

## RESUME CCTIRS:

VERSION N°1.0 of 09/novembre/2015

### Etablissement d'une base de données internationale pour étudier l'histoire naturelle du syndrome d'Alport

#### RaDiCo-EURBIO-Alport

N° Gestionnaire	N° CPP	N° MESR	N° CNIL
C15-82	2016-janvier-14130 ND	DC-2015-2564	916204

#### 1. Etat de la question et objectif de la recherche

Le syndrome d'Alport est une pathologie rare, héréditaire, caractérisée par l'association d'une néphropathie glomérulaire progressant vers l'insuffisance rénale, d'une surdité, et d'une atteinte oculaire. Cette maladie est associée à des mutations dans les gènes codant l'une des trois chaînes de collagènes IV exprimées dans la membrane basale glomérulaire. Des progrès importants ont été faits dans la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de la maladie, mais assez peu dans celle de la progression de l'insuffisance rénale et dans le domaine des thérapeutiques. Nous avons montré, dans une étude rétrospective Européenne, que les bloqueurs du système rénine angiotensine pourraient ralentir la progression de la maladie, mais aucune étude contrôlée n'a été réalisée. Enfin récemment des thérapeutiques innovantes (anti micro-ARN, cellules souches) ont montré leur efficacité dans des modèles animaux de la maladie, et des industriels prévoient de réaliser rapidement des essais de phase 1 pour tester certaines molécules. La réalisation d'essai thérapeutiques chez l'homme nécessitera de connaître parfaitement l'histoire naturelle de la maladie (hématurie isolée, microalbuminurie, macroalbuminurie, insuffisance rénale et sa progression) et de rassembler un nombre de patients suffisant, notamment aux stades précoces. Ces essais et les indications des traitements seraient grandement facilités par la découverte de bio-marqueurs permettant de prédire, plus précocement que la date d'apparition de la protéinurie, la progression vers l'insuffisance rénale.

L'étude vise à :

- (1) Etablir une base européenne de données sur le syndrome d'Alport pour apprécier l'histoire naturelle de la maladie.

- (2) Enquêter sur l'impact de la maladie sur la vie scolaire et professionnelle des patients et de leur famille, et sur l'adhésion et la tolérance aux traitements bloqueurs du système rénine-angiotensine prescrits aux patients protéinuriques.
- (3) Enquêter sur l'accès au diagnostic moléculaire et au conseil génétique, ainsi qu'identifier des bio-marqueurs permettant de prédire la progression de la maladie rénale.

Ce projet sera conduit au niveau français avec le soutien et la participation de la très active filière maladie rénale rare, en collaboration avec les différents pays qui souhaitent participer.

## **2. Population concernée**

Les patients concernés sont des enfants (à partir de 3 ans environ) et adultes atteints du syndrome d'Alport.

Le nombre maximum de patients incluables (prévalents et incidents confondus) est estimé à 3000. Ils seront suivis pendant 3 ans par des centres en France, Belgique, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Allemagne et USA.

Les patients prévalent suivis en France ont pu être déjà inclus dans la base CEMARA de la BNDMR (autorisation CNIL n° 1187326). Les patients prévalent suivis en Allemagne ont pu être déjà inclus dans la base d'un registre européen sur le syndrome d'Alport (European Alport Registry). Les patients prévalent suivis en Italie ont pu être déjà inclus dans la base du registre national italien du syndrome d'Alport. Les patients prévalent suivis au Royaume-Uni ont pu être déjà inclus dans la base du registre RADAR.

Les patients non-inclus dans ces bases préexistantes seront inclus directement dans la base RaDiCo-EURBIO-Alport.

Les patients suivis aux Etats-Unis sont enregistrés dans la base ASTOR.

## **3. Méthode d'observation ou d'investigation retenue**

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale multicentrique internationale rétrospective et prospective, permettant la collecte de données cliniques homogènes pour les patients atteints du syndrome d'Alport, qui sera associé à une collection biologique (échantillon d'urine).

Un échantillon d'urine sera récupéré à l'inclusion et aux visites de suivi à un an, deux ans et trois ans pour les patients qui ne sont pas dialysés ou transplantés. Ces échantillons seront stockés sur la Plateforme de Ressources Biologiques de l'hôpital Necker, 75015 Paris.

## **4. Origine et nature des données nominatives recueillies. Justification du recours à celles-ci**

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans cette étude. Les informations relatives aux patients sont saisies sous une forme indirectement nominative comparable à celle utilisée dans le cadre des essais thérapeutiques et conformes aux exigences de la loi « Informatique et Libertés ».

Seules les personnes autorisées connaîtront la correspondance entre le numéro attribué au patient et l'identité du patient.

Les données rétrospectives des patients prévalents déjà rentrées (en France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni, ou USA) dans les bases préexistantes (registres nationaux maladies rares) seront importées après avoir été rendues confidentielles dans la base de données RaDiCo-EURBIO-Alport et après obtention des autorisations réglementaires. Les données prospectives seront quant à elles directement saisies dans la base RaDiCo- EURBIO-Alport sous forme confidentielle ou importées à des temps définis depuis les bases existantes. Aucune donnée prospective pour les patients des sites français ne sera rentrée dans la base CEMARA après le début de l'étude RaDiCo- EURBIO-Alport, cette dernière se substituant au recueil préalablement effectué dans CEMARA.

Les démarches réglementaires pour les registres nationaux maladies rares avec des patients atteints du syndrome d'Alport se sont faites dans chaque pays sous la responsabilité des centres participants. Une fois que toutes les démarches réglementaires spécifiques à chaque pays pour l'étude RaDiCo- EURBIO-Alport auront été faites, les données seront importées des registres nationaux maladies rares (dont CEMARA pour la France) ou nouvellement collectées selon les modalités décrites dans le paragraphe suivant.

## 5. Mode de circulation des données

Un même e-CRF (électronique – Case Report Form, REDCap), accessible par connexion internet, sera utilisé pour cette étude par tous les centres dans tous les pays participants. Il permet la collecte de données cliniques et de qualité de vie ainsi que leur validation et leur exploitation en temps réel (module complet de monitoring et de data management). L'e-CRF est en conformité avec les normes et recommandations suivantes: FDA 21 CFR Part 11, Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques Epidémiologiques et l'ICH Q6. Les données saisies par le médecin ou le patient dans la base de données adossée à l'e-CRF sont sécurisées (l'accès aux serveurs est sécurisé par un identifiant et un mot de passe, et les informations sont cryptées et uniques à chaque instant ; divers niveaux d'accès sont proposés selon le rôle dans l'étude). L'e-CRF est conforme aux exigences de la loi « Informatique et Libertés ». Les données sont conservées sur un serveur informatique sécurisé et agréé HADS (Hébergement Agréé Données de Santé). A la fin de l'étude, la base de données sera extraite et importée dans un logiciel d'analyses statistiques (R ou équivalent). Toutes publications ou communications des résultats ne feront état que de données statistiques agrégées strictement anonymes.

Les données des bases préexistantes seront importées dans la base RaDiCo-EURBIO-Alport sous la forme codée utilisée dans la base RaDiCo- EURBIO-Alport. La base de données sur le syndrome d'Alport de RaDiCo- EURBIO-Alport remplacera la base de données sur le syndrome d'Alport de CEMARA pour les patients suivis dans des centres en France. Plus aucune donnée Syndrome d'Alport de patient suivi en France ne sera rentrée dans la base CEMARA quand l'étude RaDiCo- EURBIO-Alport aura été mise en place.

Les patients rempliront les auto-questionnaires de chez eux ou lors de leurs consultations de suivi habituel en se connectant à une interface sécurisée et confidentielle pour accéder aux formulaires. Les données seront directement intégrées dans la base de données RaDiCo- EURBIO-Alport.

Toutes les données recueillies dans la base seront rendues confidentielles et seulement identifiées par un code se composant de l'acronyme de la cohorte suivi d'un numéro spécifique au centre l'ayant inclus et d'un numéro correspondant à son ordre d'inclusion. Seuls les médecins en charge du suivi des patients conserveront sur site une table de correspondance avec l'identité des patients qu'ils ont inclus.

Les données seront également associées à l'Identifiant Maladies Rares développé par la BNDMR qui se compose de 20 caractères générés par un algorithme à partir des nom, prénom, date de naissance et sexe, afin de s'inscrire dans le cahier des charges du soin national de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS).

## 6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

La durée prévue de l'étude, analyse des données incluse, est d'environ 6 ans (2 ans d'inclusion et 3 ans de suivi, auxquels s'ajoutent les étapes pour le data-management et les analyses statistiques).

Chaque partenaire étranger préparera des formulaires d'information et de consentement, conformes à leur réglementation locale, à partir de la version anglaise préparée par Inserm-RaDiCo-U933. Les démarches réglementaires se feront sous la responsabilité de l'Inserm en France et sous la responsabilité des centres participants en Belgique, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Allemagne et USA. Les centres participants informeront chaque patient et obtiendront leur consentement avant de les inclure dans l'étude et de commencer la collecte de leurs données. Ils informeront également les patients ayant été inclus dans les bases préexistantes (CEMARA en France) que leurs données préalablement stockées dans ces bases, si ils y consentent, migreront vers la base RaDiCo-EURBIO-Alport.

La date d'importation des données rétrospectives présentes dans les bases des registres nationaux maladies rares et la date de début des inclusions de patients dans l'étude RaDiCo- EURBIO-Alport pourront être différentes d'un pays à un autre en fonction des délais et démarches réglementaires spécifiques à chaque pays participant.

Les données médicales prospectives seront recueillies au moins une fois par an et plus si possible en fonction du suivi habituel du patient par le centre l'ayant inclus dans l'e-CRF de l'étude.

Le patient remplira une fois par an un auto-questionnaire lors de ses consultations de suivi habituel ou en se connectant à une interface sécurisée.

## 7. Méthode d'analyse des données

La population incluse sera stratifiée en fonction du genre (homme/femme) et du mode de transmission avant la réalisation des analyses.

Toutes les analyses seront effectuées avec le logiciel de statistique R ou un équivalent.

Pour l'objectif primaire :

Les caractéristiques démographiques et cliniques (descriptif de la maladie, antécédents...) de la cohorte de patients seront décrites par les paramètres habituels, moyennes, écart-types, minimum, maximum, et médiane (quartiles si nécessaire) pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Puis des méthodes d'analyses multivariées descriptives seront utilisées pour identifier des profils spécifiques de patient. Des tests de comparaison appropriés seront alors effectués.

Des courbes de survies seront établies pour les événements pertinents selon la méthode de Kaplan Meier.

Pour les objectifs secondaires :

Les analyses seront comparables à celles décrites pour l'objectif primaire

Pour les objectifs exploratoires :

Une analyse multivariée explicative sera effectuée pour identifier les biomarqueurs potentiels associés à différents stades de la maladie. La corrélation sera calculée pour chaque biomarqueur potentiel. L'association longitudinale sera testée avec une analyse de survie. Des courbes de survies seront établies pour les événements pertinents selon la méthode de Kaplan Meier.

Un modèle de régression logistique évaluera le poids des différents biomarqueurs pour chaque variable.

L'évaluation de l'accès au diagnostic moléculaire et au conseil génétique sera analysée selon les mêmes modalités que l'objectif primaire.

## **8. Justification du nombre de sujets ou analyse de la puissance**

Compte-tenu du contexte (maladie rare), et du peu de données disponibles permettant d'établir des hypothèses statistiques, le calcul de puissance et le nombre de patients « nécessaire » pour cette étude ne peut être calculé. L'ensemble des patients disponibles et acceptant de participer à l'étude sera inclus.

Le nombre de patients prévalents est estimé à 1500/2500 tous partenaires confondus.

Le nombre estimé de patients incidents sur 2 ans est de 400.

Compte-tenu du taux d'attrition attendu, un objectif de 1000 patients minimum (tous sous-groupes confondus) inclus dans la cohorte semble atteignable et permettrait de répondre aux besoins de l'étude.