Leucopénie	12,4	2,8
Neutropénie	11,2	4,2
Thrombopénie	9,6	1,7
Anémie	3,7	1,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Angio-œdème	10,7	0,3
Hyperglycémie	5,3	0,3
Œdèmes périphériques	4,8	-
Augmentation des LDH	2,2	-
Hypocalcémie	2,2	-
Œdème de la face	1,1	-
Amaigrissement	1,1	-
Appareil musculo-squelettique		
Myalgie	8,1	0,3
Arthralgie	5,9	0,6
Hypertonie	1,4	-
Douleurs	1,1	0,3
Système nerveux		
Vertiges	7,3	-
Paresthésies	2,5	-
Anxiété	2,2	-
Insomnie	2,2	-
Vasodilatation	1,7	-
Hypoesthésie	1,4	-
Agitation	1,4	-
Appareil respiratoire		
Bronchospasme	7,9	1,4
Rhinite	7,3	0,3
Toux accrue	5,1	0,3
Dyspnée	2,2	0,8
Douleur thoracique	1,1	-
Maladie respiratoire	1,1	-
Peau et annexes		
Prurit	12,4	0,3
Rash	11,2	0,3
Urticaire	7,3	0,8
Sueurs nocturnes	2,8	-
Transpiration	2,8	-
Organes des sens		
Larmoiement	3,1	-
Conjonctivite	1,4	-
Otalgie	1,1	-
Acouphènes	1,1	-

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés (1%) : troubles de la coagulation, asthme, trouble pulmonaire, bronchiolite obstructive, hypoxie, dilatation abdominale, douleur au point d'injection, bradycardie, lymphadénopathie, nervosité, dépression, dysgueusie.

3. GRILLE DE PHARMACOVIGILANCE

Risque de la Recherche : **D** Comité de Surveillance Indépendant : Oui ☒ Non ☐

Grille d'EIG pour la Recherche Biomédicale (Art. R. 1123-54 du Code de la Santé publique)

PTTRITUX - Utilisation du Rituximab dans le purpura thrombotique thrombocytopénique autoimmun en association aux échanges plasmatiques - P060801

NE PAS NOTIFIER PAR FAX au promoteur **(pas de remplissage du formulaire de déclaration d'EIG)** **mais à reporter sur les pages événements indésirables du CRF**		**A NOTIFIER SANS DELAI par l'investigateur au promoteur** **(envoi du formulaire de déclaration d'EIG par fax au 01 44 84 17 99)** **et à reporter sur les pages événements indésirables du CRF**	
Evénements autres	**Effets Indésirables Non Graves attendus** Connus pour être liés : au(x) médicament(s) expérimental (aux) ou aux procédures de la recherche.	**Effets Indésirables Graves attendus** Connus pour être liés : au(x) médicament(s) expérimental (aux) ou aux procédures de la recherche.	**Effets Indésirables Graves inattendus**
Liés à la "circulation extra-corporelle" et à l'anticoagulation des échanges plasmatiques : _ Hypotension ou hypertension artérielle (sensation de malaise). _ Syndromes hémorragiques (allergie ou thrombopénie à l'héparine) grade < 3. _ Syndrome céphalées, crampes, paresthésies, tétanie voire troubles du rythme par hypocalcémie due aux citrates. Liées à la substitution : _ Frissons, hyperthermie. _ Nausées, vomissements. _ Diarrhée si albumine.	– Fièvre, Frisson. – Asthénie. – Céphalées. – Irritation laryngée. – Douleurs abdominales, dorsales, thoraciques, cervicales. – Bouffées vasomotrices. – Hyperglycémie. – Oedèmes périphériques, de la face. – Rhume, rhinite, toux accrue. – Hypertension artérielle. – Tachycardie. – Hypotension orthostatique. – Nausées, vomissements, diarrhée, constipation. – Leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie grade < 3. – Dyspepsie, dysphagie. – Anorexie,Amaigrissement. – Myalgie, arthralgie, hypertonie. – Stomatite – Vertiges, Paresthésies, Anxiété, insomnie, vasodilatation, hypoesthésie. – Prurit, Rash, urticaire, sueurs nocturnes, transpiration. – Larmoiement, conjonctivite, otalgie, acouphénes – Douleur au point d'injection.	– Malaise grade > 3. – Hypotension artérielle grade > 3. – Arythmie. – Angio-œdème. – Agitation. – Bronchospasme. – Dyspnée. – Douleur thoracique grade > 3. – Accidents lors du branchement du système de "circulation extra-corporelle" (embolie gazeuse). – Syndromes hémorragiques (allergie ou thrombopénie à l'héparine) grade > 3. – Infection grade> 3.	Notifier tous les événements présentant l'un des crité de gravité* noté ci-dessous, à l'exception de ceux ide dans les autres colonnes. *Critères de gravité : 1- Décès 2- Mise en jeu du pronostic vital 3- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation 4- Séquelles durables 5- Anomalie ou malformation congénitale 6- Evénement jugé grave par l'investigateur (raison à préciser) ATTENTION : Toute découverte d'une GROSSESSE au décours d' recherche biomédicale doit être immédiatement décl au promoteur et fera l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouche

Nom, prénom et signature de l'investigateur coordonnateur :	Nom, prénom et signature du responsable de l'URC:	Nom, prénom et signature du responsable du projet au DRCD :	Nom, prénom et signature du responsable pharmacovigilance:	Nom, prénom et signature du coordonnateur médical:
Dr Paul COPPO	***Dr Tabassome SIMON***	***Dr Thérèse NGOUE***	***Dr Hélène BROCVIELLE*** Dr Guy SONNA	***Dr Olivier CHASSANY***