

1	Promoteur : CHU de Limoges	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : MadThera	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Rituximab	
4	Titre complet de la recherche : Efficacité du Rituximab au cours du Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant avec dépendance aux anticalcineurines	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Pr Vincent GUIGONIS 48 investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> :23 centres	
7	Publications <sup>3</sup> :	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 17/02/2011	III
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 23/06/2014	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p><b>L'objectif principal est d' évaluer l'efficacité - en terme de prévention des rechutes lors d'une stratégie d'épargne des autres traitements immunosuppresseurs- du Rituximab pour le traitement des enfants présentant un syndrome néphrotique ciclosporinodépendant, dans la population en intention de traiter.</b></p> <p><b>Les objectifs secondaires sont :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer la tolérance des perfusions de Rituximab dans cette indication.</li> <li>- Déterminer les paramètres pharmacocinétiques des doses utilisées dans ce protocole chez les enfants.</li> <li>- Déterminer des sous-populations lymphocytaires d'intérêt, dont la présence pourrait être associée à l'activité de la maladie.</li> <li>- Etudier la relation concentration de Rituximab – biomarqueurs - efficacité clinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;relation pharmacocinétique / évolution clinique</li> <li>&gt;relation pharmacocinétique/ évolution des sous- populations lymphocytaires</li> <li>&gt;relation évolution des sous-populations / évolution clinique.</li> </ul> </li> <li>- Décrire l'efficacité – en terme de prévention des rechutes lors d'une stratégie d'épargne des autres immunosuppresseurs – du Rituximab en relais des traitements immunosuppresseurs dans le traitement en sauvetage des patients du groupe placebo.</li> </ul>	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Essai clinique de phase 3 comparatif randomisé de supériorité en double insu avec groupe placebo. Deux groupes parallèles : Rituximab vs Placebo, randomisation équilibrée 1:1	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 30	
12.2	- nombre de personnes analysées : 25	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p><u>Condition médicales :</u> Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant avec dépendance aux anticalcineurines</p> <p><u>Critères d'inclusions :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient de 2 ans à 18 ans, des deux sexes, présentant un syndrome néphrotique idiopathique (albuminémie &lt; 30g/l et protéinurie &gt; 300 mg/mmol de créatininurie ou &gt; à 50 mg/kg/24h)</li> <li>- Syndrome néphrotique idiopathique corticosensible selon les critères de la Société de Néphrologie Pédiatrique (protéinurie &lt; à 30 mg/mmol de créatinine urinaire après – au plus – 4 semaines à 60 mg/m<sup>2</sup> de prednisone, suivies si nécessaire de 3 perfusions de 1g/1.73m<sup>2</sup> de méthylprednisolone)</li> <li>- Syndrome néphrotique corticodépendant pour lequel un traitement par mycophénolate mofetil (utilisé au moins 1 mois à 1200 mg/m<sup>2</sup>/j en deux prises) s'est révélé inefficace en terme d'épargne en</li> </ul>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p>corticoïdes et/ou en anticalcineurines (selon les critères de la Société de Néphrologie Pédiatrique)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome néphrotique dépendant des anticalcineurines ou patient présentant une toxicité aux anticalcineurines <ul style="list-style-type: none"> <li>⌘ Patient dépendant des anticalcineurines depuis plus de 1 an, ayant présenté déjà au moins deux rechutes sous ce traitement (spontanément ou lors de baisse de traitement),</li> </ul> </li> <li><u>ou</u></li> <li>⌘ Patient présentant une toxicité aux anticalcineurines prouvée sur la biopsie rénale quelle que soit la durée d'utilisation de l'anticalcineurine (fibrose touchant 10% ou plus du parenchyme rénal étudié)</li> <li>- Contraception efficace jusqu'à un an après la dernière injection de Rituximab pour les patientes en âge de procréer</li> <li>- Patient en rémission le jour de la première injection</li> <li>- Patient ayant présenté une rechute de la maladie datant de moins de 6 mois</li> <li>- Représentants légaux du patient ayant signé le formulaire de consentement après avoir été informé du protocole</li> </ul> <p><u>Critères de non inclusions :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &lt; 2 ans ou ≥ 18 ans</li> <li>- Syndrome néphrotique idiopathique non corticosensible</li> <li>- Insuffisance rénale terminale</li> <li>- Présence d'une contre indication à l'utilisation du Rituximab</li> <li>- Saturation transcutanée en oxygène &lt; 97%</li> <li>- Présence d'une lésion broncho-pulmonaire ou pleurale</li> <li>- Porteur sain du virus de l'hépatite B ou antécédent d'hépatite B</li> <li>- Patient ou représentant légal ayant refusé de participer à l'étude</li> <li>- Patient non affilié à un régime de sécurité sociale</li> <li>- Patiente enceinte à l'inclusion</li> </ul>														
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p><u>Dénomination :</u> MabThera (Rituximab)</p> <p><u>Dose :</u>  <u>Bras Rituximab :</u> 2 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> à une semaine d'intervalle, diminution des autres traitements immunosuppresseurs selon un schéma préétabli.</p> <p><u>Voie d'administration :</u>  Intraveineuse</p> <p><u>Lots :</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">N° de lot</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>H0114B01</td><td>H0027B01</td><td>N3512B03</td><td>H0114B08</td><td>H0125B01</td><td>H0111B09</td><td>H3512B03</td> </tr> </tbody> </table>	N° de lot							H0114B01	H0027B01	N3512B03	H0114B08	H0125B01	H0111B09	H3512B03
N° de lot															
H0114B01	H0027B01	N3512B03	H0114B08	H0125B01	H0111B09	H3512B03									
15	<p><u>Durée du traitement<sup>6</sup> :</u>  Deux perfusions de Rituximab sont effectuées à une semaine d'intervalle</p>														
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA</p>														
17	<p><u>Critère(s) d'évaluation :</u></p>														
17.1	<p>- <u>d'efficacité :</u>  Apparition d'une protéinurie entraînant un syndrome néphrotique (Albuminémie &lt; 30 g/L) dans un délai de 5 mois après le début du traitement.</p>														
17.2	<p>- <u>de sécurité :</u>  Toxicités présentées pendant et/ou après les perfusions</p>														
17.3	<p>- <u>autre(s) :</u>  Pharmacocinétique et relations concentration-effet du Rituximab  Phénotypes lymphocytaires  Echelle de qualité de vie : PedsQL®</p>														
18	<p><u>Analyses statistiques :</u>  Les analyses statistiques des données cliniques suivront les recommandations CONSORT. Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses est de 5%.</p>														

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p><b>Analyses descriptives :</b>  Les variables quantitatives seront décrites selon les médianes, intervalles interquartiles, minimums et maximums.  Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95%, selon la méthode exacte pour petits effectifs.  Les deux groupes de patients (Rituximab vs placebo) seront décrits à l'origine, leur comparabilité sera évaluée par visualisation des résultats des analyses descriptives, sans test de comparaison à ce stade.</p> <p><b>Analyse principale :</b>  L'analyse principale de comparaison des pourcentages d'absence de rechute à 5 mois dans les deux bras de traitement sera réalisée par le Test du Chi2 ou test exact de Fisher selon les effectifs théoriques calculés. Elle sera réalisée dans la population en intention de traiter.  Un risque relatif brut de rechute à 5 mois sera calculé pour le bras Rituximab par rapport au bras Placebo.  Si l'hypothèse de la comparabilité des deux groupes de traitement à l'issue de la procédure de randomisation est considérée comme peu probable pour une variable sociodémographique ou clinique, une analyse fondée sur le Chi2 de Mantel Haenszel sera réalisée, permettant d'ajuster la mesure d'association.  Si plusieurs variables sociodémographiques ou cliniques présentent des comparabilités contestables, une analyse multivariée sera menée. Celle-ci sera réalisée par régression logistique multivariée. La variable à expliquer sera la survenue d'une rechute au cours des 5 mois suivant le début de l'étude et la variable explicative principale sera le type de traitement. Les variables d'ajustement seront les variables dont la comparabilité est questionnable (sur visualisation des données descriptives) et qui présenteront un degré de significativité <math>p &lt; 0,25</math> en analyse univariée.  Au vu des effectifs faibles, l'analyse multivariée n'est donc envisagée qu'en cas de facteurs de confusion importants n'ayant pas pu être maîtrisés par la randomisation.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p><b>Limitations de l'étude</b></p> <p>Une première limite de cette étude porte sur le fait qu'il y ait beaucoup plus de garçons (19/25, 76%) que de filles (6/25, 24%) et que la comparabilité des deux groupes de randomisation à ce niveau n'est pas vérifiée. En effet, 100% des patients du bras Rituximab sont des garçons (12/12) contre 54% (7/13) dans le bras Placebo. Cette non comparabilité des groupes n'a pu être prise en compte dans les analyses car un effectif est nul (il n'y a pas de fille dans le bras Rituximab).</p> <p>En ce qui concerne la qualité de vie, les données n'ont pas été recueillies de façon à répondre à la question. Le critère de jugement était le delta entre la qualité de vie évaluée à la sortie d'étude (soit dans le bras Rituximab, au moment de la rechute ou à 5 mois et pour le bras Placebo, à 5 mois, au moment de la seconde rechute ou 5 mois après la prise de Rituximab). En effet, seules les informations des patients qui n'ont pas rechuté une première fois dans le groupe Rituximab et qui n'ont pas rechuté une seconde fois dans le groupe Placebo ont été recueillies. De plus, cette information est renseignée par très peu de patients. Les résultats ne peuvent donc être que descriptifs.</p> <p>En ce qui concerne le critère d'inclusion 3 : « Syndrome néphrotique cortico-dépendant pour lequel un traitement par mycophénolate mofetil (utilisé au moins 1 mois à 1200 mg/m<sup>2</sup>/j en deux prises) s'est révélé être inefficace en terme d'épargne en corticoïdes et/ou en anticalcineurines (selon les critères de la société de Néphrologie Pédiatrique) », il s'est avéré qu'il était trop strict. En effet, 3 patients ne remplissent pas ce critère d'inclusion. Cependant, il s'agit d'une déviation mineure.</p> <p>Deux pays devaient inclure les patients de cette étude : la France et la Belgique. Cependant, les centres de la Belgique n'ont inclus aucun patient de cette étude car les centres n'ont pu être ouverts pour raison réglementaire.</p> <p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</p> <p><b>Interprétation</b></p> <p>Cette étude valide donc l'efficacité du Rituximab dans le traitement des enfants présentant un syndrome néphrotique ciclosporino-dépendant en termes de prévention des rechutes lors d'une stratégie d'épargne des autres traitements immunosuppresseurs. Ce sujet a été publié dans le Lancet par une équipe du Japon (Lijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y; <b>Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Lancet. 2014 Oct 4</b>). Cette étude conclue également à l'efficacité du Rituximab dans le traitement des patients ayant cette maladie. Une équipe d'Italie (Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingeri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM, <b>Rituximab in children with Steroid-Dependant Nephrotic Syndrome : A multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial, J Am Soc</b></p>

	Nephrol. 2015 Jan 15) a également publié sur ce sujet et conclue à la non infériorité du Rituximab par rapport aux stéroïdes chez les patients ayant un syndrome néphrotique stéroïdo-dépendant.
19.2	<p>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</p> <p>L'étude n'a pas mis en évidence de risque particulier, sur la période de suivi (5 mois après l'inclusion), lié à l'utilisation du rituximab dans cette population pédiatrique. Un seul effet indésirable grave a été notifié à la suite d'une perfusion de rituximab. Il s'agissait d'un effet indésirable attendu, une réaction anaphylactoïde sévère survenue après la première perfusion. L'effet s'est résolu sans séquelle. 2 effets indésirables ont été considérés comme le promoteur comme inattendus par rapport au document de référence. Il s'agit d'effets indésirables non graves</p>
19.3	<p>- Conclusion :</p> <p>Les résultats de l'étude ont démontré une différence significative en termes de rechute de syndrome néphrotique entre les patients traités par Rituximab et les patients traités par placebo (voir rapport d'analyse statistique), avec des effets secondaires jugés suffisamment modérés dans le groupe traité pour pouvoir mener l'essai à son terme.</p> <p>Les deux conclusions principales sur le plan clinique sont donc :</p> <p>1/ Le traitement par rituximab est un traitement efficace pour le maintien en rémission des patients traités pour un syndrome néphrotique, qui permet la diminution et/ou l'arrêt des autres traitements immunosuppresseurs auxquels le patient est initialement dépendant.</p> <p>2/ Deux injections de 375mg/m<sup>2</sup> de rituximab à une semaine d'intervalle sont suffisantes pour obtenir cet effet.</p> <p>Aucune donnée non prévue n'a été relevée dans le cadre de cette étude. Les extrapolations possibles en termes de sécurité sont limitées compte tenu du faible nombre de patient inclus dans cette étude.</p> <p>Les résultats de cette étude confirment de façon indépendante d'autres études publiées depuis notamment celle de Iijima et son équipe (1).</p>
20	Date du rapport : 05/04/2019
21	Numéro EudraCT : 2009-018266-35
22	<p>Date de transmission du rapport : 12/04/2019</p> <p>Signature : <i>BOSSELUT Florence</i></p> <p>Nom / qualité : <i>BOSSELUT Florence</i></p> <p>La Responsable, Pilotage des Projets d'Investigation portés par le CHU Florence BOSSELUT</p>