	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

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

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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

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

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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

8.5.2.1.8.	Répartition des Evénements 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.	Evénements 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.	Limitations de l'étude-----	102
9.2.	Interprétation-----	102
10.	Informations supplémentaires-----	103
10.1.	Enregistrement -----	103

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


3. Liste des abréviations et définition des termes

AECONTRT	: Traitement symptomatique
AEOUT	: 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>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>		

- **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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIostatISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

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

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 $> 30 \text{ mg/m}^2$ 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 cicloporino-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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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 :**

Evaluer 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) Evaluer 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) Etudier 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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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.

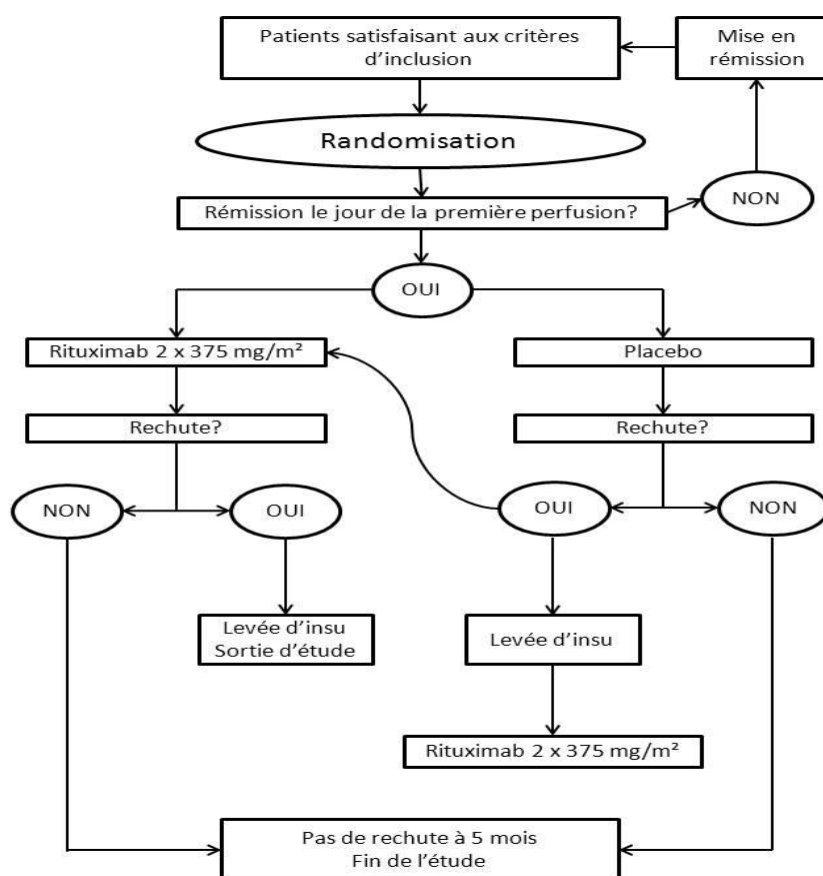
Les objectifs secondaires ci-dessus seront évalués dans la population en intention de traiter « modifiée » et dans la population constituée des patients du groupe placebo ayant rechutés et traités par Rituximab.

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.



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 créatininurie 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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

- **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 Nephurutix :

Code centre	SITENAM	Formule CONCAT
3	BORDEAUX	Docteur LLANAS
5	CAEN	Docteur ECKART
6	CLERMONT-FERRAND	Docteur BESSENAY
6	CLERMONT-FERRAND	Docteur BESSENAY 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 débutée 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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

• **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 prednisone : 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 Prednisone 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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>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 phénotypes 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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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. 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.

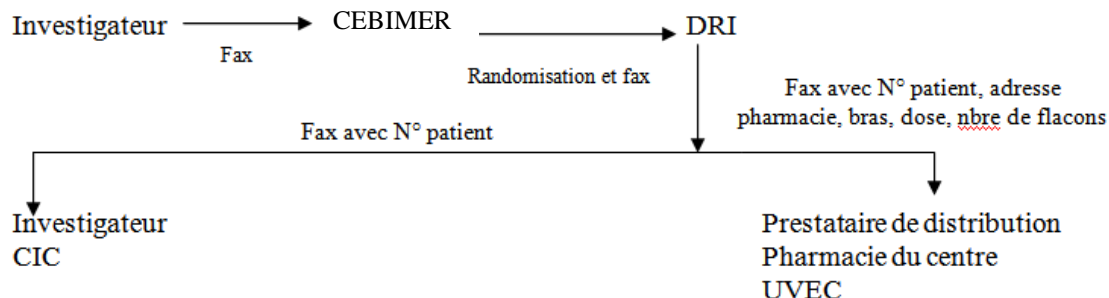
Dans le cas d'un patient inclus dans le bras Rituximab, la quantité nécessaire de Rituximab pour les deux perfusions a été fournie au pharmacien du centre co-investigateur, qui en a assuré le stockage selon les conditions de conservation recommandées, ainsi que la traçabilité.

7.3. Mise en œuvre

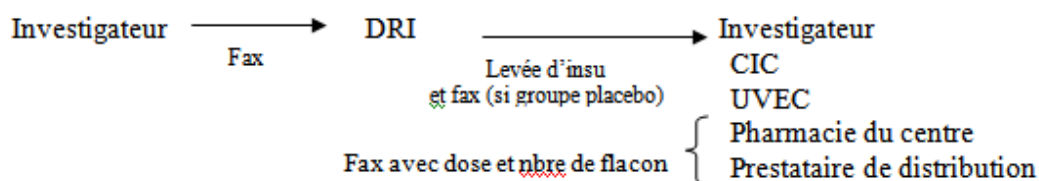
La randomisation étant une minimisation, aucune liste de randomisation n'a été faite.

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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		



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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>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 χ^2 ou par le test non paramétrique de Fisher selon les conditions d'application du test du χ^2 . 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 χ^2 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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		


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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		


- 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.

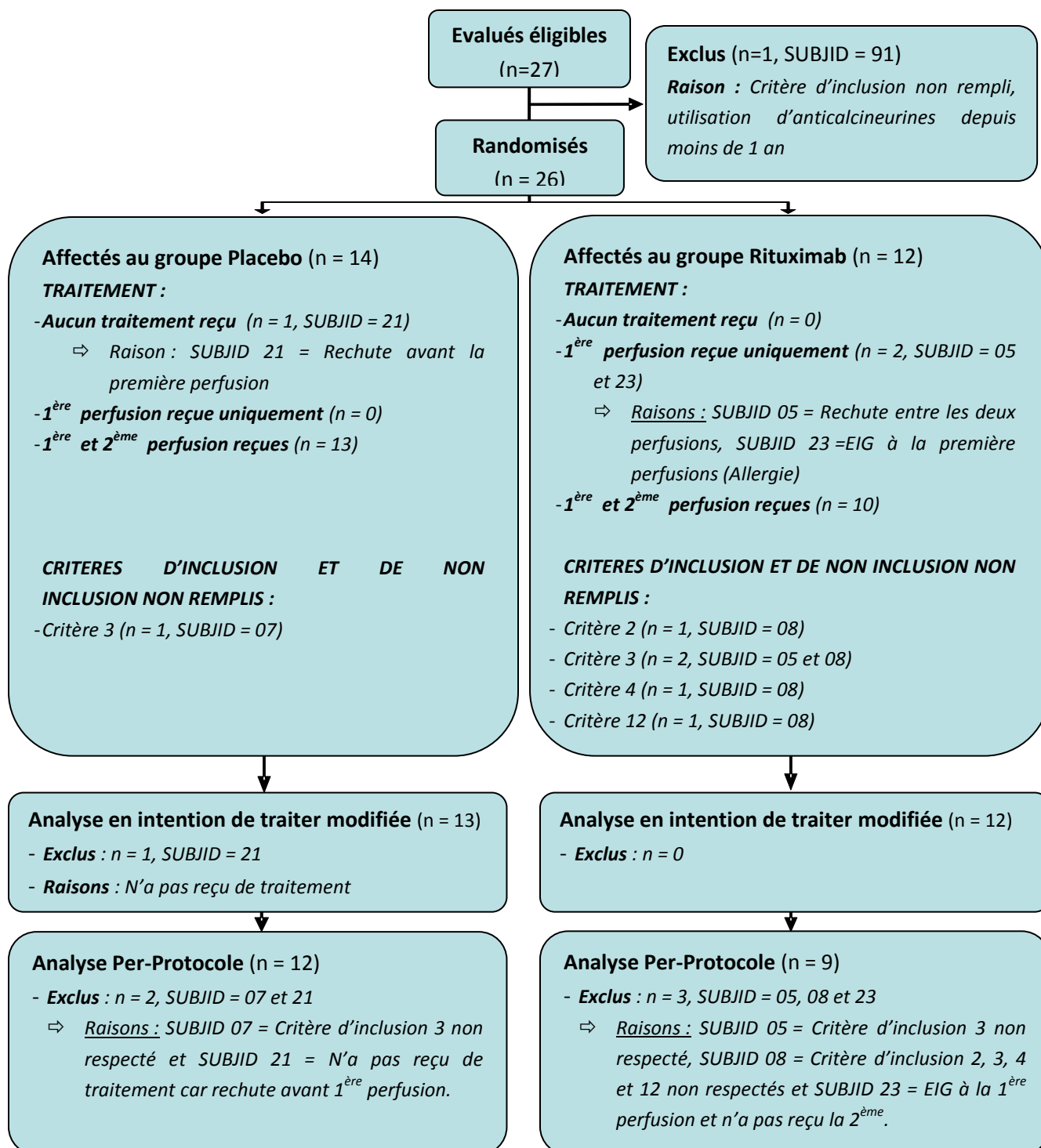
	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
<p>CONFIDENTIEL</p>		

8. 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 :

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



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%)

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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)	PROLIFERATION MESANGIALE DIFFUSE	1 (33.33%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)
	SCLEROSE GLOMERULAIRE LEGERE	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 minimes 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 (1 (20%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)
	DISCRETES LESIONS INSULAIRES ET			
	INTERSTITIELLES	1 (20%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)
	FIBROSE INTERSTITIELLE MULTIFOCAL, TRES PEU ETENDUES POUVANT			
	CORRESPONDRE A DES LESIONS DE TOXICITE DE LA CICLOSPORINE DE GRADE II III	1 (20%)	0 (0.00%)	1 (33.33%)
Autres toxicités dernière biopsie (n = 11)	PRESENCE DE CALCIFICATION TUBULAIRES EVOQUANT UNE TOXICITE CHRONIQUE DES ANTICALCINEURINES	1 (20%)	0 (0.00%)	1 (33.33%)
	NON	10 (90.91%)	5 (100.00%)	5 (83.33%)
Précision autres toxicités dernière biopsie (n = 1)	OUI	1 (9.09%)	0 (0.00%)	1 (16.67%)
	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)								
					Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur	
N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum				
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


• **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 (22%)	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

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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)	Placebo (n = 13)	Rituximab (n = 12)
MHRELAPNB	Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
<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%)

	<p style="text-align: center;">CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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		


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%)	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 :

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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
QVSCPARENTSINCL	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	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile 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

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

Variables	Modalités	Global (n = 25) Effectif (%)	Placebo (n = 13) Effectif (%)	Rituximab (n = 12) 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) Effectif (%)	Placebo (n = 13) Effectif (%)	Rituximab (n = 12) 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) Effectif (%)	Placebo (n = 13) Effectif (%)	Rituximab (n = 12) 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	1 (3.85%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)
	PROTEINURIE/HEMATURIE NEGATIVE	2 (7.69%)	1 (7.69%)	1 (8.33%)
	RAS	22 (88%)	12 (92.31%)	10 (83.33%)
	NON	3 (12%)	1 (7.69%)	2 (16.67%)
Présence d'EI (n = 25)	OUI			

	<p style="text-align: center;">CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

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
			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
			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
			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
			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

	<p style="text-align: center;">CENTRE D'EPIDEMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

LBBLHEMAPERF1	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 Rituximab	Protidemie g/l	13	63.15	5.08	53.00	71.00	61.00	62.00	67.00
		12	62.83	6.78	46.00	71.00	59.00	64.00	67.50
Placebo Rituximab	Albuminémie g/l	13	36.73	5.02	28.00	44.30	33.00	36.00	38.40
		12	38.08	5.24	25.00	43.40	35.10	39.95	41.90
Placebo Rituximab	Creatininémie µmol/l	13	44.77	14.96	27.00	82.00	35.00	39.00	48.00
		12	44.96	11.69	25.00	66.00	36.50	44.50	51.75
Placebo Rituximab	Créatininurie µmol/l	13	12640.15	7340.19	3050.00	28750.00	5650.00	12823.00	16710.00
		11	10800.73	6423.91	1900.00	20948.00	5440.00	8970.00	15000.00
Placebo Rituximab	Protéinurie g/l	13	0.26	0.24	0.03	0.75	0.09	0.13	0.31
		12	0.15	0.12	0.04	0.36	0.07	0.08	0.24
Placebo Rituximab	Globules rouges Tera/l	13	4.86	0.49	4.00	5.63	4.74	4.89	5.10
		11	4.78	0.32	4.20	5.09	4.58	4.92	5.02
Placebo Rituximab	Globules Blancs Giga/l	13	10.93	3.94	5.00	16.00	7.27	10.03	15.00
		12	10.07	4.10	5.31	18.82	6.79	9.76	11.65
Placebo Rituximab	Hémoglobine g/dl	13	14.05	1.32	11.30	15.60	13.40	14.40	15.00
		12	13.83	1.06	12.30	15.40	12.95	13.90	14.70
Placebo Rituximab	Hematocrite %	13	40.68	3.88	32.90	45.80	38.60	40.60	44.00
		11	40.45	2.98	35.40	43.80	37.70	40.10	43.30
Placebo Rituximab	Vol. Globulaire Moyen µm3	13	83.88	4.57	76.00	92.00	82.00	82.90	86.30
		11	84.59	3.86	78.10	89.70	80.30	86.00	87.60

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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

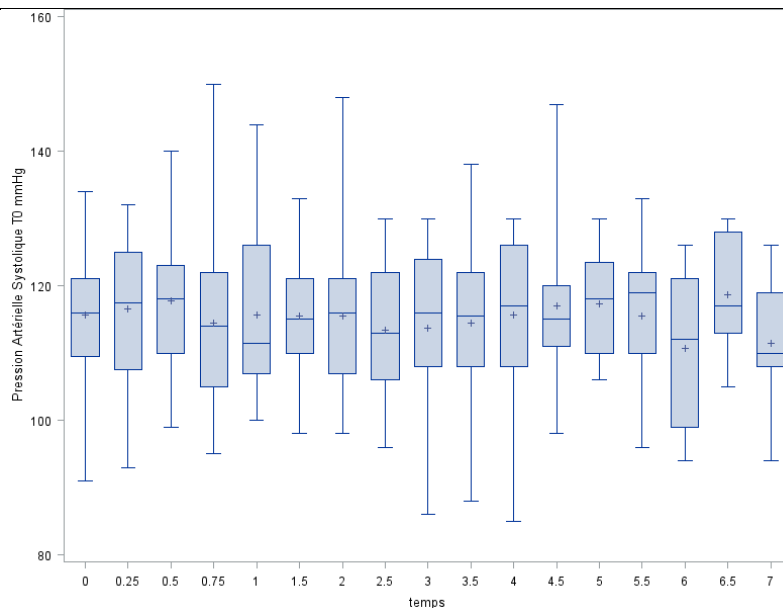
- **Surveillance :**

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

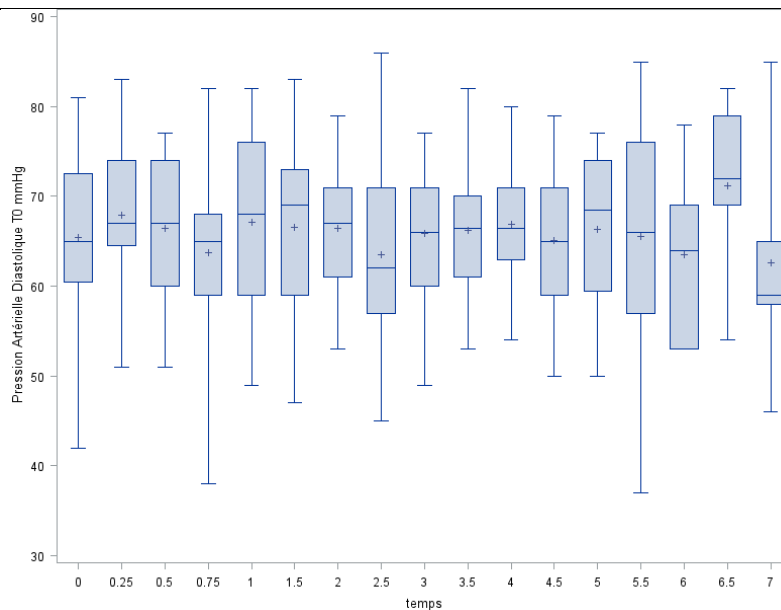
temps (heures)	N Obs	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
0	25	24	115.63	10.01	91.00	134.00	109.50	116.00	121.00
0.25	25	24	116.54	10.77	93.00	132.00	107.50	117.50	125.00
0.5	25	23	117.70	11.25	99.00	140.00	110.00	118.00	123.00
0.75	25	22	114.45	12.52	95.00	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

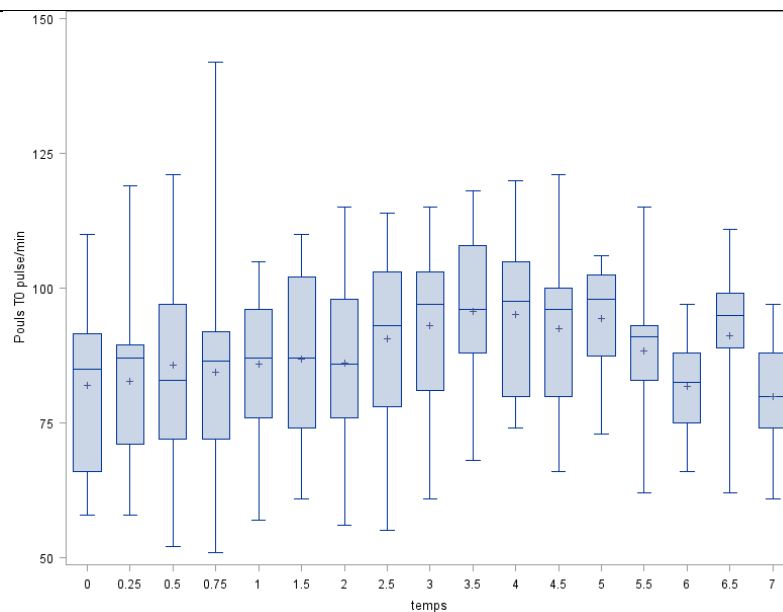
temps	N Obs	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
0	25	24	65.42	9.39	42.00	81.00	60.50	65.00	72.50
0.25	25	24	67.88	7.86	51.00	83.00	64.50	67.00	74.00
0.5	25	23	66.48	7.37	51.00	77.00	60.00	67.00	74.00
0.75	25	22	63.77	9.95	38.00	82.00	59.00	65.00	68.00
1	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

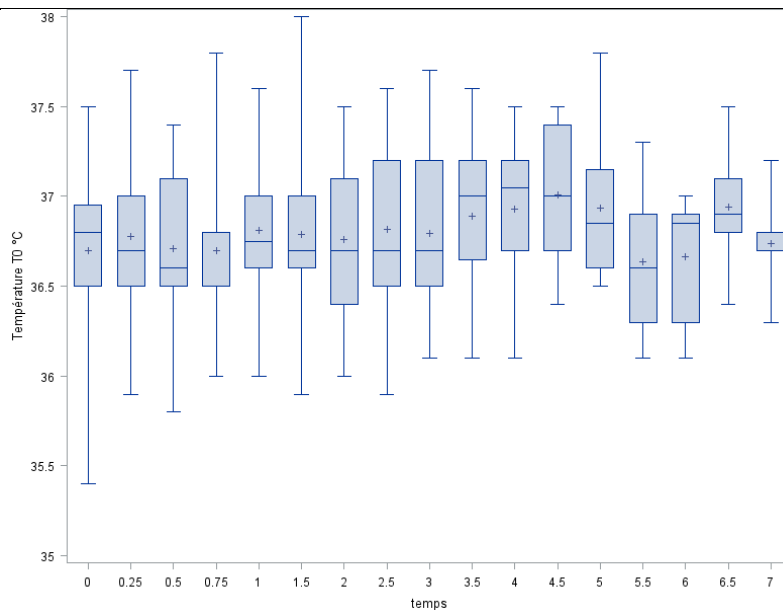
temps	N Obs	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
0	25	24	81.96	15.48	58.00	110.00	66.00	85.00	91.50
0.25	25	24	82.75	15.48	58.00	119.00	71.00	87.00	89.50
0.5	25	23	85.65	19.14	52.00	121.00	72.00	83.00	97.00
0.75	25	22	84.41	18.90	51.00	142.00	72.00	86.50	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 : vstempperf1 Température T0 °C

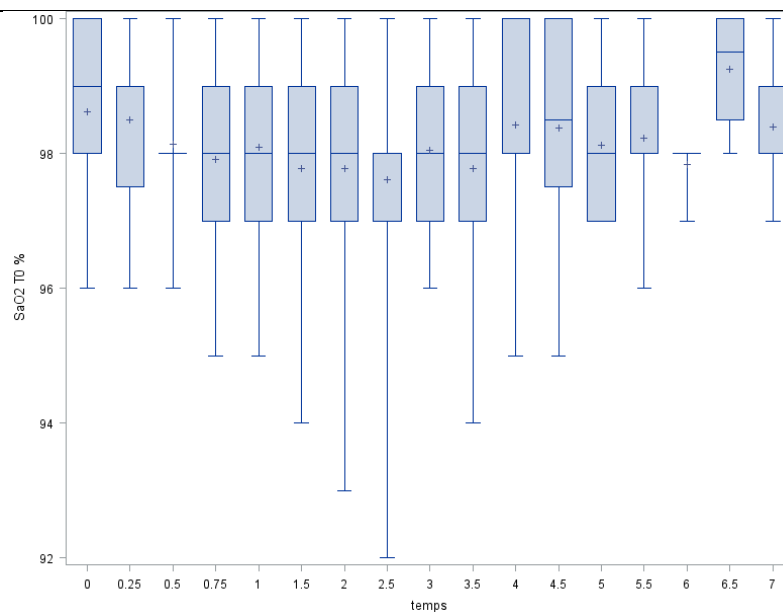
temps	N Obs	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
0	25	24	36.70	0.51	35.40	37.50	36.50	36.80	36.95
0.25	25	23	36.78	0.45	35.90	37.70	36.50	36.70	37.00
0.5	25	23	36.71	0.43	35.80	37.40	36.50	36.60	37.10
0.75	25	21	36.70	0.52	36.00	37.80	36.50	36.50	36.80
1	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



	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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 :

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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

	<p>CENTRE D'EPIDEMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

LBBLHEMOPERF2	Hémoglobine g/dl	22	13.60	1.18	11.60	15.40	12.80	13.70	14.50
LBBLHEMAPERF2	Hematocrite %	21	39.76	3.51	33.10	45.30	36.40	40.80	41.80
LBBLVGMPEF2	Globulaire Moyen µm3	21	84.01	4.32	77.00	93.00	82.00	83.30	86.30
LBBPLAQPERF2	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 Libellé	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
Placebo	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	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	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	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	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	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	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	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

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

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

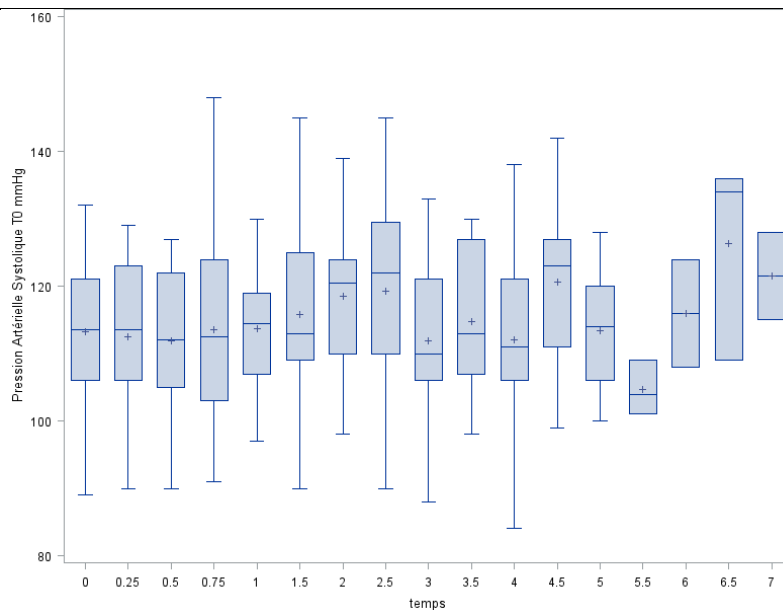
- **Surveillance :**

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

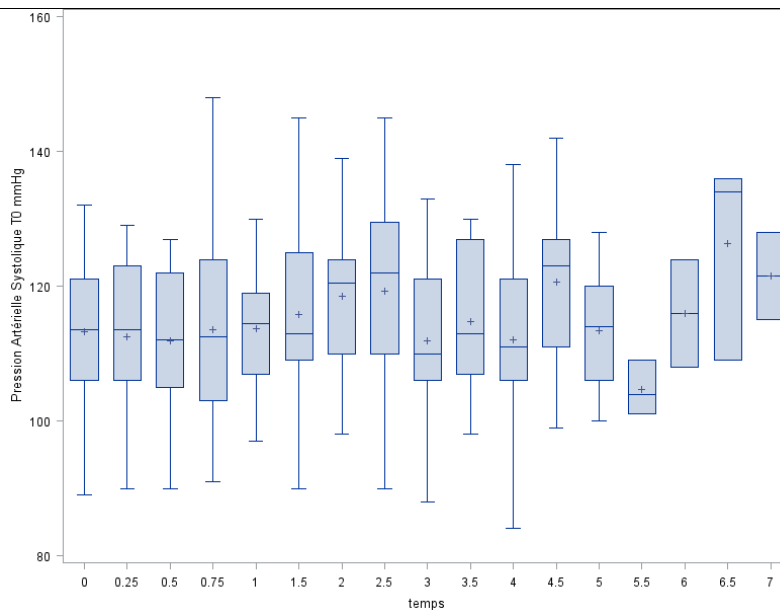
temps	N Obs	N	Moyenne	Ecart- type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
0	23	22	113.18	10.92	89.00	132.00	106.00	113.50	121.00
0.25	23	22	112.45	11.50	90.00	129.00	106.00	113.50	123.00
0.5	23	21	111.90	10.40	90.00	127.00	105.00	112.00	122.00
0.75	23	22	113.59	13.79	91.00	148.00	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 :**

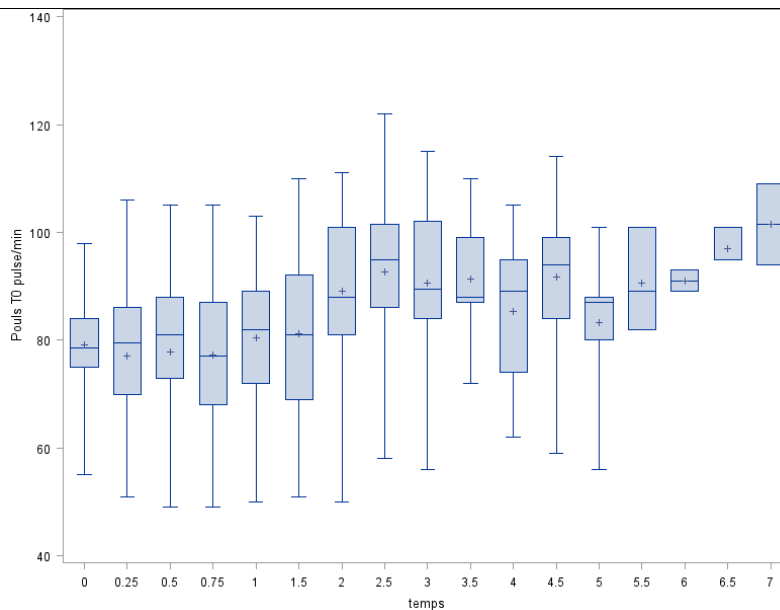
Variable d'analyse : vsdbpperf2 Pression Artérielle Diastolique T0 mmHg

temps	N	Obs	N	Moyenne	Ecart- type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile 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** :

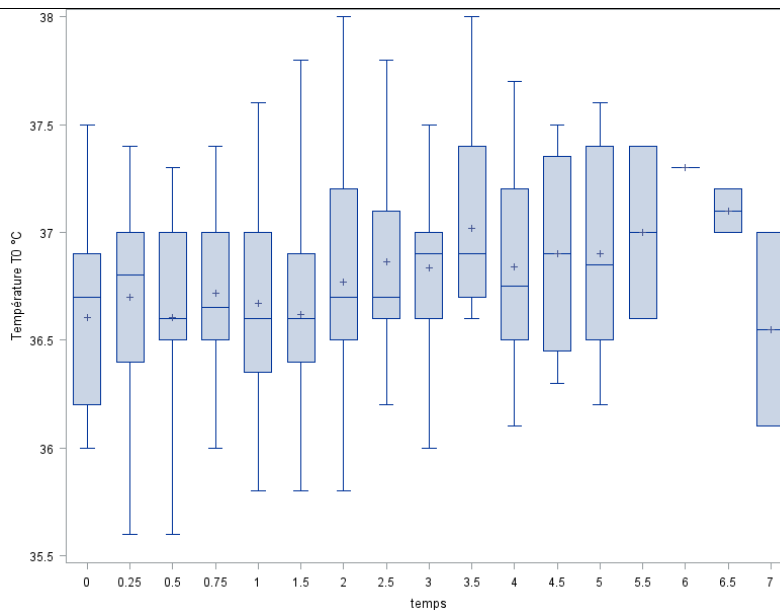
Variable d'analyse : vspulsperf2 Pouls T0 pulse/min									
temps	N	Obs	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Quartile supérieur
0	23	22		79.09	11.65	55.00	98.00	75.00	84.00
0.25	23	22		77.09	12.58	51.00	106.00	70.00	86.00
0.5	23	21		77.71	14.85	49.00	105.00	73.00	88.00
0.75	23	22		77.23	15.12	49.00	105.00	68.00	87.00
1	23	22		80.45	13.12	50.00	103.00	72.00	89.00
1.5	23	21		81.14	15.27	51.00	110.00	69.00	92.00
2	23	22		89.00	13.90	50.00	111.00	81.00	101.00
2.5	23	20		92.70	14.75	58.00	122.00	86.00	101.50
3	23	18		90.50	14.91	56.00	115.00	84.00	102.00
3.5	23	14		91.29	10.43	72.00	110.00	87.00	99.00
4	23	10		85.40	14.38	62.00	105.00	74.00	95.00
4.5	26	10		91.70	15.10	59.00	114.00	84.00	99.00
5	23	7		83.29	13.71	56.00	101.00	80.00	88.00
5.5	23	3		90.67	9.61	82.00	101.00	82.00	101.00
6	23	2		91.00	2.83	89.00	93.00	89.00	93.00
6.5	23	3		97.00	3.46	95.00	101.00	95.00	101.00
7	23	2		101.50	10.61	94.00	109.00	94.00	109.00



⇒ **TEMPERATURE :**

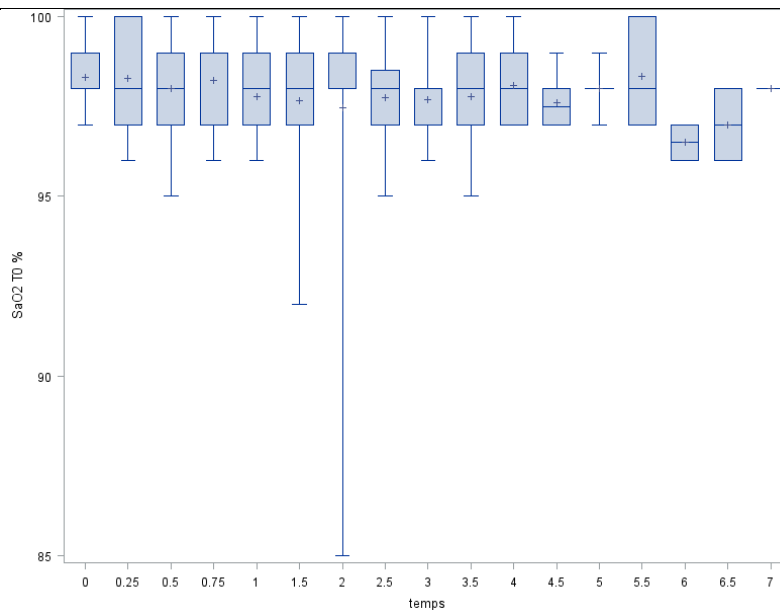
Variable d'analyse : vstemperf2 Température T0 °C

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



• **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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

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 :

Table of rechute_b by RANDOARM			
RECHUTE	RANDOARM(Bras inclusion)		Total
	PLACEBO	RITUXIMAB	
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.

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

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	LBBLPROTRELAP	Protidémie (g/l)	11	52.91	6.98	39.00	61.00	48.00	52.00	60.00
Rituximab			0
Placebo	LBBLALBRELAP	Albuminémie (g/l)	13	23.85	6.35	11.00	29.80	22.00	26.20	29.00
Rituximab			1	20.00	.	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Placebo	LBBLCREATRELAP	Créatininémie (μmol/l)	12	44.75	12.75	34.00	82.00	35.50	44.00	46.00
Rituximab			0
Placebo	LBURCREATRELAP	Créatiniurie (μmol/l)	12	13800.92	7093.71	2414.00	25700.00	9125.00	12800.00	19321.00
Rituximab			0
Placebo	LBURPROTRELAP	Protéinurie (g/l)	13	35.93	35.81	1.29	118.00	8.59	28.50	30.80
Rituximab			1	22.27	.	22.27	22.27	22.27	22.27	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

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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 :

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

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	Rituximab	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 :

Table of rechute_b by RANDOARM			
rechute_b	RANDOARM(Bras inclusion)		
	PLACEBO	RITUXIMAB	Total
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 différents.

8.5.1.3. Conclusion

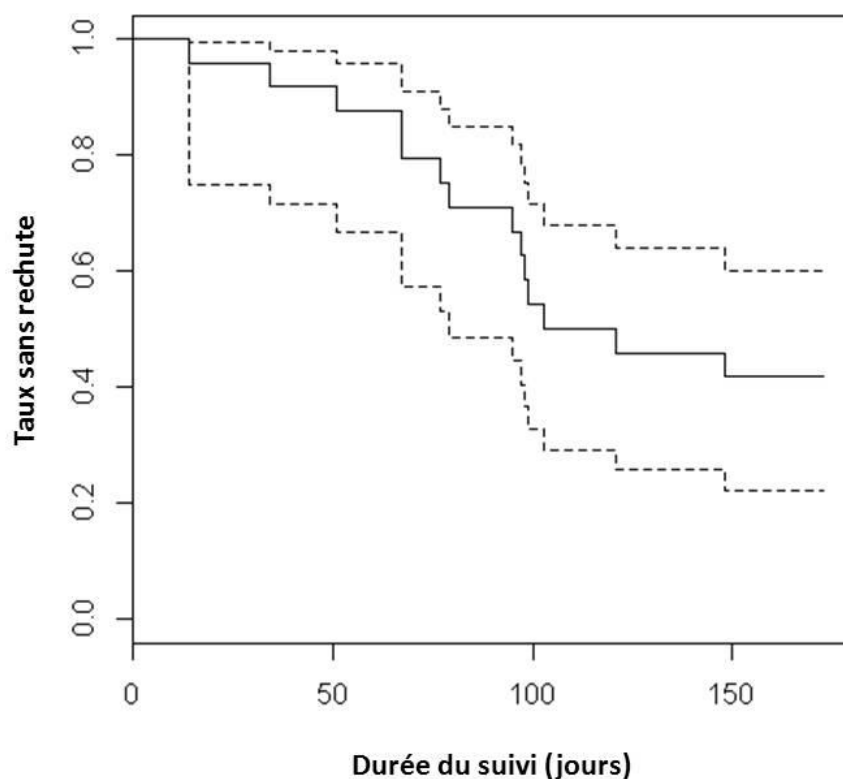
L'analyse de robustesse donne le même résultat que l'analyse « Missing = Failure ». Nous pouvons donc dire que les proportions de rechute entre les deux groupes de traitement sont significativement différentes.

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% :

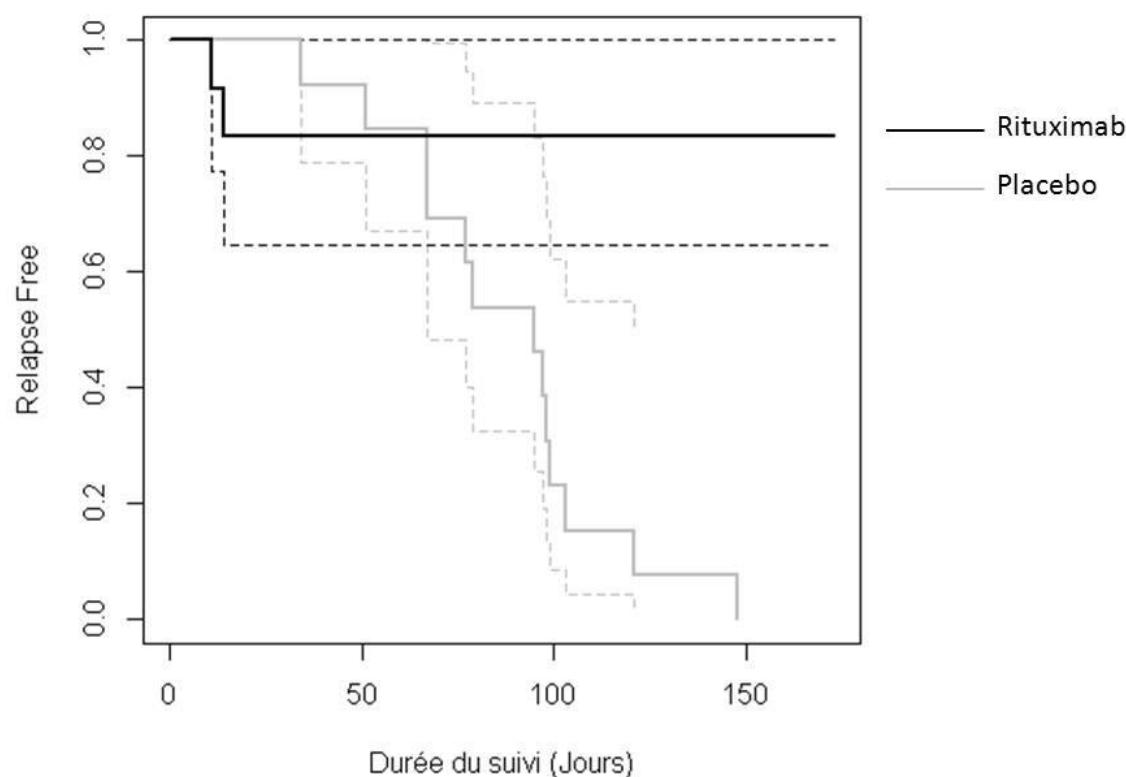


Pour cette analyse, l'évènement étudié est la rechute. Le délai minimum de suivi est de 11 jours pour le patient qui est sorti d'étude pour allergie au traitement (SUBJID = 23). Le nombre de rechute est de 14.

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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>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.

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

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 EI 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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>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

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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								
AFFECTIONS 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

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


		Ttt							
		INCO NNU		PLACEBO		RITUXIM		All	
		N	%	N	%	N	%	N	%
AFFECTIIONS 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
AFFECTIIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	AETERMPTNAME								
	RÉACTION ANAPHYLACTOÏ DE	1	0.96	1	0.67
	All	1	0.96	1	0.67
AFFECTIIONS 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

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


		Ttt						All	
		INCO NNU		PLACEBO		RITUXIM			
		N	%	N	%	N	%	N	%
AFFECTIIONS 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
AFFECTIIONS 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
AFFECTIIONS PSYCHIATRIQUES	AETERMPTNAME								
	STRESS	1	0.96	1	0.67
	All	1	0.96	1	0.67

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


		Ttt						All	
		INCO NNU		PLACEBO		RITUXIM			
		N	%	N	%	N	%	N	%
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES	AETERMPTNAME								
	BRONCHOSPASM E	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'EPIDEMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

		Ttt						All	
		INCO NNU		PLACEBO		RITUXIM			
		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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		


		Ttt						All	
		INCO NNU		PLACEBO		RITUXIM			
		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

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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	100.00	104	100.00	150	100.00

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


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


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 INFERIEURS	OEDÈME DES MEMBRES INFÉRIEURS	OEDÈMES PÉRIPHÉRIQUES
03-20	OEDEMES DES MEMBRES INFERIEURS	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 INFERIEURS	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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		


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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		


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

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

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 METACARPE MAIN DROITE VEME	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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

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

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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	PLACEBO	RITUXIM	
Percent			
Row Pct			
Col Pct			
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 Evénements indésirables graves (EIG) par patient et par traitement



	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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


	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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	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
	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 MÉDICAMENT INEFFICACE POUR UN USAGE NON APPROUVÉ	1	.	1
		2	.	2
All		11	1	12

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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

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

Summary tabulation des EI sévères en fonction du traitement

		Ttt		All
		PLACEBO	RITUXIM	
		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

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	40	67	110
	2.00	26.67	44.67	73.33
	2.73	36.36	60.91	
	100.00	93.02	64.42	
INDETERMINEE	0	1	15	16
	0.00	0.67	10.00	10.67
	0.00	6.25	93.75	
	0.00	2.33	14.42	
PROBABLE	0	2	22	24
	0.00	1.33	14.67	16.00
	0.00	8.33	91.67	
	0.00	4.65	21.15	
Total	3	43	104	150
	2.00	28.67	69.33	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).

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

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


		Ttt		
		PLACEBO N	RITUXIM N	All
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).

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

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

		Ttt		All
		PLACEBO	RITUXIM	
		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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

8.5.2.1.12. Evénements 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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

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.

	<p>CENTRE D'EPIDEMIOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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

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

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

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.

Table of AECONTRT by Ttt				
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'EPIDEMOLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		


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>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

8.5.2.2. 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 :

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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	3	14.00	17.78	0.00	34.00	0.00	8.00	34.00
QVSCPARENTSM5	Score qualite vie parents	5	26.60	15.01	15.00	44.00	15.00	17.00	42.00
QVSCENFANTM5RELAP	Score qualite vie enfant	5	27.60	18.64	11.00	58.00	17.00	20.00	32.00
QVSCPARENTSM5RELAP	Score qualite vie parents	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 inclusion	N	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile
	Obs								
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 :

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
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	PREDNISONE	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'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</p> <p>Rapport d'Analyse Statistique</p> <p>NEPHRUTIX</p>	<p>Version : 1</p> <p>Date : 19/08/2015</p>
CONFIDENTIEL		

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 réglementaire.

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,

	<p>CENTRE D'EPIDEmioLOGIE, DE BIOSTATISTIQUES ET DE METHODOLOGIE 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>		

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.