

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

Etude NEPHRUTIX

Efficacité du Rituximab au cours du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant avec dépendance aux anticalcineurines

Essai clinique randomisé d'efficacité

Rapport d'Analyse Statistique

Biostatisticien : Anaïs LABRUNIE

Validé par : Pr Pierre-Marie PREUX

Unité de Vigilance des Essais Cliniques : Sabrina CREPIN

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

1. Résumé / Synopsis

- **Contexte :**

Le syndrome néphrotique idiopathique est une maladie rare survenant principalement chez l'enfant et dont le traitement est basé sur l'utilisation des immunosuppresseurs, dont la ciclosporine. Les patients atteints d'un syndrome néphrotique idiopathique ciclosporino-dépendant pour lesquels les autres traitements immunosuppresseurs se sont révélés inefficaces ou toxiques posent le problème de leur devenir rénal à long terme. D'un côté, la toxicité de la ciclosporine constitue un risque pour le parenchyme rénal (fibrose) chez ces patients nécessitant ce traitement pendant plusieurs années. D'un autre côté de trop faibles doses de ciclosporine aboutissent à la réapparition de la protéinurie elle-même source de dégradation de la fonction rénale par hyalinose segmentaire et focale. Des données préliminaires semblent montrer une efficacité du Rituximab qui permettrait d'arrêter le traitement par ciclosporine dans cette situation.

- **Objectif :**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du Rituximab VS Placebo dans le traitement des enfants atteints d'un syndrome néphrotique ciclosporino dépendant sévère.

- **Méthode :**

SCHEMA DE LA RECHERCHE :

Essai clinique multicentrique de phase III, en double insu (patient et médecin) incluant des enfants atteints d'un syndrome néphrotique ciclosporino-dépendant sévère en rémission de protéinurie et recevant aléatoirement deux perfusions, à deux semaines d'intervalle, de Rituximab 375 mg/m² ou de Placebo avec diminution des autres traitements immunosuppresseurs selon un schéma préétabli. En cas de rechute du syndrome néphrotique, l'aveugle a été levée et du Rituximab a été administré aux patients ayant reçu du Placebo. Ces patients ont été suivis 5 autres mois.

CRITERES DE JUGEMENT:

Le critère de jugement principal est le pourcentage de patients ayant rechuté après 5 mois de suivi défini par l'apparition d'une protéinurie entraînant un syndrome néphrotique (Albuminémie < 30 g/L). Les critères de jugement secondaires sont les toxicités présentées pendant et/ou après les perfusions sur une durée de 5 mois de suivi, la pharmacocinétique et les relations concentration-effet du Rituximab au court des 5 mois de suivi, les phénotypes lymphocytaires et l'évolution de la qualité de vie au bout de 5 mois de suivi.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

- **Résultats :**

27 patients étaient éligibles dont 1 non randomisé et 1 n'ayant reçu aucun traitement car a rechuté avant la première perfusion. 25 patients ont été analysés (âge médian : 11,8 ans (8,6 – 15,3), garçon : 76%) en intention de traiter avec un remplacement de données manquantes par la technique « Missing = Failure ». Dans le bras Placebo, 100% (13/13) des enfants ont rechuté contre 17% (2/13) patients dans le bras Rituximab (Fisher : $p < 0,0001$) avec un risque relatif de 0,1667 IC95% = [0,047 ; 0,591]. Il n'y a pas de risque particulier, à court terme, lié à l'utilisation de Rituximab dans cette population pédiatrique. Un seul EIG a été notifié à la suite d'une perfusion de Rituximab. Il s'agissait d'un EI attendu : réaction anaphylactoïde sévère qui a été résolu sans séquelle. L'évolution de la qualité de vie chez les patients n'ayant pas rechuté sous Rituximab entre l'inclusion et, M5 pour le groupe Rituximab et après Rituximab pour le groupe Placebo, évaluée par le questionnaire PedsQL avait une médiane de 0 points IQ = (-4,5 ; 4,0). Chez les 13 patients initialement sous Placebo et qui ont reçu du Rituximab après une première rechute, 15,4% (2/13) des patients ont rechuté.

- **Conclusion :**

Cette étude valide donc l'efficacité du Rituximab dans le traitement du syndrome néphrotique cortico-dépendant.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

2. Table des matières

| | |
|---|----|
| Etude NEPHRUTIX----- | 1 |
| Efficacité du Rituximab au cours du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant avec dépendance aux anticalcineurines ----- | 1 |
| Essai clinique randomisé d'efficacité ----- | 1 |
| 1. Résumé / Synopsis ----- | 2 |
| 2. Table des matières ----- | 4 |
| 3. Liste des abréviations et définition des termes ----- | 7 |
| 4. Personnels impliqués dans la gestion des données et l'analyse ----- | 7 |
| 5. Introduction ----- | 9 |
| 5.1. Contexte et objectif ----- | 9 |
| 5.2. Objectifs de l'étude ----- | 11 |
| 6. Méthodes ----- | 13 |
| 6.1. Plan de l'essai ----- | 13 |
| 6.1.1. Schéma d'étude ----- | 13 |
| 6.1.2. Modification du déroulement de l'étude ou des analyses ----- | 14 |
| 6.2. Participants ----- | 14 |
| 6.2.1. Critères d'inclusion et de non inclusion ----- | 14 |
| 6.2.2. Structures et lieux de recueil des données ----- | 16 |
| 6.3. Interventions ----- | 16 |
| 6.4. Critères de jugement ----- | 17 |
| 6.4.1. Critères de jugement a priori ----- | 17 |
| 6.4.2. Modification de critères de jugement ----- | 18 |
| 6.5. Détermination de la taille de l'échantillon et méthodes statistiques prévues dans le protocole | 18 |
| 7. Randomisation ----- | 20 |
| 7.1. Production de la séquence ----- | 20 |
| 7.1.1. Méthode utilisée ----- | 20 |
| 7.1.2. Type de randomisation ----- | 20 |
| 7.2. Mécanismes d'assignation secrète. ----- | 20 |
| 7.3. Mise en œuvre ----- | 20 |
| 7.4. Insu ----- | 21 |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 7.4.1. | Personnes en insu ----- | 21 |
| 7.4.2. | Levée d'aveugle ----- | 21 |
| 7.5. | Méthodes statistiques ----- | 22 |
| 8. | Résultats ----- | 26 |
| 8.1. | Flux des patients ----- | 26 |
| 8.2. | Recrutement ----- | 28 |
| 8.2.1. | Période de recrutement et suivi ----- | 28 |
| 8.2.2. | Arrêt de l'étude ----- | 28 |
| 8.3. | Données initiales ----- | 28 |
| 8.3.1. | Visite d'inclusion ----- | 28 |
| 8.3.2. | Première perfusion ----- | 35 |
| 8.3.3. | Deuxième perfusion ----- | 44 |
| 8.3.4. | Suivi des patients ----- | 53 |
| 8.4. | Effectifs analysés ----- | 53 |
| 8.5. | Critères de jugement et estimations ----- | 54 |
| 8.5.1. | Analyse principale ----- | 54 |
| 8.5.1.1. | Analyse « Missing = Failure » ----- | 55 |
| 8.5.1.2. | Analyse de robustesse par le « Biais maximum » ----- | 58 |
| 8.5.1.3. | Conclusion ----- | 59 |
| 8.5.1.4. | Analyse complémentaire ----- | 59 |
| 8.5.1.5. | Analyse per-protocole ----- | 62 |
| 8.5.2. | Analyses secondaires ----- | 63 |
| 8.5.2.1. | Analyse de la toxicité ----- | 63 |
| 8.5.2.1.1. | Population concernée ----- | 63 |
| 8.5.2.1.2. | Événements indésirables (EI) survenus entre la date de signature du consentement et la date de la première perfusion du médicament expérimental ----- | 64 |
| 8.5.2.1.3. | Événements indésirables survenus après une première perfusion de traitement expérimental ----- | 64 |
| 8.5.2.1.4. | Répartition du nombre d'événement indésirable par patient et par médicament expérimental ----- | 64 |
| 8.5.2.1.5. | Line listing des EI en fonction du traitement expérimental reçu ----- | 66 |
| 8.5.2.1.6. | Liste des EI survenus le jour d'une perfusion ----- | 80 |
| 8.5.2.1.7. | Survenue des événements indésirables en fonction du sexe ----- | 81 |

| | | |
|---------------------|---|---|
| | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 8.5.2.1.8. | Répartition des Événements indésirables graves (EIG) par patient et par traitement | 81 |
| 8.5.2.1.9. | Evolution des événements indésirables----- | 84 |
| 8.5.2.1.10. | Sévérité des événements indésirables par traitement ----- | 85 |
| 8.5.2.1.11. | Imputabilité des traitements expérimentaux----- | 87 |
| 8.5.2.1.12. | Événements indésirables du SOC « Infections et infestations »----- | 90 |
| 8.5.2.1.13. | Caractère attendu ou inattendu des effets indésirables liés au rituximab ----- | 91 |
| 8.5.2.1.14. | Arrêt d'administration de traitement pour événement indésirable ----- | 93 |
| 8.5.2.1.15. | Sortie d'étude----- | 94 |
| 8.5.2.1.16. | Traitement symptomatique des événements indésirables----- | 94 |
| 8.5.2.1.17. | Conclusions au sujet de la tolérance----- | 97 |
| 8.5.2.2. | <i>Analyse des paramètres pharmacocinétiques associés aux doses utilisées-----</i> | <i>98</i> |
| 8.5.2.3. | <i>Analyse des sous populations lymphocytaires d'intérêt -----</i> | <i>98</i> |
| 8.5.2.4. | <i>Analyse des relations concentration de Rituximab – biomarqueurs – efficacité clinique</i> | <i>98</i> |
| 8.5.2.5. | <i>Comparaison des scores de qualité de vie-----</i> | <i>98</i> |
| 8.5.2.6. | <i>Efficacité du Rituximab chez les patients sous Rituximab après une première rechute sous Placebo -----</i> | <i>100</i> |
| 9. | Discussion----- | 102 |
| 9.1. | <i>Limitations de l'étude-----</i> | <i>102</i> |
| 9.2. | <i>Interprétation-----</i> | <i>102</i> |
| 10. | Informations supplémentaires----- | 103 |
| 10.1. | <i>Enregistrement -----</i> | <i>103</i> |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

3. Liste des abréviations et définition des termes

| | |
|----------------------|--|
| AECONTRT | : Traitement symptomatique |
| AEOU | : Evolution |
| AEREL | : Causalité |
| AESER | : Gravité |
| AESEV | : Sévérité |
| AETERM | : Verbatim |
| AETERMLLTNAME | : Codage MedDRA, niveau Lower level Term (LLT) |
| AETERMPTNAME | : Codage MedDRA, niveau Preferred Term (PT) |
| AETERMSOCNAME | : Codage MedDRA, niveau Système Organe Class (SOC) |
| ATTENDU | : Caractère attendu ou inattendu d'un effet indésirable en fonction du document de référence |
| AETTMODIF | : Attitude vis-à-vis du traitement expérimental |
| CEBIMER | : Centre d'épidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche |
| CPP | : Comité de Protection de la Personne |
| IQ | : Intervalle interquartile |
| SNI | : Syndrome Néphrotique Idiopathique |
| SNCD | : Syndrome Néphrotique Cortico Dépendant |
| SNCS | : Syndrome Néphrotique Cortico Sensible |
| SNCiD | : Syndrome Néphrotique Ciclosporino Dépendant |
| SNCiS | : Syndrome Néphrotique Ciclosporino Sensible |
| SNP | : Société de Néphrologie Pédiatrique |
| Ttt | : Traitement pris avant la survenue de l'EI |
| UVEC | : Unité de Vigilance des Essais Cliniques |

4. Personnels impliqués dans la gestion des données et l'analyse

Gestion des données :

| | |
|---------------------------|---|
| Saisie des données | : ARC DRI, Carine PEREZ et Carole BEGUET |
| Monitoring | : Loïc MARAIS, ARC chargé de la coordination de Monitoring, DAFRI |
| Datamanagement | : Sandrine LUCE, Datamanager, CEBIMER |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

- **Analyse des données :**

Méthodologie : Dr Benoît MARIN, MCU-PH, CEBIMER

Biostatistiques : Anaïs LABRUNIE, Biostatisticienne, CEBIMER

Analyse des données de vigilance : Sabrina CREPIN, Pharmacienne, Unité de Vigilance des Essais Cliniques

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

5. Introduction

5.1. Contexte et objectif

- **Etat actuel des connaissances :**

⇒ ***Sur la pathologie :***

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est une maladie rénale rare de l'enfant dont l'incidence est évaluée à 2,5 pour 100000 enfants. Elle est définie par une protéinurie > 50 mg/kg/24h et une albuminémie < 30 g/L en dehors de toute autre maladie rénale ou systémique expliquant un des symptômes. 76,6% des cas de syndrome néphrotique chez l'enfant correspondent à un SNI. La plupart des patients répondent à un traitement par corticoïdes (Syndrome Néphrotique Cortico Sensible, SNCS) mais des rechutes surviennent chez environ 60% des patients à la baisse ou à l'arrêt de ce traitement, faisant alors poser le diagnostic de Syndrome Néphrotique Cortico Dépendant (SNCD). Ces formes sont souvent chroniques et peuvent évoluer sur plusieurs dizaines d'années avant de s'éteindre progressivement. La prise en charge thérapeutique a deux objectifs :

- 1) Maintenir le patient en rémission dans la mesure où les poussées de syndrome néphrotique peuvent s'accompagner d'une morbidité liée à des complications infectieuses hémodynamiques, thrombotiques.
- 2) Eviter une situation de protéinurie chronique qui aboutirait à une dégradation de la fonction rénale et une évolution vers l'insuffisance rénale chronique, voire terminale.

Le principal problème concernant les patients présentant un SNCD est de trouver une stratégie thérapeutique permettant un bon contrôle de la maladie (absence de protéinurie) avec des effets secondaires liés aux traitements les plus faibles possibles.

⇒ ***Sur la physiopathologie :***

Le SNI est classiquement attribué à une altération du fonctionnement du système lymphocytaire T : 1) les glucocorticoïdes provoquent l'apoptose des lymphocytes T et plus particulièrement des thymocytes double-positif mais également des cellules B immatures ; 2) le cyclophosphamide a la capacité d'induire une rémission prolongée de la maladie et provoque une déplétion B prédominante sur la déplétion T ; 3) le virus de la rougeole induit un déficit immunitaire T majeur et a également une action inhibitrice directe sur la production d'immunoglobulines ; 4) le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant est la néphropathie la plus fréquemment associée à un lymphome de Hodgkin et la cellule de Reed-Sternberg est dérivée d'une lignée B ; 5) les anticalcineurines bloquent la

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

signalisation de l'engagement du TCR par un antigène et régule la prolifération BCR-induite des cellules B (12, 13). Par ailleurs, 1) la déplétion en immunoglobulines induit une rémission de la protéinurie chez les malades greffés en rechute de la maladie ; 2) le niveau plasmatique des immunoglobulines G et de leurs sous-classes est abaissé en période de rémission c'est-à-dire indépendamment de la perte urinaire, témoignant d'une perturbation de la synthèse des immunoglobulines au cours de cette maladie ; 3) des dépôts mésangiaux d'IgM, d'IgG ou d'IgA sont présents en immunofluorescence dans la moitié des cas de syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimales ; 4) les marqueurs de l'activation B et T sont conjointement induits pendant la poussée de protéinurie ; 5) l'anticorps monoclonal antiCD20 semble permettre de réduire la dépendance aux traitements glucocorticoïdes et aux anticalcineurines dans les formes les plus graves de la maladie.

⇒ **Sur le traitement de référence des SNCD de haut seuil :**

Dans le cas des SNCD de haut seuil (rechute pour des doses de corticoïdes souvent > 30 mg/m² tous les deux jours), les signes de toxicité des corticoïdes apparaissent rapidement, et des traitements immunosuppresseurs sont alors mis en place. Les traitements actuellement utilisés dans cette indication sont : l'endoxan, le mycophenolate mofetil et la ciclosporine et/ou tacrolimus.

Malgré cet arsenal thérapeutique, certains cas sévères restent difficiles à traiter. En cas de SNCD pour lequel le cyclophosphamide et le mycophenolate mofetil se sont révélés inefficaces en terme d'épargne corticoïdes, le seul traitement disponible reste la ciclosporine (ou le tacrolimus). Le clinicien est alors à terme dans une impasse thérapeutique compte tenu de la toxicité, notamment rénale, de ce traitement : les patients ayant un SNCD ciclosporino-sensible (SNCiS) sont ciclosporino-dépendants (SNCiD) dans la mesure où dans plus de 90% des cas la diminution ou l'arrêt de la ciclosporine aboutit à une rechute. De ce fait, au bout de plusieurs années d'administration de ciclosporine, l'alternative thérapeutique est alors soit de poursuivre le traitement par ciclosporine au risque d'aboutir à une insuffisance rénale par toxicité rénale, soit d'arrêter la ciclosporine et les autres traitements immunosuppresseurs du fait de leur toxicité et laisser le patient évoluer vers l'insuffisance rénale chronique en espérant une rémission spontanée. C'est dans ces situations particulièrement critiques que les cliniciens sont amenés à proposer de « nouveaux » immunosuppresseurs à leurs patients en « sauvetage » potentiel d'une situation difficile, dans l'hypothèse où ces molécules permettraient d'arrêter la ciclosporine et les autres immunosuppresseurs chez ces patients présentant un SNCiD sévère. Ainsi des données récentes semblent indiquer que le Rituximab permette de maintenir ces patients en rémission tout en donnant au clinicien la possibilité d'arrêter les autres traitements immunosuppresseurs, devenus toxiques.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

- **Hypothèses de la recherche :**

⇒ ***Partie thérapeutique de l'étude :***

Au vu des données publiées, le Rituximab pourrait être un traitement efficace en termes d'épargne des autres traitements immunosuppresseurs dans le syndrome néphrotique idiopathique.

⇒ ***Partie physiopathologique de l'étude :***

Etude (entre autre par cytométrie de flux) des cellules potentiellement impliquées dans la physiopathologie du syndrome néphrotique et sur lesquelles le Rituximab pourrait avoir un impact. Selon la littérature et les résultats issus des recherches du Centre de Référence Néphrose, l'effet bénéfique du Rituximab serait potentiellement lié (i) soit à une altération profonde la zone d'interaction T/B, (ii) soit à une destruction de la population B indépendante du CD 19. Les travaux menés par le Centre de Référence montrent également placent c-mip au centre de la physiopathologie du SNI.

5.2. Objectifs de l'étude

● **Objectif principal :**

Évaluer l'efficacité – en terme de prévention des rechutes lors d'une stratégie d'épargne des autres traitements immunosuppresseurs – du Rituximab dans le traitement des patients présentant un syndrome néphrotique ciclosporino-dépendant, dans la population en intention de traiter « modifiée ».

● **Objectifs secondaires :**

- 1) Évaluer la tolérance des perfusions de Rituximab dans cette situation.
- 2) Déterminer les paramètres pharmacocinétiques associés aux doses utilisées dans ce protocole chez les enfants.
- 3) Déterminer des sous-populations lymphocytaires d'intérêt, dont la présence pourrait être associée à l'activité de la maladie afin de (i) mieux comprendre le mécanisme d'action du Rituximab dans cette indication, (ii) mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie.
- 4) Étudier la relation concentrations de Rituximab – biomarqueurs- efficacité clinique
 - Relation pharmacocinétique / évolution clinique
 - Relation pharmacocinétique / évolution des sous-populations lymphocytaires
 - Relation évolution des sous-populations / évolution clinique.
- 5) Comparer les scores de qualité de vie des enfants inclus dans l'étude entre l'inclusion et la sortie de l'étude. Pour les enfants de plus de 5 ans.
- 6) Décrire l'efficacité – en termes de prévention des rechutes lors d'une stratégie d'épargne des

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

autres immunosuppresseurs – du Rituximab en relais des traitements immunosuppresseurs dans le traitement en sauvetage des patients du groupe placebo.

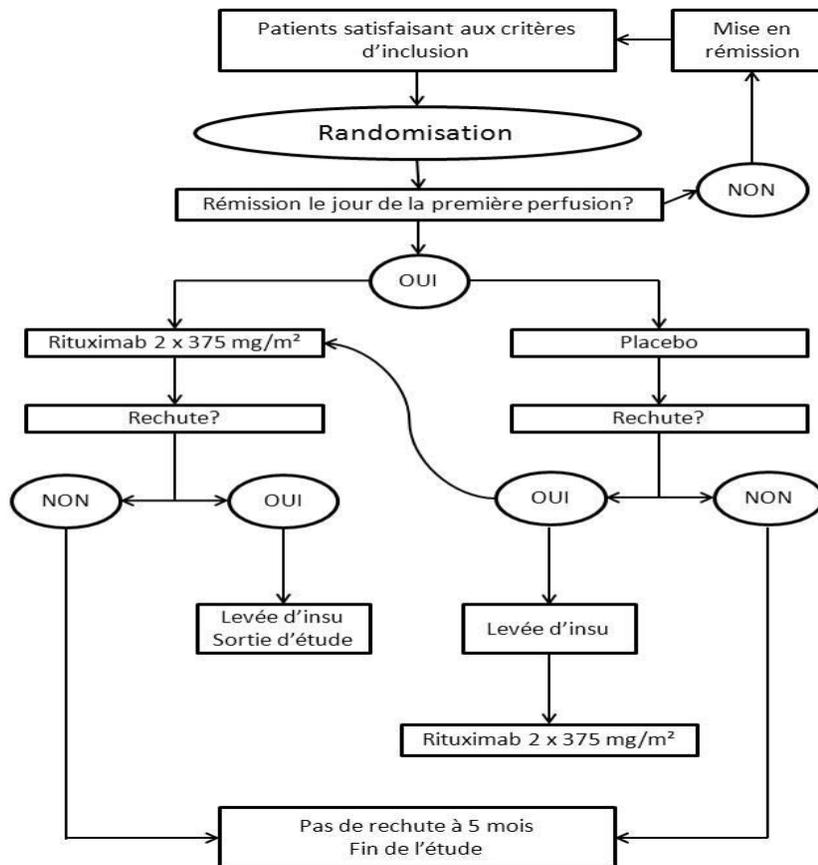
Les objectifs secondaires ci-dessus seront évalués dans la population en intention de traiter « modifiée » et dans la population constituée des patients du groupe placebo ayant rechutés et traités par Rituximab.

6. Méthodes

6.1. Plan de l'essai

6.1.1. Schéma d'étude

Cette étude est un essai clinique multicentrique, comparatif, de supériorité, randomisé de façon équilibrée (ratio 1 :1) en deux groupes : Rituximab VS Placebo, en double insu.



| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

6.1.2. Modification du déroulement de l'étude ou des analyses

| | |
|---|--|
| Amendement 1 (Octobre 2010) | <ul style="list-style-type: none"> - Prise en compte des modifications belges. - Ajout de l'échelle de qualité de vie PedsQL. |
| Amendement 2 (Décembre 2010) | <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du délai d'utilisation des anticalcineurines de 3 ans à 1 an. |
| Amendement 3 (Septembre 2010) | <ul style="list-style-type: none"> - Précision sur les modalités de traitement en cas de rechute. - Ajout d'un centre investigateur. - Mise à jour des modalités de prémédication. |
| Amendement 4 (Décembre 2012) | <ul style="list-style-type: none"> - Prolongation de la période d'inclusion d'un an. - Ajout d'investigateur. - Apport de précision concernant les modalités de décroissance des traitements immunosuppresseurs. - Mise à jour des effets secondaires du Rituximab dans la notice d'information suite au courrier de modifications du laboratoire ROCHE. |
| Amendement 5 (Juin 2013) | <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du nombre de sujets nécessaire à 30 au lieu de 26. - Ajout d'investigateurs. |

6.2. Participants

6.2.1. Critères d'inclusion et de non inclusion

- **Critères d'inclusion**

- Age compris entre 2 et 18 ans.
- **Critère 1** : Syndrome néphrotique idiopathique ayant débuté avant l'âge de 18 ans (albuminémie < 30 g/L et protéinurie > 300 mg/mmol de créatinurie ou > à 50 mg/kg/24h).
- **Critère 2** : Syndrome néphrotique idiopathique corticosensible selon les critères de la Société de Néphrologie Pédiatrique (protéinurie = 0 ou < à 30 mg/mmol de créatinine urinaire après – au plus 4 semaines à 60 mg/m² de prednisone suivi si nécessaire de 3 perfusions de 1 g/1.73 m² de methylprednisolone).
- **Critère 3** : Syndrome néphrotique cortico-dépendant pour lequel un traitement par mycophenolate mofetil (utilisé au moins 1 mois à 1200 mg/m²/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).

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

- **Critère 4** : Syndrome néphrotique idiopathique dépendant des anticalcineurines ou présentant une toxicité aux anticalcineurines :
 - ⇒ 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), dont une rechute date de moins de six mois.
 - OU**
 - ⇒ 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).
- **Critère 5** : Patient ayant présenté une rechute de la maladie datant de moins de 6 mois.
- **Critère 6** : Contraception efficace jusqu'à un an après la dernière injection de Rituximab pour les patientes en âge de procréer.
- **Critère 7** : Représentants légaux du patient ayant signé le formulaire de consentement après avoir été informés du protocole.
- **Critère 8** : Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- **Critère 9** : Patient en rémission le jour de la première perfusion.
- **Critères de non inclusion**
 - **Critère 10** : Syndrome néphrotique idiopathique ayant débuté après 18 ans.
 - **Critère 11** : Age < 2 ans ou ≥ 18 ans.
 - **Critère 12** : Syndrome néphrotique idiopathique non corticosensible.
 - **Critère 13** : Insuffisance rénale terminale.
 - **Critère 14** : Saturation transcutanée en oxygène < 97%.
 - **Critère 15** : Présence d'une lésion broncho-pulmonaire ou pleurale (clinique ou radiologique).
 - **Critère 16** : Patient porteur sain du virus de l'hépatite B ou ayant un antécédent d'hépatite B.
 - **Critère 17** : Patiente enceinte au moment de l'inclusion
 - **Critère 18** : Présence d'une contre-indication à l'utilisation de Rituximab.
 - Patient ou représentant légal ayant refusé de participer à l'étude.
 - Patient non affilié à un régime de sécurité sociale.

6.2.2. Structures et lieux de recueil des données

Il s'agit d'une étude multicentrique impliquant 12 centres répartis sur toute la France. Le tableau suivant contient les centres ayant inclus des patients dans l'étude Nephrutix :

| Code centre | SITENAM | Formule CONCAT |
|-------------|----------------------|--------------------------------|
| 3 | BORDEAUX | Docteur LLANAS |
| 5 | CAEN | Docteur ECKART |
| 6 | CLERMONT-FERRAND | Docteur BESSEY |
| 6 | CLERMONT-FERRAND | Docteur BESSEY LUCIE / PALCOUX |
| 8 | CHU DE LILLE | Docteur DEHENNAULT |
| 8 | CHU DE LILLE | Docteur NOVO |
| 9 | CHU DE LIMOGES | Professeur GUIGONIS |
| 10 | MARSEILLE | Docteur CAILLIEZ |
| 11 | CHU de MONTPELLIER | Docteur DALLA-VALE |
| 11 | MONTPELLIER | Professeur MORIN |
| 13 | NANTES | Docteur ROUSSEY |
| 15 | HOPITAL NECKER PARIS | Docteur NIAUDET |
| 17 | REIMS | Docteur PIETREMENT |
| 22 | TOULOUSE | Docteur DE CRAMER |
| 23 | TOURS | Docteur MERIEAU |

Les centres ont rempli les CRF papiers, investigateur ou ARC du service, qui ont par la suite été saisis sous le logiciel Clinsight par des ARC de la DRI de Limoges : Carine PEREZ et Carole BEGUET.

6.3. Interventions

• Traitement à l'étude :

Le traitement étudié est le Rituximab, commercialisé sous le nom de MabThera. Il se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion, en flacons de 500mg/50mL et 100mg/10mL. Afin d'assurer le double insu, la dilution de Rituximab a été réalisée au sein de la pharmacie du centre investigateur, selon une procédure standardisée.

La première perfusion de Rituximab a débuté au plus tard 10 jours après l'inclusion. Le Rituximab a été acheminé à la pharmacie du centre ayant réalisé l'inclusion entre la randomisation et la date de la première injection.

La seconde perfusion de Rituximab a été effectuée à une semaine d'intervalle en hospitalisation de jour.

Les perfusions de Rituximab ont été effectuées selon les conditions préconisées dans les RCP en vigueur tant en ce qui concerne les mesures associées que les modalités de surveillance.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

- **Traitement de contrôle :**

Le traitement de contrôle utilisé est placebo, constitué uniquement du solvant de dilution, de manière à obtenir un volume final identique quel que soit le bras de randomisation. Les médicaments (Rituximab ou Placebo) préparés à la pharmacie du centre co-investigateur ont été présentés de manière rigoureusement identique (poche pour perfusion IV munie d'un cache). Ils seront étiquetés conformément aux mentions réglementaires pour les médicaments expérimentaux et de manière à maintenir l'insu.

La même procédure que pour le Rituximab a été utilisée pour les perfusions de Placebo (cf § Traitement à l'étude, ci-dessus).

- **Traitements associés :**

Les autres traitements immunosuppresseurs présents à l'inclusion ont été diminués de façon codifiée selon un schéma préétabli de façon identique dans les deux groupes :

- Arrêt du traitement par MMF (si en cours au moment de l'essai), le jour de la 2^{ème} perfusion de Rituximab.
- Schéma de décroissance de l'anticalcineurine : baisse par palier de 2 semaines de l'équivalent de 25% du traitement initial. Début de la décroissance 2 semaines après la 1^{ère} perfusion de Rituximab. Arrêt prévu de l'anticalcineurine 8 semaines après la 1^{ère} perfusion de Rituximab.
- Schéma de décroissance de la prednisonne : baisse par palier de 2 semaines de l'équivalent de 25% du traitement initial. Début de décroissance 2 semaines après l'arrêt des anticalcineurines. Palier de 5 mg/m² un jour sur deux de Prednisonne atteint 16 semaines après la 1^{ère} perfusion de Rituximab.
- Lorsque le patient n'est pas sous anticalcineurines au moment de l'injection du produit de l'étude : la stratégie d'arrêt et de décroissance des immunosuppresseurs est identique à celle initialement décrite, à la différence près que la baisse des corticoïdes débute 2 semaines après la 1^{ère} perfusion de Rituximab et non plus 2 semaines après l'arrêt des anticalcineurines.

6.4. Critères de jugement

6.4.1. Critères de jugement a priori

Les critères de jugement suivants sont ceux définis a priori par le protocole.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

- **Critère de jugement principal:**

Le critère de jugement principal est la proportion de rechute du syndrome néphrotique dans un délai de 5 mois après le début du traitement.

La rechute du syndrome néphrotique est définie comme l'apparition d'une protéinurie entraînant une albuminémie < 30 g/L dosée par électrophorèse des protéines plasmatiques.

- **Critères de jugement secondaires :**

Les critères de jugement secondaires sont :

- 1) Les toxicités présentées pendant et/ou après les perfusions, pendant les suivis jusqu'à la rechute et pendant et/ou après les secondes perfusions pour les patients en relais de traitement sous Rituximab et les suivis.
- 2) Les paramètres pharmacocinétiques sur les 5 mois de suivi.
- 3) Les phénotypages lymphocytaires.
- 4) Les paramètres pharmacocinétiques sur les 5 mois de suivi.
- 5) Les différences d'évolutions des scores au questionnaire PedsQL entre l'inclusion et la sortie d'étude pour les enfants de plus de 5 ans.
- 6) La proportion d'apparition d'une rechute du syndrome néphrotique dans les délais de 5 mois après le début du traitement chez les patients ayant reçu du Placebo initialement et qui ont rechuté et ayant reçu du Rituximab en traitement de relais.

6.4.2. Modification de critères de jugement

Aucun critère de jugement n'a été modifié en cours d'étude ou pour l'analyse des données.

6.5. Détermination de la taille de l'échantillon et méthodes statistiques prévues dans le protocole

- **Taille de l'échantillon :**

Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé au moyen du logiciel NQuery Advisor en corrigé pour petits effectifs (**Ref:** Fleiss J, Tytun A, Ury S. A simple approach for calculating sample sizes for comparing independant proportions. *Biometrics* 1980 ; 36 : 343-6.)

Sur la base d'un risque alpha de 5% et d'un risque beta de 10%, pour réaliser un test bilatéral de comparaison de pourcentage d'absence de rechute à 5 mois dans le groupe traité par « Rituximab + diminution progressive des immunosuppresseurs » (pourcentage attendu de 80%) et du pourcentage d'absence de rechute à 5 mois dans le groupe « Placebo + diminution progressive des

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

immunosuppresseurs » (pourcentage attendu de 10%), le nombre minimum de sujets à recruter est de 11 par groupe. Compte tenu d'un pourcentage de patients non évaluables de 10 à 20%, le nombre de sujets nécessaire à recruter par groupe est de 13, soit 26 patients au total.

Au vu des inclusions réalisées au 15/06/2013, il s'avère que pour certains patients, plusieurs écarts majeurs sur les critères d'inclusion risquent d'impacter sur la possibilité d'analyser les données. Il a donc été nécessaire d'augmenter le nombre de sujets nécessaire, à savoir 15 patients par groupe, soit un total de 30 patients.

Justification des hypothèses :

L'hypothèse d'une efficacité dans 80% des cas dans le groupe Rituximab peut paraître optimiste mais correspond à l'expérience actuelle de la SNP dans le cadre de son étude rétrospective. Aucune autre donnée n'était disponible, au moment de la rédaction du protocole, sur ce traitement dans cette indication. En effet, l'expérience de la SNP était la seule publiée. L'hypothèse des 10% d'efficacité dans le groupe Placebo prend en compte l'évolution naturelle de la maladie vers la guérison, toujours possible mais extrêmement rare sur ce laps de temps : la plupart des experts considèrent que le pourcentage de non rechute dans le groupe Placebo est plus proche de 0 que de 10%.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

7. Randomisation

7.1. Production de la séquence

7.1.1. Méthode utilisée

La randomisation a été effectuée par le CEBIMER à l'aide du logiciel Clinsight dans le module CS Entry, après notification de l'inclusion par Fax par l'investigateur.

7.1.2. Type de randomisation

L'allocation des traitements entre un des deux groupes a été faite par minimisation. Ce type de randomisation assure un équilibre entre les deux groupes d'intervention pour un certain nombre de facteurs, ici la stratification s'est faite sur le numéro de centre et sur le pays.

Remarque : *Le centre de la Belgique n'ayant pas été ouvert, la minimisation sur le pays n'a pas pu avoir lieu.*

7.2. Mécanismes d'assignation secrète.

Lors de l'inclusion d'un patient, le CIC a indiqué le numéro d'inclusion à la CRO en charge de la distribution du Rituximab. A l'aide de la liste de correspondance fournie par le CEBIMER, la CRO a adressé ensuite le traitement de l'étude à la pharmacie du centre investigateur.

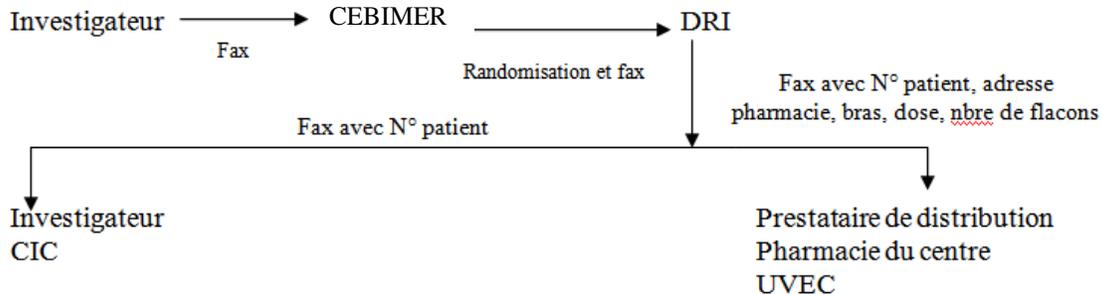
Dans le cas d'un patient inclus dans le bras Rituximab, la quantité nécessaire de Rituximab pour les deux perfusions a été fournie au pharmacien du centre co-investigateur, qui en a assuré le stockage selon les conditions de conservation recommandées, ainsi que la traçabilité.

7.3. Mise en œuvre

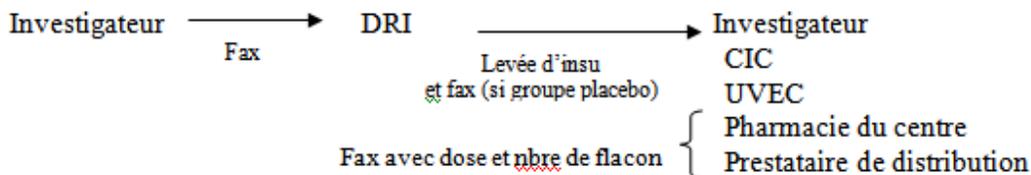
La randomisation étant une minimisation, aucune liste de randomisation n'a été faite.

Une fois la randomisation effectuée, le CEBIMER a informé la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Limoges qui a relayé l'information en « ouvert » à la CRO, à la pharmacie ainsi qu'à l'unité de Vigilance et en « fermé » au CIC et à l'investigateur. Le circuit de l'information est résumé dans le schéma ci-dessous :

| | | |
|---------------------|---|---|
| | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |



En cas de rechute, une levée d'aveugle est nécessaire afin de confirmer la sortie d'étude (groupe Rituximab) ou la nécessité d'un traitement de recours (groupe Placebo). Les informations sont alors transmises par fax selon le circuit ci-dessous :



7.4. Insu

7.4.1. Personnes en insu

Quel que soit le bras de randomisation (Rituximab ou Placebo), afin d'assurer l'insu, le pharmacien de chaque centre co-investigateur a dispensé au service investigateur la solution diluée, prête à l'administration dans des poches opaques.

L'étiquetage du produit perfusé ainsi que le cache adapté ont garanti l'insu de l'équipe soignante et du patient.

Le phénotypage lymphocytaire et le dosage des immunoglobulines se sont effectués de façon centralisée, à la fin de l'étude, de manière à conserver l'insu.

7.4.2. Levée d'aveugle

- **Procédure de levée d'insu:**

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

La levée d'insu s'est effectuée par la DRI. Pour cela, l'investigateur a dû vérifier l'identité du patient concerné et, s'agissant d'une procédure exceptionnelle, préciser quelles sont ses motivations pour lever l'insu. La demande a été adressée avec un fax spécifique.

- **Cas spécifique de levées d'insu pour rechute du syndrome néphrotique :**

En cas de rechute du syndrome néphrotique (protéinurie significative avec albuminémie < 30 g/L), la levée d'insu a été demandée par l'investigateur.

⇒ Patient initialement dans le groupe Placebo :

Le patient a été remis en rémission par augmentation de la prednisone à 60 mg/m²/j (maximum 80 mg/j) et en maintenant le traitement par anticalcineurines aux doses prescrites au moment de la rechute (le traitement par anticalcineurines n'a donc pas été immédiatement repris en cas de rechute après l'arrêt des anticalcineurines prévu dans le protocole). Huit jours après la disparition de la protéinurie, la prednisone a été administrée 1 jour sur 2 à la dose de 60 mg/m², le patient a alors reçu deux perfusions de Rituximab à 375 mg/m². La décroissance des immunosuppresseurs s'est faite selon le même schéma que celui du groupe traité initialement mais en débutant par la baisse de la corticothérapie. En cas d'absence de rémission après quatre semaines de corticoïdes à 60 mg/m², l'investigateur a pu alors utiliser la stratégie habituellement préconisée par la Société de Néphrologie Pédiatrique dans cette situation (bolus de méthylprednisolone, reprise des anticalcineurines).

⇒ Patient initialement randomisé dans le groupe Rituximab :

Le patient, sorti de l'étude, a bénéficié alors d'une stratégie thérapeutique basée sur les traitements immunosuppresseurs classiques, en accord avec les recommandations thérapeutiques de la SNP que le clinicien a adapté spécifiquement au patient concerné.

7.5. Méthodes statistiques

- **Analyses des données cliniques – Méthodes statistiques employées :**

Les analyses statistiques des données cliniques ont été réalisées par le Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® v9.3 (SAS institut NC, Cary, USA). Elles suivent les recommandations CONCORD modifiées de 2010 et sont réalisées en intention de traiter « modifiée ». En effet, après discussion avec le Pr GUIGONIS, il s'est avéré que nous pouvions exclure de l'analyse le patient qui n'a reçu aucune dose de traitement (SUBJID

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

= 21 car rechute avant la première perfusion). Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses est de 5%.

Analyse descriptive :

Les variables qualitatives sont décrites selon l'effectif, le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% du pourcentage est estimé en utilisant la méthode exacte pour petits effectifs.

Les variables quantitatives sont décrites selon la médiane, les intervalles interquartiles ainsi que le minimum et le maximum. La représentation graphique de ces variables est également représentée par un histogramme.

La description des variables à l'inclusion s'est faite dans un premier temps globalement puis par groupe de randomisation afin de vérifier la comparabilité des groupes, aucun test statistique ne sera réalisé.

La population d'étude est décrite sous la forme d'un Flow Chart.

Analyse principale :

La comparaison des pourcentages d'absence de rechute à 5 mois dans les deux bras de traitement est réalisée par le test du Chi² ou par le test non paramétrique de Fisher selon les conditions d'application du test du Chi². Un risque relatif brut de rechute est également estimé pour le bras Rituximab par rapport au bras Placebo ainsi que son intervalle de confiance à 95%.

Si l'hypothèse de la comparabilité des groupes de randomisation 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 est réalisée permettant d'ajuster la mesure de l'association.

Si plusieurs variables sociodémographiques et/ou cliniques présentent des comparabilités contestables, une analyse multivariée est menée. Celle-ci est menée par une régression logistique binaire multivariée. La variable à expliquer est la survenue d'une rechute au cours des 5 mois de suivi et la variable explicative principale est le groupe de randomisation (Rituximab VS Placebo). Les variables d'ajustement sont les variables dont la comparabilité initiale est contestable et qui présentent un degré de significativité $p < 0,25$ en analyse univariée. Cependant, au vu des faibles effectifs, cette analyse n'est envisagée qu'en cas de facteurs de confusion importants n'ayant pu être maîtrisés lors de la randomisation.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

Une première analyse porte sur la population en intention de traiter « modifiée » avec un remplacement des données manquantes par la méthode du biais maximum puis est accompagnée d'une analyse sur la population per-protocole.

Analyse complémentaire à l'objectif principal :

Cette analyse consiste à faire une analyse de survie univariée avec comme évènement étudié la rechute du patient au cours des 5 mois de suivi. Si le patient est perdu de vue avant d'avoir rechuté, il est considéré comme un patient n'ayant pas rechuté. Le délai d'apparition de l'évènement sera la différence entre la date de l'évènement (date de rechute si la rechute a eu lieu ou date de dernière nouvelle si le patient est perdu de vue) et la date de randomisation. Si le patient n'a pas rechuté au cours des 5 mois de suivi, le délai sera de 5 mois. Une analyse de survie univariée est réalisée selon la méthode Kaplan Meier et la comparaison de la survie des deux groupes se fait par un test du log-rank. Si l'hypothèse de la comparabilité des groupes de randomisation sur les variables sociodémographiques et/ou cliniques n'est vérifiée, un modèle multivarié de Cox sera utilisé pour ajuster l'effet du groupe de randomisation sur les éventuels facteurs de confusion.

Analyse secondaire :

- 1) Cette analyse porte sur la description de la tolérance des perfusions de Rituximab dans cette indication. L'analyse est faite par l'UVEC et est présentée dans ce rapport.
- 2) Cette analyse porte sur la détermination des paramètres pharmacocinétiques associés aux doses utilisées dans ce protocole chez l'enfant. L'analyse est faite par l'équipe de Tours.
- 3) Cette analyse porte sur la détermination des sous populations lymphocytaires d'intérêt. L'analyse est faite par l'équipe du Dr SAHALI de Créteil.
- 4) Cette analyse porte sur l'étude des relations concentrations de Rituximab – biomarqueurs – efficacité clinique. L'analyse est faite par l'équipe de Tours.
- 5) Cette analyse, chez les patients qui ont au minimum 5 ans, porte sur la comparaison de l'évolution du score au questionnaire de qualité de vie PedsQL entre l'inclusion et la sortie d'étude et sur la comparaison du pourcentage d'évolution du score au questionnaire PedsQL entre l'inclusion et la sortie d'étude. Les moyennes des différences de score et des pourcentages d'évolution sont comparées par le test t de Student si les distributions de la différence de score et du pourcentage d'évolution suivent une distribution normale et par un test de Mann-Whitney sinon.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

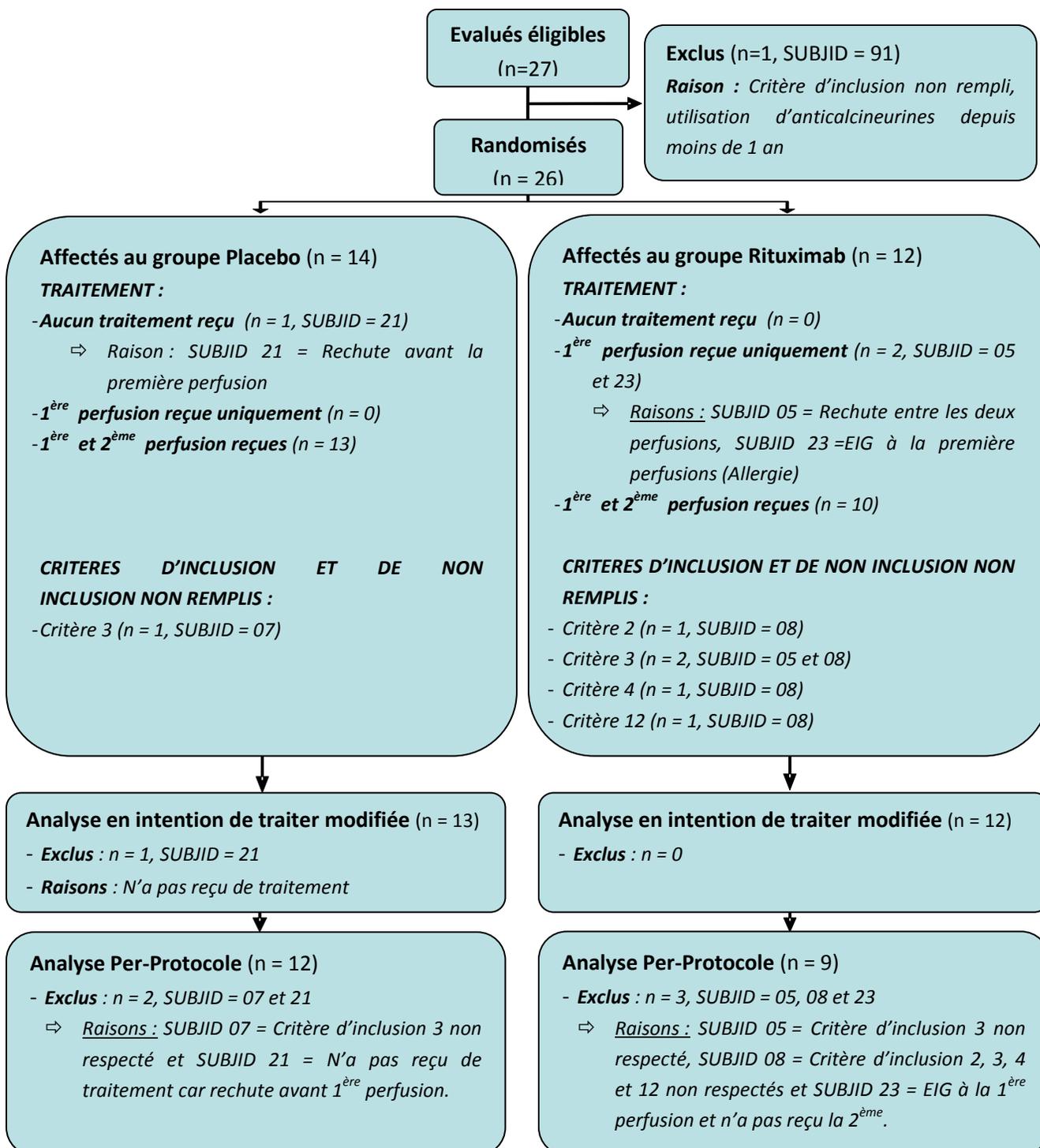
- 6) Cette analyse porte sur l'efficacité du Rituximab en relais des traitements immunosuppresseurs dans le traitement de sauvetage des patients du groupe Placebo. Il s'agit d'une analyse descriptive du nombre de patients du groupe Placebo ayant présenté une rechute et traités secondairement par Rituximab.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

8. Résultats

8.1. Flux des patients

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont décrits au [§6.2.1](#). Le diagramme de flux de cette étude et de cette analyse est représenté ci-dessous :



8.2. Recrutement

8.2.1. Période de recrutement et suivi

Les patients ont été recrutés du 17/02/2011 au 21/10/2013, la période d'inclusion étant de 3 ans. Les patients ont reçu après l'inclusion une première perfusion puis une seconde à une semaine d'intervalle. A partir de cette deuxième perfusion les patients ont été suivis pendant 5 mois s'il n'y avait pas de rechute. En cas de rechute, la levée de l'insu a été demandée. Si le patient était sous Rituximab, le patient a été sorti d'étude. Si le patient était sous Placebo, après la mise en rémission, le patient a reçu deux perfusions de Rituximab espacées d'une semaine d'intervalle puis le patient a de nouveau été suivi 5 mois et est sorti d'étude en cas de rechute.

8.2.2. Arrêt de l'étude

L'étude a été stoppée à 27 patients inclus au lieu de 30, suite à l'augmentation du nombre de sujets nécessaire (Amendement 5), car le nombre de 26 patients randomisés était atteint.

8.3. Données initiales

Les tableaux suivants contiennent les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des **25 patients inclus dans l'analyse en intention de traiter « modifiée » de l'objectif principal**.

8.3.1. Visite d'inclusion

- **Caractérisation du syndrome néphrotique :**

Le tableau suivant contient les résultats des variables qualitatives :

| Variable | Modalités | Global (n = 25) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 12) Effectif (%) |
|---|--|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Biopsie rénale (n = 25) | NON | 2 (8%) | 1 (7.69%) | 1 (8.33%) |
| | OUI | 23 (92%) | 12 (92.31%) | 11 (91.67%) |
| Résultats biopsie rénale 1 (n = 23) | Lésions glomérulaires minimes LGM | 20 (86.96%) | 10 (83.33%) | 10 (90.91%) |
| | Hyalinose segmentaire et focales HSF | 1 (4.35%) | 1 (8.33%) | 0 (0.00%) |
| | Pas de LGM et pas de HSF | 1 (4.35%) | 0 (0.00%) | 1 (9.09%) |
| | Autre : Prolifération mésangiale diffuse | 1 (4.35%) | 1 (8.33%) | 0 (0.00%) |
| Toxicité aux anticalcineurines (n = 23) | NON | 19 (82.61%) | 11 (91.67%) | 8 (72.73%) |
| | OUI | 3 (13.04%) | 0 (0.00%) | 3 (27.27%) |
| | Non renseigné | 1 (4.35%) | 1 (8.33%) | 0 (0.00%) |
| Précision des toxicités anticalcineurines (n = 3) | HYPERHIRSUTISME - HYPERTROPHIE GINGIVALE | 1 (33.33%) | 0 (0.00%) | 1 (33.33%) |
| | HYPERTROPHIE DES GENCIVES | 1 (33.33%) | 0 (0.00%) | 1 (33.33%) |
| | SIGNES MINIMES | 1 (33.33%) | 0 (0.00%) | 1 (33.33%) |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| | | | | |
|---|--|-------------|-------------|-------------|
| Autres toxicités (n = 23) | NON | 20 (86.96%) | 10 (83.33%) | 10 (90.91%) |
| | OUI | 3 (13.04%) | 2 (16.67%) | 1 (9.09%) |
| Précision des autres toxicités (n = 3) | PROLIFÉRATION MÉSANGIALE DIFFUSE | 1 (33.33%) | 1 (50.00%) | 0 (0.00%) |
| | SCLÉROSE GLOMÉRULAIRE LÉGÈRE | 1 (33.33%) | 1 (100.00%) | 0 (0.00%) |
| | TRES DISCRETE FIBROSE INTERSTITIELLE | | | |
| | SANS ATTEINTE VASCULAIRE | 1 (33.33%) | 0 (0.00%) | 1 (100.00%) |
| Biopsie supplémentaire (n = 23) | NON | 12 (52.17%) | 7 (58.33%) | 5 (45.45%) |
| | OUI | 11 (47.83%) | 2 (41.67%) | 6 (54.55%) |
| Résultats dernière biopsie (n = 11) | Lésions glomérulaires minimales LGM | 10 (90.91%) | 5 (100.00%) | 5 (83.33%) |
| | Hyalinose segmentaire et focales HSF | 1 (9.09%) | 0 (0.00%) | 1 (16.67%) |
| Toxicité aux anticalcineurines dernière biopsie (n = 11) | NON | 6 (54.55%) | 3 (60.00%) | 3 (50.00%) |
| | OUI | 5 (45.45%) | 2 (40.00%) | 3 (50.00%) |
| Précision toxicités anticalcineurines dernière biopsie (n = 5) | A MIMIMA FIBROSE INTERSTITIELLE | 1 (20%) | 0 (0.00%) | 1 (33.33%) |
| | ATROPHIE TUBULAIRE (DISCRETES LESIONS INSULAIRES ET INTERSTITIELLES | 1 (20%) | 1 (50.00%) | 0 (0.00%) |
| | FIBROSE INTERSTITIELLE MULTIFOCALE, TRES PEU ETENDUES POUVANT CORRESPONDRE A DES LESIONS DE TOXICITE DE LA CICLOSPORINE DE GRADE II III | 1 (20%) | 1 (50.00%) | 0 (0.00%) |
| | PRESENCE DE CALCIFICATION TUBULAIRES EVOQUANT UNE TOXICITE CHRONIQUE DES ANTICALCINEURINES | 1 (20%) | 0 (0.00%) | 1 (33.33%) |
| | | | | |
| Autres toxicités dernière biopsie (n = 11) | NON | 10 (90.91%) | 5 (100.00%) | 5 (83.33%) |
| | OUI | 1 (9.09%) | 0 (0.00%) | 1 (16.67%) |
| Précision autres toxicités dernière biopsie (n = 1) | UNE ZONE LIMITEE D'ATROPHIE EN BANDE AVEC GLOMERULES SCLEREUX | 1 (100%) | 0 (0.00%) | 1 (100.00%) |

Les tableaux suivants contiennent les descriptions des variables quantitatives globalement puis par groupe de randomisation:

| Variable d'analyse : durée entre la date de diagnostic et l'inclusion (ans) | | | | | | | |
|---|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
| 25 | 7.44 | 3.15 | 2.90 | 14.56 | 4.52 | 6.98 | 9.77 |

| Variable d'analyse : durée entre la date de diagnostic et l'inclusion (ans) | | | | | | | | |
|---|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Groupe de randomisation | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
| Placebo | 13 | 7.89 | 3.21 | 4.29 | 14.56 | 5.69 | 7.3 | 9.77 |
| Rituximab | 12 | 6.96 | 3.14 | 2.9 | 12.16 | 4.37 | 6.58 | 9.71 |

29

• **Traitements utilisés avant l'inclusion :**

Le tableau suivant contient la description des variables qualitatives :

| Variable | Modalités | Global (n = 25) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 12) Effectif (%) |
|--|---------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Corticoïdes (n = 25) | NON | 0 (0%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| | OUI | 25 (100%) | 13 (100.00%) | 12 (100.00%) |
| Levamisole (n = 25) | NON | 20 (80%) | 11 (84.62%) | 9 (75.00%) |
| | OUI | 5 (20%) | 2 (15.38%) | 3 (25.00%) |
| Mycophénolate (n = 25) | NON | 1 (4%) | 0 (0.00%) | 1 (8.33%) |
| | OUI | 24 (96%) | 13 (100.00%) | 11 (91.67%) |
| Cyclophosphamide (n = 25) | NON | 17 (68%) | 10 (76.92%) | 7 (58.33%) |
| | OUI | 8 (32%) | 3 (23.08%) | 5 (41.67%) |
| Ciclosporine (n = 25) | NON | 0 (0%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| | OUI | 25 (100%) | 13 (100.00%) | 12 (100.00%) |
| Tacrolimus (n = 25) | NON | 18 (72%) | 10 (76.92%) | 8 (66.67%) |
| | OUI | 7 (28%) | 3 (23.08%) | 4 (33.33%) |
| Chlorambucil (n = 25) | NON | 23 (92%) | 11 (84.62%) | 12 (100.00%) |
| | OUI | 2 (8%) | 2 (15.38%) | 0 (0.00%) |
| Chloraminophène (n = 25) | NON | 23 (92%) | 11 (84.62%) | 12 (100.00%) |
| | OUI | 2 (8%) | 2 (15.38%) | 0 (0.00%) |
| Azathioprine (n = 25) | NON | 25 (100%) | 13 (100.00%) | 12 (100.00%) |
| | OUI | 0 (0%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| Caryolysine (n = 25) | NON | 24 (96%) | 13 (100.00%) | 11 (91.67%) |
| | OUI | 1 (4%) | 0 (0.00%) | 1 (8.33%) |
| IEC/ARA2 (n = 25) | NON | 22 (88%) | 12 (92.31%) | 10 (83.33%) |
| | OUI | 3 (12%) | 1 (7.69%) | 2 (16.67%) |
| Autres (n = 25) | NON | 23 (92%) | 11 (84.62%) | 12 (100.00%) |
| | OUI | 1 (4%) | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) |
| | Non renseigné | 1 (4%) | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) |
| Précision sur les autres traitements (n = 1) | GH | 1 (100%) | 1 (100.00%) | 0 (0.00%) |

Les tableaux suivants contiennent les descriptions des variables quantitatives globalement puis par groupe de randomisation :

| Variable d'analyse : CMANTICADUR Durée utilisation anticalcineurines (ans) | | | | | | | |
|--|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
| 25 | 5.43 | 3.07 | 1.00 | 13.00 | 3.00 | 4.00 | 7.00 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| Variable d'analyse : CMANTICADUR Durée utilisation anticalcineurines (ans) | | | | | | | | |
|--|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Groupe de randomisation | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
| Placebo | 13 | 6.08 | 2.81 | 3.00 | 13.00 | 4.00 | 6.00 | 7.00 |
| Rituximab | 12 | 4.73 | 3.31 | 1.00 | 12.00 | 2.91 | 3.00 | 7.00 |

Le tableau suivant contient la description du nombre de rechutes depuis le début de la maladie :

| Nombre de rechutes depuis début maladie | Global (n = 25) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 12) Effectif (%) |
|---|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| MHRELAPNB | | | |
| <5 | 1 (4%) | 0 (0.00%) | 1 (8.33%) |
| 5 à 10 | 7 (28%) | 4 (30.77%) | 3 (25.00%) |
| >10 | 17 (68%) | 9 (69.23%) | 8 (66.67%) |

• **Données sociodémographiques et cliniques :**

Le tableau suivant contient la description des variables qualitatives globalement puis par groupe de randomisation :

| Variables | Modalités | Global (n = 25) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 12) Effectif (%) |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Sexe (n = 25) | Masculin | 19 (76%) | 7 (53.85%) | 12 (100.00%) |
| | Féminin | 6 (24%) | 6 (46.15%) | 0 (0.00%) |
| Examen cardiovasculaire normal (n = 25) | NON | 0 (0%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| | OUI | 25 (100%) | 13 (100.00%) | 12 (100.00%) |
| Infection en cours à l'inclusion (n = 25) | NON | 24 (96%) | 12 (92.31%) | 12 (100.00%) |
| | OUI | 1 (4%) | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) |
| Précision infection en cours (n = 1) | SOUS CLAMOXYL | 1 (100%) | 1 (100.00%) | 0 (0.00%) |
| Complication actuelle des anticalcineurines (n = 25) | NON | 18 (72%) | 9 (69.23%) | 9 (75.00%) |
| | OUI | 7 (28%) | 4 (30.77%) | 3 (25.00%) |
| Complication esthétique des anticalcineurines (n = 7) | NON | 2 (28.57%) | 1 (25.00%) | 1 (33.33%) |
| | OUI | 5 (71.43%) | 3 (75.00%) | 2 (66.67%) |
| Complication autres des anticalcineurines (n = 7) | NON | 3 (42.86%) | 2 (50.00%) | 1 (33.33%) |
| | OUI | 4 (57.14%) | 2 (50.00%) | 2 (66.67%) |
| Précision sur les autres complications anticalcineurines (n = 4) | HYPERTENSION ARTERIELLE | 1 (25%) | 1 (50.00%) | 0 (0.00%) |
| | NEPHROTOXICITE | 1 (25%) | 0 (0.00%) | 1 (50.00%) |
| | NON PROUVEE MAIS LONGUE DUREE 7 ANS | 1 (25%) | 1 (50.00%) | 0 (0.00%) |
| | VERRUES | 1 (25%) | 0 (0.00%) | 1 (50.00%) |
| Complication actuelle des corticoïdes (n = 25) | NON | 12 (48%) | 6 (46.15%) | 6 (50.00%) |
| | OUI | 13 (52%) | 7 (53.85%) | 6 (50.00%) |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| | | | | |
|---|---------------------------------|------------|------------|------------|
| Complication esthétique des corticoïdes (n = 13) | NON | 6 (46.15%) | 3 (42.86%) | 3 (50.00%) |
| | OUI | 7 (53.85%) | 4 (57.14%) | 3 (50.00%) |
| Précision des complications esthétiques (n = 7) | NON RENSEIGNE | 2 (28.57%) | 1 (25.00%) | 1 (33.33%) |
| | ASPECT CUSHINGOIDE | 1 (14.29%) | 0 (0.00%) | 1 (33.33%) |
| | ERYTHROSE | 1 (14.29%) | 0 (0.00%) | 1 (33.33%) |
| | FACIES (TERME ILLISIBLE) | 1 (14.29%) | 1 (25.00%) | 0 (0.00%) |
| | SYNDROME CUSHINGOIDE | 1 (14.29%) | 1 (25.00%) | 0 (0.00%) |
| | VERGETURES | 1 (14.29%) | 1 (25.00%) | 0 (0.00%) |

| Variables | Modalités | Global (n = 25) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 12) Effectif (%) |
|---|--|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Complication osseuse des corticoïdes (n = 13) | NON | 13 (100%) | 7 (100.00%) | 6 (100.00%) |
| | OUI | 0 (0%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| Complication oculaire des corticoïdes (n = 13) | NON | 13 (100%) | 7 (100.00%) | 6 (100.00%) |
| | OUI | 0 (0%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| Complication croissance des corticoïdes (n = 13) | NON | 6 (46.15%) | 4 (57.14%) | 2 (33.33%) |
| | OUI | 7 (53.85%) | 3 (42.86%) | 4 (66.67%) |
| Précision des complications croissance (n = 7) | NON RENSEIGNE | 3 (42.86%) | 0 (0.00%) | 3 (75.00%) |
| | A PERDU 1 Déviation Standard | 1 (14.29%) | 1 (33.33%) | 0 (0.00%) |
| | INFLECHISSEMENT RECENT DE LA COURBE DE TAILLE | 1 (14.29%) | 1 (33.33%) | 0 (0.00%) |
| | JUSTE EN DESSOUS DE -2DS | 1 (14.29%) | 0 (0.00%) | 1 (25.00%) |
| | PERTE D'1 DS EN 2 ANS | 1 (14.29%) | 0 (0.00%) | 1 (25.00%) |
| | NORMAL AVEC PROTOCOME GH | 1 (14.29%) | 1 (33.33%) | 0 (0.00%) |
| Précision complication surpoids (n = 13) | NON | 6 (46.15%) | 2 (28.57%) | 4 (66.67%) |
| | OUI | 7 (53.85%) | 5 (71.43%) | 2 (33.33%) |
| Complication autres immunosuppresseurs (n = 25) | NON | 25 (100%) | 13 (100.00%) | 12 (100.00%) |
| | OUI | 0 (0%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |

Remarque : On observe ainsi que le sexe n'est pas comparable entre les deux groupes de randomisation. En effet, 100% des patients (12/12) du groupe Rituximab sont des garçons contre 53,85% (7/13) des patients du groupe Placebo. Cependant, après discussion auprès de l'investigateur principal, il s'avère que cette variable ne peut pas avoir d'influence sur la rechute selon le groupe de randomisation.

En ce qui concerne les autres variables décrites ci-dessus, les groupes de randomisation semblent comparables.

Le tableau suivant contient la description globale des variables quantitatives :

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------|--|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| age | Age inclusion | 25 | 12.16 | 3.63 | 5.34 | 17.34 | 8.57 | 11.77 | 15.31 |
| HEIGHTINCL | Taille cm inclusion | 25 | 146.08 | 17.80 | 115.00 | 175.00 | 130.00 | 149.00 | 161.00 |
| WEIGHTINCL | Poids kg inclusion | 25 | 45.23 | 15.46 | 21.40 | 76.70 | 31.70 | 48.00 | 54.70 |
| BODYSURINCL | Surface corporelle m ² inclusion | 25 | 1.35 | 0.30 | 0.83 | 1.88 | 1.11 | 1.44 | 1.56 |
| VSSBPINCL | Pression Artérielle Systolique mmHg inclusion | 24 | 116.87 | 11.37 | 97.00 | 140.00 | 107.50 | 115.50 | 124.00 |
| VSDBPINCL | Pression Artérielle Diastolique mmHg inclusion | 25 | 65.92 | 8.69 | 50.00 | 91.00 | 60.50 | 66.00 | 68.50 |
| VSSAO2INCL | SaO2 inclusion | 0 | . | . | . | . | . | . | . |

Le tableau suivant contient la description des variables quantitatives selon le groupe de randomisation :

| Variable | Bras de randomisation | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|--|-----------------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Age (ans) | Placebo | 13 | 12.63 | 3.57 | 6.74 | 17.34 | 10.84 | 11.85 | 15.38 |
| | Rituximab | 12 | 11.64 | 3.78 | 5.34 | 17.27 | 8.55 | 11.22 | 14.72 |
| Taille (cm) | Placebo | 13 | 149.61 | 16.71 | 116.00 | 167.00 | 144.00 | 153.00 | 161.00 |
| | Rituximab | 12 | 142.25 | 18.87 | 115.00 | 175.00 | 126.00 | 144.00 | 152.00 |
| Poids (kg) | Placebo | 13 | 48.93 | 15.14 | 21.40 | 76.70 | 38.00 | 48.50 | 59.40 |
| | Rituximab | 12 | 41.22 | 15.41 | 21.50 | 73.10 | 27.55 | 39.40 | 51.50 |
| Pression artérielle systolique (mmHg) | Placebo | 13 | 118.54 | 13.37 | 97.00 | 140.00 | 109.00 | 116.00 | 129.00 |
| | Rituximab | 12 | 114.91 | 8.65 | 105.00 | 133.00 | 106.00 | 115.00 | 122.00 |
| Pression artérielle diastolique (mmHg) | Placebo | 13 | 67.15 | 11.39 | 50.00 | 91.00 | 61.00 | 66.00 | 71.00 |
| | Rituximab | 12 | 64.45 | 3.67 | 58.00 | 69.00 | 60.00 | 66.00 | 67.00 |
| SaO ² | Placebo | 0 | - | - | - | - | - | - | - |
| | Rituximab | 0 | - | - | - | - | - | - | - |

Le tableau suivant contient la description globale des variables relatives à la qualité de vie de l'enfant et des parents :

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|----------------|-------------------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| QVSPARENTSINCL | Score PedsQL parents J0 | 4 | 24.50 | 20.49 | 2.00 | 48.00 | 8.00 | 24.00 | 41.00 |
| QVSCENFANTINCL | Score PedsQL enfant J0 | 25 | 20.16 | 12.41 | 3.00 | 58.00 | 13.00 | 19.00 | 28.00 |

Le tableau suivant contient la description des variables relatives à la qualité de vie de l'enfant et des parents par groupe de randomisation :

| Variable | Groupe de randomisation | N | Ecart- | | Quartile | | Quartile | | |
|----------------|-------------------------|----|---------|-------|----------|---------|-----------|---------|-----------|
| | | | Moyenne | type | Minimum | Maximum | inférieur | Médiane | supérieur |
| QVSPARENTSINCL | Placebo | 2 | 24.00 | 14.14 | 14.00 | 34.00 | 14.00 | 24.00 | 34.00 |
| | Rituximab | 2 | 25.00 | 32.53 | 2.00 | 48.00 | 2.00 | 25.00 | 48.00 |
| QVSCENFANTINCL | Placebo | 13 | 22.38 | 12.68 | 7.00 | 58.00 | 15.00 | 19.00 | 28.00 |
| | Rituximab | 12 | 17.75 | 12.18 | 3.00 | 40.00 | 8.00 | 16.00 | 26.50 |

On observe qu'aucune différence entre le groupe placebo et le groupe Rituximab n'apparaît en ce qui concerne la qualité de vie des parents. Seuls 4 parents ont rempli le questionnaire de qualité de vie.

En ce qui concerne la qualité de vie des enfants, on remarque une différence d'environ 4 points entre les deux groupes de randomisation avec un score plus faible pour le groupe Placebo. Cependant cette variable ne peut influencer la rechute du patient. Cette variable ne sera donc pas une variable d'ajustement pour l'analyse principale.

- **Données biologiques à l'inclusion :**

Les tableaux suivants contiennent les descriptions des données biologiques globalement puis par groupe de randomisation :

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|---------------|--------------------------------|----|----------|------------|---------|----------|--------------------|---------|--------------------|
| LBBLBHCGINCL | BetaHCG ng/mL inclusion | 0 | - | - | - | - | - | - | - |
| LBURCREATINCL | Créatininurie µmol/L inclusion | 21 | 10413.86 | 9992.87 | 2000.00 | 45723.00 | 4787.00 | 8600.00 | 12660.00 |
| LBURPROTINCL | Protéinurie g/L inclusion | 22 | 2.01 | 5.16 | 0.04 | 24.00 | 0.08 | 0.19 | 0.90 |

| Groupe de randomisation | Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------------------|---------------|--------------------------------|----|----------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Placebo | LBBLBHCGINCL | BetaHCG ng/mL inclusion | 0 | - | - | - | - | - | - | - |
| Rituximab | | | 0 | - | - | - | - | - | - | - |
| Placebo | LBURCREATINCL | Créatininurie µmol/L inclusion | 11 | 11984.55 | 12001.89 | 3330 | 45723 | 4787 | 8810 | 13400 |
| Rituximab | | | 10 | 8686.1 | 7451.38 | 2000 | 27000 | 3500 | 7125 | 10797 |
| Placebo | LBURPROTINCL | Protéinurie g/L inclusion | 12 | 1.49 | 1.98 | 0.06 | 5.42 | 0.08 | 0.4 | 3.02 |
| Rituximab | | | 10 | 2.62 | 7.52 | 0.04 | 24 | 0.07 | 0.11 | 0.5 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| Variables | Modalités | Global (n = 25) | Placebo (n = 13) | Rituximab (n = 12) |
|----------------------------------|---------------|-----------------|------------------|--------------------|
| | | Effectif (%) | Effectif (%) | Effectif (%) |
| Sérologie VHB inclusion (n = 25) | Négatif | 19 (76.00%) | 11 (84.62%) | 8 (66.67%) |
| | Positif | 5 (20.00%) | 2 (15.38%) | 3 (25.00%) |
| | Non renseigné | 1 (4.00%) | 0 (0.00%) | 1 (8.33%) |

8.3.2. Première perfusion

Le tableau suivant contient la description des patients en rémission au moment de la première perfusion :

| Patient toujours en rémission perf 1 | | | |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| REMISYNPERF1 | Global (n = 25) | Placebo (n = 13) | Rituximab (n = 12) |
| | Effectif (%) | Effectif (%) | Effectif (%) |
| NON | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| OUI | 25 (100.00%) | 13 (100.00%) | 12 (100.00%) |

Ainsi, tous les patients inclus dans la population d'analyse sont en rémission à la première perfusion. **La première perfusion concerne donc 25 patients.**

- **Données cliniques :**

Le tableau suivant contient la description des variables qualitatives :

| Variable | Modalité | Global (n = 25) | Placebo (n = 13) | Rituximab (n = 12) |
|---|--|-----------------|------------------|--------------------|
| | | Effectif (%) | Effectif (%) | Effectif (%) |
| Examen cardiovasculaire normal (n = 25) | OUI | 25 (100%) | 13 (100.00%) | 12 (100.00%) |
| Infection en cours (n = 25) | NON | 23 (92%) | 13 (100.00%) | 10 (83.33%) |
| | OUI | 2 (8%) | 0 (0.00%) | 2 (16.67%) |
| Précision infection en cours (n = 2) | NON RENSEIGNE | 1 (50%) | 0 (0.00%) | 1 (50.00%) |
| | BRONCHITE | 1 (50%) | 0 (0.00%) | 1 (50.00%) |
| Précision examen clinique (n = 25) | PAS DE PRECISION | 20 (76.92%) | 10 (76.92%) | 10 (83.33%) |
| | ASTHENIE AVANT LA PREMIERE PERFUSION | 1 (3.85%) | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) |
| | DOULEUR A LA PERCUSSION LOMBAIRE DROITE EN REGARD DE L'HEMATOME PERIRENAL DROIT POST BIOPSIE RENALE 10-07-2013 | 1 (3.85%) | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) |
| | EXAMEN CLINIQUE NORMAL | | | |
| | PROTEINURIE/HEMATURIE NEGATIVE | 1 (3.85%) | 0 (0.00%) | 1 (100.00%) |
| | RAS | 2 (7.69%) | 1 (7.69%) | 1 (8.33%) |
| | Présence d'EI (n = 25) | NON | 22 (88%) | 12 (92.31%) |
| OUI | | 3 (12%) | 1 (7.69%) | 2 (16.67%) |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

Les tableaux suivants contiennent les descriptions des variables quantitatives globalement puis par groupe de randomisation :

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------|------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| HEIGHTPERF1 | Taille cm | 25 | 146.40 | 17.88 | 115.00 | 175.00 | 130.00 | 150.00 | 161.00 |
| WEIGHTPERF1 | Poids kg | 25 | 45.79 | 15.61 | 21.00 | 77.00 | 32.20 | 49.00 | 53.00 |
| VSSBPPERF1 | P.A.S mmHg | 25 | 117.52 | 10.42 | 102.00 | 140.00 | 109.00 | 117.00 | 125.00 |
| VSDBPPERF1 | P.A.D mmHg | 25 | 69.96 | 9.29 | 43.00 | 86.00 | 65.00 | 69.00 | 77.00 |

| Groupe de randomisation | Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------------------|-------------|------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Placebo | HEIGHTPERF1 | Taille cm | 13 | 150.08 | 16.64 | 118.00 | 169.00 | 144.00 | 153.00 | 162.00 |
| Rituximab | | | 12 | 142.42 | 19.02 | 115.00 | 175.00 | 125.50 | 145.00 | 152.00 |
| Placebo | WEIGHTPERF1 | Poids kg | 13 | 49.75 | 15.55 | 21.00 | 77.00 | 40.40 | 51.40 | 60.00 |
| Rituximab | | | 12 | 41.49 | 15.13 | 22.60 | 72.50 | 28.25 | 39.65 | 52.25 |
| Placebo | VSSBPPERF1 | P.A.S mmHg | 13 | 117.61 | 10.38 | 103.00 | 136.00 | 110.00 | 115.00 | 121.00 |
| Rituximab | | | 12 | 117.42 | 10.92 | 102.00 | 140.00 | 107.00 | 119.00 | 125.00 |
| Placebo | VSDBPPERF1 | P.A.D mmHg | 13 | 69.84 | 10.64 | 43.00 | 84.00 | 68.00 | 70.00 | 77.00 |
| Rituximab | | | 12 | 69.33 | 8.04 | 60.00 | 86.00 | 64.00 | 67.00 | 74.00 |

- **Données biologiques :**

Les tableaux suivants contiennent les descriptions globales des données biologiques :

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|----------------|------------------------|----|----------|------------|---------|----------|--------------------|----------|--------------------|
| LBBLPROTPERF1 | Protidémie g/l | 25 | 63.00 | 5.83 | 46.00 | 71.00 | 60.00 | 64.00 | 67.00 |
| LBBLALBPERF1 | Albuminémie g/l | 25 | 37.38 | 5.07 | 25.00 | 44.30 | 34.20 | 37.60 | 41.80 |
| LBBLCREATPERF1 | Creatininémie µmol/l | 25 | 44.86 | 13.21 | 25.00 | 82.00 | 36.00 | 41.00 | 50.50 |
| LBURCREATPERF2 | Créatininurie µmol/l | 24 | 11797.08 | 6850.48 | 1900.00 | 28750.00 | 5575.00 | 10939.50 | 15905.00 |
| LBURPROTPERF1 | Protéinurie g/l | 25 | 0.21 | 0.19 | 0.03 | 0.75 | 0.07 | 0.11 | 0.30 |
| LBBLGRPERF1 | Globules rouges Tera/l | 24 | 4.83 | 0.42 | 4.00 | 5.63 | 4.65 | 4.89 | 5.03 |
| LBBLGBPERF1 | Globules Blancs Giga/l | 25 | 10.52 | 3.96 | 5.00 | 18.82 | 7.27 | 10.03 | 13.37 |
| LBBLHEMOPERF1 | Hémoglobine g/dl | 25 | 13.94 | 1.18 | 11.30 | 15.60 | 13.00 | 14.10 | 14.90 |

| | | |
|---|--|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | |
| <i>CONFIDENTIEL</i> | | |

| | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------------------------|----|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| LBBLEMAPERF1 | Hematocrite % | 24 | 40.58 | 3.42 | 32.90 | 45.80 | 38.15 | 40.50 | 43.50 |
| LBBLVGMPERF1 | Volume Globulaire Moyen µm3 | 24 | 84.20 | 4.18 | 76.00 | 92.00 | 81.15 | 84.50 | 87.30 |
| LBBPLAQPERF1 | Plaquettes Giga/l | 25 | 294.24 | 72.02 | 191.00 | 478.00 | 233.00 | 282.00 | 347.00 |
| LBBLNEUTROPERF1 | Neutrophiles % | 24 | 55.77 | 11.30 | 41.30 | 76.90 | 47.30 | 54.50 | 63.70 |
| LBBLEOSINOPERF1 | Eosinophiles % | 24 | 1.89 | 2.22 | 0.00 | 10.00 | 0.50 | 1.10 | 2.55 |
| LBBLBASOPERF1 | Basophiles % | 24 | 0.25 | 0.19 | 0.00 | 0.70 | 0.10 | 0.20 | 0.40 |
| LBBLLYMPHPERF1 | Lymphocytes % | 24 | 34.35 | 10.20 | 14.20 | 48.00 | 27.65 | 35.25 | 42.45 |
| LBBLMONOPERF1 | Monocytes % | 24 | 7.41 | 2.26 | 2.70 | 14.20 | 5.90 | 7.05 | 8.10 |
| LBBLMELOPERF1 | Myelocytes neutrophiles % | 8 | 0.63 | 1.77 | 0.00 | 5.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| LBBLLYMACPERF1 | Lymphocytes actifs % | 6 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

| Groupe de randomisation | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------------------|---------------------------|----|----------|------------|---------|----------|--------------------|----------|--------------------|
| Placebo | Protidemie g/l | 13 | 63.15 | 5.08 | 53.00 | 71.00 | 61.00 | 62.00 | 67.00 |
| Rituximab | | 12 | 62.83 | 6.78 | 46.00 | 71.00 | 59.00 | 64.00 | 67.50 |
| Placebo | Albuminémie g/l | 13 | 36.73 | 5.02 | 28.00 | 44.30 | 33.00 | 36.00 | 38.40 |
| Rituximab | | 12 | 38.08 | 5.24 | 25.00 | 43.40 | 35.10 | 39.95 | 41.90 |
| Placebo | Creatininemie µmol/l | 13 | 44.77 | 14.96 | 27.00 | 82.00 | 35.00 | 39.00 | 48.00 |
| Rituximab | | 12 | 44.96 | 11.69 | 25.00 | 66.00 | 36.50 | 44.50 | 51.75 |
| Placebo | Créatininurie µmol/l | 13 | 12640.15 | 7340.19 | 3050.00 | 28750.00 | 5650.00 | 12823.00 | 16710.00 |
| Rituximab | | 11 | 10800.73 | 6423.91 | 1900.00 | 20948.00 | 5440.00 | 8970.00 | 15000.00 |
| Placebo | Protéinurie g/l | 13 | 0.26 | 0.24 | 0.03 | 0.75 | 0.09 | 0.13 | 0.31 |
| Rituximab | | 12 | 0.15 | 0.12 | 0.04 | 0.36 | 0.07 | 0.08 | 0.24 |
| Placebo | Globules rouges Tera/l | 13 | 4.86 | 0.49 | 4.00 | 5.63 | 4.74 | 4.89 | 5.10 |
| Rituximab | | 11 | 4.78 | 0.32 | 4.20 | 5.09 | 4.58 | 4.92 | 5.02 |
| Placebo | Globules Blancs Giga/l | 13 | 10.93 | 3.94 | 5.00 | 16.00 | 7.27 | 10.03 | 15.00 |
| Rituximab | | 12 | 10.07 | 4.10 | 5.31 | 18.82 | 6.79 | 9.76 | 11.65 |
| Placebo | Hémoglobine g/dl | 13 | 14.05 | 1.32 | 11.30 | 15.60 | 13.40 | 14.40 | 15.00 |
| Rituximab | | 12 | 13.83 | 1.06 | 12.30 | 15.40 | 12.95 | 13.90 | 14.70 |
| Placebo | Hematocrite % | 13 | 40.68 | 3.88 | 32.90 | 45.80 | 38.60 | 40.60 | 44.00 |
| Rituximab | | 11 | 40.45 | 2.98 | 35.40 | 43.80 | 37.70 | 40.10 | 43.30 |
| Placebo | Vol. Globulaire Moyen µm3 | 13 | 83.88 | 4.57 | 76.00 | 92.00 | 82.00 | 82.90 | 86.30 |
| Rituximab | | 11 | 84.59 | 3.86 | 78.10 | 89.70 | 80.30 | 86.00 | 87.60 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| | | | | | | | | | |
|-----------|---------------------------|----|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Placebo | Plaquettes Giga/l | 13 | 309.69 | 78.17 | 192.00 | 478.00 | 262.00 | 303.00 | 347.00 |
| Rituximab | | 12 | 277.50 | 63.75 | 191.00 | 376.00 | 221.00 | 268.00 | 331.00 |
| Placebo | Neutrophiles % | 13 | 57.37 | 12.09 | 41.30 | 76.00 | 48.40 | 55.10 | 65.60 |
| Rituximab | | 11 | 53.87 | 10.54 | 42.00 | 76.90 | 46.20 | 49.90 | 58.00 |
| Placebo | Eosinophiles % | 13 | 1.24 | 1.30 | 0.00 | 4.60 | 0.20 | 0.80 | 1.80 |
| Rituximab | | 11 | 2.66 | 2.85 | 0.10 | 10.00 | 0.80 | 1.80 | 4.30 |
| Placebo | Basophiles % | 13 | 0.21 | 0.18 | 0.00 | 0.50 | 0.00 | 0.20 | 0.30 |
| Rituximab | | 11 | 0.29 | 0.20 | 0.00 | 0.70 | 0.20 | 0.20 | 0.40 |
| Placebo | Lymphocytes % | 13 | 32.43 | 11.51 | 14.20 | 48.00 | 27.10 | 35.10 | 39.80 |
| Rituximab | | 11 | 36.63 | 8.37 | 20.10 | 46.20 | 31.60 | 37.50 | 43.40 |
| Placebo | Monocytes % | 13 | 8.13 | 2.30 | 5.60 | 14.20 | 7.00 | 7.50 | 8.20 |
| Rituximab | | 11 | 6.55 | 1.97 | 2.70 | 9.70 | 5.80 | 6.60 | 7.60 |
| Placebo | Myelocytes neutrophiles % | 5 | 1.00 | 2.24 | 0.00 | 5.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Rituximab | | 3 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Placebo | Lymphocytes actives % | 3 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Rituximab | | 3 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

- **Perfusion :**

Le tableau suivant contient la description globale des variables quantitatives :

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|---------------|----------------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| SUDOSTOTPERF1 | Dose perfusion mg | 25 | 505.80 | 112.97 | 310.00 | 705.00 | 405.00 | 540.00 | 585.00 |
| dureeperf1 | Durée de la perf (h) | 24 | 3.74 | 1.42 | 0.02 | 8.00 | 3.28 | 3.50 | 4.33 |

Le tableau suivant contient la description des variables quantitatives par groupe de randomisation :

| Variable | Bras de randomisation | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|---------------------------|-----------------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Dose perfusion mg | Placebo | 13 | 533.08 | 107.98 | 310.00 | 705.00 | 465.00 | 540.00 | 600.00 |
| | Rituximab | 12 | 476.25 | 115.29 | 310.00 | 690.00 | 372.50 | 477.50 | 560.00 |
| Durée de la perf (heures) | Placebo | 13 | 3.39 | 0.70 | 2.33 | 5.00 | 3.17 | 3.37 | 3.58 |
| | Rituximab | 11 | 4.14 | 1.93 | 0.02 | 8.00 | 3.35 | 4.32 | 5.25 |

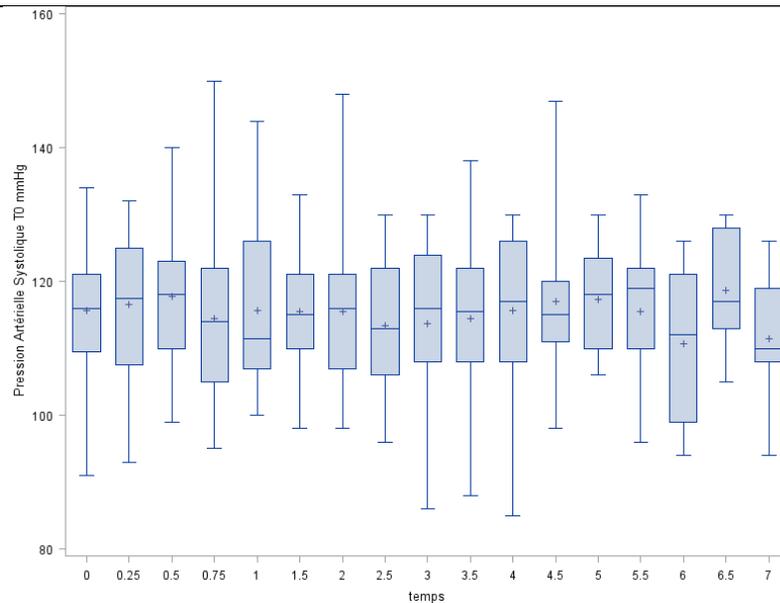
- **Surveillance :**

Les tableaux et les boîtes à moustache suivants contiennent les descriptions des suivis pour la pression artérielle, le pouls, la température et la SaO2 :

⇒ **PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE:**

Variable d'analyse : vssbpperf1 Pression Artérielle Systolique T0 mmHg

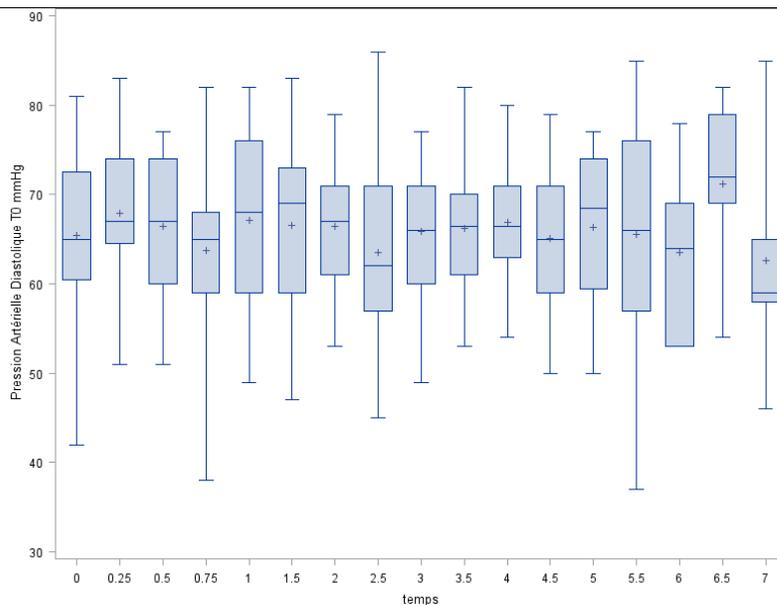
| temps (heures) | N Obs | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile | | Quartile supérieur |
|----------------|-------|----|---------|------------|---------|---------|-----------|---------|--------------------|
| | | | | | | | inférieur | Médiane | |
| 0 | 25 | 24 | 115.63 | 10.01 | 91.00 | 134.00 | 109.50 | 116.00 | 121.00 |
| 0.25 | 25 | 24 | 116.54 | 10.77 | 93.00 | 132.00 | 107.50 | 117.50 | 125.00 |
| 0.5 | 25 | 23 | 117.70 | 11.25 | 99.00 | 140.00 | 110.00 | 118.00 | 123.00 |
| 0.75 | 25 | 22 | 114.45 | 12.52 | 95.00 | 150.00 | 105.00 | 114.00 | 122.00 |
| 1 | 25 | 22 | 115.73 | 11.61 | 100.00 | 144.00 | 107.00 | 111.50 | 126.00 |
| 1.5 | 25 | 23 | 115.52 | 9.11 | 98.00 | 133.00 | 110.00 | 115.00 | 121.00 |
| 2 | 25 | 23 | 115.48 | 10.82 | 98.00 | 148.00 | 107.00 | 116.00 | 121.00 |
| 2.5 | 25 | 23 | 113.39 | 9.56 | 96.00 | 130.00 | 106.00 | 113.00 | 122.00 |
| 3 | 25 | 21 | 113.71 | 11.72 | 86.00 | 130.00 | 108.00 | 116.00 | 124.00 |
| 3.5 | 25 | 22 | 114.45 | 10.46 | 88.00 | 138.00 | 108.00 | 115.50 | 122.00 |
| 4 | 25 | 14 | 115.71 | 12.70 | 85.00 | 130.00 | 108.00 | 117.00 | 126.00 |
| 4.5 | 25 | 17 | 117.06 | 11.50 | 98.00 | 147.00 | 111.00 | 115.00 | 120.00 |
| 5 | 25 | 8 | 117.38 | 8.35 | 106.00 | 130.00 | 110.00 | 118.00 | 123.50 |
| 5.5 | 25 | 9 | 115.56 | 11.91 | 96.00 | 133.00 | 110.00 | 119.00 | 122.00 |
| 6 | 25 | 6 | 110.67 | 12.58 | 94.00 | 126.00 | 99.00 | 112.00 | 121.00 |
| 6.5 | 25 | 5 | 118.60 | 10.45 | 105.00 | 130.00 | 113.00 | 117.00 | 128.00 |
| 7 | 25 | 5 | 111.40 | 12.12 | 94.00 | 126.00 | 108.00 | 110.00 | 119.00 |



⇒ **PRESSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE :**

Variable d'analyse : vsdbpperf1 Pression Artérielle Diastolique T0 mmHg

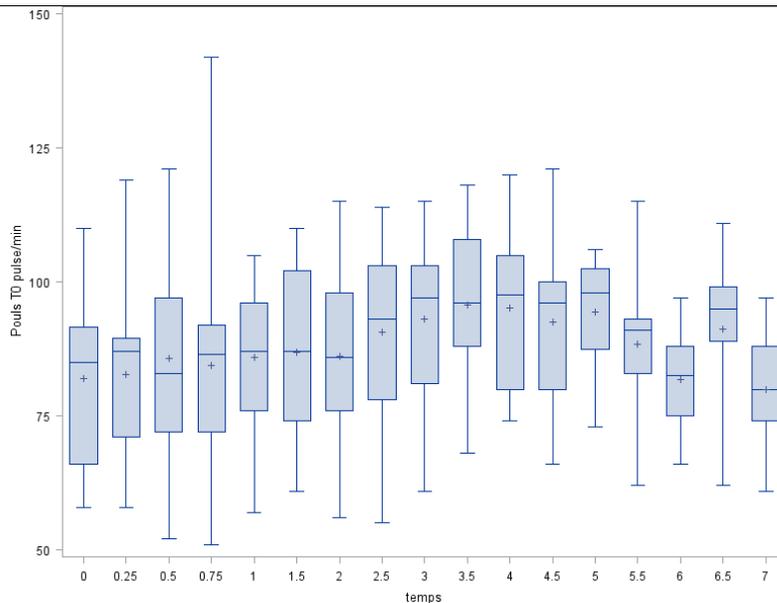
| temps | N Obs | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile | | Quartile supérieur |
|-------|-------|----|---------|------------|---------|---------|-----------|---------|--------------------|
| | | | | | | | inférieur | Médiane | |
| 0 | 25 | 24 | 65.42 | 9.39 | 42.00 | 81.00 | 60.50 | 65.00 | 72.50 |
| 0.25 | 25 | 24 | 67.88 | 7.86 | 51.00 | 83.00 | 64.50 | 67.00 | 74.00 |
| 0.5 | 25 | 23 | 66.48 | 7.37 | 51.00 | 77.00 | 60.00 | 67.00 | 74.00 |
| 0.75 | 25 | 22 | 63.77 | 9.95 | 38.00 | 82.00 | 59.00 | 65.00 | 68.00 |
| 1 | 25 | 22 | 67.14 | 10.23 | 49.00 | 82.00 | 59.00 | 68.00 | 76.00 |
| 1.5 | 25 | 23 | 66.52 | 9.35 | 47.00 | 83.00 | 59.00 | 69.00 | 73.00 |
| 2 | 25 | 23 | 66.48 | 7.30 | 53.00 | 79.00 | 61.00 | 67.00 | 71.00 |
| 2.5 | 25 | 23 | 63.57 | 9.73 | 45.00 | 86.00 | 57.00 | 62.00 | 71.00 |
| 3 | 25 | 21 | 65.86 | 7.30 | 49.00 | 77.00 | 60.00 | 66.00 | 71.00 |
| 3.5 | 25 | 22 | 66.18 | 6.80 | 53.00 | 82.00 | 61.00 | 66.50 | 70.00 |
| 4 | 25 | 14 | 66.93 | 7.27 | 54.00 | 80.00 | 63.00 | 66.50 | 71.00 |
| 4.5 | 25 | 17 | 65.06 | 8.71 | 50.00 | 79.00 | 59.00 | 65.00 | 71.00 |
| 5 | 25 | 8 | 66.38 | 9.50 | 50.00 | 77.00 | 59.50 | 68.50 | 74.00 |
| 5.5 | 25 | 9 | 65.56 | 14.41 | 37.00 | 85.00 | 57.00 | 66.00 | 76.00 |
| 6 | 25 | 6 | 63.50 | 10.11 | 53.00 | 78.00 | 53.00 | 64.00 | 69.00 |
| 6.5 | 25 | 5 | 71.20 | 10.94 | 54.00 | 82.00 | 69.00 | 72.00 | 79.00 |
| 7 | 25 | 5 | 62.60 | 14.29 | 46.00 | 85.00 | 58.00 | 59.00 | 65.00 |



⇒ **POULS :**

Variable d'analyse : vspulsperf1 Pouls T0 pulse/min

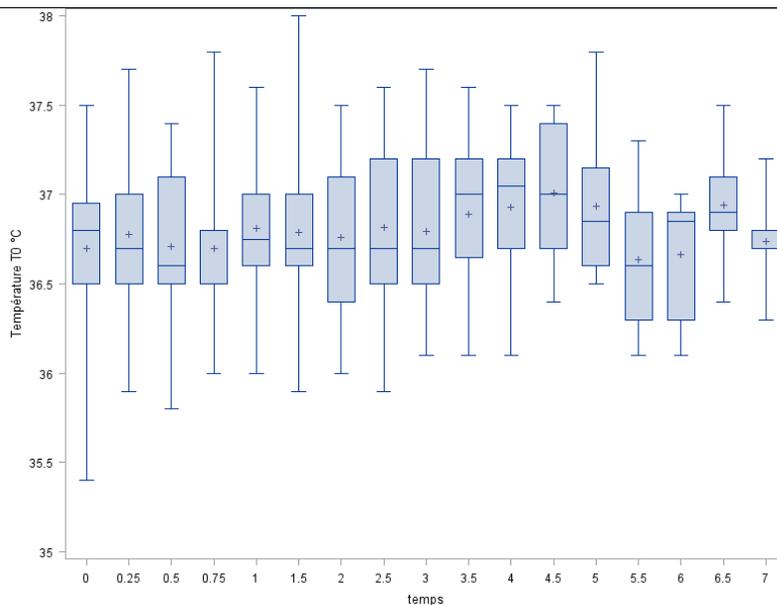
| temps | N Obs | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------|-------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| 0 | 25 | 24 | 81.96 | 15.48 | 58.00 | 110.00 | 66.00 | 85.00 | 91.50 |
| 0.25 | 25 | 24 | 82.75 | 15.48 | 58.00 | 119.00 | 71.00 | 87.00 | 89.50 |
| 0.5 | 25 | 23 | 85.65 | 19.14 | 52.00 | 121.00 | 72.00 | 83.00 | 97.00 |
| 0.75 | 25 | 22 | 84.41 | 18.90 | 51.00 | 142.00 | 72.00 | 86.50 | 92.00 |
| 1 | 25 | 22 | 85.86 | 13.21 | 57.00 | 105.00 | 76.00 | 87.00 | 96.00 |
| 1.5 | 25 | 23 | 86.96 | 15.67 | 61.00 | 110.00 | 74.00 | 87.00 | 102.00 |
| 2 | 25 | 23 | 86.13 | 15.62 | 56.00 | 115.00 | 76.00 | 86.00 | 98.00 |
| 2.5 | 25 | 23 | 90.70 | 16.38 | 55.00 | 114.00 | 78.00 | 93.00 | 103.00 |
| 3 | 25 | 21 | 93.00 | 14.92 | 61.00 | 115.00 | 81.00 | 97.00 | 103.00 |
| 3.5 | 25 | 22 | 95.73 | 14.61 | 68.00 | 118.00 | 88.00 | 96.00 | 108.00 |
| 4 | 25 | 14 | 95.07 | 14.30 | 74.00 | 120.00 | 80.00 | 97.50 | 105.00 |
| 4.5 | 25 | 17 | 92.47 | 15.66 | 66.00 | 121.00 | 80.00 | 96.00 | 100.00 |
| 5 | 25 | 8 | 94.38 | 12.12 | 73.00 | 106.00 | 87.50 | 98.00 | 102.50 |
| 5.5 | 25 | 9 | 88.44 | 15.05 | 62.00 | 115.00 | 83.00 | 91.00 | 93.00 |
| 6 | 25 | 6 | 81.83 | 11.02 | 66.00 | 97.00 | 75.00 | 82.50 | 88.00 |
| 6.5 | 25 | 5 | 91.20 | 18.20 | 62.00 | 111.00 | 89.00 | 95.00 | 99.00 |
| 7 | 25 | 5 | 80.00 | 13.69 | 61.00 | 97.00 | 74.00 | 80.00 | 88.00 |



⇒ **TEMPERATURE :**

Variable d'analyse : vstemperf1 Température T0 °C

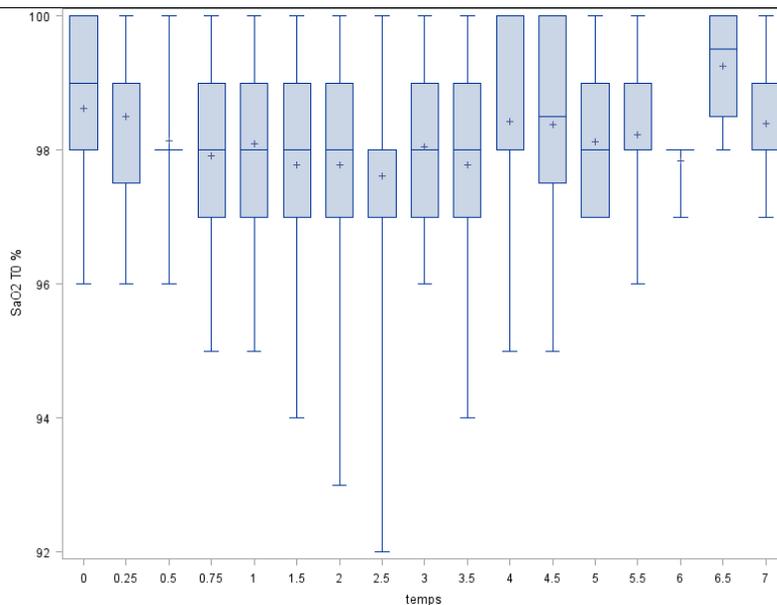
| temps | N Obs | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile | | Quartile supérieur |
|-------|-------|----|---------|------------|---------|---------|-----------|---------|--------------------|
| | | | | | | | inférieur | Médiane | |
| 0 | 25 | 24 | 36.70 | 0.51 | 35.40 | 37.50 | 36.50 | 36.80 | 36.95 |
| 0.25 | 25 | 23 | 36.78 | 0.45 | 35.90 | 37.70 | 36.50 | 36.70 | 37.00 |
| 0.5 | 25 | 23 | 36.71 | 0.43 | 35.80 | 37.40 | 36.50 | 36.60 | 37.10 |
| 0.75 | 25 | 21 | 36.70 | 0.52 | 36.00 | 37.80 | 36.50 | 36.50 | 36.80 |
| 1 | 25 | 22 | 36.81 | 0.39 | 36.00 | 37.60 | 36.60 | 36.75 | 37.00 |
| 1.5 | 25 | 21 | 36.79 | 0.48 | 35.90 | 38.00 | 36.60 | 36.70 | 37.00 |
| 2 | 25 | 23 | 36.76 | 0.48 | 36.00 | 37.50 | 36.40 | 36.70 | 37.10 |
| 2.5 | 25 | 21 | 36.82 | 0.48 | 35.90 | 37.60 | 36.50 | 36.70 | 37.20 |
| 3 | 25 | 21 | 36.80 | 0.46 | 36.10 | 37.70 | 36.50 | 36.70 | 37.20 |
| 3.5 | 25 | 20 | 36.89 | 0.44 | 36.10 | 37.60 | 36.65 | 37.00 | 37.20 |
| 4 | 25 | 14 | 36.93 | 0.41 | 36.10 | 37.50 | 36.70 | 37.05 | 37.20 |
| 4.5 | 25 | 14 | 37.01 | 0.38 | 36.40 | 37.50 | 36.70 | 37.00 | 37.40 |
| 5 | 25 | 8 | 36.94 | 0.44 | 36.50 | 37.80 | 36.60 | 36.85 | 37.15 |
| 5.5 | 25 | 9 | 36.63 | 0.40 | 36.10 | 37.30 | 36.30 | 36.60 | 36.90 |
| 6 | 25 | 6 | 36.67 | 0.37 | 36.10 | 37.00 | 36.30 | 36.85 | 36.90 |
| 6.5 | 25 | 5 | 36.94 | 0.40 | 36.40 | 37.50 | 36.80 | 36.90 | 37.10 |
| 7 | 25 | 5 | 36.74 | 0.32 | 36.30 | 37.20 | 36.70 | 36.70 | 36.80 |



⇒ **SaO2 :**

Variable d'analyse : vssao2perf1 SaO2 T0 %%

| temps | N Obs | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------|-------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| 0 | 25 | 24 | 98.63 | 1.28 | 96.00 | 100.00 | 98.00 | 99.00 | 100.00 |
| 0.25 | 25 | 24 | 98.50 | 1.18 | 96.00 | 100.00 | 97.50 | 99.00 | 99.00 |
| 0.5 | 25 | 23 | 98.13 | 0.92 | 96.00 | 100.00 | 98.00 | 98.00 | 98.00 |
| 0.75 | 25 | 23 | 97.91 | 1.50 | 95.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 1 | 25 | 21 | 98.10 | 1.37 | 95.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 1.5 | 25 | 23 | 97.78 | 1.57 | 94.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 2 | 25 | 23 | 97.78 | 1.65 | 93.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 2.5 | 25 | 23 | 97.61 | 1.62 | 92.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 98.00 |
| 3 | 25 | 21 | 98.05 | 1.36 | 96.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 3.5 | 25 | 22 | 97.77 | 1.69 | 94.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 4 | 25 | 14 | 98.43 | 1.40 | 95.00 | 100.00 | 98.00 | 98.00 | 100.00 |
| 4.5 | 25 | 16 | 98.38 | 1.67 | 95.00 | 100.00 | 97.50 | 98.50 | 100.00 |
| 5 | 25 | 8 | 98.13 | 1.13 | 97.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 5.5 | 25 | 9 | 98.22 | 1.09 | 96.00 | 100.00 | 98.00 | 98.00 | 99.00 |
| 6 | 25 | 6 | 97.83 | 0.41 | 97.00 | 98.00 | 98.00 | 98.00 | 98.00 |
| 6.5 | 25 | 4 | 99.25 | 0.96 | 98.00 | 100.00 | 98.50 | 99.50 | 100.00 |
| 7 | 25 | 5 | 98.40 | 1.14 | 97.00 | 100.00 | 98.00 | 98.00 | 99.00 |



| | | |
|---|--|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | |
| CONFIDENTIEL | | |

- **Traitements :**

Le Tableau suivant contient la description des variables qualitatives :

| Variable | Modalité | Global (n = 25) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 12) Effectif (%) |
|---|----------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Maintien corticoïdes et anticalcineurines | OUI | 1 (4.00%) | 0 (0.00%) | 1 (8.33%) |
| PERF1 | NON | 24 (96.00%) | 13 (100.00%) | 11 (91.67%) |
| TTT modifiés depuis visite précédente | NON | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) | 0 (0.00%) |
| | OUI | 25 (100.00%) | 13 (100.00%) | 12 100.00% |

8.3.3. Deuxième perfusion

La deuxième perfusion concerne 23 patients. En effet, un patient du groupe Rituximab (SUBJID = 23) a fait une réaction allergique suite à la première perfusion. Il est donc sorti d'étude sur EIG et n'a ni deuxième perfusion, ni suivi par la suite. Un autre patient du groupe Rituximab (SUBJID = 05) a rechuté entre la perfusion 1 et la perfusion 2. Il est donc sorti d'étude sur rechute et n'a pas eu d'autre suivi.

- **Données cliniques :**

Le tableau suivant contient la description des variables qualitatives :

| Variable | Modalité | Global (n = 23) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 10) Effectif (%) |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Examen cardiovasc normal (n = 23) | OUI | 23 (100%) | 13 (100.00%) | 10 (100.00%) |
| Infection en cours (n = 23) | NON | 21 (91.3%) | 12 (92.31%) | 9 (90.00%) |
| | OUI | 2 (8.7%) | 1 (7.69%) | 1 (10.00%) |
| Précision infection en cours (n = 2) | FIN BRONCHITE BIENTOT | 1 (50%) | 0 (0.00%) | 1 (100.00%) |
| | RHUME SIMPLE | 1 (50%) | 1 (100.00%) | 0 (0.00%) |
| Précision examen clinique (n = 23) | CONDUIT AUDITIF DT ERYTHEMATEUX TYMPAN μL MAIS INDOLORE APYRETIQUE, PAS DE RHINITE AIRES GANGLIONNAIRES LIBRES, ABDOMEN SOUPLE | 1 (4.35%) | 0 (0.00%) | 1 (10.00%) |
| | MAUX DE TETE DANS LA SOIREE DU 02/05/2011 AVEC APPARITION INTERMITTENTE JUSQU'AU 06/05 | 1 (4.35%) | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) |
| | NORMAL | 1 (43.35%) | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) |
| | NON RENSEIGNE | 20 (86.95%) | 11 (84.62%) | 9 (90.00%) |
| Présence d'EI (n = 23) | NON | 14 (60.87%) | 10 (76.92%) | 4 (40.00%) |
| | OUI | 9 (39.13%) | 3 (23.08%) | 6 (60.00%) |

Le tableau suivant contient la description des variables quantitatives :

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------|------------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| HEIGHTPERF2 | Taille cm perf2 | 22 | 147.59 | 17.47 | 116.00 | 175.00 | 130.00 | 150.50 | 161.00 |
| WEIGHTPERF2 | Poids kg perf2 | 23 | 46.39 | 15.71 | 21.00 | 77.80 | 32.20 | 48.00 | 56.50 |
| VSSBPPERF2 | P.A.S mmHg perf2 | 23 | 114.43 | 9.27 | 95.00 | 137.00 | 108.00 | 115.00 | 120.00 |
| VSDBPPERF2 | P.A.D mmHg perf2 | 23 | 68.26 | 9.74 | 50.00 | 83.00 | 59.00 | 70.00 | 76.00 |

| Groupe de randomisation | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------------------|------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Placebo | Taille cm | 13 | 149.77 | 16.81 | 116.00 | 169.00 | 144.00 | 153.00 | 161.00 |
| Rituximab | perf2 | 9 | 144.44 | 18.93 | 122.00 | 175.00 | 126.00 | 143.00 | 152.00 |
| Placebo | Poids kg | 13 | 49.81 | 15.49 | 21.00 | 77.80 | 40.50 | 51.30 | 60.60 |
| Rituximab | perf2 | 10 | 41.95 | 15.63 | 22.30 | 72.00 | 30.00 | 39.40 | 54.00 |
| Placebo | P.A.S mmHg | 13 | 117.54 | 8.71 | 103.00 | 137.00 | 115.00 | 117.00 | 120.00 |
| Rituximab | perf2 | 10 | 110.40 | 8.76 | 95.00 | 124.00 | 106.00 | 110.00 | 118.00 |
| Placebo | P.A.D mmHg | 13 | 69.54 | 9.93 | 50.00 | 83.00 | 66.00 | 70.00 | 76.00 |
| Rituximab | perf2 | 10 | 66.60 | 9.74 | 56.00 | 82.00 | 59.00 | 64.50 | 74.00 |

- **Données biologiques :**

Le tableau suivant contient la description globale des données biologiques :

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|----------------|------------------------|----|---------|------------|---------|----------|--------------------|---------|--------------------|
| LBBLPROTPERF2 | Protidémie g/l | 20 | 64.40 | 6.92 | 47.00 | 73.00 | 60.50 | 65.00 | 69.50 |
| LBBLALBPERF2 | Albuminémie g/l | 21 | 38.20 | 4.72 | 27.00 | 45.20 | 34.70 | 38.40 | 41.00 |
| LBBLCREATPERF2 | Creatininémie µmol/l | 22 | 44.50 | 13.27 | 23.00 | 75.00 | 36.00 | 43.00 | 53.00 |
| LBURCREATPERF2 | Créatininurie µmol/l | 20 | 9936.95 | 5339.42 | 2900.00 | 20246.00 | 4925.00 | 9215.00 | 14560.00 |
| LBURPROTPERF2 | Protéinurie g/l | 21 | 0.63 | 1.52 | 0.03 | 7.10 | 0.05 | 0.09 | 0.70 |
| LBBLGRPERF2 | Globules rouges Tera/l | 21 | 4.74 | 0.44 | 3.95 | 5.65 | 4.49 | 4.86 | 5.01 |
| LBBLGBPERF2 | Globules Blancs Giga/l | 22 | 9.42 | 3.52 | 4.00 | 17.60 | 7.38 | 9.30 | 11.69 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | <i>CONFIDENTIEL</i> | |

| | | | | | | | | | |
|------------------------|--|----|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| LBBLHEMOPERF2 | Hémoglobine g/dl | 22 | 13.60 | 1.18 | 11.60 | 15.40 | 12.80 | 13.70 | 14.50 |
| LBBLHEMAPERF2 | Hématocrite % | 21 | 39.76 | 3.51 | 33.10 | 45.30 | 36.40 | 40.80 | 41.80 |
| | Volume | | | | | | | | |
| LBBLVGMPERF2 | Globulaire Moyen µm³ | 21 | 84.01 | 4.32 | 77.00 | 93.00 | 82.00 | 83.30 | 86.30 |
| LBBLPLAQPERF2 | Plaquettes Giga/l | 22 | 285.68 | 75.47 | 196.00 | 527.00 | 236.00 | 262.50 | 330.00 |
| LBBLNEUTROPERF2 | Neutrophiles % | 20 | 66.14 | 15.96 | 42.90 | 88.40 | 50.65 | 66.80 | 81.55 |
| LBBLEOSINOPERF2 | Eosinophiles % | 20 | 1.48 | 1.67 | 0.00 | 5.60 | 0.30 | 0.90 | 1.90 |
| LBBLBASOPERF2 | Basophiles % | 20 | 0.24 | 0.19 | 0.00 | 0.60 | 0.10 | 0.25 | 0.35 |
| LBBLLYMPHOPERF2 | Lymphocytes % | 20 | 25.70 | 13.03 | 7.00 | 50.00 | 13.85 | 23.00 | 37.70 |
| LBBLMONOPERF2 | Monocytes % | 20 | 6.24 | 3.09 | 0.70 | 11.30 | 3.35 | 6.60 | 8.70 |
| LBBLMELOPERF2 | Myelocytes neutrophiles % | 6 | 0.23 | 0.57 | 0.00 | 1.40 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| LBBLLYMACPERF2 | Lymphocytes actives % | 4 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

| Groupe de rando | de Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-----------------|------------------------|----|----------|------------|---------|----------|--------------------|---------|--------------------|
| Placebo | Protidémie g/l | 12 | 65.83 | 4.78 | 57.00 | 72.00 | 62.00 | 67.00 | 69.50 |
| Rituximab | | 8 | 62.25 | 9.24 | 47.00 | 73.00 | 56.00 | 62.00 | 71.00 |
| Placebo | Albuminémie g/l | 13 | 38.86 | 3.97 | 33.60 | 45.20 | 35.00 | 39.10 | 41.00 |
| Rituximab | | 8 | 37.11 | 5.87 | 27.00 | 44.00 | 33.40 | 37.20 | 42.35 |
| Placebo | Créatininémie µmol/l | 13 | 44.38 | 13.87 | 23.00 | 75.00 | 38.00 | 42.00 | 50.00 |
| Rituximab | | 9 | 44.66 | 13.17 | 24.00 | 62.00 | 36.00 | 46.00 | 53.00 |
| Placebo | Créatininurie µmol/l | 12 | 10461.67 | 5811.07 | 3200.00 | 20246.00 | 5700.00 | 9260.00 | 14863.50 |
| Rituximab | | 8 | 9149.88 | 4810.18 | 2900.00 | 15500.00 | 4745.00 | 9039.50 | 13615.00 |
| Placebo | Protéïnurie g/l | 12 | 0.90 | 1.98 | 0.03 | 7.10 | 0.05 | 0.15 | 0.75 |
| Rituximab | | 9 | 0.27 | 0.34 | 0.04 | 0.90 | 0.06 | 0.08 | 0.22 |
| Placebo | Globules rouges Tera/l | 13 | 4.79 | 0.44 | 4.04 | 5.65 | 4.49 | 4.90 | 5.01 |
| Rituximab | | 8 | 4.65 | 0.45 | 3.95 | 5.21 | 4.34 | 4.68 | 5.01 |
| Placebo | Globules Blancs Giga/l | 13 | 10.70 | 3.06 | 4.70 | 17.60 | 9.20 | 10.06 | 11.95 |
| Rituximab | | 9 | 7.57 | 3.47 | 4.00 | 14.01 | 4.70 | 7.38 | 9.40 |
| Placebo | Hémoglobine g/dl | 13 | 13.78 | 1.09 | 11.60 | 15.20 | 13.10 | 13.90 | 14.50 |
| Rituximab | | 9 | 13.34 | 1.33 | 11.80 | 15.40 | 12.30 | 13.30 | 13.90 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--|----|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Placebo | Hematocrite % | 13 | 40.10 | 3.23 | 33.10 | 44.20 | 38.70 | 40.80 | 41.80 |
| Rituximab | | 8 | 39.20 | 4.08 | 34.80 | 45.30 | 35.65 | 38.75 | 42.35 |
| Placebo | Volume Globulaire Moyen μm^3 | 13 | 83.88 | 4.73 | 77.00 | 93.00 | 82.00 | 83.10 | 86.30 |
| Rituximab | | 8 | 84.23 | 3.88 | 77.80 | 88.60 | 81.75 | 84.95 | 87.00 |
| Placebo | Plaquettes Giga/l | 13 | 292.62 | 92.68 | 196.00 | 527.00 | 232.00 | 258.00 | 338.00 |
| Rituximab | | 9 | 275.67 | 43.33 | 208.00 | 333.00 | 247.00 | 265.00 | 310.00 |
| Placebo | Neutrophiles % | 12 | 64.99 | 14.55 | 42.90 | 86.00 | 53.05 | 66.80 | 76.15 |
| Rituximab | | 8 | 67.86 | 18.79 | 44.50 | 88.40 | 50.65 | 68.45 | 85.90 |
| Placebo | Eosinophiles % | 12 | 1.68 | 1.80 | 0.00 | 5.60 | 0.55 | 1.25 | 1.90 |
| Rituximab | | 8 | 1.18 | 1.52 | 0.10 | 4.30 | 0.25 | 0.45 | 1.80 |
| Placebo | Basophiles % | 12 | 0.26 | 0.19 | 0.00 | 0.60 | 0.11 | 0.30 | 0.35 |
| Rituximab | | 8 | 0.21 | 0.20 | 0.00 | 0.60 | 0.10 | 0.10 | 0.35 |
| Placebo | Lymphocytes % | 12 | 25.42 | 12.04 | 7.00 | 43.00 | 17.30 | 23.00 | 36.85 |
| Rituximab | | 8 | 26.13 | 15.26 | 10.80 | 50.00 | 11.75 | 24.65 | 37.70 |
| Placebo | Monocytes % | 12 | 7.31 | 2.59 | 2.90 | 11.30 | 6.00 | 7.45 | 9.40 |
| Rituximab | | 8 | 4.63 | 3.22 | 0.70 | 9.10 | 1.90 | 4.00 | 7.70 |
| Placebo | Myelocytes neutrophiles % | 4 | 0.35 | 0.70 | 0.00 | 1.40 | 0.00 | 0.00 | 0.70 |
| Rituximab | | 2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Placebo | Lymphocytes actives % | 2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Rituximab | | 2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

- **Perfusion :**

Le tableau suivant contient la description globale des variables quantitatives :

| Variable | Libellé | N | Moyenne | Ecart- | | Quartile | | Quartile supérieur | |
|---------------|------------------------|----|---------|--------|---------|----------|-----------|--------------------|---------|
| | | | | type | Minimum | Maximum | inférieur | | Médiane |
| SUDOSTOTPERF2 | Dose perfusion (mg) | 23 | 511.30 | 112.79 | 310.00 | 705.00 | 405.00 | 540.00 | 600.00 |
| dureeperf2 | Durée de perf (heures) | 22 | 3.06 | 1.00 | 1.50 | 6.25 | 2.42 | 2.86 | 3.50 |

| Groupe de randomisation | Libellé | N | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur |
|-------------------------|---------------------------|----|---------|------------|---------|---------|--------------------|---------|--------------------|
| Placebo | Dose perfusion (mg) | 13 | 532.69 | 107.48 | 310.00 | 705.00 | 465.00 | 560.00 | 600.00 |
| Rituximab | | 10 | 483.50 | 119.05 | 310.00 | 690.00 | 395.00 | 477.50 | 570.00 |
| Placebo | Durée de la perf (heures) | 13 | 2.67 | 0.63 | 1.50 | 4.00 | 2.33 | 2.50 | 2.88 |
| Rituximab | | 9 | 3.62 | 1.19 | 2.25 | 6.25 | 3.00 | 3.33 | 4.20 |

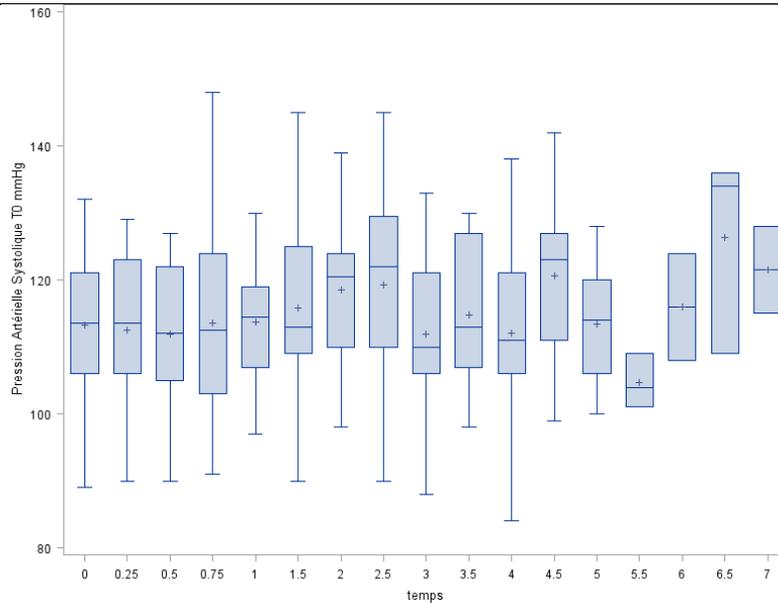
- **Surveillance :**

Les tableaux et les boîtes à moustache suivants contiennent les descriptions des suivis pour la pression artérielle, le pouls, la température et la SaO2 :

⇒ **PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE:**

Variable d'analyse : vssbpperf2 Pression Artérielle Systolique T0 mmHg

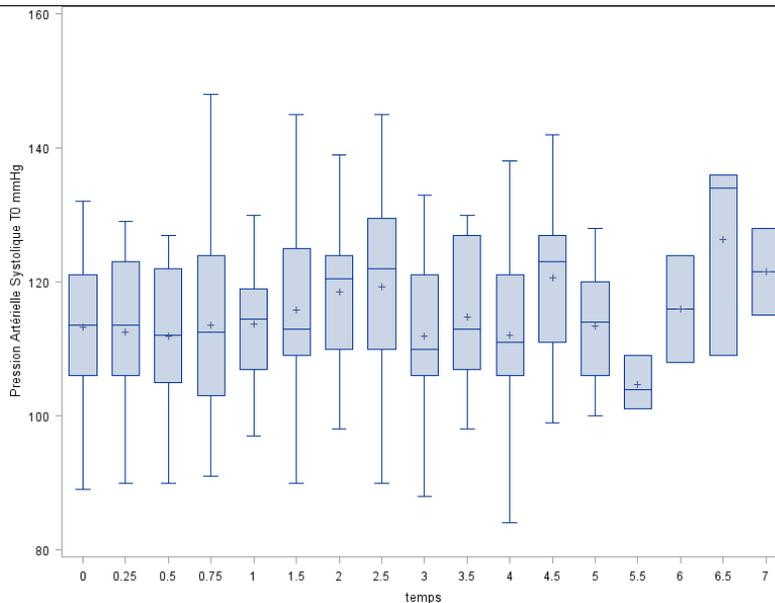
| temps | N Obs | N | Moyenne | Ecart- | | Quartile | | Médiane | Quartile supérieur |
|-------|-------|----|---------|--------|---------|----------|-----------|---------|--------------------|
| | | | | type | Minimum | Maximum | inférieur | | |
| 0 | 23 | 22 | 113.18 | 10.92 | 89.00 | 132.00 | 106.00 | 113.50 | 121.00 |
| 0.25 | 23 | 22 | 112.45 | 11.50 | 90.00 | 129.00 | 106.00 | 113.50 | 123.00 |
| 0.5 | 23 | 21 | 111.90 | 10.40 | 90.00 | 127.00 | 105.00 | 112.00 | 122.00 |
| 0.75 | 23 | 22 | 113.59 | 13.79 | 91.00 | 148.00 | 103.00 | 112.50 | 124.00 |
| 1 | 23 | 22 | 113.64 | 10.12 | 97.00 | 130.00 | 107.00 | 114.50 | 119.00 |
| 1.5 | 23 | 21 | 115.81 | 13.61 | 90.00 | 145.00 | 109.00 | 113.00 | 125.00 |
| 2 | 23 | 22 | 118.59 | 10.44 | 98.00 | 139.00 | 110.00 | 120.50 | 124.00 |
| 2.5 | 23 | 20 | 119.20 | 14.19 | 90.00 | 145.00 | 110.00 | 122.00 | 129.50 |
| 3 | 23 | 18 | 111.89 | 11.02 | 88.00 | 133.00 | 106.00 | 110.00 | 121.00 |
| 3.5 | 23 | 14 | 114.79 | 10.64 | 98.00 | 130.00 | 107.00 | 113.00 | 127.00 |
| 4 | 23 | 10 | 112.10 | 14.05 | 84.00 | 138.00 | 106.00 | 111.00 | 121.00 |
| 4.5 | 23 | 10 | 120.60 | 13.04 | 99.00 | 142.00 | 111.00 | 123.00 | 127.00 |
| 5 | 23 | 7 | 113.43 | 9.13 | 100.00 | 128.00 | 106.00 | 114.00 | 120.00 |
| 5.5 | 23 | 3 | 104.67 | 4.04 | 101.00 | 109.00 | 101.00 | 104.00 | 109.00 |
| 6 | 23 | 2 | 116.00 | 11.31 | 108.00 | 124.00 | 108.00 | 116.00 | 124.00 |
| 6.5 | 23 | 3 | 126.33 | 15.04 | 109.00 | 136.00 | 109.00 | 134.00 | 136.00 |
| 7 | 23 | 2 | 121.50 | 9.19 | 115.00 | 128.00 | 115.00 | 121.50 | 128.00 |



⇒ **PRESSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE :**

Variable d'analyse : vsdbpperf2 Pression Artérielle Diastolique T0 mmHg

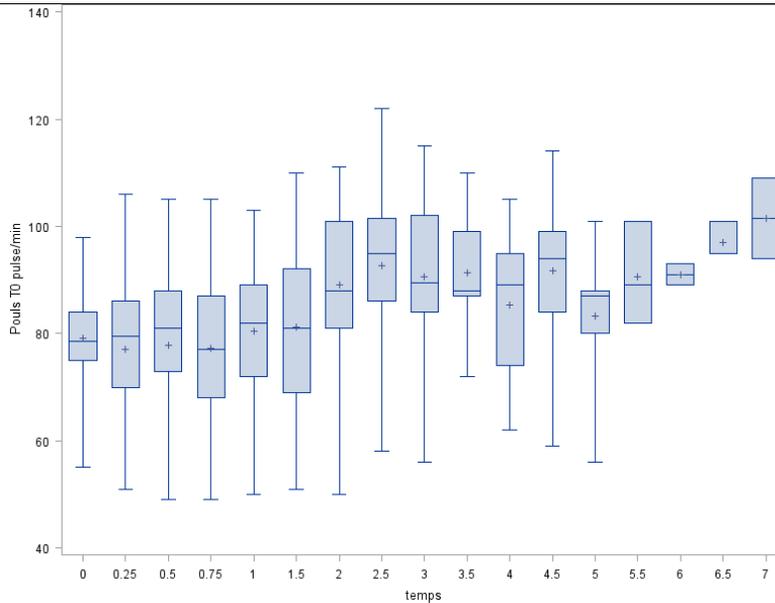
| temps | N | | Moyenne | Ecart- | | Quartile | | | |
|-------|-----|----|---------|--------|---------|----------|-----------|---------|-----------|
| | Obs | N | | type | Minimum | Maximum | inférieur | Médiane | supérieur |
| 0 | 23 | 22 | 66.18 | 9.98 | 43.00 | 82.00 | 57.00 | 67.00 | 72.00 |
| 0.25 | 23 | 22 | 63.77 | 10.62 | 42.00 | 81.00 | 56.00 | 66.50 | 69.00 |
| 0.5 | 23 | 21 | 64.95 | 11.57 | 42.00 | 81.00 | 61.00 | 68.00 | 73.00 |
| 0.75 | 23 | 22 | 62.95 | 12.90 | 39.00 | 82.00 | 53.00 | 64.00 | 75.00 |
| 1 | 23 | 22 | 66.14 | 13.59 | 42.00 | 95.00 | 56.00 | 66.50 | 75.00 |
| 1.5 | 23 | 21 | 67.67 | 13.31 | 40.00 | 98.00 | 61.00 | 70.00 | 76.00 |
| 2 | 23 | 22 | 67.14 | 11.44 | 43.00 | 89.00 | 61.00 | 69.00 | 71.00 |
| 2.5 | 23 | 20 | 69.75 | 11.74 | 48.00 | 89.00 | 63.00 | 71.50 | 77.00 |
| 3 | 23 | 18 | 64.94 | 9.18 | 47.00 | 88.00 | 59.00 | 63.50 | 71.00 |
| 3.5 | 23 | 14 | 63.71 | 9.25 | 52.00 | 85.00 | 57.00 | 63.50 | 67.00 |
| 4 | 23 | 10 | 61.40 | 12.16 | 40.00 | 82.00 | 53.00 | 63.00 | 69.00 |
| 4.5 | 23 | 10 | 65.60 | 10.79 | 40.00 | 75.00 | 63.00 | 69.50 | 73.00 |
| 5 | 23 | 7 | 64.86 | 8.55 | 47.00 | 74.00 | 63.00 | 67.00 | 69.00 |
| 5.5 | 23 | 3 | 53.33 | 9.29 | 43.00 | 61.00 | 43.00 | 56.00 | 61.00 |
| 6 | 23 | 2 | 64.50 | 4.95 | 61.00 | 68.00 | 61.00 | 64.50 | 68.00 |
| 6.5 | 23 | 3 | 81.67 | 21.73 | 57.00 | 98.00 | 57.00 | 90.00 | 98.00 |
| 7 | 23 | 2 | 77.50 | 23.33 | 61.00 | 94.00 | 61.00 | 77.50 | 94.00 |



⇒ **POULS** :

Variable d'analyse : vspulsperf2 Pouls T0 pulse/min

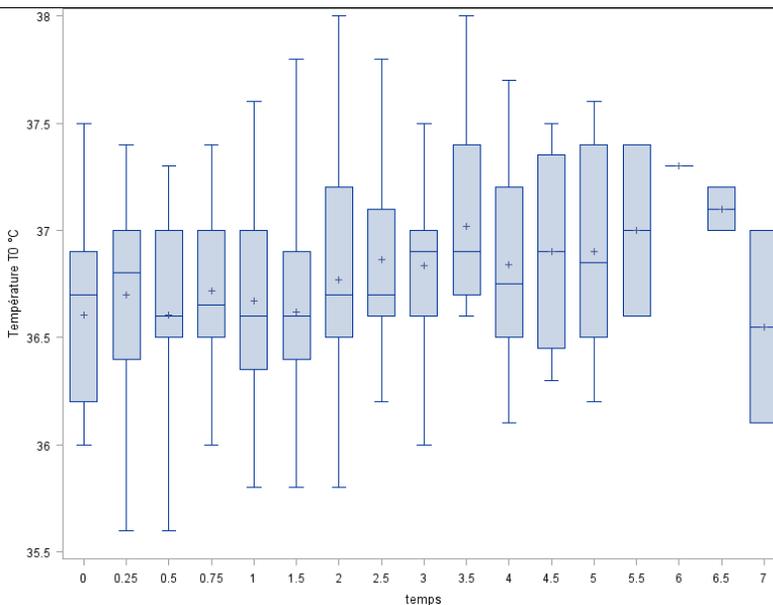
| temps | N | | Moyenne | Ecart-type | | Quartile | | Médiane | Quartile supérieur |
|-------|-----|----|---------|------------|---------|----------|-----------|---------|--------------------|
| | Obs | N | | type | Minimum | Maximum | inférieur | | |
| 0 | 23 | 22 | 79.09 | 11.65 | 55.00 | 98.00 | 75.00 | 78.50 | 84.00 |
| 0.25 | 23 | 22 | 77.09 | 12.58 | 51.00 | 106.00 | 70.00 | 79.50 | 86.00 |
| 0.5 | 23 | 21 | 77.71 | 14.85 | 49.00 | 105.00 | 73.00 | 81.00 | 88.00 |
| 0.75 | 23 | 22 | 77.23 | 15.12 | 49.00 | 105.00 | 68.00 | 77.00 | 87.00 |
| 1 | 23 | 22 | 80.45 | 13.12 | 50.00 | 103.00 | 72.00 | 82.00 | 89.00 |
| 1.5 | 23 | 21 | 81.14 | 15.27 | 51.00 | 110.00 | 69.00 | 81.00 | 92.00 |
| 2 | 23 | 22 | 89.00 | 13.90 | 50.00 | 111.00 | 81.00 | 88.00 | 101.00 |
| 2.5 | 23 | 20 | 92.70 | 14.75 | 58.00 | 122.00 | 86.00 | 95.00 | 101.50 |
| 3 | 23 | 18 | 90.50 | 14.91 | 56.00 | 115.00 | 84.00 | 89.50 | 102.00 |
| 3.5 | 23 | 14 | 91.29 | 10.43 | 72.00 | 110.00 | 87.00 | 88.00 | 99.00 |
| 4 | 23 | 10 | 85.40 | 14.38 | 62.00 | 105.00 | 74.00 | 89.00 | 95.00 |
| 4.5 | 26 | 10 | 91.70 | 15.10 | 59.00 | 114.00 | 84.00 | 94.00 | 99.00 |
| 5 | 23 | 7 | 83.29 | 13.71 | 56.00 | 101.00 | 80.00 | 87.00 | 88.00 |
| 5.5 | 23 | 3 | 90.67 | 9.61 | 82.00 | 101.00 | 82.00 | 89.00 | 101.00 |
| 6 | 23 | 2 | 91.00 | 2.83 | 89.00 | 93.00 | 89.00 | 91.00 | 93.00 |
| 6.5 | 23 | 3 | 97.00 | 3.46 | 95.00 | 101.00 | 95.00 | 95.00 | 101.00 |
| 7 | 23 | 2 | 101.50 | 10.61 | 94.00 | 109.00 | 94.00 | 101.50 | 109.00 |



⇒ **TEMPERATURE :**

Variable d'analyse : vstemperf2 Température T0 °C

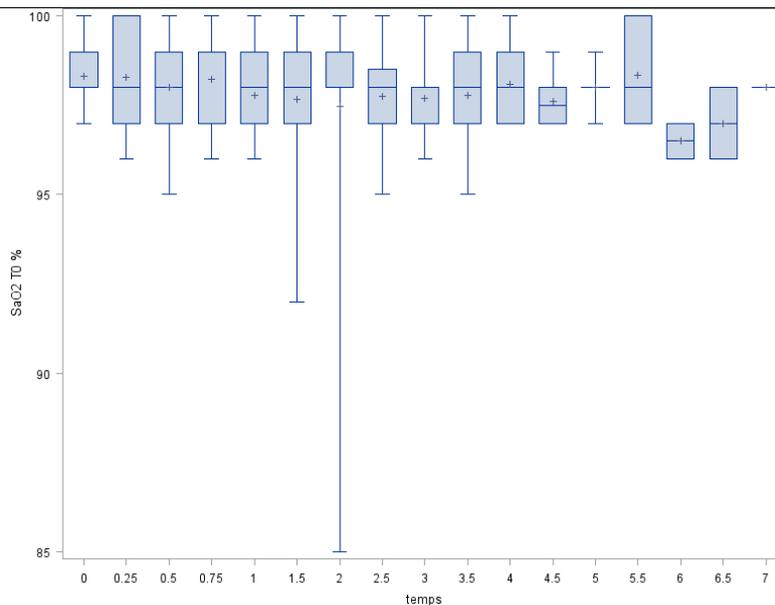
| temps | N | | Moyenne | Ecart- | | Quartile | | Médiane | Quartile supérieur |
|-------|-----|----|---------|--------|---------|----------|-----------|---------|--------------------|
| | Obs | N | | type | Minimum | Maximum | inférieur | | |
| 0 | 23 | 21 | 36.60 | 0.43 | 36.00 | 37.50 | 36.20 | 36.70 | 36.90 |
| 0.25 | 23 | 19 | 36.70 | 0.48 | 35.60 | 37.40 | 36.40 | 36.80 | 37.00 |
| 0.5 | 23 | 19 | 36.61 | 0.44 | 35.60 | 37.30 | 36.50 | 36.60 | 37.00 |
| 0.75 | 23 | 18 | 36.72 | 0.42 | 36.00 | 37.40 | 36.50 | 36.65 | 37.00 |
| 1 | 23 | 20 | 36.67 | 0.50 | 35.80 | 37.60 | 36.35 | 36.60 | 37.00 |
| 1.5 | 23 | 20 | 36.62 | 0.49 | 35.80 | 37.80 | 36.40 | 36.60 | 36.90 |
| 2 | 23 | 21 | 36.77 | 0.53 | 35.80 | 38.00 | 36.50 | 36.70 | 37.20 |
| 2.5 | 23 | 17 | 36.86 | 0.45 | 36.20 | 37.80 | 36.60 | 36.70 | 37.10 |
| 3 | 23 | 17 | 36.84 | 0.39 | 36.00 | 37.50 | 36.60 | 36.90 | 37.00 |
| 3.5 | 23 | 11 | 37.02 | 0.45 | 36.60 | 38.00 | 36.70 | 36.90 | 37.40 |
| 4 | 23 | 10 | 36.84 | 0.49 | 36.10 | 37.70 | 36.50 | 36.75 | 37.20 |
| 4.5 | 26 | 8 | 36.90 | 0.49 | 36.30 | 37.50 | 36.45 | 36.90 | 37.35 |
| 5 | 23 | 6 | 36.90 | 0.54 | 36.20 | 37.60 | 36.50 | 36.85 | 37.40 |
| 5.5 | 23 | 2 | 37.00 | 0.57 | 36.60 | 37.40 | 36.60 | 37.00 | 37.40 |
| 6 | 23 | 1 | 37.30 | . | 37.30 | 37.30 | 37.30 | 37.30 | 37.30 |
| 6.5 | 23 | 2 | 37.10 | 0.14 | 37.00 | 37.20 | 37.00 | 37.10 | 37.20 |
| 7 | 23 | 2 | 36.55 | 0.64 | 36.10 | 37.00 | 36.10 | 36.55 | 37.00 |



⇒ SaO²:

Variable d'analyse : vssao2perf2 SaO2 T0 %%

| temps | N | | Moyenne | Ecart- | | Quartile | | | |
|-------|-----|----|---------|--------|---------|----------|-----------|---------|-----------|
| | Obs | N | | type | Minimum | Maximum | inférieur | Médiane | supérieur |
| 0 | 23 | 22 | 98.32 | 1.04 | 97.00 | 100.00 | 98.00 | 98.00 | 99.00 |
| 0.25 | 23 | 22 | 98.27 | 1.39 | 96.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 100.00 |
| 0.5 | 23 | 21 | 98.00 | 1.55 | 95.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 0.75 | 23 | 22 | 98.23 | 1.34 | 96.00 | 100.00 | 97.00 | 99.00 | 99.00 |
| 1 | 23 | 22 | 97.77 | 1.19 | 96.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 1.5 | 23 | 21 | 97.67 | 1.74 | 92.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 2 | 23 | 21 | 97.48 | 3.04 | 85.00 | 100.00 | 98.00 | 98.00 | 99.00 |
| 2.5 | 23 | 20 | 97.75 | 1.25 | 95.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 98.50 |
| 3 | 23 | 17 | 97.71 | 1.05 | 96.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 98.00 |
| 3.5 | 23 | 14 | 97.79 | 1.42 | 95.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 4 | 23 | 10 | 98.10 | 1.20 | 97.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 99.00 |
| 4.5 | 26 | 10 | 97.60 | 0.70 | 97.00 | 99.00 | 97.00 | 97.50 | 98.00 |
| 5 | 23 | 7 | 98.00 | 0.58 | 97.00 | 99.00 | 98.00 | 98.00 | 98.00 |
| 5.5 | 23 | 3 | 98.33 | 1.53 | 97.00 | 100.00 | 97.00 | 98.00 | 100.00 |
| 6 | 23 | 2 | 96.50 | 0.71 | 96.00 | 97.00 | 96.00 | 96.50 | 97.00 |
| 6.5 | 23 | 3 | 97.00 | 1.00 | 96.00 | 98.00 | 96.00 | 97.00 | 98.00 |
| 7 | 23 | 1 | 98.00 | . | 98.00 | 98.00 | 98.00 | 98.00 | 98.00 |



| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

• **Traitements :**

| Variable | Modalité | Global (n = 23) Effectif (%) | Placebo (n = 13) Effectif (%) | Rituximab (n = 10) Effectif (%) |
|--|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Arret du cellcept (n = 23) | NON | 2 (8.7%) | 1 (7.69%) | 1 (10.00%) |
| | OUI | 15 (65.22%) | 8 (61.54%) | 7 (70.00%) |
| | NA | 6 (26.09%) | 4 (30.77%) | 2 (20.00%) |
| Ordonnance des décroissances des autres traitements (n = 23) | OUI | 22 (95.656%) | 13 (100.00%) | 9 (90.00%) |
| | NON RENSEIGNE | 1 (4.35%) | 0 (0.00%) | 1 (10.00%) |
| Type d'ordonnance (n = 22) | Ordonnance automatique | 8 (36.36%) | 5 (38.46%) | 3 (33.33%) |
| | ordonnance manuelle | 14 (63.64%) | 8 (61.54%) | 6 (66.67%) |

8.3.4. Suivi des patients

Il s'agit de décrire ici la population concernée par chaque suivi et les raisons de leurs sorties d'étude si le suivi n'est pas fait :

- Le suivi à M1 concerne 21 patients, 2 patients du groupe placebo ayant rechuté (SUBJID = 09 et 17).
- Le suivi à M2 concerne 19 patients, 2 patients du groupe placebo ayant rechuté (SUBJID = 07 et 26).
- Le suivi à M3 concerne 15 patients, 4 patients du groupe placebo ayant rechuté (SUBJID = 02, 06, 24 et 25).
- Le suivi à M4 concerne 10 patients, 5 patients du groupe placebo ayant rechuté (SUBJID = 03, 11, 14, 15 et 20). A partir de ce suivi, seuls les patients du groupe Rituximab sont suivis, tous les patients du groupe placebo ayant rechuté (n = 13).
- Le suivi à M5 concerne 10 patients du groupe Rituximab.

8.4. Effectifs analysés

L'analyse principale est faite en **intention de traiter « modifiée »** et exclue le patient n'ayant reçu aucune dose de traitement. Elle comporte donc les **25 patients** qui ont été randomisés et qui ont reçu au moins une dose, partielle ou complète, de perfusion (Placebo ou Rituximab).

Cette analyse est accompagnée d'une **analyse per-protocole** qui comporte **21 patients** et exclue les patients qui ont une déviation au protocole lors de la première partie du protocole (partie concernant les 5 premiers mois de suivi). Ainsi, 4 patients sur les 25 sont exclus de l'analyse (SUBJID = 05 car critère d'inclusion 3 non respecté et rechute entre les deux premières perfusions donc n'a reçu qu'une perfusion au lieu de deux, SUBJID = 07 car critère d'inclusion 3 non respecté, SUBJID = 08 car

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

critères les plus importants (critères 2, 3, 4 et 12) non respectés, SUBJID = 23 car n'a reçu qu'une dose de traitement suite à une allergie au traitement et n'a reçu qu'une perfusion au lieu de deux).

Le premier objectif secondaire sur la tolérance au traitement porte sur la population d'analyse en intention de traiter « modifiée ». Il porte donc sur **25 patients** ayant reçu au moins une dose, partielle ou complète, de traitement, Placebo ou Rituximab.

L'objectif secondaire 1 porte sur les 25 patients qui ont reçu au moins une dose, partielle ou complète, de traitement.

Les objectifs secondaires 2, 3 et 4 ne seront pas analysés ici.

L'objectif secondaire 5 qui porte sur la qualité de vie est fait sur les données disponibles des **25 patients** inclus dans la population d'analyse en intention de traiter « modifiée ».

L'objectif secondaire 6 qui porte sur l'analyse de l'efficacité du Rituximab est fait sur les **13 patients** qui ont rechuté sous Placebo et qui ont été traité secondairement par Rituximab.

8.5. Critères de jugement et estimations

8.5.1. Analyse principale

L'objectif principal de cette étude consiste à évaluer l'efficacité de prévention des rechutes lors d'une stratégie d'épargne des autres traitements immunosuppresseurs – du Rituximab dans le traitement des patients présentant un syndrome néphrotique ciclosporino-dépendant, dans la population en intention de traiter « modifiée ».

Afin de répondre à cet objectif, le critère de jugement principal est la proportion de patient ayant rechuté dans les 5 mois qui ont suivi l'admission de deux perfusions de Rituximab ou de Placebo. La rechute a ainsi été définie comme étant l'apparition d'une protéinurie entraînant une albuminémie < 30 g/L dosée par électrophorèse des protéines plasmatiques.

L'analyse étant en intention de traiter « modifiée » les patients ayant reçu au moins une dose, partielle ou complète, de traitement, Rituximab ou Placebo, sont inclus dans l'analyse qui porte sur 25 patients. Parmi ces 25 patients, 2 patients n'ont pas le critère de jugement principal :

- SUBJID = 05 car il a rechuté entre les 2 perfusions et est sorti d'étude à ce moment-là. Après concertation avec l'investigateur, le Pr GUIGONIS, nous avons établi que ce patient était considéré comme ayant rechuté.

- SUBJID = 23 car il a eu une allergie au traitement reçu et a été sorti d'étude à ce moment-là. Après concertation avec le Pr GUIGONIS, nous avons établi, qu'un remplacement de donnée manquante serait fait. Ainsi la méthode utilisée est « Missing = Failure » pour l'analyse principale. Le patient est donc considéré comme ayant rechuté. Une analyse de robustesse est ensuite établie avec une analyse du Biais Maximum. Le patient est alors considéré comme n'ayant pas rechuté.

8.5.1.1. Analyse « Missing = Failure »

Le tableau suivant contient la répartition globale des patients selon la rechute :

| rechute_b | Frequency | Percent |
|------------|-----------|---------|
| NON | 10 | 40.00 |
| OUI | 15 | 60.00 |

Le tableau suivant contient la répartition des rechutes selon le groupe de randomisation :

| RECHUTE | Table of rechute_b by RANDOARM | | |
|--------------|--------------------------------|-------------|-------|
| | RANDOARM(Bras inclusion) | | |
| | PLACEBO | RITUXIMAB | Total |
| NON | 0 (0.00%) | 10 (83.33%) | 10 |
| OUI | 13 (100.00%) | 2 (16.67%) | 15 |
| Total | 13 | 12 | 25 |

Ainsi, dans le groupe Placebo, 100.00% (13/13) des patients ont rechuté avec un intervalle de confiance à 95% de [75,29 ; 100,00] et dans le groupe Rituximab, 16,67% (2/12) des patients ont rechuté avec un intervalle de confiance à 95% de [2,09 ; 48,41].

Le risque relatif brut de rechute dans le groupe Rituximab par rapport au groupe Placebo est de 0,1667 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,0470 ; 0,5906]. Ainsi, un patient sous Rituximab a significativement (car l'intervalle de confiance à 95% ne contient pas la valeur 1) moins de risque de rechuté qu'un patient sous Placebo.

Le tableau suivant contient les résultats au test exact de Fisher car les conditions d'application du test du Chi² ne sont pas remplies :

| Fisher's Exact Test | |
|-----------------------------|----------|
| Two-sided Pr <= P | < 0.0001 |

Ainsi, la p-value associée au test est $p < 0,0001$ et les proportions de rechute dans les deux groupes de traitement sont significativement différentes.

Les données biologiques des patients qui ont rechuté sont contenues dans le tableau suivant selon le groupe de randomisation :

| Groupe de randomisation | Variable | Label | N | Mean | Std Dev | Minimum | Maximum | Lower Quartile | Median | Upper Quartile |
|-------------------------|----------------|------------------------|---------|----------------|--------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Placebo Rituximab | LBBLPROTRELAP | Protidémie (g/l) | 11 0 | 52.91 . | 6.98 . | 39.00 . | 61.00 . | 48.00 . | 52.00 . | 60.00 . |
| Placebo Rituximab | LBBLALBRELAP | Albuminémie (g/l) | 13 1 | 23.85 20.00 | 6.35 . | 11.00 20.00 | 29.80 20.00 | 22.00 20.00 | 26.20 20.00 | 29.00 20.00 |
| Placebo Rituximab | LBBLCREATRELAP | Créatininémie (µmol/l) | 12 0 | 44.75 . | 12.75 . | 34.00 . | 82.00 . | 35.50 . | 44.00 . | 46.00 . |
| Placebo Rituximab | LBURCREATRELAP | Créatiniurie (µmol/l) | 12 0 | 13800.92 . | 7093.71 . | 2414.00 . | 25700.00 . | 9125.00 . | 12800.00 . | 19321.00 . |
| Placebo Rituximab | LBURPROTRELAP | Protéinurie (g/l) | 13 1 | 35.93 22.27 | 35.81 . | 1.29 22.27 | 118.00 22.27 | 8.59 22.27 | 28.50 22.27 | 30.80 22.27 |

Le patient SUBJID = 23 du groupe Rituximab n'a pas d'information concernant ces données car il a été sorti d'étude entre la première perfusion et la seconde pour allergie. La rechute est un remplacement de données manquantes.

Le tableau suivant contient les facteurs qui ont favorisé la rechute selon le groupe de randomisation :

| Table of RELAPFACTR by RANDOARM | | | |
|---|--------------------------|------------|-----------|
| RELAPFACTR(Facteur favorisant la rechute) | RANDOARM(Bras inclusion) | | |
| | PLACEBO | RITUXIMAB | Total |
| . | 0 (0.00%) | 1 (50.00%) | 1 |
| INFECTION | 6 (46.15%) | 0 (0.00%) | 6 |
| ALLERGIE | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) | 1 |
| AUCUN | 6 (46.15%) | 1 (50.00%) | 7 |
| Total | 13 | 2 | 15 |

La donnée manquante dans le groupe Rituximab concerne le patient SUBJID = 23.

Le tableau suivant contient la prise de corticoïdes au moment de la rechute selon le groupe de traitement chez les 15 patients qui ont rechuté :

| Table of CMCORTIYNRELAP by RANDOARM | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|------------|-----------|
| CMCORTIYNRELAP(Corticoides) | RANDOARM(Bras inclusion) | | |
| | PLACEBO | RITUXIMAB | Total |
| . | 0 (0.00%) | 1 (50.00%) | 1 |
| NON | 1 (7.69%) | 0 (0.00%) | 1 |
| OUI | 12 (92.31%) | 1 (50.00%) | 13 |
| Total | 13 | 2 | 15 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

Le tableau suivant contient le groupe, les molécules et les doses prises par les 13 patients qui ont rechuté et qui étaient toujours sous corticoïdes :

| SUBJID Identifiant | RANDOARM Groupe | CMCORTIMOLRELAP Molécule | CMCORTIDDOSERELAP Dose (mg/j) | CMCORTIFREQRELAP Fréquence de prise |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|--|
| 3 | PLACEBO | PREDNISONNE | 15 | Un jour sur deux |
| 5 | RITUXIMAB | PREDNISONNE | 20 | Un jour sur deux |
| 6 | PLACEBO | PREDNISONNE | 45 | Un jour sur deux |
| 7 | PLACEBO | PREDNISONNE | 30 | Un jour sur deux |
| 9 | PLACEBO | PREDNISONNE | 50 | Un jour sur deux |
| 11 | PLACEBO | PREDNISONNE | 30 | Un jour sur deux |
| 14 | PLACEBO | PREDNISONNE | 10 | Un jour sur deux |
| 15 | PLACEBO | PREDNISONNE | 7 | Un jour sur deux |
| 17 | PLACEBO | PREDNISONNE | 60 | Tous les jours |
| 20 | PLACEBO | PREDNISONNE | 20 | Tous les jours |
| 24 | PLACEBO | PREDNISONNE | 20 | Un jour sur deux |
| 25 | PLACEBO | CORTANCYL | 60 | Tous les jours |
| 26 | PLACEBO | PREDNISOLONE | 25 | Un jour sur deux |

Le tableau suivant contient la prise de Ciclosporine ou Tacrolimus au moment de la rechute selon le groupe de traitement chez les 15 patients qui ont rechuté :

| Table of CMCICLOTACYNRELAP by RANDOARM | | | |
|---|--------------------------|------------|-------|
| CMCICLOTACYNRELAP(Ciclosporine Tacrolimus) | RANDOARM(Bras inclusion) | | |
| | PLACEBO | RITUXIMAB | Total |
| . | 0 (0.00%) | 1 (50.00%) | 1 |
| NON | 11 (84.62%) | 0 (0.00%) | 11 |
| OUI | 2 (15.38%) | 1 (50.00%) | 3 |
| Total | 13 | 2 | 15 |

Le tableau suivant contient le groupe, les molécules et les doses prises par les 3 patients qui ont rechuté et qui étaient toujours sous Ciclosporine ou Tacrolimus au moment de la rechute :

| SUBJID Identifiant | RANDOARM Groupe | CMCICLOTACMOLRELAP Molécule | CMCICLOTACDOSERELAP Dose (mg/j) | CMCICLOTACNBRELAP Nb prises / jour |
|-----------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| 5 | RITUXIMAB | TACROLIMUS | 3 | 2 |
| 9 | PLACEBO | TACROLIMUS | 2 | 2 |
| 17 | PLACEBO | CICLOSPORINE | 100 | 2 |

Le tableau suivant contient, pour chaque patient, la période où la rechute a eu lieu si elle a lieu :

| SUBJID | Traitement | Rechute | Dernière évaluation |
|--------|------------|---------|---------------------|
| 01 | Rituximab | NON | M5 |
| 02 | Placebo | OUI | M2 |
| 03 | Placebo | OUI | M3 |
| 04 | Rituximab | NON | M5 |
| 05 | Rituximab | OUI | PERF1 |
| 06 | Placebo | OUI | M2 |
| 07 | Placebo | OUI | M1 |
| 08 | Rituximab | NON | M5 |
| 09 | Placebo | OUI | PERF2 |
| 10 | Rituximab | NON | M5 |
| 11 | Placebo | OUI | M3 |
| 12 | Rituximab | NON | M5 |
| 13 | Rituximab | NON | M5 |
| 14 | Placebo | OUI | M3 |
| 15 | Placebo | OUI | M3 |
| 16 | Rituximab | NON | M5 |
| 17 | Placebo | OUI | PERF2 |
| 18 | Rituximab | NON | M5 |
| 19 | Rituximab | NON | M5 |
| 20 | Placebo | OUI | M3 |
| 22 | Rituximab | NON | M5 |
| 23 | Ritucimab | OUI | PERF1 |
| 24 | Placebo | OUI | M2 |
| 25 | Placebo | OUI | M2 |
| 26 | Placebo | OUI | M1 |

8.5.1.2. Analyse de robustesse par le « Biais maximum »

L'analyse suivante est une analyse de robustesse par le biais maximum. Comme nous avons fait un remplacement de données manquantes pour le patient SUBJID = 23 par l'échec pour l'analyse principale, il s'agit ici de remplacer la donnée manquante du patient SUBJID = 23 par un succès.

Les résultats sont contenus dans le tableau suivant :

| rechute_b | RANDOARM(Bras inclusion) | | Total |
|--------------|--------------------------|-------------|-------|
| | PLACEBO | RITUXIMAB | |
| NON | 0 (0.00%) | 11 (91.67%) | 11 |
| OUI | 13 (100.00%) | 1 (8.33%) | 14 |
| Total | 13 | 12 | 25 |

Ainsi, dans le groupe Placebo, 100,00% (13/13) des patients ont rechuté avec un intervalle de confiance à 95% de [75,29 ; 100,00] et dans le groupe Rituximab, 8,33% (1/12) des patients ont rechuté avec un intervalle de confiance à 95% de [0,21 ; 38,48].

Les conditions d'application du test du Chi² étant applicables, les résultats sont contenus dans le tableau ci-dessous :

| Statistic | DF | Value | Prob |
|-------------------|----|---------|--------|
| Chi-Square | 1 | 21.2798 | <.0001 |

Ainsi, la p-value associée est $p < 0,0001$ indiquant ainsi que les proportions de rechute entre les deux groupes sont significativement différentes.

8.5.1.3. Conclusion

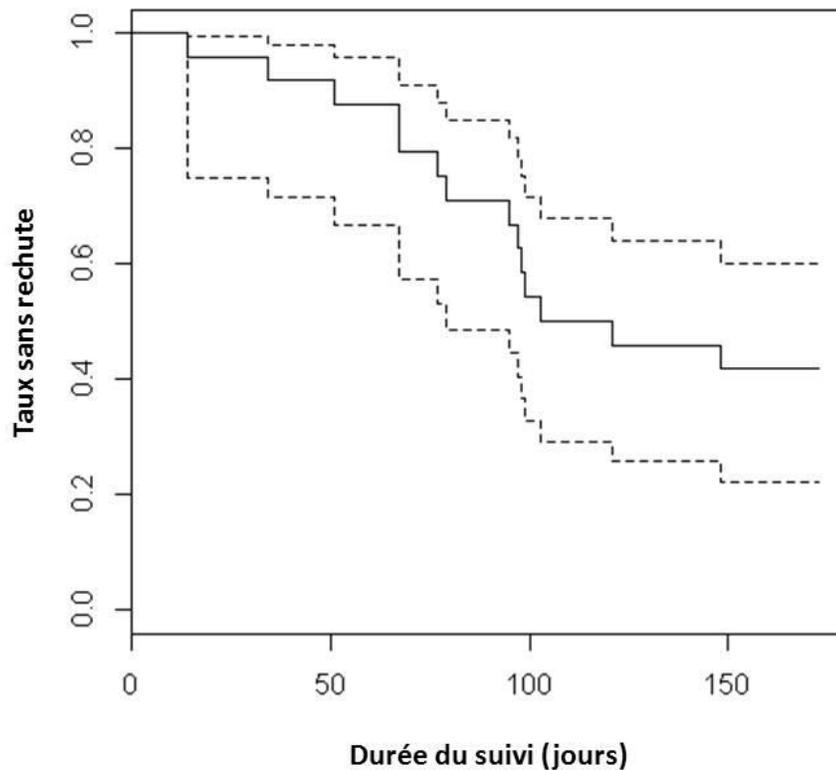
L'analyse de robustesse donne le même résultat que l'analyse « Missing = Failure ». Nous pouvons donc dire que les proportions de rechute entre les deux groupes de traitement sont significativement différentes.

8.5.1.4. Analyse complémentaire

Cette analyse consiste à faire une analyse de survie univariée avec comme évènement étudié la rechute du patient au cours des 5 mois de suivi. Si le patient est perdu de vue avant d'avoir rechuté, il est considéré comme un patient n'ayant pas rechuté. Le délai d'apparition de l'évènement sera la différence entre la date de l'évènement (date de rechute si la rechute a eu lieu ou date de dernière nouvelle si le patient est perdu de vue) et la date de randomisation. Si le patient n'a pas rechuté au cours des 5 mois de suivi, le délai sera de 5 mois. Une analyse de survie univariée est réalisée selon la méthode Kaplan Meier et la comparaison de la survie des deux groupes se fait par un test du log-rank.

- **Analyse de survie globale:**

La courbe de survie globale estimée par la méthode Kaplan Meier est représentée ci-dessous avec son intervalle de confiance à 95% :

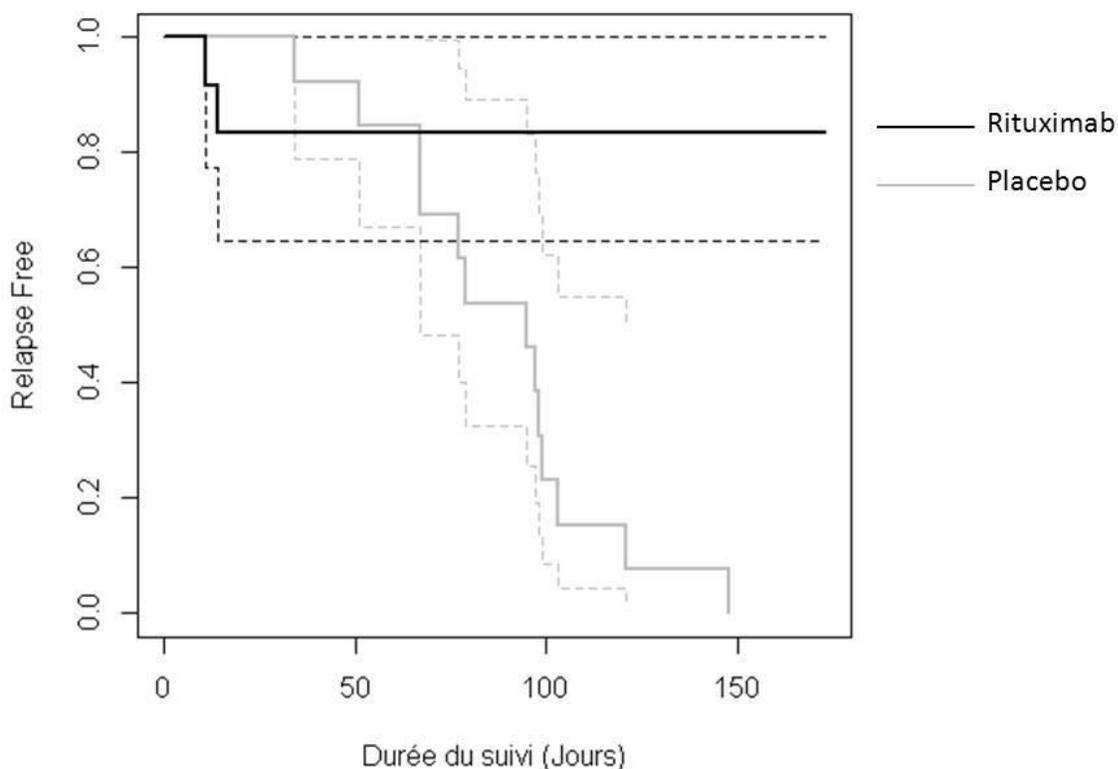


Pour cette analyse, l'évènement étudié est la rechute. Le délai minimum de suivi est de 11 jours pour le patient qui est sorti d'étude pour allergie au traitement (SUBJID = 23). Le nombre de rechute est de 14.

La médiane de survie est de 103 jours soit environ 3,4 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [79 jours ; ...]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la médiane de survie ne peut être estimée. Au bout de 5 mois de suivi, le taux de rechute est de 40,00% avec un intervalle de confiance à 95% de [24,70% ; 64,60%].

- **Analyse de survie par groupe de randomisation :**

Les courbes de survie par groupe de randomisation estimées par la méthode de Kaplan Meier sont représentées dans le graphique ci-dessous avec leurs intervalles de confiance à 95% respectifs :



Pour les deux courbes de survie, l'évènement étudié est la rechute.

Dans le bras Placebo, le délai minimum de suivi est de 34 jours (SUBJID = 09) et le délai maximum est de 148 jours (SUBJID = 03). Dans ce groupe, la médiane de survie est de 95 jours soit 3,1 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [67 jours ; 99 jours] soit [2,2 mois ; 3,2 mois]. Au bout des 5 mois de suivi, le taux de non rechute estimé par la méthode de Kaplan Meier est de 0,00%. En effet, tous les patients du groupe Placebo ont rechuté sous Placebo.

Dans le bras Rituximab, le délai minimum est de 11 jours (SUBJID = 23) et le délai maximum est de 173 jours (SUBJID = 04). Dans ce groupe, la médiane de survie et son intervalle de confiance à 95% ne peuvent être estimés. En effet, il y a moins de 50% des patients qui ont rechuté sous Rituximab.

Les courbes se croisant, le test du log-rank doit être interprété avec précaution. Les résultats sont contenus dans le tableau suivant :

| Test of Equality over Strata | | | |
|------------------------------|------------|----|--------------------|
| Test | Chi-Square | DF | Pr > Chi-Square |
| Log-Rank | 14.876 | 1 | 0.0001 |

La p-value associée au test du log-rank est de $p < 0,0001$. Les deux courbes de survie sont donc statistiquement significativement différentes et les patients sous Rituximab rechutent significativement moins que les patients sous Placebo.

8.5.1.5. Analyse per-protocole

Cette analyse porte sur les 21 patients qui n'ont pas eu de déviation au protocole. Les 6 patients qui ne sont pas pris en compte sont :

- SUBJID 91 : Patient non randomisé car critère d'inclusion non respecté (utilisation des anticalcineurines depuis moins de 1 an).
- SUBJID 05 : Critère d'inclusion 3 non respecté et n'a reçu qu'une perfusion car il a rechuté avant la deuxième.
- SUBJID 07 : Critère d'inclusion 3 non respecté.
- SUBJID 08 : Critères d'inclusion 2, 3, 4 et 12 non respectés.
- SUBJID 21 : Aucun traitement reçu car rechute avant la première perfusion.
- SUBJID 23 : N'a pas reçu la deuxième perfusion car est sorti d'étude sur EIG suite à la première perfusion.

Le tableau suivant contient la répartition des patients selon le bras de randomisation :

| RANDOARM | Frequency | Percent |
|------------|-----------|---------|
| NON | 9 | 42.86 |
| OUI | 12 | 57.14 |

Le tableau suivant contient la répartition globale des patients selon la rechute :

| rechute | Frequency | Percent |
|------------|-----------|---------|
| NON | 9 | 42.86 |
| OUI | 12 | 57.14 |

Le tableau suivant contient la répartition des rechutes selon le groupe de randomisation :

| Table of rechute_b by RANDOARM | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-------------|-------|
| RECHUTE | RANDOARM(Bras inclusion) | | |
| | PLACEBO | RITUXIMAB | Total |
| NON | 0 (0.00%) | 9 (100.00%) | 9 |
| OUI | 12 (100.00%) | 0 (0.00%) | 12 |
| Total | 12 | 9 | 21 |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

Ainsi, dans le groupe Placebo, 100,00% (9/9) des patients ont rechuté avec un intervalle de confiance à 95% de [73,54 ; 100,00] et dans le groupe Rituximab, 0,00% (0/9) des patients ont rechuté et l'intervalle de confiance ne peut être estimé.

Le tableau suivant contient les résultats au test exact de Fisher car les conditions d'application du test du Chi² ne sont pas remplies :

| | |
|-----------------------------|-------------------|
| Fisher's Exact Test | |
| Two-sided Pr <= P | <0.0001 |

Ainsi, la p-value associée au test est $p < 0,0001$ et les proportions de rechute dans les deux groupes de traitement sont significativement différentes.

8.5.2. Analyses secondaires

8.5.2.1. Analyse de la toxicité

Le premier objectif secondaire de cette étude porte sur l'évaluation de la tolérance des perfusions de Rituximab dans cette indication. Cette analyse a été faite par Sabrina CREPIN de l'Unité de Vigilance des Essais Cliniques du CHU de Limoges.

L'analyse a été effectuée sur la population ayant reçu au moins une dose du traitement expérimental. Tous les EI survenus entre la signature du consentement et la date de la première perfusion n'ont donc pas été pris en compte. Ces EI sont présentés dans un tableau à part ci-après (8.5.2.1.2.).

Les bases de l'UVEC et du CEBIMER ont été réconciliées. Tous les EI ont été codés à l'aide du dictionnaire MedDRA (version 17.1). Les événements indésirables sont présentés au niveau Preferred Terms du dictionnaire MedDRA.

8.5.2.1.1. Population concernée

26 patients ont été randomisés. Le patient 13-21 a rechuté avant la première perfusion et il a donc été exclu de cette analyse.

25 patients ont été exposés aux traitements expérimentaux : 12 étaient dans le bras rituximab et 13 dans le bras placebo. Les 13 patients du bras placebo ont reçu, à la suite d'une rechute, du rituximab. Au final, tous les patients ont reçu du rituximab.

8.5.2.1.2. Événements indésirables (EI) survenus entre la date de signature du consentement et la date de la première perfusion du médicament expérimental

| SUBJID | AETERMPTNAME | Ttt |
|--------|--------------------------|------|
| 03-01 | MIGRAINE | RIEN |
| 03-01 | VOMISSEMENT | RIEN |
| 10-14 | ACNÉ | RIEN |
| 15-07 | NASOPHARYNGITE | RIEN |
| 22-24 | HÉMATOME POST-OPÉRATOIRE | RIEN |
| 22-24 | FIÈVRE | RIEN |
| 22-24 | INFLAMMATION | RIEN |

Parmi ces événements, 1 EIG a été déclaré. Il s'agit d'un hématome survenu à la suite d'une biopsie rénale.

8.5.2.1.3. Événements indésirables survenus après une première perfusion de traitement expérimental

Pour cette analyse de sécurité, les événements indésirables ne sont pas présentés en fonction des bras de randomisation mais en fonction du traitement pris en amont de l'événement indésirable déclaré. Un patient peut avoir présenté des événements indésirables à la suite d'une perfusion de placebo ou à la suite d'une perfusion de rituximab tout en étant dans le bras placebo.

8.5.2.1.4. Répartition du nombre d'événement indésirable par patient et par médicament expérimental

24 patients ont présenté au moins un EI (minimum=1, maximum=16). Un seul patient n'a pas présenté d'EI (Patient 15-05).

150 événements indésirables ont été déclarés dans cette étude (les EI survenus avant le premier jour d'administration des traitements ne sont pas pris en compte). 104 événements sont survenus chez des patients à la suite d'une administration de rituximab, 43 événements indésirables à la suite d'une administration de placebo. Pour 3 événements indésirables non graves (patient 03-09, douleur auriculaire, malaise et inflammation de l'oreille externe), il n'a pas été possible de déterminer si ces événements étaient survenus avant ou après la perfusion de rituximab post-rechute en raison, les dates de survenue des événements indésirables étant imprécises.

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

Le nombre médian d'EI survenus après une perfusion de placebo était de 3,0 EI (q1=1,0 et q3=5,0) et de 3,0 (q1=2 ; q3=6) pour ceux survenus après une perfusion de rituximab (p=0,82).

Répartition du nombre d'EI par patient et par traitement expérimental reçu

| SUBJID | Ttt | Somme_EI |
|--------|---------|----------|
| 03-01 | RITUXIM | 16 |
| 03-09 | INCONNU | 3 |
| 03-09 | PLACEBO | 5 |
| 03-09 | RITUXIM | 1 |
| 03-19 | RITUXIM | 5 |
| 03-20 | PLACEBO | 11 |
| 03-20 | RITUXIM | 3 |
| 03-22 | RITUXIM | 2 |
| 05-03 | PLACEBO | 1 |
| 05-03 | RITUXIM | 6 |
| 05-08 | RITUXIM | 2 |
| 06-04 | RITUXIM | 7 |
| 06-11 | PLACEBO | 1 |
| 06-11 | RITUXIM | 1 |
| 06-18 | RITUXIM | 1 |
| 08-13 | RITUXIM | 3 |
| 08-17 | RITUXIM | 12 |
| 08-26 | PLACEBO | 6 |
| 08-26 | RITUXIM | 5 |
| 09-02 | PLACEBO | 3 |
| 09-02 | RITUXIM | 6 |
| 10-14 | PLACEBO | 3 |
| 10-14 | RITUXIM | 8 |
| 11-06 | PLACEBO | 1 |
| 11-10 | RITUXIM | 3 |
| 13-12 | RITUXIM | 4 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| SUBJID | Ttt | Somme_EI |
|--------|---------|----------|
| 15-07 | RITUXIM | 3 |
| 17-15 | PLACEBO | 4 |
| 17-15 | RITUXIM | 1 |
| 17-23 | RITUXIM | 1 |
| 22-24 | PLACEBO | 3 |
| 22-24 | RITUXIM | 2 |
| 23-16 | RITUXIM | 9 |
| 23-25 | PLACEBO | 5 |
| 23-25 | RITUXIM | 3 |

8.5.2.1.5. Line listing des EI en fonction du traitement expérimental reçu

| | | Ttt | | | | | | All | |
|---|---|-------------|-----------|---------|---|---------|---|-----|------|
| | | INCO NNU | | PLACEBO | | RITUXIM | | | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| AETERMSOCNAME | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| AFFECTIIONS DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE | DOULEUR AURICULAIRE | 1 | 33. 33 | . | . | . | . | 1 | 0.67 |
| | INFLAMMATION DE L'OREILLE EXTERNE | 1 | 33. 33 | . | . | . | . | 1 | 0.67 |
| | All | 2 | 66. 67 | . | . | . | . | 2 | 1.33 |

| | | |
|---|--|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | |
| CONFIDENTIEL | | |

| | | Ttt | | | | | | | |
|---|--|-------------|---|---------|------|---------|-------|-----|-------|
| | | INCO NNU | | PLACEBO | | RITUXIM | | All | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS- CUTANÉ | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | ACNÉ | . | . | 1 | 2.33 | 1 | 0.96 | 2 | 1.33 |
| | ALOPÉCIE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | ALOPÉCIE DIFFUSE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | DERMATITE ATOPIQUE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | ERYTHÈME | . | . | 1 | 2.33 | . | . | 1 | 0.67 |
| | PRURIT | . | . | . | . | 3 | 2.88 | 3 | 2.00 |
| | STRIE CUTANÉE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | SÉCHERESSE CUTANÉE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | 2 | 4.65 | 9 | 8.65 | 11 | 7.33 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | RÉACTION ANAPHYLACTOÏ DE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | CÉPHALÉE | . | . | 3 | 6.98 | 11 | 10.58 | 14 | 9.33 |
| | MIGRAINE | . | . | . | . | 6 | 5.77 | 6 | 4.00 |
| | SENSATION VERTIGINEUSE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | THROMBOSE DES SINUS VEINEUX INTRACRÂNIENS | . | . | 1 | 2.33 | . | . | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | 4 | 9.30 | 18 | 17.31 | 22 | 14.67 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| | | Ttt | | | | | | | |
|---|---|-------------|---|---------|-------|---------|-------|-----|-------|
| | | INCO NNU | | PLACEBO | | RITUXIM | | All | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| AFFECTIONS GASTRO- INTESTINALES | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | CONSTIPATION | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | DIARRHÉE | . | . | 2 | 4.65 | 3 | 2.88 | 5 | 3.33 |
| | DOULEUR ABDOMINALE | . | . | 4 | 9.30 | 5 | 4.81 | 9 | 6.00 |
| | NAUSÉES | . | . | 1 | 2.33 | 6 | 5.77 | 7 | 4.67 |
| | TROUBLE GASTRO- INTESTINAL | . | . | 1 | 2.33 | . | . | 1 | 0.67 |
| | VOMISSEMENT | . | . | 4 | 9.30 | 4 | 3.85 | 8 | 5.33 |
| | All | . | . | 12 | 27.91 | 19 | 18.27 | 31 | 20.67 |
| AFFECTIONS MUSCULO- SQUELETTIQUES ET SYSTÉMIQUES | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | CONTRACTURES MUSCULAIRES | . | . | . | . | 2 | 1.92 | 2 | 1.33 |
| | DORSALGIE | . | . | . | . | 2 | 1.92 | 2 | 1.33 |
| | EXTRÉMITÉS DOULOUREUSES | . | . | 1 | 2.33 | 1 | 0.96 | 2 | 1.33 |
| | TENDINITE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | 1 | 2.33 | 6 | 5.77 | 7 | 4.67 |
| AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | STRESS | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |

| | | |
|---|--|--|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> | <p>Version : 1 Date : 19/08/2015</p> |
| <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> | | |
| <p>NEPHRUTIX</p> | | |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| | | Ttt | | | | | | | |
|---|---|---------|---|---------|------|---------|------|-----|------|
| | | INCONNU | | PLACEBO | | RITUXIM | | All | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | BRONCHOSPASME | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | DYSPNÉE D'EFFORT | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | INCONFORT ORO-PHARYNGÉ | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | SYNDROME DE TOUX DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | TOUX | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | TOUX PRODUCTIVE | . | . | 1 | 2.33 | 1 | 0.96 | 2 | 1.33 |
| | All | . | . | 1 | 2.33 | 6 | 5.77 | 7 | 4.67 |
| AFFECTIONS VASCULAIRES | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | PÂLEUR | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| | | Ttt | | | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------|---|---------|-------|---------|-------|-----|-------|
| | | INCO NNU | | PLACEBO | | RITUXIM | | All | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| INFECTIONS ET INFESTATIONS | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | ANGINE | . | . | . | . | 3 | 2.88 | 3 | 2.00 |
| | BRONCHITE | . | . | . | . | 2 | 1.92 | 2 | 1.33 |
| | CONJONCTIVITE | . | . | 1 | 2.33 | 1 | 0.96 | 2 | 1.33 |
| | GASTRO- ENTÉRITE | . | . | 2 | 4.65 | 1 | 0.96 | 3 | 2.00 |
| | GRIPPE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | NASOPHARYNGI TE | . | . | 8 | 18.60 | 7 | 6.73 | 15 | 10.00 |
| | PHARYNGITE | . | . | 1 | 2.33 | 3 | 2.88 | 4 | 2.67 |
| | RHINITE | . | . | 1 | 2.33 | 2 | 1.92 | 3 | 2.00 |
| | SINUSITE | . | . | 1 | 2.33 | 1 | 0.96 | 2 | 1.33 |
| | TEIGNE DU CUIR CHEVELU | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | TRACHÉOBRONC HITE | . | . | 1 | 2.33 | . | . | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | 15 | 34.88 | 22 | 21.15 | 37 | 24.67 |

| | | |
|---|--|--|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> | <p>Version : 1 Date : 19/08/2015</p> |
| <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> | | |
| <p>NEPHRUTIX</p> | | |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| | | Ttt | | | | | | | |
|---|------------------------------------|-------------|---|---------|------|---------|------|-----|------|
| | | INCO NNU | | PLACEBO | | RITUXIM | | All | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES AUX PROCÉDURES | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | CONTUSION | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | DÉCHIRURE MUSCULAIRE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | ENTORSE D'UN LIGAMENT | . | . | . | . | 2 | 1.92 | 2 | 1.33 |
| | ERAFLURE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | FRACTURE DU POIGNET | . | . | 1 | 2.33 | . | . | 1 | 0.67 |
| | LUXATION ARTICULAIRE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | LÉSION DES MEMBRES | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | 1 | 2.33 | 7 | 6.73 | 8 | 5.33 |
| TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | APPÉTIT DIMINUÉ | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | HYPOGLYCÉMIE | . | . | . | . | 1 | 0.96 | 1 | 0.67 |
| | INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE | . | . | 1 | 2.33 | . | . | 1 | 0.67 |
| | All | . | . | 1 | 2.33 | 2 | 1.92 | 3 | 2.00 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| | | Ttt | | | | | | | |
|--|---|-------------|-----------|------------|-------|---------|-------|------------|-------|
| | | INCO NNU | | PLACEBO | | RITUXIM | | All | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION | AETERMPTNAME | | | | | | | | |
| | ASTHÉNIE | . | . | 1 | 2.33 | 6 | 5.77 | 7 | 4.67 |
| | FIÈVRE | . | . | 1 | 2.33 | 4 | 3.85 | 5 | 3.33 |
| | MALAISE | 1 | 33. 33 | . | . | . | . | 1 | 0.67 |
| | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | . | . | 2 | 4.65 | . | . | 2 | 1.33 |
| | OEDÈMES PÉRIPHÉRIQUES | . | . | 2 | 4.65 | . | . | 2 | 1.33 |
| | SYNDROME GRIPPAL | . | . | . | . | 2 | 1.92 | 2 | 1.33 |
| | All | 1 | 33. 33 | 6 | 13.95 | 12 | 11.54 | 19 | 12.67 |
| All | 3 | 100. 00 | 43 | 100.0 0 | 104 | 100.00 | 150 | 100.0 0 | |

Correspondence verbatim-codage MedDRA (niveaux Lower level Term et Preferred Term)

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|---------------------------|-----------------|----------------|
| 03-01 | BRONCHITE SANS FIEVRE | BRONCHITE | BRONCHITE |
| 03-01 | NAUSEES SANS VOMISSEMENTS | NAUSÉES | NAUSÉES |
| 03-01 | MIGRAINE | MIGRAINE | MIGRAINE |
| 03-01 | MIGRAINE | MIGRAINE | MIGRAINE |
| 03-01 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 03-01 | MAUX DE TETE | MAL DE TÊTE | CÉPHALÉE |
| 03-01 | MAL DE TETE | MAL DE TÊTE | CÉPHALÉE |
| 03-01 | MIGRAINE | MIGRAINE | MIGRAINE |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <i>CONFIDENTIEL</i> | | |

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|--|--|--|
| 03-01 | MIGRAINE | MIGRAINE | MIGRAINE |
| 03-01 | MIGRAINE | MIGRAINE | MIGRAINE |
| 03-01 | VOMISSEMENTS | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 03-01 | VOMISSEMENTS | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 03-01 | MIGRAINE | MIGRAINE | MIGRAINE |
| 03-01 | VOMISSEMENTS | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 03-01 | MAL DE TETE | MAL DE TÊTE | CÉPHALÉE |
| 03-01 | MIGRAINE | MIGRAINE | MIGRAINE |
| 03-01 | VOMISSEMENTS X3 | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 03-01 | QUELQUES CEPHALEES | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 03-09 | RHINITE | RHINITE | RHINITE |
| 03-09 | OTALGIE DE L'OREILLE DROITE | OTALGIE | DOULEUR AURICULAIRE |
| 03-09 | MAL DE TETE | MAL DE TÊTE | CÉPHALÉE |
| 03-09 | TROUBLES DIGESTIFS | TROUBLE DIGESTIF SAI | TROUBLE GASTRO- INTESTINAL |
| 03-09 | MALAISE | MALAISE | MALAISE |
| 03-09 | CONDUIT AUDITIF EXTERNE INFLAMMATOIRE | INFLAMMATION DE L'OREILLE EXTERNE | INFLAMMATION DE L'OREILLE EXTERNE |
| 03-09 | TRACHEOBRONCHITE | TRACHÉOBRONCHITE | TRACHÉOBRONCHITE |
| 03-09 | ASTHENIE | ASTHÉNIE | ASTHÉNIE |
| 03-09 | RECHUTE DU SYNDROME NEPHROTIQUE | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ |
| 03-19 | MAUX DE VENTRE | MAL DE VENTRE | DOULEUR ABDOMINALE |
| 03-19 | CEPHALEES FRONTALES | CÉPHALÉE AU NIVEAU DU FRONT | CÉPHALÉE |
| 03-19 | ANGINE BLANCHE | ANGINE | ANGINE |
| 03-19 | FIEVRE | FIÈVRE | FIÈVRE |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <i>CONFIDENTIEL</i> | | |

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|---------------------------------|--|--|
| 03-19 | ENTORSE CHEVILLE GAUCHE | ENTORSE DE LA CHEVILLE | ENTORSE D'UN LIGAMENT |
| 03-20 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 03-20 | OEDEMES MEMBRES INFÉRIEURS | OEDÈME DES MEMBRES INFÉRIEURS | OEDÈMES PÉRIPHÉRIQUES |
| 03-20 | OEDEMES DES MEMBRES INFÉRIEURS | OEDÈME DES MEMBRES INFÉRIEURS | OEDÈMES PÉRIPHÉRIQUES |
| 03-20 | RHUME | RHUME | NASOPHARYNGITE |
| 03-20 | SINUSITE | SINUSITE | SINUSITE |
| 03-20 | TOUX GRASSE | TOUX PRODUCTIVE | TOUX PRODUCTIVE |
| 03-20 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 03-20 | TOUX GRASSE | TOUX PRODUCTIVE | TOUX PRODUCTIVE |
| 03-20 | SINUSITE | SINUSITE | SINUSITE |
| 03-20 | DOULEURS MEMBRES INFÉRIEURS | DOULEUR DANS LES MEMBRES INFÉRIEURS | EXTRÉMITÉS DOULOUREUSES |
| 03-20 | ROUGEUR | ROUGEUR | ERYTHÈME |
| 03-20 | DOULEUR ABDOMINALE | DOULEUR ABDOMINALE | DOULEUR ABDOMINALE |
| 03-20 | RECHUTE DE SYNDROME NEPHROTIQUE | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ |
| 03-20 | BOUTONS SUR LE VISAGE | BOUTONS | ACNÉ |
| 03-22 | DIARRHEE | DIARRHÉE | DIARRHÉE |
| 03-22 | FIEVRE | FIÈVRE | FIÈVRE |
| 05-03 | GASTROENTERITE | GASTRO-ENTÉRITE | GASTRO-ENTÉRITE |
| 05-03 | CEPHALEE | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 05-03 | BRONCHITE | BRONCHITE | BRONCHITE |
| 05-03 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 05-03 | CONJONCTIVITE | CONJONCTIVITE | CONJONCTIVITE |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|---------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 05-03 | PHARYNGITE | PHARYNGITE | PHARYNGITE |
| 05-03 | LUXATION ACROMIOCLAVICULAIRE | LUXATION DE LA CLAVICULE | LUXATION ARTICULAIRE |
| 05-08 | NAUSEES SANS VOMISSEMENT | NAUSÉE SEULE | NAUSÉES |
| 05-08 | HYPOGLYCEMIE | HYPOGLYCÉMIE | HYPOGLYCÉMIE |
| 06-04 | PRURIT | PRURIT | PRURIT |
| 06-04 | GENE PHARYNGEE | GÊNE DU PHARYNX | INCONFORT ORO-PHARYNGÉ |
| 06-04 | ALOPECIE | ALOPÉCIE | ALOPÉCIE |
| 06-04 | PHARYNGITE | PHARYNGITE | PHARYNGITE |
| 06-04 | ACNE | ACNÉ | ACNÉ |
| 06-04 | PRURIT DU COU | PRURIT | PRURIT |
| 06-04 | PRURIT AU DOS | PRURIT | PRURIT |
| 06-11 | PHARYNGITE | PHARYNGITE | PHARYNGITE |
| 06-11 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 06-18 | GRIPPE | GRIPPE | GRIPPE |
| 08-13 | NAUSEES | NAUSÉES | NAUSÉES |
| 08-13 | DECHIRURE MUSCULAIRE AU NIVEAU DU COU | DÉCHIRURE MUSCULAIRE | DÉCHIRURE MUSCULAIRE |
| 08-13 | VOMISSEMENTS | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 08-17 | ASTHENIE | ASTHÉNIE | ASTHÉNIE |
| 08-17 | RHINITE | RHINITE | RHINITE |
| 08-17 | DIARRHEE | DIARRHÉE | DIARRHÉE |
| 08-17 | ECZEMA AU PLI DU COUDE | ECZÉMA AUX PLIS DE FLEXION | DERMATITE ATOPIQUE |
| 08-17 | ASTHENIE | ASTHÉNIE | ASTHÉNIE |
| 08-17 | CEPHALEES | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 08-17 | DIARRHEE | DIARRHÉE | DIARRHÉE |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <i>CONFIDENTIEL</i> | | |

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|--|--------------------------|--|
| 08-17 | RHINORRHEE POSTERIEURE | RHINORRHÉE POSTÉRIEURE | SYNDROME DE TOUX DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES |
| 08-17 | ANOREXIE | ANOREXIE | APPÉTIT DIMINUÉ |
| 08-17 | DOULEURS ABDOMINALE | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEUR ABDOMINALE |
| 08-17 | ECCHYMOSE AVANT BRAS GAUCHE | ECCHYMOSE AU BRAS | CONTUSION |
| 08-17 | GRIFFURES COU | ERAFLURE | ERAFLURE |
| 08-26 | RHUME SIMPLE | RHUME | NASOPHARYNGITE |
| 08-26 | VOMISSEMENTS | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 08-26 | INTOLERANCES ALIMENTAIRES | INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE | INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE |
| 08-26 | VOMISSEMENT INCOERCIBLE AVEC FILET DE SANG | VOMISSEMENTS PERSISTANTS | VOMISSEMENT |
| 08-26 | VOMISSEMENTS | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 08-26 | DIARRHEES | DIARRHÉE | DIARRHÉE |
| 08-26 | DOULEUR ABDOMINALE | DOULEUR ABDOMINALE | DOULEUR ABDOMINALE |
| 08-26 | STRESS | STRESS | STRESS |
| 08-26 | CRAMPES | CRAMPES | CONTRACTURES MUSCULAIRES |
| 08-26 | VERGETURES | VERGETURES | STRIE CUTANÉE |
| 08-26 | CHUTE DE CHEVEUX IMPORTANTE | CHUTE DE CHEVEUX | ALOPÉCIE DIFFUSE |
| 09-02 | MAUX DE TETE | MAL DE TÊTE | CÉPHALÉE |
| 09-02 | CEPHALEES | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 09-02 | PHARYNGITE | PHARYNGITE | PHARYNGITE |
| 09-02 | CRAMPES MUSCULAIRES | CRAMPES MUSCULAIRES | CONTRACTURES MUSCULAIRES |
| 09-02 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|--|-----------------------------------|---------------------------|
| 09-02 | ANGINE | ANGINE | ANGINE |
| 09-02 | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEUR ABDOMINALE |
| 09-02 | CONSTIPATION | CONSTIPATION | CONSTIPATION |
| 09-02 | LOMBALGIES | LOMBALGIE | DORSALGIE |
| 10-14 | FRACTURE POIGNET DROIT | FRACTURE DU POIGNET | FRACTURE DU POIGNET |
| 10-14 | NAUSEES | NAUSÉES | NAUSÉES |
| 10-14 | XEROSE CUTANEE | SÉCHERESSE CUTANÉE | SÉCHERESSE CUTANÉE |
| 10-14 | CEPHALEES | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 10-14 | ACNE | ACNÉ | ACNÉ |
| 10-14 | VERTIGES | VERTIGES | SENSATION VERTIGINEUSE |
| 10-14 | GASTROENTERITE | GASTRO-ENTÉRITE | GASTRO-ENTÉRITE |
| 10-14 | TENDINITE DES EXTENSEURS DU POUCE (POIGNET DROIT) | TENDINITE | TENDINITE |
| 10-14 | FIEVRE | FIÈVRE | FIÈVRE |
| 10-14 | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEUR ABDOMINALE |
| 10-14 | NAUSEES | NAUSÉES | NAUSÉES |
| 10-14 | SYNDROME GRIPPAL | SYNDROME GRIPPAL | SYNDROME GRIPPAL |
| 11-06 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 11-10 | CEPHALEES | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 11-10 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 11-10 | ASTHENIE | ASTHÉNIE | ASTHÉNIE |
| 13-12 | BRONCHOSPASME | BRONCHOSPASME | BRONCHOSPASME |
| 13-12 | DERMATOPHYTES CUIR CHEVELU (PROBABLE CONTAMINATION) | DERMATOPHYTOSE DU CUIR CHEVELU | TEIGNE DU CUIR CHEVELU |
| 13-12 | DYSPNEE D EFFORT | DYSPNÉE D'EFFORT | DYSPNÉE D'EFFORT |
| 13-12 | TOUX SECHE | TOUX SÈCHE | TOUX |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <i>CONFIDENTIEL</i> | | |

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|--|---|---|
| 15-07 | DOULEUR TALON DROIT | DOULEUR DANS LE TALON | EXTRÉMITÉS DOULOUREUSES |
| 15-07 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 15-07 | INFECTION RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 15-07 | INFECTION RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 17-15 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 17-15 | GASTRO ENTERITE | GASTRO-ENTÉRITE | GASTRO-ENTÉRITE |
| 17-15 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 17-15 | RHINOPHARYNGITE | RHINOPHARYNGITE | NASOPHARYNGITE |
| 17-15 | ENTORSE | ENTORSE | ENTORSE D'UN LIGAMENT |
| 17-23 | REACTION ALLERGIQUE A LA PERFUSION N°1 | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE |
| 22-24 | HEMATOME POST BIOPSIE RENALE | HÉMATOME POST-INTERVENTION | HÉMATOME POST-OPÉRATOIRE |
| 22-24 | NAUSEES EN DEBUT DE TRAITEMENT | NAUSÉES | NAUSÉES |
| 22-24 | VOMISSEMENTS | VOMISSEMENT | VOMISSEMENT |
| 22-24 | THROMBOPHLEBITE SINUS LATERAL GAUCHE | PHLÉBITE ET THROMBOPHLEBITE DES SINUS VEINEUX INTRACRÂNIENS | THROMBOSE DES SINUS VEINEUX INTRACRÂNIENS |
| 22-24 | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEUR ABDOMINALE |
| 22-24 | FIEVRE | FIÈVRE | FIÈVRE |
| 22-24 | SYNDROME INFLAMMATOIRE | INFLAMMATION | INFLAMMATION |
| 22-24 | PALEUR EN DEBUT DE TRAITEMENT | PÂLEUR | PÂLEUR |
| 23-16 | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEUR ABDOMINALE |
| 23-16 | ASTHENIE | ASTHÉNIE | ASTHÉNIE |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <i>CONFIDENTIEL</i> | | |

| SUBJID | AETERM | AETERMLLTNAME | AETERMPTNAME |
|--------|--|-----------------------|--------------------|
| 23-16 | NAUSEES | NAUSÉES | NAUSÉES |
| 23-16 | RHINITE | RHINITE | RHINITE |
| 23-16 | ASTHENIE | ASTHÉNIE | ASTHÉNIE |
| 23-16 | CEPAHLEE POSTERIEURE | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 23-16 | DOULEURS LOMBAIRES A L'EFFORT | DOULEUR LOMBAIRE | DORSALGIE |
| 23-16 | TRAUMATISME VEME METACARPE MAIN DROITE | LÉSION DE LA MAIN SAI | LÉSION DES MEMBRES |
| 23-16 | ANGINE | ANGINE | ANGINE |
| 23-25 | CEPHALEE SANS FIEVRE | CÉPHALÉE | CÉPHALÉE |
| 23-25 | FIEVRE | FIÈVRE | FIÈVRE |
| 23-25 | CONJONCTIVITE | CONJONCTIVITE | CONJONCTIVITE |
| 23-25 | DIARRHEE | DIARRHÉE | DIARRHÉE |
| 23-25 | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEURS ABDOMINALES | DOULEUR ABDOMINALE |
| 23-25 | FEBRICULE A 38°C | TEMPÉRATURE LÉGÈRE | FIÈVRE |
| 23-25 | ASTHENIE | ASTHÉNIE | ASTHÉNIE |
| 23-25 | SYNDROME GRIPPAL | SYNDROME GRIPPAL | SYNDROME GRIPPAL |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

8.5.2.1.6. Liste des EI survenus le jour d'une perfusion

| SUBJID | Ttt | AETERMPTNAME | AESER | AEREL | AESEV |
|--------|---------|-------------------------|-------|--------------|---------|
| 03-01 | RITUXIM | BRONCHITE | NON | PROBABLE | leger |
| 03-01 | RITUXIM | NAUSÉES | NON | INDETERMINEE | leger |
| 03-19 | RITUXIM | DOULEUR ABDOMINALE | NON | PROBABLE | leger |
| 03-19 | RITUXIM | CÉPHALÉE | NON | PROBABLE | leger |
| 05-03 | RITUXIM | CÉPHALÉE | NON | INDETERMINEE | leger |
| 05-08 | RITUXIM | NAUSÉES | NON | AUCUNE | leger |
| 05-08 | RITUXIM | HYPOGLYCÉMIE | NON | AUCUNE | leger |
| 06-04 | RITUXIM | PRURIT | NON | PROBABLE | leger |
| 06-04 | RITUXIM | INCONFORT ORO-PHARYNGÉ | NON | PROBABLE | leger |
| 08-13 | RITUXIM | NAUSÉES | NON | PROBABLE | leger |
| 08-13 | RITUXIM | VOMISSEMENT | NON | PROBABLE | leger |
| 08-17 | RITUXIM | CÉPHALÉE | NON | PROBABLE | moderee |
| 08-26 | RITUXIM | DOULEUR ABDOMINALE | NON | AUCUNE | leger |
| 08-26 | RITUXIM | STRESS | NON | PROBABLE | leger |
| 09-02 | PLACEBO | CÉPHALÉE | NON | AUCUNE | leger |
| 09-02 | PLACEBO | CÉPHALÉE | NON | AUCUNE | leger |
| 10-14 | RITUXIM | CÉPHALÉE | NON | PROBABLE | leger |
| 10-14 | RITUXIM | NAUSÉES | NON | PROBABLE | leger |
| 11-10 | RITUXIM | CÉPHALÉE | NON | PROBABLE | moderee |
| 11-10 | RITUXIM | ASTHÉNIE | NON | PROBABLE | moderee |
| 13-12 | RITUXIM | BRONCHOSPASME | NON | PROBABLE | leger |
| 17-15 | RITUXIM | ENTORSE D'UN LIGAMENT | NON | AUCUNE | leger |
| 17-23 | RITUXIM | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | OUI | PROBABLE | severe |
| 22-24 | RITUXIM | NAUSÉES | NON | PROBABLE | leger |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| SUBJID | Ttt | AETERMPTNAME | AESER | AEREL | AESEV |
|--------|---------|--------------|-------|----------|-------|
| 22-24 | RITUXIM | PÂLEUR | NON | PROBABLE | leger |
| 23-16 | RITUXIM | NAUSÉES | NON | PROBABLE | leger |

8.5.2.1.7. Survenue des événements indésirables en fonction du sexe

| Table of SEX by Ttt | | | |
|--|---------|---------|--------|
| SEX(SEX) | Ttt | | Total |
| Frequency Percent Row Pct Col Pct | PLACEBO | RITUXIM | |
| Feminin | 16 | 17 | 33 |
| | 10.88 | 11.56 | 22.45 |
| | 48.48 | 51.52 | |
| | 37.21 | 16.35 | |
| Masculin | 27 | 87 | 114 |
| | 18.37 | 59.18 | 77.55 |
| | 23.68 | 76.32 | |
| | 62.79 | 83.65 | |
| Total | 43 | 104 | 147 |
| | 29.25 | 70.75 | 100.00 |
| Frequency Missing = 3 | | | |

Il n'y a pas de différence significative entre la fréquence de survenue des EI chez les femmes et chez les hommes ($p=0,14$).

8.5.2.1.8. Répartition des Événements indésirables graves (EIG) par patient et par traitement

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| Table of AESER by Ttt | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------|
| AESER(AESER) | Ttt | | | Total |
| Frequency Percent Row Pct Col Pct | INCONNU | PLACEBO | RITUXIM | |
| NON | 3 2.00 2.17 100.00 | 32 21.33 23.19 74.42 | 103 68.67 74.64 99.04 | 138 92.00 |
| OUI | 0 0.00 0.00 0.00 | 11 7.33 91.67 25.58 | 1 0.67 8.33 0.96 | 12 8.00 |
| Total | 3 2.00 | 43 28.67 | 104 69.33 | 150 100.00 |

12 EIG (8,0 % des EI) ont été déclaré durant l'étude.

Line listing des EIG par patient et traitement reçu :

| SUBJID | Ttt | AETERMPTNAME | AESEV | AEOUT |
|--------|---------|--|---------|----------------------|
| 03-09 | PLACEBO | TROUBLE GASTRO-INTESTINAL | moderee | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 03-09 | PLACEBO | TRACHÉOBRONCHITE | moderee | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 03-09 | PLACEBO | ASTHÉNIE | leger | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 03-09 | PLACEBO | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | severe | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 03-20 | PLACEBO | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | severe | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 08-26 | PLACEBO | VOMISSEMENT | leger | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 08-26 | PLACEBO | INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE | leger | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 08-26 | PLACEBO | VOMISSEMENT | moderee | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 22-24 | PLACEBO | VOMISSEMENT | moderee | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 22-24 | PLACEBO | THROMBOSE DES SINUS VEINEUX INTRACRÂNIENS | severe | RESOLU SANS SEQUELLE |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| SUBJID | Ttt | AETERMPTNAME | AESEV | AEOUT |
|--------|---------|-------------------------|---------|----------------------|
| 22-24 | PLACEBO | DOULEUR ABDOMINALE | moderee | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 17-23 | RITUXIM | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | severe | RESOLU SANS SEQUELLE |

5 patients ont présenté des EIG dans cette étude. 1 seul EIG a été relié par l'investigateur et le promoteur au rituximab, il s'agissait d'une réaction anaphylactoïde à la suite de la première perfusion du traitement (patient 17-23).

Summary tabulation des EIG en fonction du traitement expérimental reçu :

| | | Ttt | | |
|--|---|--------------|--------------|----------|
| | | PLACEBO N | RITUXIM N | All N |
| AETERMSOCNAME | AETERMPTNAME | | | |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX | THROMBOSE DES SINUS VEINEUX INTRACRÂNIENS | 1 | . | 1 |
| AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES | DOULEUR ABDOMINALE | 1 | . | 1 |
| | TROUBLE GASTRO-INTESTINAL | 1 | . | 1 |
| | VOMISSEMENT | 3 | . | 3 |
| INFECTIONS ET INFESTATIONS | TRACHÉOBRONCHITE | 1 | . | 1 |
| TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION | INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE | 1 | . | 1 |
| TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION | ASTHÉNIE | 1 | . | 1 |
| | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | 2 | . | 2 |
| All | | 11 | 1 | 12 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

8.5.2.1.9. Evolution des événements indésirables

Evolution des EI en fonction du traitement reçu

| Table of AEOUT by Ttt | | | | |
|--|---------|---------|---------|--------|
| AEOUT(AEOUT) | Ttt | | | Total |
| Frequency Percent Row Pct Col Pct | INCONNU | PLACEBO | RITUXIM | |
| EN COURS EN FIN D'ETUDE | 0 | 0 | 10 | 10 |
| | 0.00 | 0.00 | 6.67 | 6.67 |
| | 0.00 | 0.00 | 100.00 | |
| | 0.00 | 0.00 | 9.62 | |
| RESOLU SANS SEQUELLE | 3 | 43 | 94 | 140 |
| | 2.00 | 28.67 | 62.67 | 93.33 |
| | 2.14 | 30.71 | 67.14 | |
| | 100.00 | 100.00 | 90.38 | |
| Total | 3 | 43 | 104 | 150 |
| | 2.00 | 28.67 | 69.33 | 100.00 |

Line listing des événements indésirables non résolus à la fin de l'étude.

| SUBJ D | AETERMPTNAME | Ttt | AEREL | AESER |
|-----------|---|---------|--------------|-------|
| 06-04 | ACNÉ | RITUXIM | AUCUNE | NON |
| 08-17 | DERMATITE ATOPIQUE | RITUXIM | AUCUNE | NON |
| 08-17 | ASTHÉNIE | RITUXIM | AUCUNE | NON |
| 08-17 | DIARRHÉE | RITUXIM | INDETERMINEE | NON |
| 08-17 | SYNDROME DE TOUX DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES | RITUXIM | INDETERMINEE | NON |
| 08-17 | APPÉTIT DIMINUÉ | RITUXIM | INDETERMINEE | NON |
| 08-17 | DOULEUR ABDOMINALE | RITUXIM | INDETERMINEE | NON |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| SUBJ D | AETERMPTNAME | Ttt | AEREL | AESER |
|-----------|------------------|---------|--------|-------|
| 08-26 | STRIE CUTANÉE | RITUXIM | AUCUNE | NON |
| 13-12 | DYSPNÉE D'EFFORT | RITUXIM | AUCUNE | NON |
| 13-12 | TOUX | RITUXIM | AUCUNE | NON |

Tous les EIG étaient résolus à la fin de l'étude.

8.5.2.1.10. Sévérité des événements indésirables par traitement

Répartition de la sévérité des EI en fonction du traitement :

| Table of AESEV by Ttt | | | | |
|--|---------|---------|---------|--------|
| AESEV(AESEV) | Ttt | | | Total |
| Frequency Percent Row Pct Col Pct | INCONNU | PLACEBO | RITUXIM | |
| leger | 1 | 27 | 74 | 102 |
| | 0.67 | 18.00 | 49.33 | 68.00 |
| | 0.98 | 26.47 | 72.55 | |
| | 33.33 | 62.79 | 71.15 | |
| moderee | 2 | 11 | 29 | 42 |
| | 1.33 | 7.33 | 19.33 | 28.00 |
| | 4.76 | 26.19 | 69.05 | |
| | 66.67 | 25.58 | 27.88 | |
| severe | 0 | 5 | 1 | 6 |
| | 0.00 | 3.33 | 0.67 | 4.00 |
| | 0.00 | 83.33 | 16.67 | |
| | 0.00 | 11.63 | 0.96 | |
| Total | 3 | 43 | 104 | 150 |
| | 2.00 | 28.67 | 69.33 | 100.00 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

Summary tabulation des EI sévères en fonction du traitement

| | | Ttt | | |
|---|--|---------|---------|-----|
| | | PLACEBO | RITUXIM | All |
| | | N | N | N |
| AETERMSOCNAME | AETERMPTNAME | | | |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX | THROMBOSE DES SINUS VEINEUX INTRACRÂNIENS | 1 | . | 1 |
| AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES | DOULEUR ABDOMINALE | 1 | . | 1 |
| AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTÉMIQUES | EXTRÉMITÉS DOULOUREUSES | 1 | . | 1 |
| TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | 2 | . | 2 |
| All | | 5 | 1 | 6 |

Evolution des EI sévères

| SUBJID | AETERMPTNAME | Ttt | AEOUT |
|--------|--|---------|----------------------|
| 03-09 | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | PLACEBO | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 03-20 | EXTRÉMITÉS DOULOUREUSES | PLACEBO | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 03-20 | DOULEUR ABDOMINALE | PLACEBO | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 03-20 | MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ | PLACEBO | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 22-24 | THROMBOSE DES SINUS VEINEUX INTRACRÂNIENS | PLACEBO | RESOLU SANS SEQUELLE |
| 17-23 | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | RITUXIM | RESOLU SANS SEQUELLE |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

8.5.2.1.11. Imputabilité des traitements expérimentaux

Il s'agit de l'imputabilité selon l'investigateur. L'imputabilité selon le promoteur n'est connue que pour les EIG.

| Table of AEREL by Ttt | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| AEREL(AEREL) | Ttt | | | Total |
| Frequency Percent Row Pct Col Pct | INCONNU | PLACEBO | RITUXIM | |
| AUCUNE | 3 2.00 2.73 100.00 | 40 26.67 36.36 93.02 | 67 44.67 60.91 64.42 | 110 73.33 |
| INDETERMINEE | 0 0.00 0.00 0.00 | 1 0.67 6.25 2.33 | 15 10.00 93.75 14.42 | 16 10.67 |
| PROBABLE | 0 0.00 0.00 0.00 | 2 1.33 8.33 4.65 | 22 14.67 91.67 21.15 | 24 16.00 |
| Total | 3 2.00 | 43 28.67 | 104 69.33 | 150 100.00 |

Il y a eu, selon l'investigateur, 22 effets indésirables considérés comme probablement liés au rituximab dont 1 effet indésirable grave (réaction anaphylactoïde lors de la première perfusion de rituximab).

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

Summary tabulation des effets indésirables probables selon l'investigateur, en fonction du traitement reçu (avant levée d'insu)

| | | Ttt | | All |
|--|------------------------------------|--------------|--------------|-----|
| | | PLACEBO N | RITUXIM N | |
| AETERMSOCNAME | AETERMPTNAME | | | |
| AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ | ALOPÉCIE | . | 1 | 1 |
| | PRURIT | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX | CÉPHALÉE | . | 4 | 4 |
| AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES | DOULEUR ABDOMINALE | . | 1 | 1 |
| | NAUSÉES | . | 4 | 4 |
| | VOMISSEMENT | 1 | 1 | 2 |
| AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES | STRESS | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES | BRONCHOSPASME | . | 1 | 1 |
| | INCONFORT ORO- PHARYNGÉ | . | 1 | 1 |
| | TOUX PRODUCTIVE | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS VASCULAIRES | PÂLEUR | . | 1 | 1 |
| INFECTIONS ET INFESTATIONS | BRONCHITE | . | 1 | 1 |
| | NASOPHARYNGITE | 1 | . | 1 |
| TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION | ASTHÉNIE | . | 2 | 2 |
| | FIÈVRE | . | 1 | 1 |
| All | | 2 | 22 | 24 |

Concernant les EIG, la causalité des investigateurs et celle du promoteur ne différait pas. 1 seul EIG a été déclaré après une perfusion de rituximab (réaction sévère allergique/anaphylactoïde lors de la première perfusion).

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

Summary tabulation des événements indésirables d'imputabilité indéterminée selon l'investigateur.

| | | Ttt | | |
|--|---|---------|---------|-----|
| | | PLACEBO | RITUXIM | All |
| | | N | N | N |
| AETERMSOCNAME | AETERMPTNAME | | | |
| AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ | PRURIT | . | 2 | 2 |
| | SÉCHERESSE CUTANÉE | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX | CÉPHALÉE | 1 | 1 | 2 |
| AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES | DIARRHÉE | . | 2 | 2 |
| | DOULEUR ABDOMINALE | . | 2 | 2 |
| | NAUSÉES | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES | SYNDROME DE TOUX DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES | . | 1 | 1 |
| INFECTIONS ET INFESTATIONS | PHARYNGITE | . | 1 | 1 |
| | RHINITE | . | 1 | 1 |
| TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION | APPÉTIT DIMINUÉ | . | 1 | 1 |
| TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION | ASTHÉNIE | . | 2 | 2 |
| All | | 1 | 15 | 16 |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

8.5.2.1.12. Événements indésirables du SOC « Infections et infestations »

37 EI appartenant au SOC primaire « Infections et Infestations » ont été déclarés chez 19 patients : 15 EI (34,9 % des EI déclarés) à la suite d'une perfusion de placebo et 22 EI (21,1 % des EI déclarés) à la suite d'une perfusion de rituximab. 14 patients ont présenté au moins un événement indésirable infectieux à la suite d'une perfusion de rituximab et 9 à la suite d'une perfusion de placebo.

Line listing des événements indésirables du SOC « Infections et infestations »

| SUBJID | Ttt | AETERMPTNAME | Frequency |
|--------|---------|------------------|-----------|
| 03-01 | RITUXIM | BRONCHITE | 1 |
| 03-01 | RITUXIM | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 03-09 | PLACEBO | RHINITE | 1 |
| 03-09 | PLACEBO | TRACHÉOBRONCHITE | 1 |
| 03-19 | RITUXIM | ANGINE | 1 |
| 03-20 | PLACEBO | NASOPHARYNGITE | 2 |
| 03-20 | PLACEBO | SINUSITE | 1 |
| 03-20 | RITUXIM | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 03-20 | RITUXIM | SINUSITE | 1 |
| 05-03 | PLACEBO | GASTRO-ENTÉRITE | 1 |
| 05-03 | RITUXIM | BRONCHITE | 1 |
| 05-03 | RITUXIM | CONJONCTIVITE | 1 |
| 05-03 | RITUXIM | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 05-03 | RITUXIM | PHARYNGITE | 1 |
| 06-04 | RITUXIM | PHARYNGITE | 1 |
| 06-11 | PLACEBO | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 06-11 | RITUXIM | PHARYNGITE | 1 |
| 06-18 | RITUXIM | GRIPPE | 1 |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| SUBJID | Ttt | AETERMPTNAME | Frequency |
|--------|---------|------------------------|-----------|
| 08-17 | RITUXIM | RHINITE | 1 |
| 08-26 | PLACEBO | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 09-02 | PLACEBO | PHARYNGITE | 1 |
| 09-02 | RITUXIM | ANGINE | 1 |
| 09-02 | RITUXIM | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 10-14 | RITUXIM | GASTRO-ENTÉRITE | 1 |
| 11-06 | PLACEBO | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 11-10 | RITUXIM | NASOPHARYNGITE | 1 |
| 13-12 | RITUXIM | TEIGNE DU CUIR CHEVELU | 1 |
| 15-07 | RITUXIM | NASOPHARYNGITE | 2 |
| 17-15 | PLACEBO | GASTRO-ENTÉRITE | 1 |
| 17-15 | PLACEBO | NASOPHARYNGITE | 3 |
| 23-16 | RITUXIM | ANGINE | 1 |
| 23-16 | RITUXIM | RHINITE | 1 |
| 23-25 | PLACEBO | CONJONCTIVITE | 1 |

8.5.2.1.13. Caractère attendu ou inattendu des effets indésirables liés au rituximab

Le document de référence est la dernière version du RCP de MABTHERA (révision 31 du 03/01/2014).

Seuls les effets indésirables attribués à l'administration du rituximab sont concernés.

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| | | ATTENDU | | |
|---|-------------------------|---------|-----|-----|
| | | non | oui | All |
| | | N | N | N |
| AETERMSOCNAME | AETERMPTNAME | | | |
| AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ | ALOPÉCIE | . | 1 | 1 |
| | PRURIT | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX | CÉPHALÉE | . | 4 | 4 |
| AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES | DOULEUR ABDOMINALE | . | 1 | 1 |
| | NAUSÉES | . | 4 | 4 |
| | VOMISSEMENT | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES | STRESS | 1 | . | 1 |
| AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES | BRONCHOSPASME | . | 1 | 1 |
| | INCONFORT ORO-PHARYNGÉ | . | 1 | 1 |
| | TOUX PRODUCTIVE | . | 1 | 1 |
| AFFECTIONS VASCULAIRES | PÂLEUR | 1 | . | 1 |
| INFECTIONS ET INFESTATIONS | BRONCHITE | . | 1 | 1 |
| TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION | ASTHÉNIE | . | 2 | 2 |
| | FIÈVRE | . | 1 | 1 |
| All | | 2 | 20 | 22 |

2 effets indésirables ont été considérés comme inattendus par le promoteur. Il s'agit de :

-Stress : survenu chez le patient 08-26 le jour de la première perfusion de rituximab post-rechute. Il s'agit d'un effet indésirable non grave avec un niveau de sévérité noté comme léger. L'EI est résolu. Ce

92

même jour, il a été déclaré des douleurs abdominales.

- Pâleur : il s'agit d'un effet indésirable d'intensité « léger » survenu au début de la première perfusion de rituximab post-rechute (patient 22-24). L'EI est résolu. Ce même jour, il a été déclaré la survenue de nausées en début de perfusion.

8.5.2.1.14. Arrêt d'administration de traitement pour événement indésirable

Il y a eu 7 interruptions de traitement pour événement indésirable :

- 1 interruption définitive liée à la survenue d'une réaction anaphylactoïde à la suite de la première perfusion de rituximab. EIG déclaré comme sévère (patient 17-23).

-6 interruptions temporaires : 5 interruptions après une perfusion de rituximab (4,8 % des EI et 20 % des patients ayant reçu du rituximab) et 1 arrêt temporaire à la suite d'une perfusion de placebo.

| Table of AETTMODIF by Ttt | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| AETTMODIF(AETTMODIF) | Ttt | | | Total |
| Frequency Percent Row Pct Col Pct | INCONNU | PLACEBO | RITUXIM | |
| ARRET DEFINITIF | 0 0.00 0.00 0.00 | 0 0.00 0.00 0.00 | 1 0.67 100.00 0.96 | 1 0.67 |
| ARRET TEMPORAIRE | 0 0.00 0.00 0.00 | 1 0.67 16.67 2.33 | 5 3.33 83.33 4.81 | 6 4.00 |
| AUCUNE | 3 2.00 2.10 100.00 | 42 28.00 29.37 97.67 | 98 65.33 68.53 94.23 | 143 95.33 |
| Total | 3 2.00 | 43 28.67 | 104 69.33 | 150 100.00 |

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| SUBJID | AETERMPTNAME | Ttt | AESER | AEREL | AESEV |
|--------|-------------------------|---------|-------|----------|--------|
| 08-26 | VOMISSEMENT | PLACEBO | NON | AUCUNE | leger |
| 08-13 | NAUSÉES | RITUXIM | NON | PROBABLE | leger |
| 08-13 | VOMISSEMENT | RITUXIM | NON | PROBABLE | leger |
| 08-26 | DOULEUR ABDOMINALE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 08-26 | STRESS | RITUXIM | NON | PROBABLE | leger |
| 13-12 | BRONCHOSPASME | RITUXIM | NON | PROBABLE | leger |
| 17-23 | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | RITUXIM | OUI | PROBABLE | severe |

8.5.2.1.15. Sortie d'étude

1 patient est sorti d'étude. Il s'agit du patient 17-23 qui a fait une réaction d'hypersensibilité sévère à la suite de la première perfusion de rituximab.

8.5.2.1.16. Traitement symptomatique des événements indésirables

Pour près de la moitié des événements indésirables (70 EI, 46,7 %), un traitement symptomatique a été nécessaire. Concernant les événements indésirables survenus après une perfusion de rituximab, dans 43.3 % des cas, un traitement symptomatique a été mis en place.

| AECONTRT(AECONTRT) | | Ttt | | | Total |
|--------------------|---------|------------|-------------|-------------|-------|
| Frequency | Col Pct | INCONNU | PLACEBO | RITUXIM | |
| NON | | 1 33.33 | 20 46.51 | 59 56.73 | 80 |
| OUI | | 2 66.67 | 23 53.49 | 45 43.27 | 70 |
| Total | | 3 | 43 | 104 | 150 |

Liste des événements indésirables survenus à la suite d'une perfusion de rituximab et ayant entraîné l'administration d'un traitement symptomatique :

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| SUBJID | AETERMPTNAME | Ttt | AESER | AEREL | AESEV |
|--------|--------------------------|---------|-------|--------------|---------|
| 03-01 | MIGRAINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | MIGRAINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 03-01 | MIGRAINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | MIGRAINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | MIGRAINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | MIGRAINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-01 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-09 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-19 | ANGINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 03-19 | FIÈVRE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 03-20 | SINUSITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 05-03 | BRONCHITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 05-03 | CONJONCTIVITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 05-03 | PHARYNGITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 05-03 | LUXATION ARTICULAIRE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 06-18 | GRIPPE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 08-17 | RHINITE | RITUXIM | NON | INDETERMINEE | leger |
| 08-17 | DIARRHÉE | RITUXIM | NON | INDETERMINEE | leger |
| 08-17 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | PROBABLE | moderee |
| 08-17 | DIARRHÉE | RITUXIM | NON | INDETERMINEE | moderee |
| 08-26 | CONTRACTURES MUSCULAIRES | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 09-02 | NASOPHARYNGITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 09-02 | ANGINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 09-02 | DOULEUR ABDOMINALE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

| SUBJID | AETERMPTNAME | Ttt | AESER | AEREL | AESEV |
|--------|-------------------------|---------|-------|----------|---------|
| 09-02 | CONSTIPATION | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 10-14 | GASTRO-ENTÉRITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 10-14 | FIÈVRE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 10-14 | SYNDROME GRIPPAL | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 11-10 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | PROBABLE | moderee |
| 11-10 | ASTHÉNIE | RITUXIM | NON | PROBABLE | moderee |
| 13-12 | BRONCHOSPASME | RITUXIM | NON | PROBABLE | leger |
| 13-12 | TEIGNE DU CUIR CHEVELU | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 13-12 | DYSPNÉE D'EFFORT | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 13-12 | TOUX | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 15-07 | EXTRÉMITÉS DOULOUREUSES | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 15-07 | NASOPHARYNGITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 15-07 | NASOPHARYNGITE | RITUXIM | NON | AUCUNE | leger |
| 17-23 | RÉACTION ANAPHYLACTOÏDE | RITUXIM | OUI | PROBABLE | severe |
| 23-16 | CÉPHALÉE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 23-16 | ANGINE | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |
| 23-25 | FIÈVRE | RITUXIM | NON | PROBABLE | leger |
| 23-25 | SYNDROME GRIPPAL | RITUXIM | NON | AUCUNE | moderee |

Répartition de la mise en place d'un traitement symptomatique en fonction du niveau de sévérité pour les EI survenus après une perfusion de rituximab :

| Table of AESEV by AECONTRT | | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| AESEV(AESEV) | AECONTRT(AECONTRT) | | Total |
| Frequency Row Pct Col Pct | NON | OUI | |
| leger | 45 60.81 76.27 | 29 39.19 64.44 | 74 |
| moderee | 14 48.28 23.73 | 15 51.72 33.33 | 29 |
| severe | 0 0.00 0.00 | 1 100.00 2.22 | 1 |
| Total | 59 | 45 | 104 |

8.5.2.1.17. Conclusions au sujet de la tolérance

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 style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| CONFIDENTIEL | | |

8.5.2.2. Analyse des paramètres pharmacocinétiques associés aux doses utilisées

Cette analyse porte sur la détermination des paramètres pharmacocinétiques associés aux doses utilisées dans ce protocole chez l'enfant. L'analyse est faite par l'équipe de Tours.

8.5.2.3. Analyse des sous populations lymphocytaires d'intérêt

Cette analyse porte sur la détermination des sous populations lymphocytaires d'intérêt, dont la présence pourrait être associée à l'activité de la maladie afin de (i) mieux comprendre le mécanisme d'action du Rituximab dans cette indication et (ii) mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie. L'analyse est faite par l'équipe du Dr SAHALI de Créteil.

8.5.2.4. Analyse des relations concentration de Rituximab – biomarqueurs – efficacité clinique

Cette analyse porte sur l'étude des relations concentrations de Rituximab – biomarqueurs – efficacité clinique. Il s'agit d'étudier les relations :

- Pharmacocinétique / évolution clinique
- Pharmacocinétique / évolution des sous populations lymphocytaires
- Evolution clinique des sous-populations / évolution clinique.

L'analyse est faite par l'équipe de Tours.

8.5.2.5. Comparaison des scores de qualité de vie

Cette analyse porte sur la comparaison des scores de qualité de vie des enfants inclus dans l'étude entre l'inclusion et la sortie d'étude pour les enfants de plus de 5 ans. La qualité de vie des enfants est évaluée par le questionnaire PedQoL.

Remarque : Le CRF ne « récolte » que le questionnaire de qualité de vie à l'inclusion, à M5 si pas de première rechute et à M5 après la première rechute si pas de seconde rechute.

Le tableau suivant contient la description de la qualité de vie à l'inclusion, à M5 pour les patients qui n'ont pas rechuté et à M5 après une première rechute, pour tous les patients globalement puis par groupe de randomisation pour les questionnaires enfants et parents :

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| Variable | Label | N | Mean | Std Dev | Minimum | Maximum | Lower Quartile | Median | Upper Quartile |
|--------------------|--|----|-------|---------|---------|---------|----------------|--------|----------------|
| QVSCENFANTINCL | Score qualité vie enfant inclusion | 25 | 20.16 | 12.41 | 3.00 | 58.00 | 13.00 | 19.00 | 28.00 |
| QVSCPARENTSINCL | Score qualité vie parents inclusion | 4 | 24.50 | 20.49 | 2.00 | 48.00 | 8.00 | 24.00 | 41.00 |
| QVSCENFANTM5 | Score qualite vie enfant M5 | 3 | 14.00 | 17.78 | 0.00 | 34.00 | 0.00 | 8.00 | 34.00 |
| QVSCPARENTSM5 | Score qualite vie parents M5 | 5 | 26.60 | 15.01 | 15.00 | 44.00 | 15.00 | 17.00 | 42.00 |
| QVSCENFANTM5RELAP | Score qualite vie enfant M5 après rechute | 5 | 27.60 | 18.64 | 11.00 | 58.00 | 17.00 | 20.00 | 32.00 |
| QVSCPARENTSM5RELAP | Score qualite vie parents M5 après rechute | 6 | 17.33 | 11.71 | 1.00 | 34.00 | 11.00 | 16.50 | 25.00 |

| Label | Groupe de randomisation | N | Mean | Std Dev | Minimum | Maximum | Lower Quartile | Median | Upper Quartile |
|--|-------------------------|------|-------|---------|---------|---------|----------------|--------|----------------|
| Score qualité vie enfant inclusion | Placebo | 13 | 22.38 | 12.69 | 7.00 | 58.00 | 15.00 | 19.00 | 28.00 |
| | Rituximab | 12 | 17.75 | 12.18 | 3.00 | 40.00 | 8.00 | 16.00 | 26.50 |
| Score qualité vie parents inclusion | Placebo | 2 | 24.00 | 14.14 | 14.00 | 34.00 | 14.00 | 24.00 | 34.00 |
| | Rituximab | 2 | 25.00 | 32.53 | 2.00 | 48.00 | 2.00 | 25.00 | 48.00 |
| Score qualité vie enfant M5 | Placebo | 0.00 | . | . | . | . | . | . | . |
| | Rituximab | 3.00 | 14.00 | 17.78 | 0.00 | 34.00 | 0.00 | 8.00 | 34.00 |
| Score qualité vie parents M5 | Placebo | 0.00 | . | . | . | . | . | . | . |
| | Rituximab | 5.00 | 26.60 | 15.01 | 15.00 | 44.00 | 15.00 | 17.00 | 42.00 |
| Score qualité vie enfant M5 après rechute | Placebo | 5.00 | 27.60 | 18.64 | 11.00 | 58.00 | 17.00 | 20.00 | 32.00 |
| | Rituximab | 0.00 | . | . | . | . | . | . | . |
| Score qualité vie parents M5 après rechute | Placebo | 6.00 | 17.33 | 11.71 | 1.00 | 34.00 | 11.00 | 16.50 | 25.00 |
| | Rituximab | 0.00 | . | . | . | . | . | . | . |

Le tableau suivant contient la description de l'évolution de ces scores entre la sortie d'étude et l'inclusion globalement :

Remarque : La sortie d'étude correspond :

- (i) à la date de rechute ou la date du suivi à M5 si pas de rechute pour les patients sous Rituximab
- (ii) à la date du suivi à M5 si pas de rechute, à la date de suivi à M5 après la première rechute si pas de seconde rechute ou la date de deuxième rechute.

Cependant, dans le CRF, seuls les patients ayant atteints les 5 mois de suivi sans première rechute ou sans seconde rechute sous Rituximab ont cette information. De plus, beaucoup de données sont manquantes.

| Analysis Variable : deltaqol | | | | | | | |
|------------------------------|------|---------|---------|---------|----------------|--------|----------------|
| N | Mean | Std Dev | Minimum | Maximum | Lower Quartile | Median | Upper Quartile |
| 8 | 0.25 | 7.05 | -10.00 | 13.00 | -4.50 | 0.00 | 4.00 |

Ainsi, 8 patients ont l'information renseignée, 5 dans le groupe Placebo qui ont rechuté une première fois sous Placebo et qui n'ont pas rechuté durant les 5 mois de suivi sous Rituximab et 3 dans le groupe Rituximab qui n'ont pas rechuté durant les 5 mois de suivi sous Rituximab.

Le tableau suivant contient la description de l'évolution entre la sortie d'étude et l'inclusion des patients selon le groupe de randomisation :

| Analysis Variable : deltaqol | | | | | | | | | |
|------------------------------|-----|---|-------|------|---------|---------|----------|--------|----------|
| Bras | N | N | Mean | Std | Minimum | Maximum | Lower | Median | Upper |
| inclusion | Obs | | | Dev | | | Quartile | | Quartile |
| PLACEBO | 13 | 5 | 1.20 | 8.23 | -10.00 | 13.00 | 0.00 | 0.00 | 3.00 |
| RITUXIMAB | 12 | 3 | -1.33 | 5.69 | -6.00 | 5.00 | -6.00 | -3.00 | 5.00 |

8.5.2.6. Efficacité du Rituximab chez les patients sous Rituximab après une première rechute sous Placebo

L'objectif de cette analyse est de décrire l'efficacité du Rituximab en relais des traitements immunosuppresseurs chez les patients du groupe Placebo ayant rechuté et qui ont été par Rituximab par la suite.

Afin de répondre à cet objectif, le critère de jugement est la proportion de patient ayant rechuté dans les 5 mois qui ont suivi l'admission de deux perfusions de Rituximab après une première rechute sous Placebo. La rechute a ainsi été définie comme étant l'apparition d'une protéinurie entraînant une albuminémie < 30 g/L dosée par électrophorèse des protéines plasmatiques. Cette analyse concerne donc les 13 patients qui étaient sous Placebo et qui ont tous rechuté avant M5 :

| | | |
|---|---|--|
|  | CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE Rapport d'Analyse Statistique NEPHRUTIX | Version : 1 Date : 19/08/2015 |
| | CONFIDENTIEL | |

| rechute2 | Frequency | Percent |
|------------|-----------|---------|
| NON | 11 | 84.62 |
| OUI | 2 | 15.38 |

Ainsi, deux patients sur les 13 qui ont rechuté sous Placebo et qui ont reçu du Rituximab en deuxième ligne ont fait une deuxième rechute (15,38%). Il s'agit du patient SUBJID = 06 qui a rechuté entre la première perfusion de Rituximab et la deuxième perfusion et du patient SUBJID = 17 qui a rechuté à M5.

Les tableaux suivants contiennent la description de la seconde rechute sous Rituximab des patients sous Placebo initialement et qui ont rechuté :

| Variable | Label | N | Mean | Std Dev | Minimum | Maximum | Lower Quartile | Median | Upper Quartile |
|-----------------|----------------------|---|---------|---------|---------|----------|----------------|---------|----------------|
| LBBLPROTRELAP2 | Protidémie g/l | 2 | 53.50 | 13.44 | 44.00 | 63.00 | 44.00 | 53.50 | 63.00 |
| LBBLALBRELAP2 | Albuminémie g/l | 2 | 22.50 | 19.09 | 9.00 | 36.00 | 9.00 | 22.50 | 36.00 |
| LBBLCREATRELAP2 | Créatininémie µmol/l | 2 | 43.50 | 0.71 | 43.00 | 44.00 | 43.00 | 43.50 | 44.00 |
| LBURCREATRELAP2 | Créatiniurie µmol/l | 2 | 8912.00 | 8247.69 | 3080.00 | 14744.00 | 3080.00 | 8912.00 | 14744.00 |
| LBURPROTRELAP2 | Protéinurie g/l | 2 | 16.24 | 20.65 | 1.63 | 30.84 | 1.63 | 16.24 | 30.84 |

| Facteur favorisant la rechute | | |
|-------------------------------|-----------|---------|
| RELAPFACTRELAP2 | Frequency | Percent |
| INFECTION | 1 | 50.00 |
| AUCUN | 1 | 50.00 |

| Corticoides | | |
|-----------------|-----------|---------|
| CMCORTIYNRELAP2 | Frequency | Percent |
| OUI | 2 | 100.00 |

| SUBJID | CMCORTIMOLRELAP2 | Dose (mg) | Fréquence (jours) |
|--------|------------------|-----------|-------------------|
| 6 | PREDNISOLONE | 60 | 2 |
| 17 | PREDNISONNE | 30 | 1 |

| Ciclosporine Tacrolimus | | |
|-------------------------|-----------|---------|
| CMCICLOTACYNRELAP2 | Frequency | Percent |
| NON | 1 | 50.00 |
| OUI | 1 | 50.00 |

| SUBJID | CMCICLOTACMOLRELAP2 | CMCICLOTACDOSERELAP2 | CMCICLOTACNBRELAP2 |
|--------|---------------------|----------------------|--------------------|
| 17 | CICLOSPORINE | 100 | 2 |

| | | |
|---|---|---|
|  | <p>CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p>CONFIDENTIEL</p> | | |

9. Discussion

9.1. Limitations de l'étude

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).

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.

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/m²/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.

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 règlementaire.

9.2. Interprétation

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; **Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Lancet. 2014 Oct 4**). 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,

102

| | | |
|---|---|---|
|  | <p style="text-align: center;">CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE MéthODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p style="text-align: center;">Rapport d'Analyse Statistique</p> <p style="text-align: center;">NEPHRUTIX</p> | <p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p> |
| <p><i>CONFIDENTIEL</i></p> | | |

Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM, **Rituximab in children with Steroid-Dependant Nephrotic Syndrome : A multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial**, J Am Soc 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.

10. Informations supplémentaires

10.1. Enregistrement

Cette étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov, numéro : NCT01268033 ainsi que dans la base de données European Clinical Trials sous le numéro EudraCT : 2009-018266-35.