

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

Evaluation de l'apport du candésartan dans la prévention des neuropathies périphériques induites par la vincristine (VINP) chez des patients traités pour lymphome B.

Etude de Phase II randomisée

I16016 - NEUPERSART

Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité

Recommandations CONSORT

Analyse statistique :

Anaïs LABRUNIE, Biostatisticienne, CEBIMER, CHU de limoges

Validé par :

Pr Julien MAGNE, Méthodologiste, responsable adjoint du CEBIMER, CHU de Limoges

Analyse de sécurité :

Dr Sabrina CREPIN, responsable de l'UVEC, CHU de Limoges



Unité de Vigilance des Essais Cliniques (UVEC)

Centre de Biologie et de Recherche en Santé
05 55 05 67 43



CEBIMER

Bâtiment Médico Administratif
05 55 05 69 58

Centre Hospitalier Universitaire de Limoges
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
CONFIDENTIEL		

1 Résumé / Synopsis

PROMOTEUR	<p>CHU de Limoges 2 avenue Marin Luther King 87042 Limoges Cedex</p>
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL	<p>Pr Laurent MAGY Centre de référence Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF) Service de Neurologie CHU de Limoges</p>
TITRE	<p>Evaluation de l'apport du candésartan dans la prévention des neuropathies périphériques induites par la vincristine (VINP) chez des patients traités pour lymphom B. Etude de Phase II randomisée.</p>
JUSTIFICATION/CONTEXTE	<p>Les neuropathies périphériques, souvent douloureuses, liées aux chimiothérapies neurotoxiques et notamment à la vincristine, sont une des causes d'altération parfois conséquente de la qualité de vie chez les patients survivant à un cancer solide ou un lymphome malin. La seule prévention reconnue repose sur le dépistage des neuropathies préexistantes et la détection précoce de signes de neuropathie chez des sujets soumis à une chimiothérapie neurotoxique, justifiant parfois un changement de stratégie thérapeutique quand d'autres molécules sont disponibles. Il apparaît évident que connaître les marqueurs précoces d'une neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (NPIC) et les prévenir par une thérapeutique sont une priorité pour améliorer la qualité de vie des patients et leur permettre de suivre un traitement optimal.</p> <p>Les récepteurs de l'angiotensine II : AT1, AT2 sont exprimés dans le système nerveux périphérique. Des modulateurs du Système Rénine Angiotensine (SRA) peuvent, suivant les modèles animaux de douleur, prévenir ou améliorer les dysfonctions de la transmission de la douleur et être neuroprotecteurs et/ou neurorégénérateurs. Nous venons de montrer récemment que le candésartan pouvait prévenir la neuropathie sensitive pure induite par la Résiniferatoxine (RTX) chez la souris (modèle de neuropathies sensitive des petites fibres, mis au point au laboratoire). En bloquant les récepteurs AT1 avec le candésartan, l'angiotensine II stimule préférentiellement les AT2 qui seraient neuroprotecteurs. Nous pensons que favoriser la voie des AT2 serait donc une stratégie thérapeutique potentiellement utile pour prévenir le développement des neuropathies toxiques. Le mécanisme principal de la neurotoxicité à la RTX est proche de celui de la vincristine, à savoir une augmentation excessive de calcium intracellulaire. Nous avons donc supposé que le candésartan pourrait aussi avoir un effet neuroprotecteur sur une intoxication induite par la vincristine. Pour cela, nous avons débuté des études préliminaires, dans un modèle de souris exprimant une neuropathie à la vincristine. Les résultats non publiés actuellement montrent que des injections répétées de vincristine (100 µg/kg, i.p. pendant 7 jours) induisent une perte de la sensibilité tactile avec allodynie du premier au septième jour du traitement à la vincristine sans modifier la nociception thermique/mécanique comme déjà montré par Saika et al.; et sans modifier la coordination motrice. Le candésartan prévient l'allodynie partiellement le 3^{ème} jour et totalement le 7^{ème} jour.</p> <p>Compte tenu de ces résultats préliminaires obtenus en préclinique sur les effets bénéfiques du candésartan, cette étude pilote permettra d'étudier l'effet du candésartan sur le développement des neuropathies toxiques induites par la</p>



CONFIDENTIEL

vincristine, ainsi que sur des marqueurs biologiques et histologiques associés au développement de la neuropathie périphérique induite par la vincristine.

L'incidence des neuropathies induites par la vincristine est estimée grossièrement à 30% des patients recevant ce traitement, mais ces données reposent sur des analyses déclaratives, et pas sur une évaluation systématique telle que celle qui sera réalisée lors de cette étude, et qui comportera en outre des paramètres neurophysiologiques dont certains sont de validation très récente. Notre étude pilote permettra donc d'évaluer précisément sur un petit nombre de personnes, la survenue de neuropathie induite par la vincristine lors d'une prise en charge habituelle, et d'obtenir également des données préliminaires sur un éventuel effet bénéfique du candésartan sur le développement des neuropathies induites par la vincristine d'un point de vue clinique, mais également histologique et biologique.

OBJECTIFS

L'**objectif principal** de l'étude clinique est :

Décrire chez des patients traités pour lymphome malin non hodgkinien de type B avec une polychimiothérapie contenant de la vincristine, l'impact du candésartan sur la survenue d'une neuropathie mesurée par la variation du TNSc (Total Neuropathy Score version clinique, évaluant les signes cliniques de neuropathie) entre le temps de base (V1) et la fin de la chimiothérapie + 1 mois (V5 = V1 + 19 semaines).

Les **objectifs secondaires** sont :

N°1 – Décrire la variation du TNSc entre V1 et V3 (V1 + 9 semaines) et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.

N°2 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de la douleur évaluée par EVA.

N°3 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'amplitude des potentiels moteurs (potentiel global d'action moteur (PGAM) pour les nerfs, fibulaire profond et ulnaire unilatéralement (côté non dominant)

N°4 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle l'amplitude des potentiels sensitifs mesurés pour les nerfs sural et radial unilatéralement (côté non dominant).

N°5 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'électroconductance cutanée (exprimée en microsiemens ou μ s) des paumes des mains et plantes des pieds.

N°6 – Décrire les données histologiques obtenues à partir de biopsie de peau et les données concernant les biomarqueurs sanguins et ce dans 2 groupes (i)



CONFIDENTIEL

	<p>patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.</p> <p>N°7 – Déterminer le profil de tolérance du candésartan et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.</p>
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude expérimentale randomisée contrôlée de type essai clinique (étude de phase 2) et non comparative (objectifs purement descriptifs), en 2 groupes parallèles. Le patient sera en ouvert et le critère de jugement principal sera évalué par un investigateur placé en insu du groupe de randomisation.
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> -Patient âgé de 18 à 80 ans -Patient atteint d'un lymphome B malin non hodgkinien (LNH) selon les critères OMS devant être traité par polychimiothérapie contenant de la vincristine (primo-traitement) -Bilan rénal satisfaisant : clairance de la créatinine CKD-EPI \geq 30mL/min/1.73m² -Kaliémie < 5.5 mmol/L -PAS supérieure à 100 mmHg couché et debout -Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> -Patient ayant déjà été traité par vincristine pour un lymphome B -Patient ayant une neuropathie préexistante -Patient ayant une cause potentielle de neuropathie telle que, éthyliste chronique, infection par le VIH -Contre-indication aux sartans : insuffisance hépatique sévère, cholestase, hypersensibilité au candésartan, association candésartan + médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] selon CKD-EPI < 30 mL/min/1.73m²) -Intolérance connue aux excipients de la spécialité utilisée -Patient en cours de traitement avec des IEC ou des sartans ou des médicaments hyperkaliémisants -Contre-indication à la biopsie cutanée : allergie aux anesthésiques locaux (lidocaïne) -Femmes enceintes ou allaitantes selon l'article L1121-8 du CSP -Avoir participé à un autre essai thérapeutique jusqu'à 60 jours avant le présent essai -Patientes en âge de procréer sans contraception hautement efficace ou test de grossesse positif à l'inclusion
TRAITEMENTS / STRATEGIES / PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<p>Le candésartan appartient à la famille thérapeutique des sartans et possède une AMM comme antihypertenseur. Une adaptation posologique sera faite en débutant par la dose thérapeutique (comprimé de 8mg) utilisée contre l'hypertension. Puis, une augmentation des doses jusqu'à la dose de 16 mg se fera en fonction de la tolérance individuelle au traitement.</p> <p>Un arrêt temporaire du traitement prévu en cas de déshydratation importante (par</p>



CONFIDENTIEL

	exemple : sepsis, diarrhée, fièvre, ...) jusqu'à reprise d'une PAS > 100 mmHg debout et couché.
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Le critère de jugement principal : retenu pour cette étude clinique est la variation V1-V5 du score TNSc (signes cliniques de neuropathie, Total neuropathy score version clinique). Ce score est validé dans les neuropathies induites par la chimiothérapie.</p> <p>L'évaluation du TNSc sera réalisée par un évaluateur en insu du groupe de randomisation.</p> <p>Les critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none">-N°1 – Variation entre V1 et V3 du score TNCS. Evaluation en insu du groupe de randomisation <p>Variation entre V1 et V3 et V1 et V5 :</p> <ul style="list-style-type: none">-N°2 – de l'EVA douleur-N°3 – de l'amplitude des potentiels moteurs mesurée par ENMG (potentiel global d'action moteur ou PGAM en millivolts) mesurés pour les nerfs fibulaire profond et ulnaire unilatéralement (côté non dominant). Evaluation en insu du groupe de randomisation.-N°4 – de l'amplitude des potentiels sensitifs mesurés par ENMG pour les nerfs sural et radial unilatéralement en microvolts (côté non dominant). Evaluation en insu du groupe de randomisation.-N°5 – de l'électroconductance cutanée mesurée par Sudoscan (exprimée en microsiemens ou μs) des paumes des mains et plantes des pieds. Evaluation en insu groupe de randomisation.-N°6 – Analyse histologique de la biopsie et des marqueurs sanguins.-N°7 – Evènements indésirables (nature, gravité, sévérité) et des arrêts de traitement pour EI survenus entre les 2 bras.
TAILLE D'ETUDE	<p>Les investigateurs fixent le nombre de patients à 20 sujets par groupe soit au total 40 patients.</p> <p>Les résultats obtenus sur le modèle préclinique murin de toxicité de la vincristine, permettent d'entrevoir une efficacité neuroprotectrice du candésartan mais en l'absence de données préliminaires chez l'humain, il est impossible de disposer d'une hypothèse permettant de calculer un nombre de sujets nécessaire pour mettre en évidence une éventuelle différence pertinente cliniquement de survenue de neuropathie entre les deux groupes.</p>
NOMBRE PREVU DE CENTRES	Etude monocentrique
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 30 mois Durée de participation de chaque patient : 19 semaines Durée totale de la recherche : 34 mois et 3 semaines
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNES	<p>Les analyses statistiques seront réalisées par le Cebimer du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS® 9.3 (SAS Institute Cary, NC) et par l'UVEC en ce qui concerne l'évaluation de la sécurité du traitement.</p> <p>L'effectif de l'étude étant faible et aucune puissance n'ayant pu être calculée en l'absence d'hypothèse, les analyses seront purement descriptives.</p>



CONFIDENTIEL

Les analyses seront réalisées en intention de traiter et en insu des groupes de traitement. Les analyses seront conduites et présentées selon les recommandations CONSORT Statement révisées en 2010.

Un diagramme de flux sera présenté.

Analyses descriptives :

Les variables quantitatives seront décrites selon la moyenne \pm écart type ou la médiane et l'intervalle interquartile. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs, pourcentages et intervalles de confiance à 95% calculés selon la méthode exacte. Les variables seront décrites globalement puis par groupe de randomisation.

Analyse principale :

L'évaluation de la variation du score TNSc entre T0 et 16 semaines (V5) entre les deux groupes de randomisation consistera à décrire les moyennes dans chacun des deux groupes de randomisation, de la différence de scores TNSc entre T0 et V5 selon les modalités précisées ci-dessus.

L'analyse du profil de tolérance se fera sur données agrégées sur le critère de gravité, l'intensité, la répartition des événements indésirables par SOC-MedDRA, le nombre d'arrêt de traitement pour événement indésirable

RETOMBÉES ATTENDUES

Nous espérons à l'issue de ce travail disposer d'éléments permettant de suggérer les effets bénéfiques du candésartan sur le développement des neuropathies induites par la vincristine d'un point de vue clinique mais aussi histologique et biologique. Cela pourrait nous conduire à mener ensuite une étude de phase III évaluant l'intérêt de cette stratégie. Un traitement préventif limiterait l'incidence des neuropathies et permettrait d'augmenter les doses de vincristine et les cycles de chimiothérapies.

Par ailleurs, cette étude revêt également un aspect translationnel et nous espérons qu'elle nous apportera des données physiopathologiques intéressantes sur l'évolution des neuropathies induites par la vincristine. Des marqueurs biologiques prédictifs du stade de la neuropathie cliniquement ou non cliniquement décelables pourront être déterminés.



CONFIDENTIEL

2 Table des matières

1	Résumé / Synopsis	2
2	Table des matières	7
3	Liste des abréviations et définition des termes	9
4	Introduction	10
4.1	Contexte scientifique	10
4.2	Objectifs	10
5	Méthodes	12
5.1	Schéma de l'étude	12
5.2	Suivi de la réglementation	12
5.3	Participants	13
5.3.1	Critères d'éligibilité	13
5.3.2	Structures et lieux de recueil des données	14
5.4	Interventions	14
5.4.1	Traitement à l'étude	14
5.4.2	Traitement habituel	15
5.5	Critères de jugement	15
5.5.1	A priori	15
5.5.2	Changements dans les critères de jugement	16
5.6	Nombre de sujets nécessaires	16
5.7	Randomisation	17
5.7.1	Production de la séquence	17
5.7.2	Mécanisme d'assignation secrète	17
5.7.3	Mise en œuvre	17
5.7.4	Aveugle	17
5.8	Méthodes statistiques	17
5.8.1	Recodage	18
5.8.2	Analyse descriptive :	18
5.8.3	Analyse principale prévue au protocole :	18
5.8.4	Analyses secondaires prévues au protocole :	18
5.8.5	Analyses de sécurité :	20
6	Résultats	21
6.1	Flux des participants	21
6.2	Recrutement	22
6.3	Analyses descriptives	23
6.3.1	Critères d'éligibilité	23
6.3.2	Visites de suivi	24
6.3.3	Documentation de fin de suivi	24
6.3.4	Données sociodémographiques	24
6.3.5	Examen clinique	24
6.3.6	Bilan biologique	29
6.3.7	Biopsie	32
6.3.8	Bilan biologique supplémentaire pour les patients du groupe expérimental uniquement	33
6.3.9	EQ5D	34
6.3.10	Chimiothérapies	35
6.4	Population d'analyse	37



CONFIDENTIEL

6.5	Analyse principale et analyse secondaire N°1	38
6.6	Analyses secondaires	40
6.6.1	Analyse secondaire 2 : Evolution de la douleur selon le score EVA	40
6.6.2	Analyse secondaire 3 : Evolution de l'amplitude des potentiels moteurs	42
6.6.3	Analyse secondaire 4 : Evolution de l'amplitude des potentiels sensitifs	44
6.6.4	Analyse secondaire 5 : Evolution de l'électroconductance	46
6.6.5	Evaluation de la tolérance/toxicité (Partie remplie par l'UVEC)	50
7	Discussion	77
7.1	Résumé des résultats	77
7.2	Limitations	78
8	Informations supplémentaires	79
8.1	Enregistrement	79
8.2	Financements	79

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

3 Liste des abréviations et définition des termes

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produit de Santé
CEBIMER	: Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche
CHU	: Centre Hospitalo-Universitaire
CPP	: Comité de Protection des Personnes
CSP	: Code de la Santé Publique
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
EI	: Evènement Indésirable
ENMG	: Electromyogramme
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
IEC	: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
LNH	: Lymphome B malin Non Hodgkinien
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
PAS	: Pression Artérielle Systolique
PGAM	: Potentiel Global d'Action Moteur
RTX	: Rituximab
TNSc	: Total Neuropathy Score
UVEC	: Unité de Vigilance des Essais Cliniques
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VINP	: Neuropathies Périphériques Induites par la Vincristine

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p>CONFIDENTIEL</p>		

4 Introduction

4.1 Contexte scientifique

- **Sur la pathologie : Les douleurs neuropathiques**

Les neuropathies périphériques, souvent douloureuses, liées à la vincristine sont estimées à 30% de patients recevant ce traitement et peuvent provoquer une altération parfois conséquente de la qualité de vie chez les patients survivant à un cancer solide ou un lymphome malin. La prévention repose sur le dépistage des neuropathies préexistantes et la détection précoce de signes de neuropathie. La pathologie se traduira par des symptômes et signes surtout sensitifs (paresthésie, hypoesthésie, douleurs neuropathiques), rarement moteurs (déficit moteur distal, amyotrophie, crampes), parfois végétatifs (hyposudation, hypotension orthostatique, troubles génito-sphinctériens ou digestifs). De nombreux patients garderont des douleurs neuropathiques séquellaires après l'arrêt de la vincristine. Les seuls traitements prescrits en pratique sont les antidouleurs, les antiépileptiques ou les antidépresseurs. Ces traitements ont une efficacité très limitée et ont des effets indésirables qui en limitent l'utilisation.

- **Sur le traitement : Le Candésartan**

Le candésartan est un angiotensine II et possède l'AMM comme antihypertenseur. Il a été mis en évidence que le candésartan avait des effets neuroprotecteurs / neurorégénérateurs sur le système nerveux périphérique. Il a été montré un effet préventif sur l'allodynie et les douleurs induites par le diabète.

- **Hypothèse de la recherche :**

Les sartans ont déjà montré des effets neuro-régénérateurs dans des modèles d'atteinte mécanique du nerf sciatique et dans des modèles de neuropathie diabétique chez le rongeur. Aucun essai clinique n'a testé l'effet d'un sartan sur une atteinte toxique du système nerveux périphérique. Par ailleurs, les données précliniques montrent un potentiel thérapeutique du candésartan dans les neuropathies périphériques d'origine toxique après une injection systémique de RTX ou de vincristine. Il est donc espéré de mettre en évidence des effets bénéfiques du candésartan sur le développement des neuropathies induites par la vincristine d'un point de vue clinique mais aussi histologique et biologique.

Un traitement préventif limiterait l'incidence des neuropathies et permettrait d'augmenter les doses de vincristine et les cycles de chimiothérapies chez des patients atteints d'un lymphome B. Le critère de jugement principal pour déterminer l'effet du candésartan sera la différence d'évolution du score TNSc validé dans les neuropathies induites par la chimiothérapie entre les patients sous candésartan et les patients sans candésartan.

4.2 Objectifs

- **Objectif principal**

Décrire chez des patients traités pour lymphome malin non hodgkinien de type B avec une polychimiothérapie contenant de la vincristine, l'impact du candésartan sur la survenue d'une neuropathie mesurée par la variation du TNSc (Total Neuropathy Score version clinique, évaluant les signes cliniques de neuropathie) entre le temps de base (V1) et la fin de la chimiothérapie + 1 mois (V5 = V1 + 19 semaines).

- **Objectifs secondaires**

-N°1 – Décrire la variation du TNSc entre V1 et V3 (V1 + 9 semaines) et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle



CONFIDENTIEL

- N°2 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans deux groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de la douleur évaluée par EVA
- N°3 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'amplitude des potentiels moteurs (potentiel global d'action moteur (PGAM)) pour les nerfs, fibulaire profond et ulnaire unilatéralement (côté non dominant).
- N°4 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle l'amplitude des potentiels sensitifs mesurés pour les nerfs sural et radial unilatéralement (côté non dominant).
- N°5 – Décrire la variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'électroconductance cutanée (exprimée en microsiemens ou μs) des paumes des mains et plantes des pieds.
- N°6 – Décrire les données histologiques obtenues à partir de biopsie de peau et les données concernant les biomarqueurs sanguins et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.
- N°7 – Déterminer le profil de tolérance du candésartan et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
CONFIDENTIEL		

5 Méthodes

5.1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude expérimentale, interventionnelle, prospective, non comparative randomisée en 2 groupes parallèles, avec évaluation en insu des critères de jugement principal et secondaires (sauf EVA douleur). Cette étude monocentrique, vise à observer la survenue et la gravité d'une neuropathie induite par la chimiothérapie du lymphome, et à évaluer l'impact d'un traitement par candésartan en plus de la prise en charge habituelle.

5.2 Suivi de la réglementation

Dates	Promoteur	CPP	ANSM
Autorisation initiale	X	13/12/2017	27/09/2017
MR001	08/10/2018	X	X
Amendement N°1 : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Modification de la méthode de dosage de la clairance : CKD-EPI à la place de MDRD</i> - <i>Rajout de visites supplémentaires sur site pour les patients dans le groupe traitement. En effet, pour ces patients, il est prévu, en fonction des résultats hebdomadaires de la Kaliémie et de la créatinine, un ajustement de dose. Si c'est le cas, nous souhaitons revoir les patients afin que la nouvelle dose leur soit prescrite</i> - <i>Diverses modifications :</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Section vigilance pour préciser que les passages en hôpital de jour pour un évènement non prévu seront considérés comme un évènement indésirable grave</i> • <i>Mise à jour du tableau de suivi</i> • <i>Mise à jour de la section analyse statistique pour mieux préciser les différentes analyses qui seront faites</i> 	X	13/11/2018	24/10/2018
Amendement N°2 : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Précision sur le document de référence pour la détermination du caractère attendu ou inattendu des effets indésirables dans cet essai (RCP candesartan d'ATACAND et non RCP candesartan, Sandoz)</i> 	X	X	18/12/2018
Inclusion du premier patient	29/05/2019	X	X
Amendement N°3 : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Modification des critères de non inclusion :</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Supprimer « diabète »</i> • <i>Supprimer « carence vitaminique antérieure connue »</i> • <i>Supprimer « ou patient sous anticoagulant ou ayant un trouble connu de la crase sanguine »</i> 	X	11/02/2020	03/03/2020

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
	CONFIDENTIEL	

<ul style="list-style-type: none"> - Extension de la durée de la prise du candesartan au-delà de V4 pour couvrir la toxicité de la dernière chimiothérapie - Prolongation d'un an de la période d'inclusion 			
Dernière visite du dernier patient	27/05/2021	X	X
Gel de la base de données	05/08/2022	X	X

5.3 Participants

5.3.1 Critères d'éligibilité

• Critères d'inclusion :

- Patient âgé de 18 à 80 ans
- Patient atteint d'un lymphome B malin non hodgkinien (LNH) selon les critères OMS devant être traité par polychimiothérapie contenant de la Vincristine (primo-traitement)
- Bilan rénal satisfaisant * : clairance de la créatinine CKD-EPI ≥ 30 mL/min/1.73m²
- Kaliémie < 5.5 mmol/l
- PAS supérieure à 10 mmHg couché et debout
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

• Critères de non inclusion :

- Patient ayant déjà été traité par vincristine pour un lymphome B
- Patient ayant une neuropathie préexistante
- Patient ayant une cause potentielle de neuropathie telle que, éthyliste chronique, infection par le VIH
- Contre-indication aux sartans : insuffisance hépatique sévère, cholestase, hypersensibilité au candésartan, association candésartan + médicaments contenant de l'aliskirien chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [Débit de Filtration Glomérulaire] selon CKD-EPI < 30 mL/min/1,73m²)
- Intolérance connue aux excipients de la spécialité utilisée
- Patients en cours de traitement avec des IEC ou des sartans ou des médicaments hyperkaliémants
- Contre-indication à la biopsie cutanée : allergie aux anesthésiques locaux (lidocaïne)
- Femmes enceintes ou allaitantes selon l'article L1121-5 du CSP
- Personnes vulnérables selon l'article L1121-6 du CSP
- Majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'exprimer leur consentement selon l'article L1121-8 du CSP
- Avoir participé à un autre essai thérapeutique jusqu'à 60 jours avant le présent essai
- Patientes en âge de procréer sans contraception hautement efficace** ou test de grossesse positif à l'inclusion

* : Pour les patients :

- de type non caucasien
- Agés de plus de 75 ans
- De poids extrême ou dont la masse musculaire est élevée ou faible
- Dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales

Les résultats du CKD-EPI seront soumis à l'appréciation de néphrologues pour interprétation en fonction du contexte clinique et biologique. L'inclusion sera validée après cet avis.

 <p>CHU Centre hospitalier universitaire Limoges</p>	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

** Contraception hautement efficace :

- Contraception hormonale combinée (contenant œstrogène et progestérone) (par voie orale, intravaginale, ou transdermique) ou uniquement progestérone (voie orale, injectable ou implantable),
- Dispositif intra-utérin
- Occlusion tubaire, bilatérale
- Partenaire vasectomisé
- Abstinence sexuelle

5.3.2 Structures et lieux de recueil des données

Il s'agit d'une étude monocentrique menée dans le service de Neurologie du CHU de Limoges.

5.4 Interventions

Les patients ont été randomisés pour recevoir quotidiennement pendant une durée de 16 semaines, du candésartan (aux doses habituellement utilisées en pathologie cardiovasculaire, c'est-à-dire entre 8 et 16 mg/j) ou aucun traitement (groupe contrôle).

5.4.1 Traitement à l'étude

Le Cansésartan cilexetil a l'AMM pour les indications suivantes :

- Hypertension Artérielle essentielle chez l'adulte
- Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$) en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Le candésartan cilexetil étant utilisé hors AMM, une surveillance particulière par l'Unité de Vigilance des Essais Cliniques du CHU de Limoges est prévue. Par ailleurs, le RCP indique que dans les essais cliniques contrôlés, les événements indésirables (EI) ont été transitoires et d'intensité légère/ la fréquence globale des EI n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des EI ont été comparables sous candésartan cilexetil (3,1%) ou placebo (3,2%). Cette bonne tolérance et le recul sur les EI du candésartan nous ont conforté sur le choix de ce médicament pour cette étude.

- Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II : Code ATC C09CA06. Le candésartan cilexetil est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transformé, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAII, sélectif des récepteurs AT1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste. Le candésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'y a aucun effet sur l'enzyme de conversion, et n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P.
- Substance active : candésartan cilexetil
- Galénique : Comprimé sécable dosé à 8mg. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.
- Mode d'administration : Administration orale. Candésartan cilexetil doit être administré en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité du candésartan cilexetil n'est pas modifiée par l'alimentation.
- Justification de la dose choisie pour la recherche : Une prise orale journalière de candésartan cilexetil comprimé s'est effectuée du début jusqu'à la fin des cycles de

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p>CONFIDENTIEL</p>		

chimiothérapie à base de vincristine. Par ailleurs, une adaptation posologique a été faite au début de traitement en commençant par une faible dose (8 mg) de la visite 1 à la visite 2. Puis, une évaluation de la tolérance au traitement a été faite à la visite 2 et si le patient supportait bien le traitement à la posologie de 8mg/j à savoir qu'il ait une kaliémie < 5.5 mmol/l et une PAS > 10 mmHg, une augmentation de la dose de 8 mg à 16 mg a été effectuée. Pour les visites suivantes, un contrôle de la kaliémie et de la PAS a été effectué à chaque visite prévue toutes les 3 semaines, c'est-à-dire à chaque cycle de la chimiothérapie à base de vincristine. Au cours de ces visites, une diminution ou une augmentation de la dose pourra être réalisée, si besoin, par tranche de 4 mg en tenant compte de la dose maximale de 16 mg.

5.4.2 Traitement habituel

A chaque cycle de chimiothérapie de type R-CHOP (toutes les 3 semaines), les patients bénéficient d'un bilan biologique (cf ci-après). Les constantes suivantes sont recueillies : pouls, TA, température corporelle. L'examen clinique comporte un interrogatoire sur la tolérance de la précédente chimiothérapie et sur des troubles neurologiques et digestifs éventuels, un examen clinique : recherche du syndrome tumoral, examen cardio-pulmonaire, examen abdominal.

Ces éléments ne seront pas recueillis pour l'étude, hors EI.

5.5 Critères de jugement

5.5.1 A priori

•Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal retenu dans cette étude clinique est la variation V1 – V5 du score TNSc (signes cliniques de neuropathie, Total Neuropathy Score version Clinique). Ce score est validé dans les neuropathies induites par la chimiothérapie (Cavaletti et al., 2007). L'évaluation du TNSc sera réalisée par un évaluateur en insu du groupe de randomisation.

Le TNSc est validé dans les NPIC (Cavaletti *et al.* 20017).

Il s'agit d'un score clinique composite combinant des données de l'examen moteur et sensitif, des réflexes tendineux, et la recherche d'une atteinte du système nerveux autonome (Annexe 1).

Le score TNSc sera effectué par un neurologue investigateur du service de Neurologie. Ce dernier réalisera son évaluation en insu du groupe de randomisation. Une formation préalable des neurologues impliqués dans l'étude sera assurée avant le déroulement de celle-ci, afin d'harmoniser la cotation et de minimiser les risques de variation de cotation d'un investigateur à l'autre.

•Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaires :

-N°1 - Variation entre V1 et V3 du score TNSc. Evaluation en insu du groupe de randomisation.

Variation entre V1 et V3 et entre V1 et V5:

-N°2 - de l'EVA douleur

-N°3 - de l'amplitude des potentiels moteurs mesurée par ENMG (potentiel global d'action moteur ou PGAM, en millivolts) mesurés pour les nerfs fibulaire profond et ulnaire unilatéralement (côté non dominant). Evaluation en insu du groupe de randomisation

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

- N°4 - de l'amplitude des potentiels sensitifs mesurés par ENMG pour les nerfs sural et radial unilatéralement, en microvolts (côté non dominant). Evaluation en insu du groupe de randomisation
- N°5 - de l'électroconductance cutanée mesurée par Sudoscan (exprimée en microsiemens ou μ s) des paumes des mains et plantes des pieds. Evaluation en insu du groupe de randomisation
- N°6 - Analyse histologiques de la biopsie et des marqueurs sanguins
- N°7 - Evénements indésirables (nature, gravité, sévérité,) et des arrêts de traitement pour EI survenus entre les 2 bras

5.5.2 Changements dans les critères de jugement

NA

5.6 Nombre de sujets nécessaires

Les investigateurs fixent le nombre de patients à 20 sujets par groupe soit au total 40 patients. Les résultats obtenus sur le modèle préclinique murin de toxicité de la vincristine, permettent d'entrevoir une efficacité neuroprotectrice du candésartan, mais en l'absence de données préliminaires chez l'humain, il est impossible de disposer d'une hypothèse permettant de calculer un nombre de sujets nécessaire pour mettre en évidence une éventuelle différence pertinente cliniquement de survenue de neuropathie entre les deux groupes.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

5.7 Randomisation

5.7.1 Production de la séquence

Il s'agit d'une randomisation par liste établie par le méthodologiste du CEBIMER. Elle est équilibrée (ratio 1:1) par blocs de tailles variables. Aucune stratification n'a été faite. La liste a été transmise et a été conservée de manière confidentielle au CEBIMER, à l'UVEC et à la pharmacie du CHU de Limoges.

5.7.2 Mécanisme d'assignation secrète

La randomisation est électronique et a été paramétrée par Fabrice BEAVOGUI, Data Manager du CEBIMER en charge de l'étude, au moyen du logiciel ENNOV CLINICAL.

Le candésartan cilexetil se présente sous la forme de comprimés sécable dosés à 8 mg et conditionnés dans des boîtes de 30 comprimés.

Les produits ont été étiquetés par la pharmacie conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments expérimentaux.

Les traitements ont été adressés directement par le fabricant à la pharmacie qui a assuré le stockage et la traçabilité des produits.

5.7.3 Mise en œuvre

La randomisation a été assurée par l'hématologue investigateur après s'être connecté à l'eCRF (<https://ufrcb.chu-limoges.fr/csonline>) par un accès sécurisé par un identifiant et un mot de passe. Il a saisi les informations nécessaires à la randomisation dans l'interface de saisie une fois que tous les examens de la visite V1 ont été réalisés. Le système attribuait ainsi le bras de randomisation en ouvert correspondant au traitement devant être délivré au patient :

- Candésartan + prise en charge habituelle
- Prise en charge habituelle

Un mail de randomisation a ensuite été envoyé au neurologue investigateur, à l'UVEC, à la pharmacie et au chef de projet information de la randomisation d'un patient.

5.7.4 Aveugle

Les patients et l'hématologue, qui est le médecin responsable de la prise en charge du patient, ne seront pas en aveugle du traitement. Seules les évaluations cliniques et paracliniques ont été réalisées en aveugle (sauf pour l'évaluation de l'EVA). Les patients ont donc été informés de ne pas dialoguer avec le neurologue évaluateur à propos d'un éventuel traitement préventif qu'ils ont pris. De la même façon, les évaluateurs ont été informés qu'ils ne devaient pas poser de question aux patients quant au groupe de l'étude auquel ils appartenaient.

Les patients et l'investigateur sont donc en ouvert.

L'évaluation du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires (sauf EVA) ont été menés en insu des groupes de randomisation. L'investigateur évaluateur était ainsi un neurologue non impliqué dans la prise en charge du patient.

5.8 Méthodes statistiques

Les analyses de sécurité ont été réalisées par l'UVEC du CHU de Limoges. Les autres analyses ont été réalisées par le CEBIMER du CHU de Limoges. Elles ont été faites au moyen du logiciel SAS Enterprise Guide V7.1 (SAS Institute Cary, NC).

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

Le nombre de patients inclus étant faible, aucun test statistique n'a été mené.

Les analyses ont été conduites selon les recommandations CONSORT pour un essai randomisé avec la référence suivante : Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Ann Int Med 2010;152. Epub 24 March.

Un diagramme de flux est présenté.

5.8.1 Recodage

NA

5.8.2 Analyse descriptive :

Les variables sont décrites globalement puis par groupe de randomisation selon les modalités suivantes :

- Les variables binaires et catégorielles sont décrites selon la moyenne et l'écart-type ou la médiane, l'intervalle interquartile et le minimum et le maximum.
- Les variables continues sont décrites par les effectifs et pourcentages.

5.8.3 Analyse principale prévue au protocole :

L'objectif principal de l'étude clinique est de décrire chez des patients traités pour lymphome malin non hodgkinien de type B avec une polychimiothérapie contenant de la vincristine, l'impact du candésartan sur la survenue d'une neuropathie mesurée par la variation du TNSc (Total Neuropathy Score version clinique, évaluant les signes cliniques de neuropathie) entre le temps de base (V1) et la fin de la chimiothérapie + 1 mois (V5 = V1 + 19 semaines).

Le critère de jugement associé à cet objectif est la variation V1-V5 du score TNSc (signes cliniques de neuropathie, Total neuropathy score version clinique). Ce score est validé dans les neuropathies induites par la chimiothérapie. L'évaluation du TNSc sera réalisée par un évaluateur en insu du groupe de randomisation.

L'analyse statistique associée à cet objectif consiste en une analyse descriptive selon les modalités ci-dessus.

5.8.4 Analyses secondaires prévues au protocole :

- 1) L'objectif secondaire N°1 consiste à décrire la variation du TNSc entre V1 et V3 (V1 + 9 semaines) et dans deux groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.

Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence du score TNSc entre V1 et V3 (V3 – V1) dans chacun des deux groupes.

L'analyse statistique de cet objectif consiste en une analyse descriptive comme définie en §8.2.

- 2) L'objectif secondaire N°2 consiste à décrire la variation entre V1 et V3 et V1 et V5 et ce entre deux groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de la douleur évaluée par EVA.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence du score EVA entre V1 et V3 ($V3 - V1$) et V1 et V5 ($V5 - V1$) dans chacun des deux groupes.

L'analyse statistique de cet objectif consiste en une analyse descriptive comme définie en §8.2.

- 3) L'objectif secondaire N°3 consiste à décrire entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'amplitude des potentiels moteurs (potentiel global d'action moteur (PGAM) pour les nerfs, fibulaires profond et ulnaire unilatéralement (côté non dominant).

Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence entre V1 et V3 puis entre V1 et V5 de la somme des mesures obtenues pour le nerf fibulaire profond et le nerf radial unilatéralement (côté non dominant) dans chacun des deux groupes.

L'analyse statistique de cet objectif consiste en une analyse descriptive comme définie en §8.2.

- 4) L'objectif secondaire N°4 consiste à décrire la variation entre V1 et V3 puis entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'amplitude des potentiels sensitifs mesurés pour les nerfs sural et radial unilatéralement (côté non dominant).

Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence entre V1 et V3 ($V3 - V1$) et entre V1 et V5 ($V5 - V1$) de la somme des mesures obtenues pour le nerf sural et le nerf radial unilatéralement (côté non dominant) dans chacun des deux groupes.

L'analyse statistique de cet objectif consiste en une analyse descriptive comme définie en §8.2.

- 5) L'objectif secondaire N°5 consiste à décrire entre V1 et V3 puis entre V1 et V5 et ce dans deux groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'électroconductance cutanée (exprimée en microsiemens ou μs) des paumes des mains et plantes des pieds.

Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence entre V1 et V3 ($V3 - V1$) et entre V1 et V5 ($V5 - V1$) de la moyenne des mesures obtenues pour les pieds puis par la somme de ces deux moyennes dans chacun des deux groupes.

L'analyse statistique de cet objectif consiste en une analyse descriptive comme définie en §8.2.

- 6) L'objectif secondaire N°6 consiste à décrire les données histologiques obtenues à partir de biopsie de peau et les données concernant les biomarqueurs sanguins et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.

Cette analyse n'est pas faite par le CEBIMER ni par l'UVEC.

- 7) L'objectif secondaire N°7 consiste à déterminer le profil de tolérance du candésartan et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle.

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

Cette analyse a été menée par l'UVEC et est décrite ci-après.

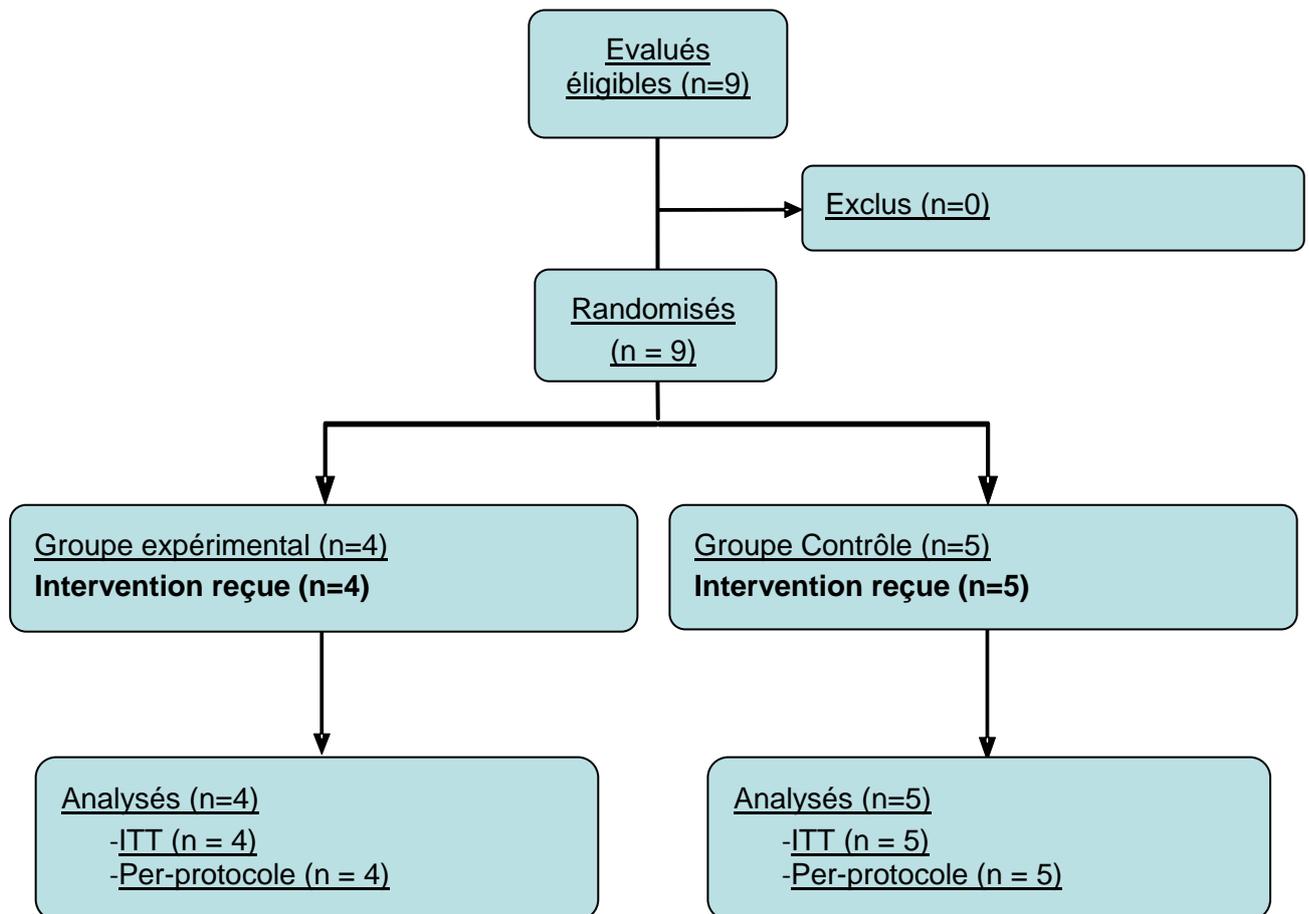
5.8.5 Analyses de sécurité :

Les événements indésirables des deux bras expérimentaux (de nature clinique, biologique reportés dans le tableau des événements indésirables) ont été décrits en fonction de leur nature, leur causalité, de leur gravité, de leur intensité.

Les événements indésirables sont décrits selon les différents niveaux hiérarchiques de la classification MedDRA (dernière version au moment du gel de la base).

6 Résultats

6.1 Flux des participants



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
<i>CONFIDENTIEL</i>		

6.2 Recrutement

Le premier patient a été inclus le 29/05/2019 et le dernier le 06/01/2021. La dernière visite du dernier patient date du 27/05/2019 correspondant ainsi à la fin de l'étude.

Les problèmes d'inclusion rencontrés au cours de l'étude, malgré les différents amendements, ont provoqué l'arrêt prématuré de l'étude.

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche	Version : 1.0
	Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Date : 13/10/2022
CONFIDENTIEL		

6.3 Analyses descriptives

6.3.1 Critères d'éligibilité

Variables	Global (n = 9) n (%)	Expérimental (n = 4) n (%)	Contrôle (n = 5) n (%)
•Critères d'inclusion :			
N°1) Patient âgé de 18 à 80 ans			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°2) Patient atteint d'un lymphome B malin non hodgkinien (LNH) selon les critères de l'OMS devant être traité par polychimiothérapie contenant de la Vincristine (primo-traitement)			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°3) Bilan rénal satisfaisant : clairance de la créatinine CKD-EPI ≥ 30 mL/min/1,73m²			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°4) Kaliémie < 5,5 mmol/L			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°5) PAS supérieure à 100 mmHg couché ou debout			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°6) Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
•Critères de non inclusion			
N°1) Patient ayant déjà été traité par vincristine pour un lymphome B			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°2) Patient ayant une neuropathie existante			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°3) Patient ayant une cause potentielle de neuropathie telle que, éthylisme chronique, infection par le VIH			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°4) Contre-indication aux sartans: insuffisance hépatique sévère, cholestase, hypersensibilité au candésartan, association candésartan + médicaments contenant de l'aliskirien chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [Débit de filtration glomérulaire] selon CKD-EPI < 30 mL/min/1,73m²)			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°5) Intolérance connue aux excipients de la spécialité utilisée			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°6) Patients en cours de traitement avec des IEC ou des sartans ou des médicaments hyperkaliémants			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°7) Contre-indication à la biopsie cutanée : allergie aux anesthésiques locaux (lidocaïne)			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°8) Femmes enceintes ou allaitantes selon l'article M1121-5 du CSP			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°9) Personnes vulnérables selon l'article L1121-6 du CSP			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°10) Majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°11) Avoir participé à un autre essai thérapeutique jusqu'à 60 jours avant le présent essai			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
N°12) Patient en âge de procréer sans contraception hautement efficace ou test de grossesse positif à l'inclusion			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche	Version : 1.0
	Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Date : 13/10/2022
<i>CONFIDENTIEL</i>		

6.3.2 Visites de suivi

Variables	Global (n = 9) n (%)	Expérimental (n = 4) n (%)	Contrôle (n = 5) n (%)
Visite d'inclusion réalisée :			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
Visite V2 réalisée :			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
Visite V3 réalisée :			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
Visite V4 réalisée :			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
Visite V5 réalisée :			
-Non	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
-Oui	6 (66.7%)	3 (75%)	3 (60%)
Durée de suivi (jours)	125.9 +/- 17.6 (N = 9) [105 ; 160]	123.8 +/- 9.7 (N = 4) [110 ; 133]	127.6 +/- 23.3 (N = 5) [105 ; 160]
	126 (110 ; 133)	126 (118 ; 129.5)	125 (107 ; 141)

On observe que 3 patients n'ont pas la visite V5, il s'agit des patients suivants :

SUBJID	RANDOGROUP	VISITYNV5	RAISNOV5
#01	A	Non	PATIENT INCLUT AVANT AMENDEMENT AU PROTOCOLE V5.0
#02	B	Non	PATIENT INCLUT AVANT AMENDEMENT AU PROTOCOLE V5.0
#03	B	Non	V4 NON SAISIE AVANT AMENDEMENT AJOUTANT V5

6.3.3 Documentation de fin de suivi

Variables	Global (n = 9) n (%)	Expérimental (n = 4) n (%)	Contrôle (n = 5) n (%)
Retrait de consentement :			
-Non	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
Arrêt d'étude anticipée :			
-Non	8 (88.9%)	4 (100%)	4 (80%)
-Oui	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)

On observe qu'un patient a eu un arrêt anticipé d'étude, il s'agit du patient suivant :

SUBJID	RANDOGROUP	PARANTYNARRAIS	RAISCOM2
#03	B	Oui	Autres raisons V4 NON SAISIE AVANT AMENDEMENT AJOUTANT V5

6.3.4 Données sociodémographiques

Variables	Global (n = 9) n (%)	Expérimental (n = 4) n (%)	Contrôle (n = 5) n (%)
Sexe :			
-Féminin	5 (55.6%)	2 (50%)	3 (60%)
-Masculin	4 (44.4%)	2 (50%)	2 (40%)
	59 +/- 9.1	64 +/- 2.9	55 +/- 10.6
Age (ans)	(N = 9) [45 ; 68]	(N = 4) [61 ; 68]	(N = 5) [45 ; 67]
	63 (62 ; 66)	63.5 (62 ; 66)	49 (48 ; 66)

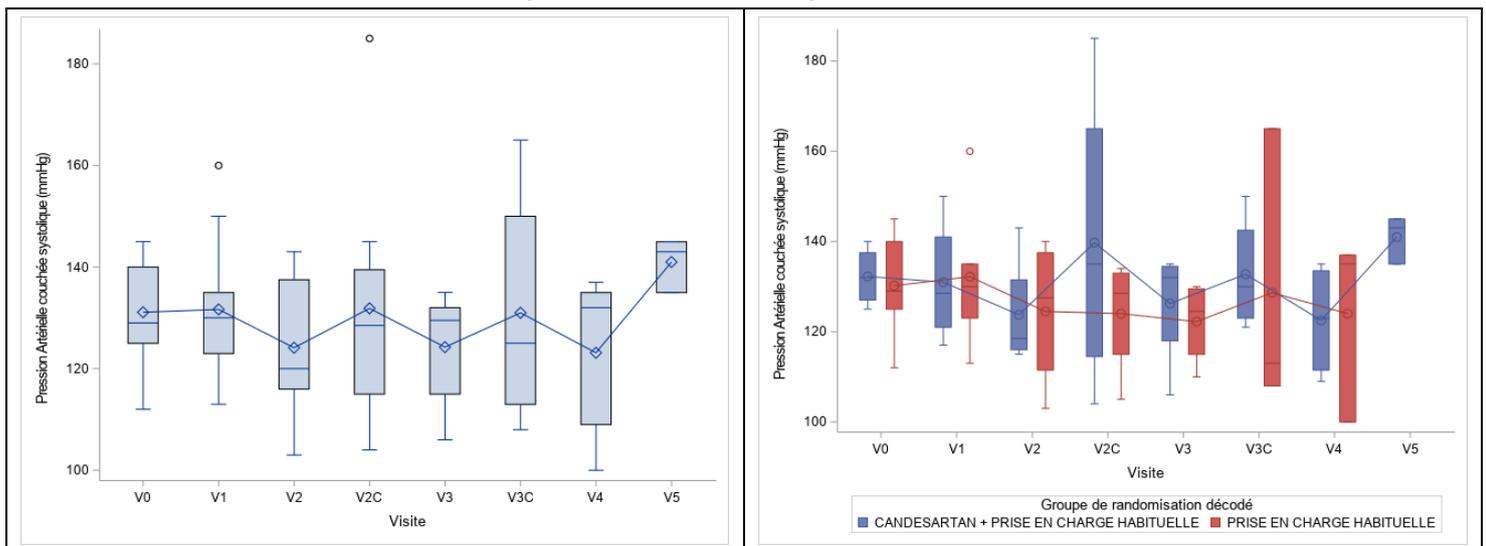
6.3.5 Examen clinique

CONFIDENTIEL

6.3.5.1 Pression Artérielle Systolique couchée (mmHg)

Pression Artérielle Systolique Couché (mmHg)	Global (n = 9) n (%)	Expérimental (n = 4) n (%)	Contrôle (n = 5) n (%)
V0	131.1 +/- 10.1 (N = 9) [112 ; 145] 129 (125 ; 140) 131.7 +/- 15.1	132.3 +/- 6.6 (N = 4) [125 ; 140] 132 (127 ; 137.5) 131 +/- 14.1	130.2 +/- 13 (N = 5) [112 ; 145] 129 (125 ; 140) 132.2 +/- 17.6
V1	(N = 9) [113 ; 160] 130 (123 ; 135) 124.1 +/- 13.8	(N = 4) [117 ; 150] 128.5 (121 ; 141) 123.8 +/- 13	(N = 5) [113 ; 160] 130 (123 ; 135) 124.5 +/- 16.7
V2	(N = 8) [103 ; 143] 120 (116 ; 137.5) 131.9 +/- 25.6	(N = 4) [115 ; 143] 118.5 (116 ; 131.5) 139.8 +/- 34.5	(N = 4) [103 ; 140] 127.5 (111.5 ; 137.5) 124 +/- 13.2
V2C	(N = 8) [104 ; 185] 128.5 (115 ; 139.5) 124.3 +/- 11	(N = 4) [104 ; 185] 135 (114.5 ; 165) 126.3 +/- 13.7	(N = 4) [105 ; 134] 128.5 (115 ; 133) 122.3 +/- 9.3
V3	(N = 8) [106 ; 135] 129.5 (115 ; 132) 131 +/- 20.5	(N = 4) [106 ; 135] 132 (118 ; 134.5) 132.8 +/- 12.9	(N = 4) [110 ; 130] 124.5 (115 ; 129.5) 128.7 +/- 31.6
V3C	(N = 7) [108 ; 165] 125 (113 ; 150) 123.1 +/- 15.1	(N = 4) [121 ; 150] 130 (123 ; 142.5) 122.5 +/- 12.9	(N = 3) [108 ; 165] 113 (108 ; 165) 124 +/- 20.8
V4	(N = 7) [100 ; 137] 132 (109 ; 135) 141 +/- 5.3	(N = 4) [109 ; 135] 123 (111.5 ; 133.5) 141 +/- 5.3	(N = 3) [100 ; 137] 135 (100 ; 137) . +/- .
V5	(N = 3) [135 ; 145] 143 (135 ; 145)	(N = 3) [135 ; 145] 143 (135 ; 145)	(N = 0) [. ; .] . (. ; .)

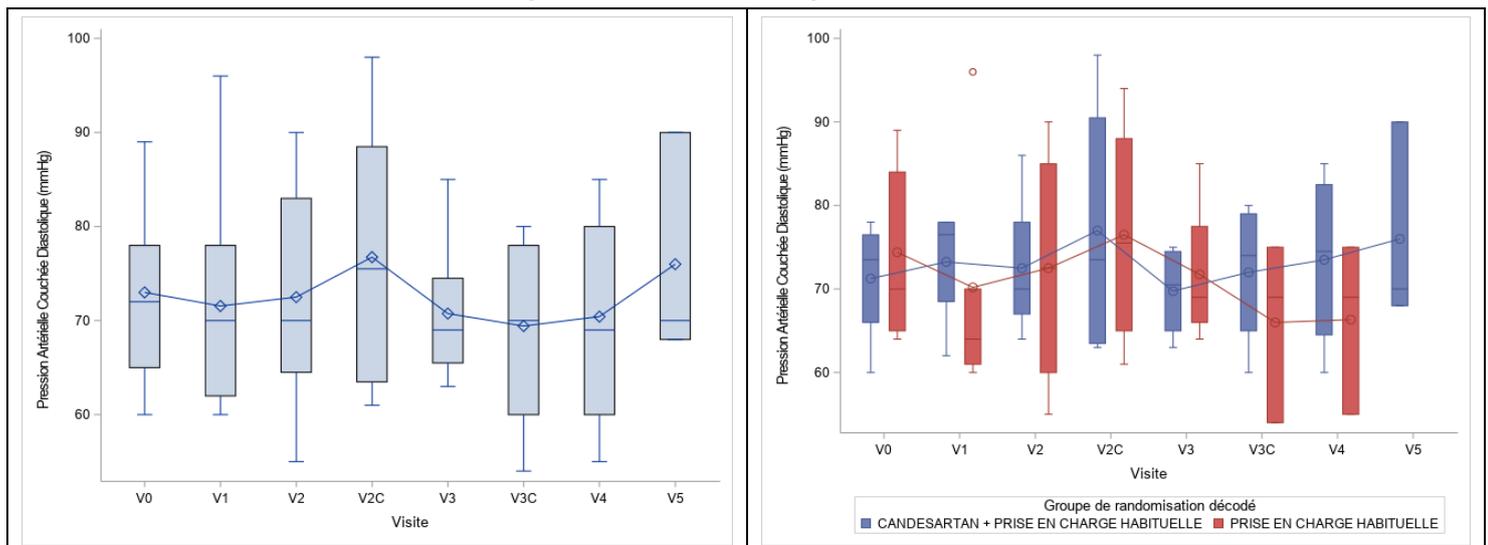
Le graphique suivant représente l'évolution de la pression artérielle systolique couchée au cours des visites du protocole, globalement puis par groupe de randomisation :



6.3.5.2 Pression Artérielle Diastolique Couché (mmHg)

Pression Artérielle Diastolique Couché (mmHg)	Global (n = 9) n (%)	Expérimental (n = 4) n (%)	Contrôle (n = 5) n (%)
V0	73 +/- 9.6 (N = 9) [60 ; 89] 72 (65 ; 78)	71.3 +/- 7.9 (N = 4) [60 ; 78] 73.5 (66 ; 76.5)	74.4 +/- 11.4 (N = 5) [64 ; 89] 70 (65 ; 84)
V1	71.6 +/- 11.7 (N = 9) [60 ; 96] 70 (62 ; 78)	73.3 +/- 7.6 (N = 4) [62 ; 78] 76.5 (68.5 ; 78)	70.2 +/- 14.9 (N = 5) [60 ; 96] 64 (61 ; 70)
V2	72.5 +/- 11.9 (N = 8) [55 ; 90] 70 (64.5 ; 83)	72.5 +/- 9.4 (N = 4) [64 ; 86] 70 (67 ; 78)	72.5 +/- 15.5 (N = 4) [55 ; 90] 72.5 (60 ; 85)
V2C	76.8 +/- 14.5 (N = 8) [61 ; 98] 75.5 (63.5 ; 88.5)	77 +/- 16.8 (N = 4) [63 ; 98] 73.5 (63.5 ; 90.5)	76.5 +/- 14.5 (N = 4) [61 ; 94] 75.5 (65 ; 88)
V3	70.8 +/- 7.2 (N = 8) [63 ; 85] 69 (65.5 ; 74.5)	69.8 +/- 5.7 (N = 4) [63 ; 75] 70.5 (65 ; 74.5)	71.8 +/- 9.2 (N = 4) [64 ; 85] 69 (66 ; 77.5)
V3C	69.4 +/- 9.5 (N = 7) [54 ; 80] 70 (60 ; 78)	72 +/- 9.1 (N = 4) [60 ; 80] 74 (65 ; 79)	66 +/- 10.8 (N = 3) [54 ; 75] 69 (54 ; 75)
V4	70.4 +/- 10.6 (N = 7) [55 ; 85] 69 (60 ; 80)	73.5 +/- 11.2 (N = 4) [60 ; 85] 74.5 (64.5 ; 82.5)	66.3 +/- 10.3 (N = 3) [55 ; 75] 69 (55 ; 75)
V5	76 +/- 12.2 (N = 3) [68 ; 90] 70 (68 ; 90)	76 +/- 12.2 (N = 3) [68 ; 90] 70 (68 ; 90)	. +/- . (N = 0) [. ; .] . (.; .)

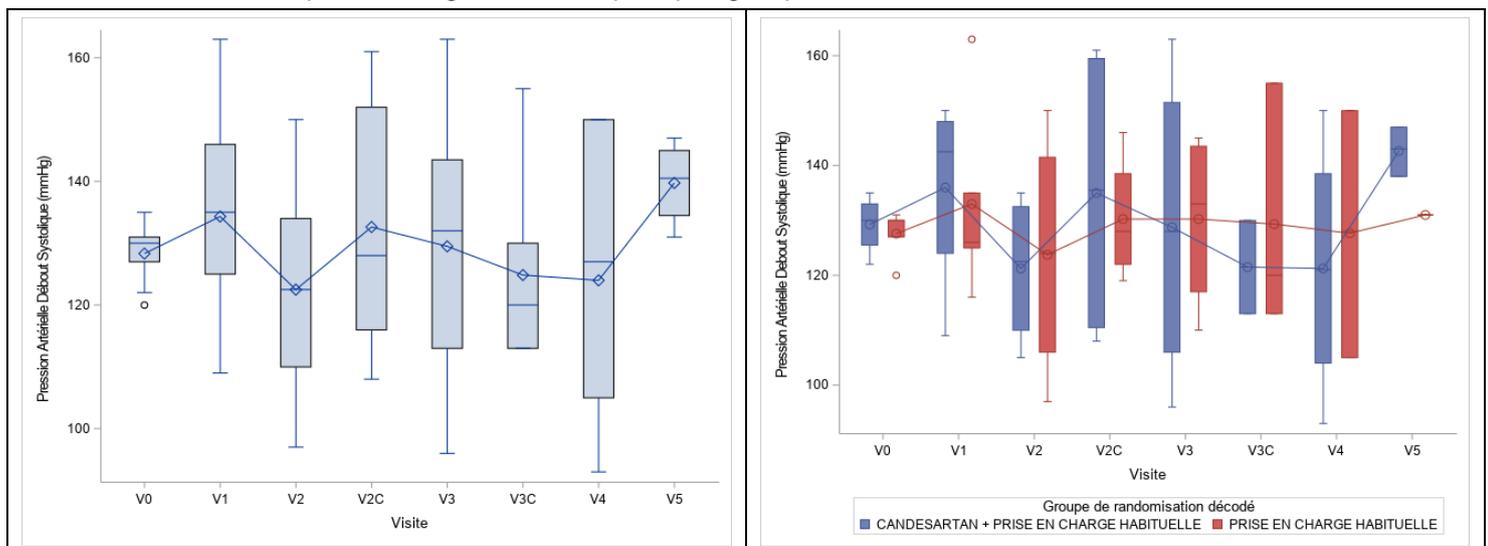
Le graphique suivant représente l'évolution de la pression artérielle diastolique couchée au cours des visites du protocole, globalement puis par groupe de randomisation :



6.3.5.3 Pression Artérielle Systolique Debout (mmHg)

Pression Artérielle Systolique Debout (mmHg)	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V0	128.3 +/- 4.7 (N = 9) [120 ; 135] 130 (127 ; 131)	129.3 +/- 5.4 (N = 4) [122 ; 135] 130 (125.5 ; 133)	127.6 +/- 4.5 (N = 5) [120 ; 131] 130 (127 ; 130)
V1	134.3 +/- 17.2 (N = 9) [109 ; 163] 135 (125 ; 146)	136 +/- 18.6 (N = 4) [109 ; 150] 142.5 (124 ; 148)	133 +/- 18.1 (N = 5) [116 ; 163] 126 (125 ; 135)
V2	122.5 +/- 17.5 (N = 8) [97 ; 150] 122.5 (110 ; 134)	121.3 +/- 13.8 (N = 4) [105 ; 135] 122.5 (110 ; 132.5)	123.8 +/- 22.9 (N = 4) [97 ; 150] 124 (106 ; 141.5)
V2C	132.6 +/- 20.2 (N = 8) [108 ; 161] 128 (116 ; 152)	135 +/- 28.4 (N = 4) [108 ; 161] 135.5 (110.5 ; 159.5)	130.3 +/- 11.6 (N = 4) [119 ; 146] 128 (122 ; 138.5)
V3	129.5 +/- 21.9 (N = 8) [96 ; 163] 132 (113 ; 143.5)	128.8 +/- 29.1 (N = 4) [96 ; 163] 128 (106 ; 151.5)	130.3 +/- 16.4 (N = 4) [110 ; 145] 133 (117 ; 143.5)
V3C	124.9 +/- 15.3 (N = 7) [113 ; 155] 120 (113 ; 130)	121.5 +/- 9.8 (N = 4) [113 ; 130] 121.5 (113 ; 130)	129.3 +/- 22.5 (N = 3) [113 ; 155] 120 (113 ; 155)
V4	124 +/- 21.5 (N = 7) [93 ; 150] 127 (105 ; 150)	121.3 +/- 23.8 (N = 4) [93 ; 150] 121 (104 ; 138.5)	127.7 +/- 22.5 (N = 3) [105 ; 150] 128 (105 ; 150)
V5	139.8 +/- 6.9 (N = 4) [131 ; 147] 140.5 (134.5 ; 145)	142.7 +/- 4.5 (N = 3) [138 ; 147] 143 (138 ; 147)	131 +/- . (N = 1) [131 ; 131] 131 (131 ; 131)

Le graphique suivant représente l'évolution de la pression artérielle systolique debout au cours des visites du protocole, globalement puis par groupe de randomisation :

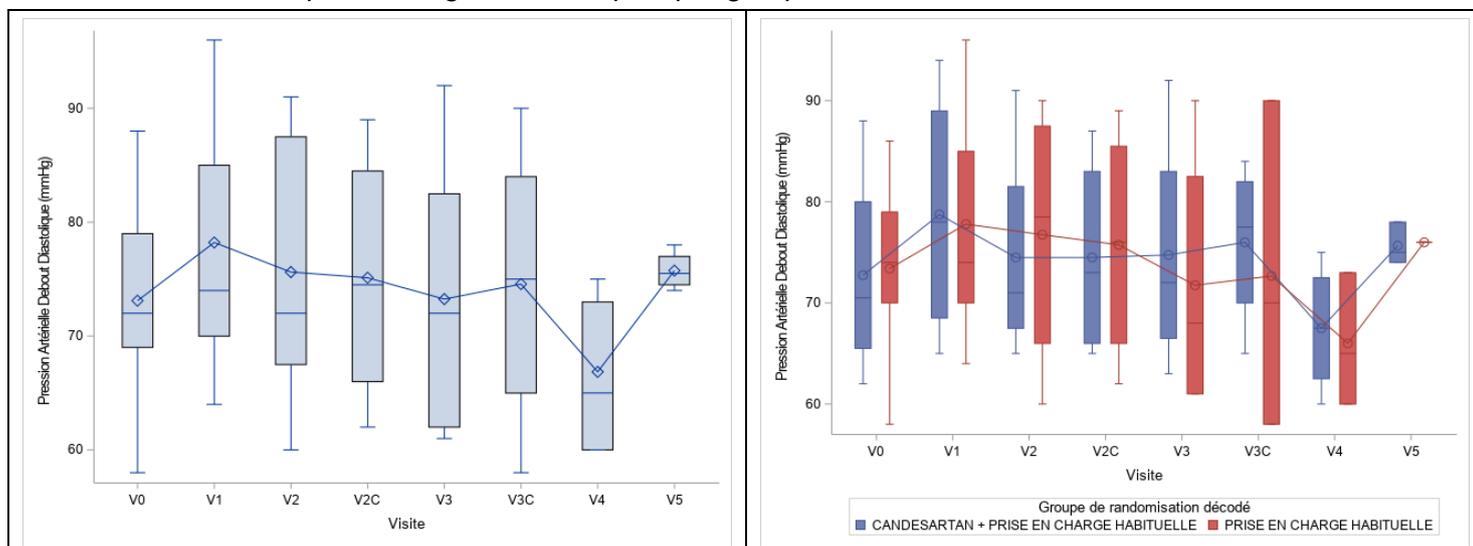


CONFIDENTIEL

6.3.5.4 Pression Artérielle Diastolique Debout (mmHg)

Pression Artérielle Diastolique Debout (mmHg)	Global (n = 9)	Expérimental (n = 4)	Contrôle (n = 5)
	Mean +/- std	Mean +/- std	Mean +/- std
	(n) [Min ; Max]	(n) [Min ; Max]	(n) [Min ; Max]
	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)	Median (Q1 ; Q3)
V0	73.1 +/- 10 (N = 9) [58 ; 88] 72 (69 ; 79)	72.8 +/- 11 (N = 4) [62 ; 88] 70.5 (65.5 ; 80)	73.4 +/- 10.5 (N = 5) [58 ; 86] 74 (70 ; 79)
V1	78.2 +/- 12 (N = 9) [64 ; 96] 74 (70 ; 85)	78.8 +/- 12.8 (N = 4) [65 ; 94] 78 (68.5 ; 89)	77.8 +/- 12.7 (N = 5) [64 ; 96] 74 (70 ; 85)
V2	75.6 +/- 11.6 (N = 8) [60 ; 91] 72 (67.5 ; 87.5)	74.5 +/- 11.4 (N = 4) [65 ; 91] 71 (67.5 ; 81.5)	76.8 +/- 13.5 (N = 4) [60 ; 90] 78.5 (66 ; 87.5)
V2C	75.1 +/- 10.4 (N = 8) [62 ; 89] 74.5 (66 ; 84.5)	74.5 +/- 10.4 (N = 4) [65 ; 87] 73 (66 ; 83)	75.8 +/- 12.1 (N = 4) [62 ; 89] 76 (66 ; 85.5)
V3	73.3 +/- 12.3 (N = 8) [61 ; 92] 72 (62 ; 82.5)	74.8 +/- 12.4 (N = 4) [63 ; 92] 72 (66.5 ; 83)	71.8 +/- 13.8 (N = 4) [61 ; 90] 68 (61 ; 82.5)
V3C	74.6 +/- 11.1 (N = 7) [58 ; 90] 75 (65 ; 84)	76 +/- 8.2 (N = 4) [65 ; 84] 77.5 (70 ; 82)	72.7 +/- 16.2 (N = 3) [58 ; 90] 70 (58 ; 90)
V4	66.9 +/- 6 (N = 7) [60 ; 75] 65 (60 ; 73)	67.5 +/- 6.5 (N = 4) [60 ; 75] 67.5 (62.5 ; 72.5)	66 +/- 6.6 (N = 3) [60 ; 73] 65 (60 ; 73)
V5	75.8 +/- 1.7 (N = 4) [74 ; 78] 75.5 (74.5 ; 77)	75.7 +/- 2.1 (N = 3) [74 ; 78] 75 (74 ; 78)	76 +/- . (N = 1) [76 ; 76] 76 (76 ; 76)

Le graphique suivant représente l'évolution de la pression artérielle diastolique debout au cours des visites du protocole, globalement puis par groupe de randomisation :





CONFIDENTIEL

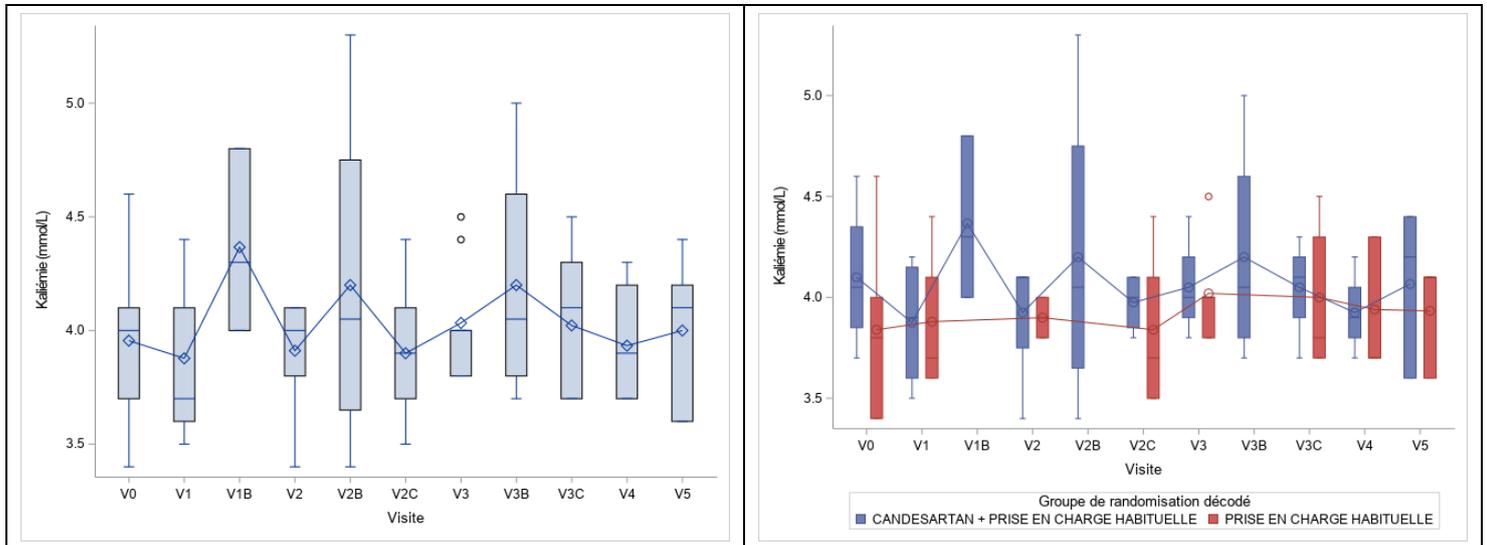
6.3.6 Bilan biologique

6.3.6.1 Kaliémie (mmol/L)

Kaliémie (mmol/L)	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V0	4 +/- 0.4 (N = 9) [3.4 ; 4.6] 4 (3.7 ; 4.1)	4.1 +/- 0.4 (N = 4) [3.7 ; 4.6] 4.1 (3.9 ; 4.4)	3.8 +/- 0.5 (N = 5) [3.4 ; 4.6] 3.8 (3.4 ; 4)
V1	3.9 +/- 0.3 (N = 9) [3.5 ; 4.4] 3.7 (3.6 ; 4.1)	3.9 +/- 0.3 (N = 4) [3.5 ; 4.2] 3.9 (3.6 ; 4.2)	3.9 +/- 0.4 (N = 5) [3.6 ; 4.4] 3.7 (3.6 ; 4.1)
V1B	4.4 +/- 0.4 (N = 3) [4 ; 4.8] 4.3 (4 ; 4.8)	4.4 +/- 0.4 (N = 3) [4 ; 4.8] 4.3 (4 ; 4.8)	. +/- . (N = 0) [. ; .] . (. ; .)
V2	3.9 +/- 0.2 (N = 9) [3.4 ; 4.1] 4 (3.8 ; 4.1)	3.9 +/- 0.4 (N = 4) [3.4 ; 4.1] 4.1 (3.8 ; 4.1)	3.9 +/- 0.1 (N = 5) [3.8 ; 4] 3.9 (3.8 ; 4)
V2B	4.2 +/- 0.8 (N = 4) [3.4 ; 5.3] 4.1 (3.7 ; 4.8)	4.2 +/- 0.8 (N = 4) [3.4 ; 5.3] 4.1 (3.7 ; 4.8)	. +/- . (N = 0) [. ; .] . (. ; .)
V2C	3.9 +/- 0.3 (N = 9) [3.5 ; 4.4] 3.9 (3.7 ; 4.1)	4 +/- 0.2 (N = 4) [3.8 ; 4.1] 4 (3.9 ; 4.1)	3.8 +/- 0.4 (N = 5) [3.5 ; 4.4] 3.7 (3.5 ; 4.1)
V3	4 +/- 0.3 (N = 9) [3.8 ; 4.5] 4 (3.8 ; 4)	4.1 +/- 0.3 (N = 4) [3.8 ; 4.4] 4 (3.9 ; 4.2)	4 +/- 0.3 (N = 5) [3.8 ; 4.5] 4 (3.8 ; 4)
V3B	4.2 +/- 0.6 (N = 4) [3.7 ; 5] 4.1 (3.8 ; 4.6)	4.2 +/- 0.6 (N = 4) [3.7 ; 5] 4.1 (3.8 ; 4.6)	. +/- . (N = 0) [. ; .] . (. ; .)
V3C	4 +/- 0.3 (N = 9) [3.7 ; 4.5] 4.1 (3.7 ; 4.3)	4.1 +/- 0.3 (N = 4) [3.7 ; 4.3] 4.1 (3.9 ; 4.2)	4 +/- 0.4 (N = 5) [3.7 ; 4.5] 3.8 (3.7 ; 4.3)
V4	3.9 +/- 0.3 (N = 9) [3.7 ; 4.3] 3.9 (3.7 ; 4.2)	3.9 +/- 0.2 (N = 4) [3.7 ; 4.2] 3.9 (3.8 ; 4.1)	3.9 +/- 0.3 (N = 5) [3.7 ; 4.3] 3.7 (3.7 ; 4.3)
V5	4 +/- 0.3 (N = 6) [3.6 ; 4.4] 4.1 (3.6 ; 4.2)	4.1 +/- 0.4 (N = 3) [3.6 ; 4.4] 4.2 (3.6 ; 4.4)	3.9 +/- 0.3 (N = 3) [3.6 ; 4.1] 4.1 (3.6 ; 4.1)

Le graphique suivant représente l'évolution de la kaliémie au cours des visites du protocole, globalement puis par groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



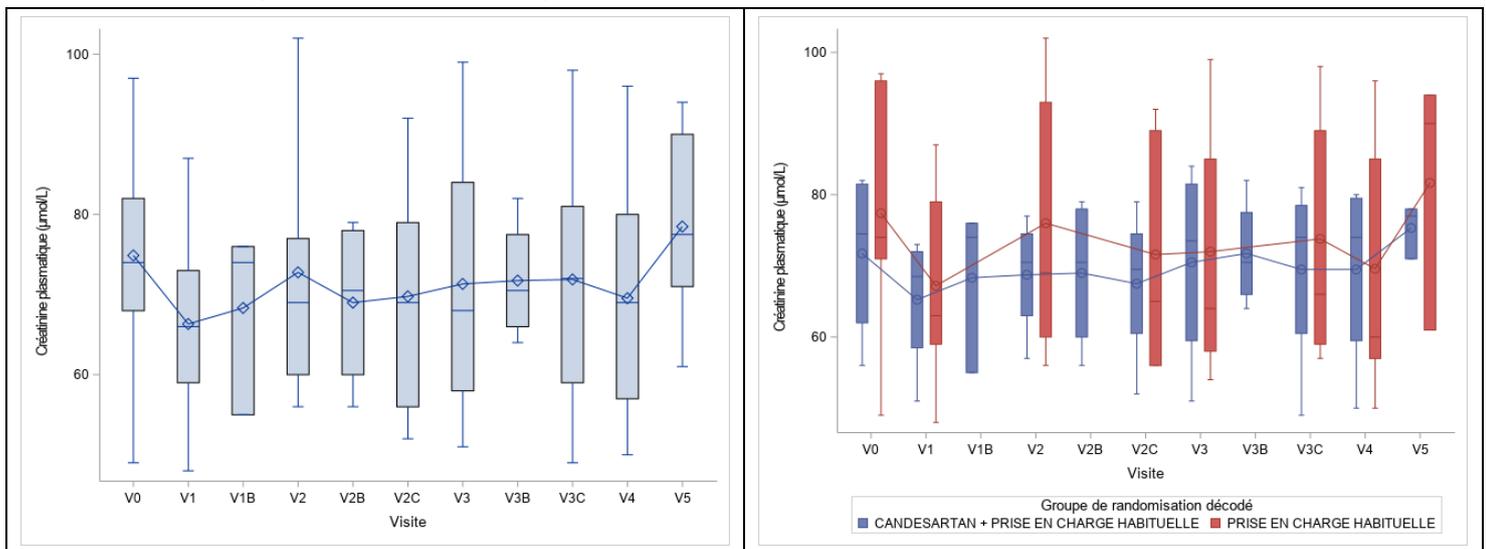
6.3.6.2 Créatinine plasmatique (µmol/L)

Créatinine Plasmatique (µmol/L)	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V0	74.9 +/- 16.3 (N = 9) [49 ; 97] 74 (68 ; 82)	71.8 +/- 12.3 (N = 4) [56 ; 82] 74.5 (62 ; 81.5)	77.4 +/- 19.9 (N = 5) [49 ; 97] 74 (71 ; 96)
V1	66.3 +/- 12.7 (N = 9) [48 ; 87] 66 (59 ; 73)	65.3 +/- 9.9 (N = 4) [51 ; 73] 68.5 (58.5 ; 72)	67.2 +/- 15.7 (N = 5) [48 ; 87] 63 (59 ; 79)
V1B	68.3 +/- 11.6 (N = 3) [55 ; 76] 74 (55 ; 76)	68.3 +/- 11.6 (N = 3) [55 ; 76] 74 (55 ; 76)	. +/- . (N = 0) [. ; .] . (; .)
V2	72.8 +/- 15.8 (N = 9) [56 ; 102] 69 (60 ; 77)	68.8 +/- 8.5 (N = 4) [57 ; 77] 70.5 (63 ; 74.5)	76 +/- 20.4 (N = 5) [56 ; 102] 69 (60 ; 93)
V2B	69 +/- 10.9 (N = 4) [56 ; 79] 70.5 (60 ; 78)	69 +/- 10.9 (N = 4) [56 ; 79] 70.5 (60 ; 78)	. +/- . (N = 0) [. ; .] . (; .)
V2C	69.8 +/- 14.4 (N = 9) [52 ; 92] 69 (56 ; 79)	67.5 +/- 11.3 (N = 4) [52 ; 79] 69.5 (60.5 ; 74.5)	71.6 +/- 17.7 (N = 5) [56 ; 92] 65 (56 ; 89)
V3	71.3 +/- 16.3 (N = 9) [51 ; 99] 68 (58 ; 84)	70.5 +/- 14.6 (N = 4) [51 ; 84] 73.5 (59.5 ; 81.5)	72 +/- 19.2 (N = 5) [54 ; 99] 64 (58 ; 85)
V3B	71.8 +/- 7.8 (N = 4) [64 ; 82] 70.5 (66 ; 77.5)	71.8 +/- 7.8 (N = 4) [64 ; 82] 70.5 (66 ; 77.5)	. +/- . (N = 0) [. ; .] . (; .)
V3C	71.9 +/- 15.9 (N = 9) [49 ; 98]	69.5 +/- 14.2 (N = 4) [49 ; 81]	73.8 +/- 18.6 (N = 5) [57 ; 98]

CONFIDENTIEL

	72 (59 ; 81)	74 (60.5 ; 78.5)	66 (59 ; 89)
V4	69.6 +/- 16.4 (N = 9) [50 ; 96]	69.5 +/- 13.9 (N = 4) [50 ; 80]	69.6 +/- 19.8 (N = 5) [50 ; 96]
	69 (57 ; 80)	74 (59.5 ; 79.5)	60 (57 ; 85)
V5	78.5 +/- 12.1 (N = 6) [61 ; 94]	75.3 +/- 3.8 (N = 3) [71 ; 78]	81.7 +/- 18 (N = 3) [61 ; 94]
	77.5 (71 ; 90)	77 (71 ; 78)	90 (61 ; 94)

Le graphique suivant représente l'évolution de la créatinine plasmatique au cours des visites du protocole, globalement puis par groupe de randomisation :



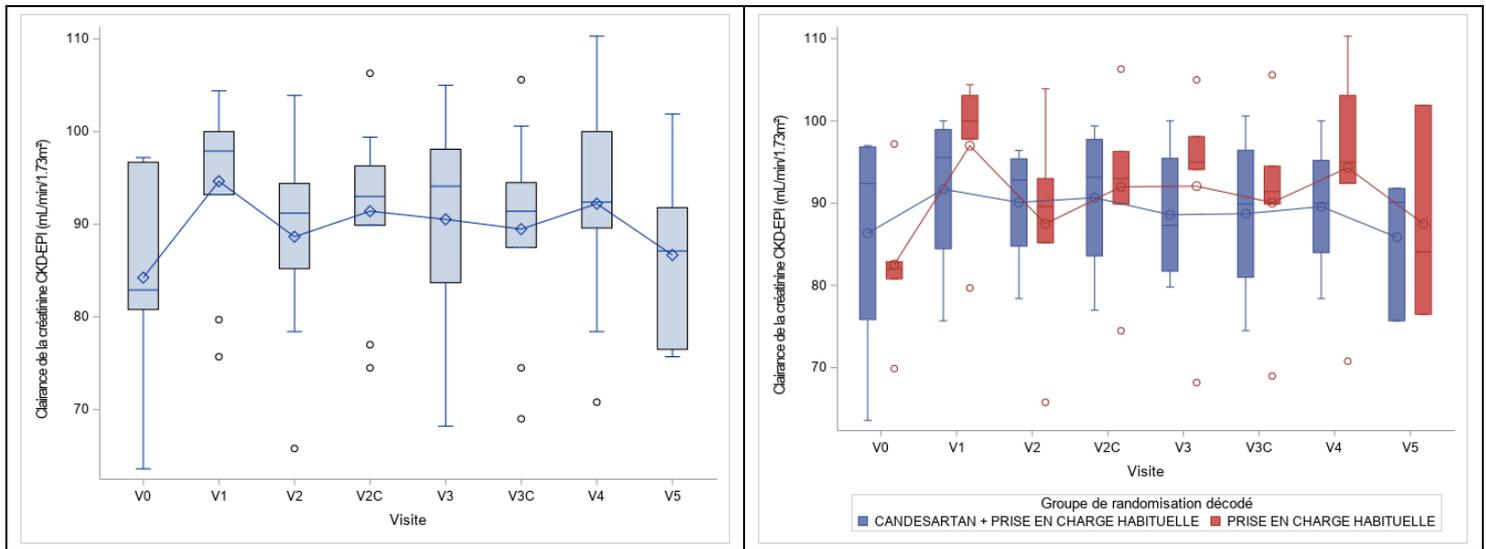
6.3.6.3 Clairance de la créatinine (CKD-EPI) (mL/min/1.73m²)

Clairance Créatinine (mL/min/1,73m ²)	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V0	84.2 +/- 12 (N = 9) [63.6 ; 97.2] 82.9 (80.8 ; 96.7)	86.4 +/- 15.7 (N = 4) [63.6 ; 97] 92.4 (75.9 ; 96.9)	82.6 +/- 9.7 (N = 5) [69.9 ; 97.2] 82 (80.8 ; 82.9)
V1	94.6 +/- 10.2 (N = 9) [75.7 ; 104.4] 97.9 (93.2 ; 100)	91.7 +/- 11 (N = 4) [75.7 ; 100] 95.6 (84.5 ; 99)	97 +/- 10 (N = 5) [79.7 ; 104.4] 100 (97.8 ; 103.1)
V2	88.7 +/- 11.1 (N = 9) [65.8 ; 103.9] 91.2 (85.2 ; 94.4)	90.1 +/- 8.1 (N = 4) [78.4 ; 96.4] 92.8 (84.8 ; 95.4)	87.5 +/- 14 (N = 5) [65.8 ; 103.9] 89.6 (85.2 ; 93)
V2C	91.4 +/- 10.2 (N = 9) [74.5 ; 106.3] 93 (89.9 ; 96.3)	90.7 +/- 9.9 (N = 4) [77 ; 99.4] 93.2 (83.6 ; 97.8)	92 +/- 11.6 (N = 5) [74.5 ; 106.3] 93 (89.9 ; 96.3)
V3	90.5 +/- 11.5 (N = 9) [68.2 ; 105] 94.1 (83.7 ; 98.1)	88.6 +/- 8.9 (N = 4) [79.8 ; 100] 87.3 (81.8 ; 95.5)	92.1 +/- 14 (N = 5) [68.2 ; 105] 95 (94.1 ; 98.1)
V3C	89.5 +/- 11.6 (N = 9) [69 ; 105.6]	88.7 +/- 10.9 (N = 4) [74.5 ; 100.6]	90.1 +/- 13.3 (N = 5) [69 ; 105.6]

CONFIDENTIEL

	91.4 (87.5 ; 94.5)	89.9 (81 ; 96.5)	91.4 (89.9 ; 94.5)
V4	92.2 +/- 12.1 (N = 9) [70.8 ; 110.3]	89.6 +/- 8.8 (N = 4) [78.4 ; 100]	94.3 +/- 14.9 (N = 5) [70.8 ; 110.3]
	92.4 (89.6 ; 100)	90 (84 ; 95.2)	95 (92.4 ; 103.1)
V5	86.7 +/- 10 (N = 6) [75.7 ; 101.9]	85.9 +/- 8.8 (N = 3) [75.7 ; 91.8]	87.5 +/- 13 (N = 3) [76.5 ; 101.9]
	87.1 (76.5 ; 91.8)	90.1 (75.7 ; 91.8)	84.1 (76.5 ; 101.9)

Le graphique suivant représente l'évolution de la créatinine plasmatique au cours des visites du protocole, globalement puis par groupe de randomisation :



6.3.7 Biopsie

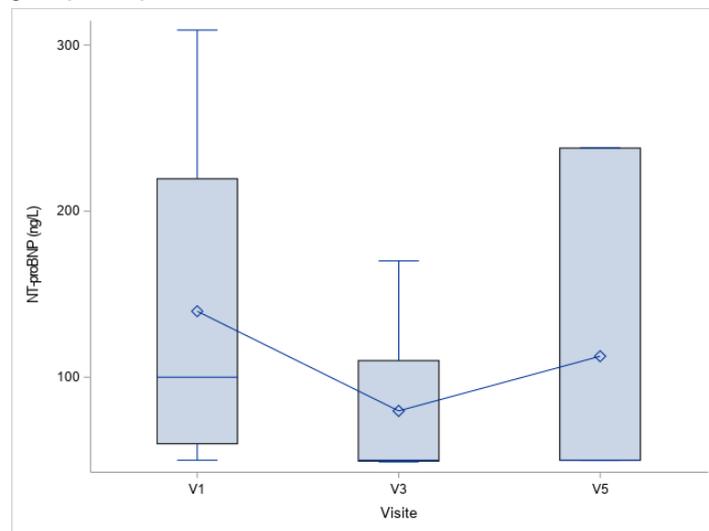
Variables	Global (n = 9) n (%)	Expérimental (n = 4) n (%)	Contrôle (n = 5) n (%)
Biopsie à V1 réalisée :			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
Biopsie à V3 réalisée :			
-Oui	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)

6.3.8 Bilan biologique supplémentaire pour les patients du groupe expérimental uniquement

6.3.8.1 NT-proBNP (ng/L)

NT-proBNP (ng/L)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	139.8 +/- 117.8 (N = 4) [50 ; 309] 100 (60 ; 219.5)
V3	79.8 +/- 60.2 (N = 4) [49 ; 170] 50 (49.5 ; 110)
V5	112.7 +/- 108.5 (N = 3) [50 ; 238] 50 (50 ; 238)

Le graphique suivant représente l'évolution des NT-proBNP au cours des visites du protocole, chez les patients du groupe expérimental :



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche	Version : 1.0
	Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Date : 13/10/2022
<i>CONFIDENTIEL</i>		

6.3.8.2 Troponine (ng/L)

Troponine (ng/L)	Expérimental (n = 4) n (%) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1 < 14 ng/L	4 (100%)
V3 < 14 ng/L	1 (25%) 16 +/- 1 (N = 3) [15 ; 17] 16 (15 ; 17)
V5 < 14 ng/L	0 (0%) 35.7 +/- 5.7 (N = 3) [31 ; 42] 34 (31 ; 42)

Pour la visite V1, aucun patient n'a de valeur de troponine de renseignée car toutes les valeurs sont < 14 ng/L).

Pour la visite V3, 1 patient a une valeur de troponine < 14 ng/L et donc n'a pas de valeur de troponine de renseignée.

Pour la visite V5, 1 patient n'a pas de valeur de troponine de renseignée car il a été inclus avant l'amendement du protocole.

6.3.9 EQ5D

Visite Variables	Global (n = 9) n (%) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) n (%) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) n (%) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
Mobilité :			
V1 <i>Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied</i>	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
V3 <i>J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied</i>	2 (22.2%)	0 (0%)	2 (40%)
V3 <i>Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied</i>	7 (77.8%)	4 (100%)	3 (60%)
V5 <i>Donnée manquante</i>	3 (.%)		
V5 <i>J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied</i>	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (33.3%)
V5 <i>Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied</i>	5 (83.3%)	3 (100%)	2 (66.7%)
Autonomie de la personne :			
V1 <i>J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)</i>	1 (11.1%)	1 (25%)	0 (0%)
V1 <i>Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)</i>	8 (88.9%)	3 (75%)	5 (100%)
V3 <i>Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)</i>	9 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
V5 <i>Donnée manquante</i>	3 (.%)		
V5 <i>Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)</i>	6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche	Version : 1.0
	Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Date : 13/10/2022
CONFIDENTIEL		

Activités courantes :

V1	<i>J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes</i>	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
	<i>J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes</i>	1 (11.1%)	1 (25%)	0 (0%)
	<i>Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes</i>	7 (77.8%)	3 (75%)	4 (80%)
V3	<i>J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes</i>	2 (22.2%)	0 (0%)	2 (40%)
	<i>Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes</i>	7 (77.8%)	4 (100%)	3 (60%)
V5	<i>Donnée manquante</i>	3 (.%)		
	<i>J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes</i>	1 (16.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)
	<i>J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes</i>	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (33.3%)
	<i>Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes</i>	4 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)

Douleurs / Gêne :

V1	<i>J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)</i>	4 (44.4%)	1 (25%)	3 (60%)
	<i>J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)</i>	2 (22.2%)	1 (25%)	1 (20%)
	<i>Je n'ai ni douleur ni gêne</i>	3 (33.3%)	2 (50%)	1 (20%)
V3	<i>J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)</i>	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
	<i>Je n'ai ni douleur ni gêne</i>	6 (66.7%)	3 (75%)	3 (60%)
V5	<i>Donnée manquante</i>	3 (.%)		
	<i>J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)</i>	2 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	<i>J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)</i>	1 (16.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)
	<i>Je n'ai ni douleur ni gêne</i>	3 (50%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)

Anxiété / Dépression :

V1	<i>Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)</i>	3 (33.3%)	2 (50%)	1 (20%)
	<i>Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)</i>	3 (33.3%)	0 (0%)	3 (60%)
	<i>Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)</i>	2 (22.2%)	1 (25%)	1 (20%)
	<i>Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)</i>	1 (11.1%)	1 (25%)	0 (0%)
V3	<i>Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)</i>	5 (55.6%)	3 (75%)	2 (40%)
	<i>Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)</i>	2 (22.2%)	0 (0%)	2 (40%)
	<i>Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)</i>	2 (22.2%)	1 (25%)	1 (20%)
V5	<i>Donnée manquante</i>	3 (.%)		
	<i>Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)</i>	4 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
	<i>Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)</i>	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (33.3%)
	<i>Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)</i>	1 (16.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)

Santé Aujourd'hui (/100) :

V1	79.4 +/- 18.8 (N = 9) [50 ; 100]	77.5 +/- 18.9 (N = 4) [50 ; 90]	81 +/- 20.7 (N = 5) [50 ; 100]
	90 (70 ; 90)	85 (65 ; 90)	90 (70 ; 95)
V3	74.4 +/- 17.2 (N = 9) [40 ; 95]	66.3 +/- 21.4 (N = 4) [40 ; 90]	81 +/- 11.4 (N = 5) [70 ; 95]
	75 (70 ; 90)	67.5 (50 ; 82.5)	80 (70 ; 90)
V5	84.2 +/- 12.4 (N = 6) [70 ; 100]	83.3 +/- 14.4 (N = 3) [75 ; 100]	85 +/- 13.2 (N = 3) [70 ; 95]
	82.5 (75 ; 95)	75 (75 ; 100)	90 (70 ; 95)

6.3.10 Chimiothérapies

Type de traitement :	Global	Expérimental	Contrôle
<i>Impression non contrôlée</i>	087 A	35/79	RC-E-



CONFIDENTIEL

	(n = 9) n (%)	(n = 4) n (%)	(n = 5) n (%)
Cure 1 :			
-GCHOP	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
-RCHOP complet (Vincristine 2 mg)	6 (66.7%)	3 (75%)	3 (60%)
Cure 2 :			
-GCHOP	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
-RCHOP complet (Vincristine 2 mg)	4 (44.4%)	3 (75%)	1 (20%)
-RCHOP non complet (Vincristine 1 mg)	2 (22.2%)	0 (0%)	2 (40%)
Cure 3 :			
-GCHOP	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
-RCHOP complet (Vincristine 2 mg)	4 (44.4%)	3 (75%)	1 (20%)
-RCHOP non complet (Vincristine 1 mg)	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
-RCHOP sans Vincristine	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
Cure 4 :			
-GCHOP	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
-RCHOP complet (Vincristine 2 mg)	4 (44.4%)	3 (75%)	1 (20%)
-RCHOP non complet (Vincristine 1 mg)	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
-RCHOP sans Vincristine	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
Cure 5 :			
-GCHOP	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
-RCHOP complet (Vincristine 2 mg)	4 (44.4%)	3 (75%)	1 (20%)
-RCHOP non complet (Vincristine 1 mg)	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
-RCHOP sans Vincristine	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
Cure 6 :			
-GCHOP	3 (33.3%)	1 (25%)	2 (40%)
-RCHOP complet (Vincristine 2 mg)	4 (44.4%)	3 (75%)	1 (20%)
-RCHOP non complet (Vincristine 1 mg)	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)
-RCHOP sans Vincristine	1 (11.1%)	0 (0%)	1 (20%)

	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

6.4 Population d'analyse

La population d'analyse en ITT est constituée des 9 patients inclus dans l'étude.

La population per-protocole est constituée de ces 9 mêmes patients.

L'analyse principale et les analyses secondaires qui portent sur la différence entre la visite V1 et la visite V5 ne se fait que sur 6 patients, 3 dans le groupe A et 3 dans le groupe B. En effet, 3 patients ont été inclus avant l'amendement incluant création de la visite V5 (SUBJID = #01, #02, #03)..

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
	CONFIDENTIEL	

6.5 Analyse principale et analyse secondaire N°1

L'objectif principal ainsi que l'objectif secondaire N°1 de l'étude clinique sont de décrire chez des patients traités pour lymphome malin non hodgkinien de type B avec une polychimiothérapie contenant de la vincristine, l'impact du candésartan sur la survenue d'une neuropathie mesurée par la variation du TNSc (Total Neuropathy Score version clinique, évaluant les signes cliniques de neuropathie) entre le temps de base (V1) et la fin de la chimiothérapie + 1 mois (V5 = V1 + 19 semaines, objectif principal) et entre le temps de base (V1) et V3 (V1+ 9 semaines).

Les critères de jugement associé à ces objectifs sont la variation V1-V5 du score TNSc (signes cliniques de neuropathie, Total neuropathy score version clinique) ainsi que la variation V1-V3 du score TNSc. Ce score est validé dans les neuropathies induites par la chimiothérapie. L'évaluation du TNSc sera réalisée par un évaluateur en insu du groupe de randomisation.

Le tableau suivant contient la description, globale puis par groupe de randomisation, des scores TNSc à V1, V3, V5 et les différences entre les visites :

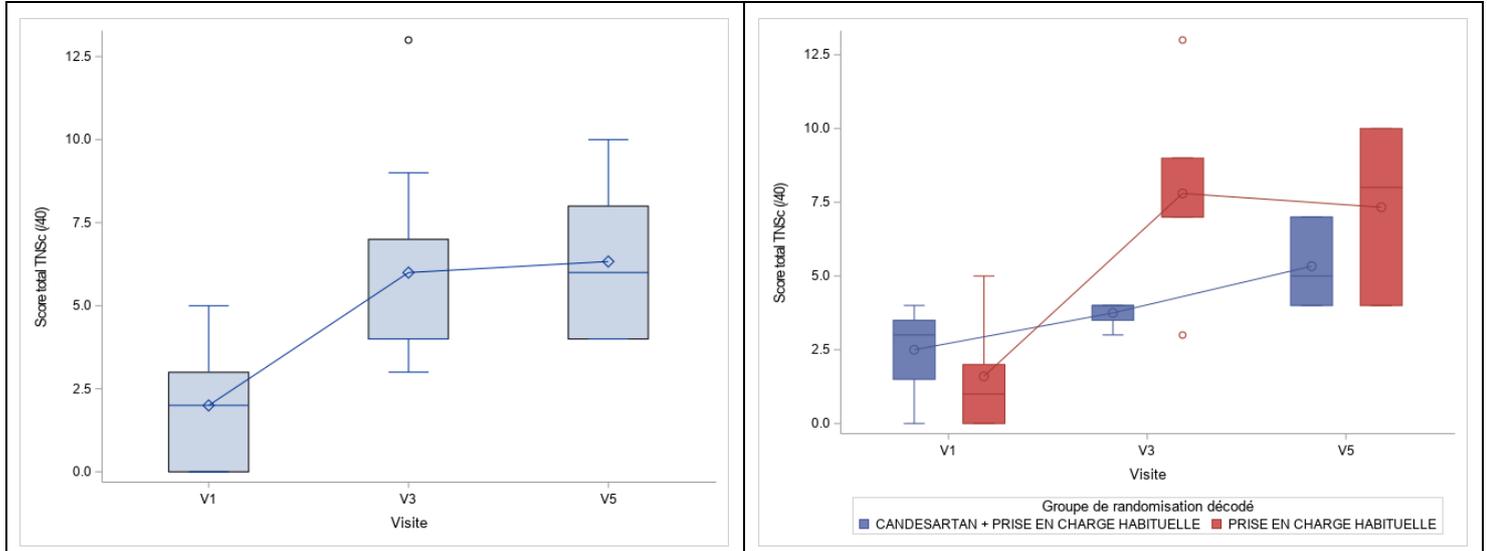
Score TNSc (/28)	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	2 +/- 1.9 (N = 9) [0 ; 5] 2 (0 ; 3)	2.5 +/- 1.7 (N = 4) [0 ; 4] 3 (1.5 ; 3.5)	1.6 +/- 2.1 (N = 5) [0 ; 5] 1 (0 ; 2)
V3	6 +/- 3.4 (N = 9) [3 ; 13] 4 (4 ; 7)	3.8 +/- 0.5 (N = 4) [3 ; 4] 4 (3.5 ; 4)	7.8 +/- 3.6 (N = 5) [3 ; 13] 7 (7 ; 9)
V5	6.3 +/- 2.4 (N = 6) [4 ; 10] 6 (4 ; 8)	5.3 +/- 1.5 (N = 3) [4 ; 7] 5 (4 ; 7)	7.3 +/- 3.1 (N = 3) [4 ; 10] 8 (4 ; 10)
V1 - V3 (V3 - V1, objectif secondaire N°1)	4 +/- 3.9 (N = 9) [0 ; 11] 3 (1 ; 6)	1.3 +/- 1.9 (N = 4) [0 ; 4] 0.5 (0 ; 2.5)	6.2 +/- 3.8 (N = 5) [2 ; 11] 6 (3 ; 9)
V1 - V5 (V5 - V1, objectif principal)	4.3 +/- 2.1 (N = 6) [2 ; 8] 4 (3 ; 5)	3 +/- 1 (N = 3) [2 ; 4] 3 (2 ; 4)	5.7 +/- 2.1 (N = 3) [4 ; 8] 5 (4 ; 8)

On observe ainsi que la différence du score TNSc entre les visites V1 et V5 (V5 – V1, objectif principal) est globalement en moyenne de 4,3 +/- 2,1 avec une médiane de 4 (3 ; 5). Cette différence est observée à 3 +/- 1 pour les patients du groupe A avec une médiane de 3 (2 ; 4) et de 5.7 +/- 2,1 pour les patients du groupe B avec une médiane de 5 (4 ; 8).

On observe également que la différence du score TNSc entre les visites V1 et V3 (V3 – V1, objectif principal) est globalement en moyenne de 4 +/- 3,9 avec une médiane de 3 (1 ; 6). Cette différence est observée à 1,3 +/- 1,9 pour les patients du groupe A avec une médiane de 0,5 (0 ; 2,5) et de 6,2 +/- 3,8 pour les patients du groupe B avec une médiane de 6 (3 ; 9).

Le graphique suivant représente l'évolution du score TNSc au cours de ces visites de façon globale puis selon le groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
	CONFIDENTIEL	

6.6 Analyses secondaires

6.6.1 Analyse secondaire 2 : Evolution de la douleur selon le score EVA

L'objectif secondaire N°2 consiste à décrire la variation entre V1 et V3 et V1 et V5 et ce entre deux groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de la douleur évaluée par EVA.

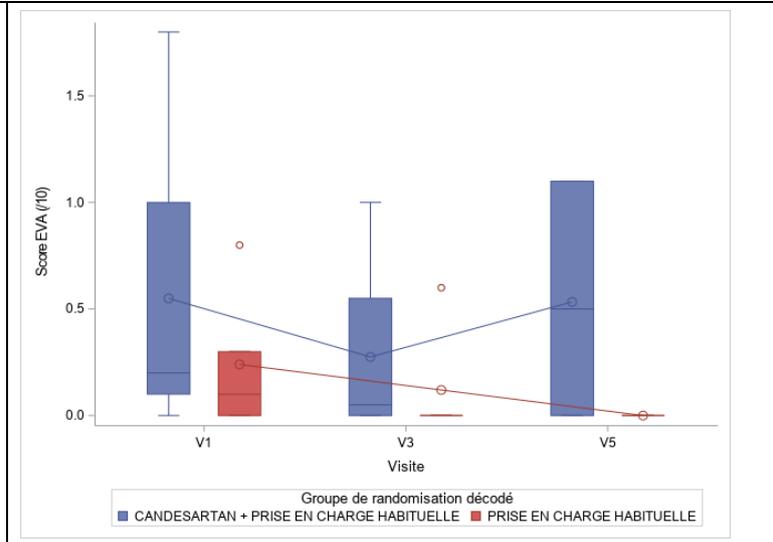
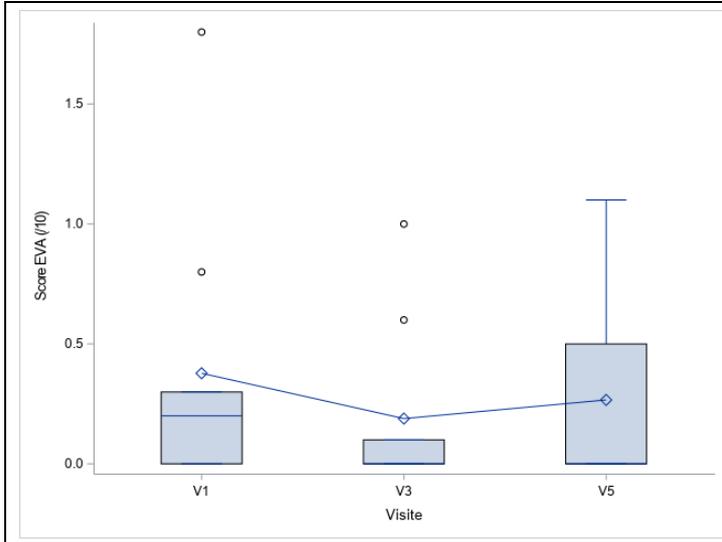
Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence du score EVA entre V1 et V3 (V3 – V1) et V1 et V5 (V5 – V1) dans chacun des deux groupes.

Le tableau suivant contient la description, globale puis par groupe de randomisation, des scores EVA à V1, V3, V5 et les différences entre les visites :

Score EVA (/10)	Global (n = 9)	Expérimental (n = 4)	Contrôle (n = 5)
	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	0.4 +/- 0.6 (N = 9) [0 ; 1.8] 0.2 (0 ; 0.3)	0.6 +/- 0.8 (N = 4) [0 ; 1.8] 0.2 (0.1 ; 1)	0.2 +/- 0.3 (N = 5) [0 ; 0.8] 0.1 (0 ; 0.3)
V3	0.2 +/- 0.4 (N = 9) [0 ; 1] 0 (0 ; 0.1)	0.3 +/- 0.5 (N = 4) [0 ; 1] 0.1 (0 ; 0.6)	0.1 +/- 0.3 (N = 5) [0 ; 0.6] 0 (0 ; 0)
V5	0.2 +/- 0.5 0.3 (N = 6) [0 ; 1.1] 0 (0 ; 0.5)	0.5 +/- 0.6 (N = 3) [0 ; 1.1] 0.5 (0 ; 1.1)	0 +/- 0 (N = 3) [0 ; 0] 0 (0 ; 0)
V1 - V3 (V3 - V1, objectif secondaire N°1)	-0.2 +/- 0.7 (N = 9) [-1.8 ; 0.8] 0 (-0.1 ; 0)	-0.3 +/- 1.1 (N = 4) [-1.8 ; 0.8] -0.1 (-1 ; 0.4)	-0.1 +/- 0.4 (N = 5) [-0.8 ; 0.3] 0 (-0.1 ; 0)
V1 - V5 (V5 - V1, objectif principal)	-0.3 +/- 0.4 (N = 6) [-0.8 ; 0.3] -0.2 (-0.7 ; 0)	-0.2 +/- 0.5 (N = 3) [-0.7 ; 0.3] -0.2 (-0.7 ; 0.3)	-0.3 +/- 0.4 (N = 3) [-0.8 ; 0] -0.1 (-0.8 ; 0)

Le graphique suivant représente l'évolution du score EVA au cours de ces visites de façon globale puis selon le groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
	<i>CONFIDENTIEL</i>	

6.6.2 Analyse secondaire 3 : Evolution de l'amplitude des potentiels moteurs

L'objectif secondaire N°3 consiste à décrire entre V1 et V3 et entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'amplitude des potentiels moteurs (potentiel global d'action moteur (PGAM) pour les nerfs, fibulaires profond et ulnaire unilatéralement (côté non dominant).

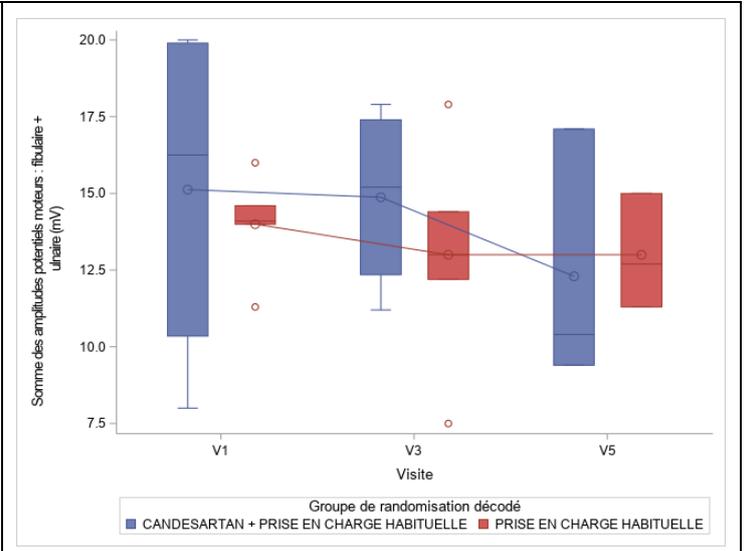
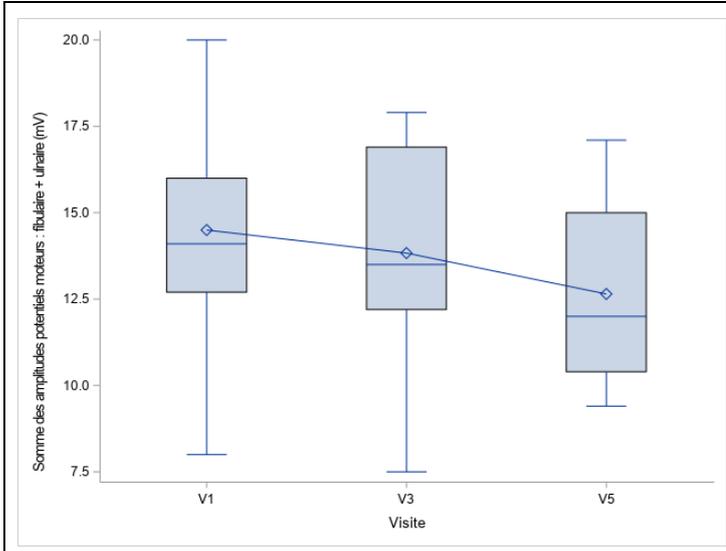
Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence entre V1 et V3 puis entre V1 et V5 de la somme des mesures obtenues pour le nerf fibulaire profond et le nerf ulnaire unilatéralement (côté non dominant) dans chacun des deux groupes.

Le tableau suivant contient la description, globale puis par groupe de randomisation, des sommes des mesures obtenues pour le nerf fibulaire profond et le nerf ulnaire unilatéralement (côté non dominant) à V1, V3, V5 et les différences entre les visites :

Somme du nerf fibulaire profond et du nerf ulnaire unilatéralement (mV)	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	14.5 +/- 3.8 (N = 9) [8 ; 20] 14.1 (12.7 ; 16)	15.1 +/- 5.8 (N = 4) [8 ; 20] 16.3 (10.4 ; 19.9)	14 +/- 1.7 (N = 5) [11.3 ; 16] 14.1 (14 ; 14.6)
V3	13.8 +/- 3.4 (N = 9) [7.5 ; 17.9] 13.5 (12.2 ; 16.9)	14.9 +/- 3.1 (N = 4) [11.2 ; 17.9] 15.2 (12.4 ; 17.4)	13 +/- 3.8 (N = 5) [7.5 ; 17.9] 13 (12.2 ; 14.4)
V5	12.7 +/- 2.9 (N = 6) [9.4 ; 17.1] 12 (10.4 ; 15)	12.3 +/- 4.2 (N = 3) [9.4 ; 17.1] 10.4 (9.4 ; 17.1)	13 +/- 1.9 (N = 3) [11.3 ; 15] 12.7 (11.3 ; 15)
V1 - V3 (V3 - V1)	-0.7 +/- 2.3 (N = 9) [-3.8 ; 3.2] -1.6 (-1.9 ; 0.8)	-0.3 +/- 2.8 (N = 4) [-3.1 ; 3.2] -0.6 (-2.5 ; 2)	-1 +/- 2.2 (N = 5) [-3.8 ; 1.9] -1.6 (-1.8 ; 0.3)
V1 - V5 (V5 - V1)	-2.7 +/- 3.7 (N = 6) [-9.6 ; 1.4] -2 (-2.8 ; -1)	-3.6 +/- 5.6 (N = 3) [-9.6 ; 1.4] -2.7 (-9.6 ; 1.4)	-1.7 +/- 1 (N = 3) [-2.8 ; -1] -1.3 (-2.8 ; -1)

Le graphique suivant représente l'évolution de la somme du nerf fibulaire profond et du nerf ulnaire unilatéralement au cours de ces visites de façon globale puis selon le groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
	CONFIDENTIEL	

6.6.3 Analyse secondaire 4 : Evolution de l'amplitude des potentiels sensitifs

L'objectif secondaire N°4 consiste à décrire la variation entre V1 et V3 puis entre V1 et V5 et ce dans 2 groupes (i) patients avec administration de candésartant et (ii) patients avec prise ne charge habituelle de l'amplitude des potentiels sensitifs mesurés pour les nerfs sural et radial unilatéralement (côté non dominant).

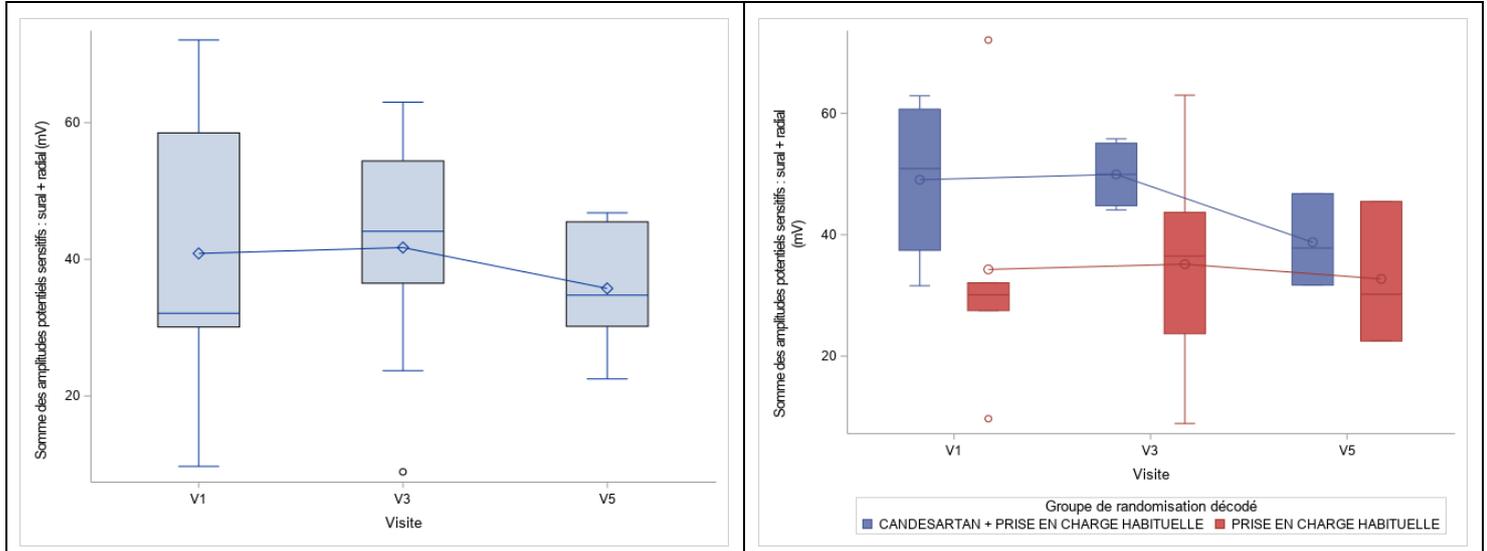
Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence entre V1 et V3 ($V3 - V1$) et entre V1 et V5 ($V5 - V1$) de la somme des mesures obtenues pour le nerf sural et le nerf radial unilatéralement (côté non dominant) dans chacun des deux groupes.

Le tableau suivant contient la description, globale puis par groupe de randomisation, des sommes des mesures obtenues pour le nerf sural et le nerf radial unilatéralement (côté non dominant) à V1, V3, V5 et les différences entre les visites :

Somme du nerf sural et du nerf radial unilatéralement (μV)	Global (n = 9)	Expérimental (n = 4)	Contrôle (n = 5)
	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	40.9 +/- 20 (N = 9) [9.7 ; 72.1] 32.1 (30.1 ; 58.5)	49.1 +/- 14.4 (N = 4) [31.6 ; 62.9] 50.9 (37.5 ; 60.7)	34.3 +/- 22.9 (N = 5) [9.7 ; 72.1] 30.1 (27.5 ; 32.1)
V3	41.7 +/- 16.8 (N = 9) [8.9 ; 63] 44.1 (36.5 ; 54.4)	50 +/- 6 (N = 4) [44.1 ; 55.8] 50 (44.8 ; 55.1)	35.2 +/- 20.4 (N = 5) [8.9 ; 63] 36.5 (23.7 ; 43.7)
V5	35.8 +/- 9.4 (N = 6) [22.5 ; 46.8] 34.8 (30.2 ; 45.5)	38.8 +/- 7.6 (N = 3) [31.7 ; 46.8] 37.8 (31.7 ; 46.8)	32.7 +/- 11.7 (N = 3) [22.5 ; 45.5] 30.2 (22.5 ; 45.5)
V1 - V3 (V3 - V1)	0.9 +/- 11.1 (N = 9) [-17.4 ; 16.2] -0.8 (-6.4 ; 11.1)	0.9 +/- 14 (N = 4) [-17.4 ; 12.5] 4.2 (-10.1 ; 11.8)	0.9 +/- 10 (N = 5) [-9.1 ; 16.2] -0.8 (-6.4 ; 4.4)
V1 - V5 (V5 - V1)	-2.2 +/- 11.4 (N = 6) [-16.1 ; 18] -3.7 (-7.6 ; 0.1)	-7.2 +/- 8.2 (N = 3) [-16.1 ; 0.1] -5.5 (-16.1 ; 0.1)	2.8 +/- 13.4 (N = 3) [-7.6 ; 18] -1.9 (-7.6 ; 18)

Le graphique suivant représente l'évolution de la somme du nerf sural et du nerf radial unilatéralement au cours de ces visites de façon globale puis selon le groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
	CONFIDENTIEL	

6.6.4 Analyse secondaire 5 : Evolution de l'électroconductance

L'objectif secondaire N°5 consiste à décrire entre V1 et V3 puis entre V1 et V5 et ce dans deux groupes (i) patients avec administration de candésartan et (ii) patients avec prise en charge habituelle de l'électroconductance cutanée (exprimée en microsiemens ou μs) des paumes des mains et plantes des pieds.

Le critère de jugement associé à cet objectif est la différence entre V1 et V3 ($V3 - V1$) et entre V1 et V5 ($V5 - V1$) de la moyenne des mesures obtenues pour les pieds puis par la somme de ces deux moyennes dans chacun des deux groupes.

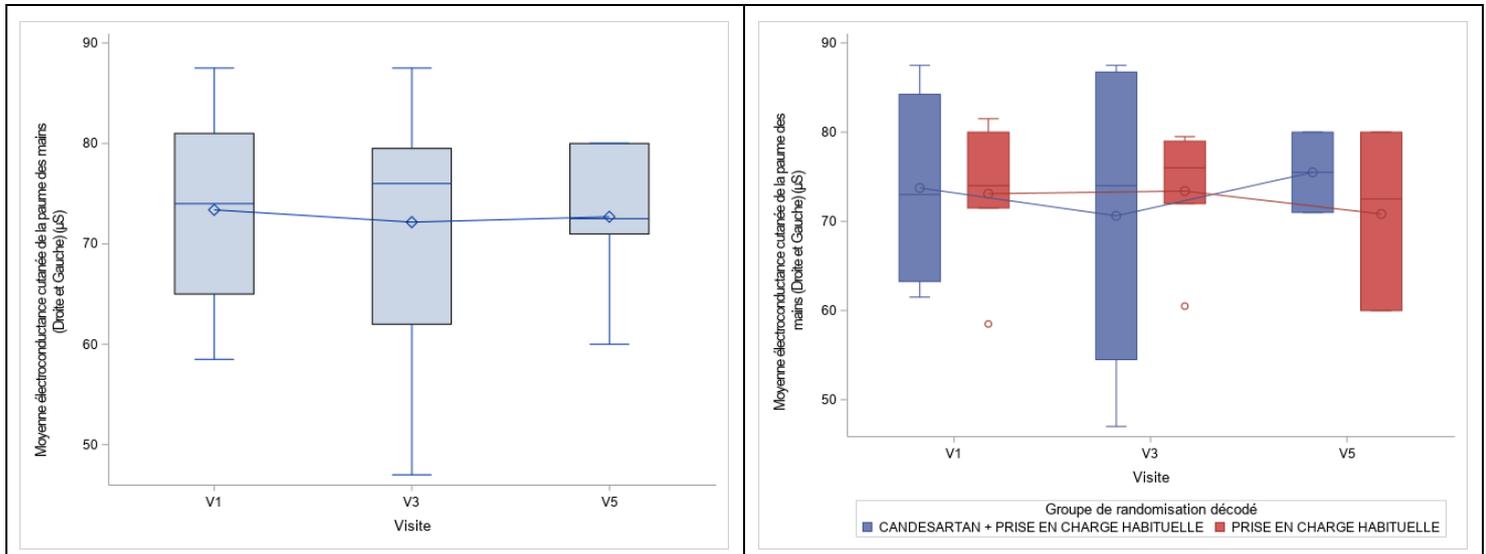
6.6.4.1 Moyenne de la paume des mains (Droite et Gauche)

Le tableau suivant contient la description, globale puis par groupe de randomisation, de la moyenne des mesures obtenues pour les paumes des mains droite et gauche à V1, V3, V5 et les différences entre les visites :

Moyenne paumes des mains (μS)	Global (n = 9)	Expérimental (n = 4)	Contrôle (n = 5)
	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	73.4 +/- 10 (N = 9) [58.5 ; 87.5] 74 (65 ; 81)	73.8 +/- 12.5 (N = 4) [61.5 ; 87.5] 73 (63.3 ; 84.3)	73.1 +/- 9.1 (N = 5) [58.5 ; 81.5] 74 (71.5 ; 80)
V3	72.2 +/- 13.3 (N = 9) [47 ; 87.5] 76 (62 ; 79.5)	70.6 +/- 19.6 (N = 4) [47 ; 87.5] 74 (54.5 ; 86.8)	73.4 +/- 7.8 (N = 5) [60.5 ; 79.5] 76 (72 ; 79)
V5	72.7 +/- 8.2 (N = 5) [60 ; 80] 72.5 (71 ; 80)	75.5 +/- 6.4 (N = 2) [71 ; 80] 75.5 (71 ; 80)	70.8 +/- 10.1 (N = 3) [60 ; 80] 72.5 (60 ; 80)
V1 - V3 (V3 - V1)	-1.2 +/- 10.7 (N = 9) [-18 ; 20.5] -2 (-4 ; 0.5)	-3.1 +/- 10.5 (N = 4) [-18 ; 6.5] -0.5 (-9.8 ; 3.5)	0.3 +/- 11.9 (N = 5) [-11 ; 20.5] -2 (-4 ; -2)
V1 - V5 (V5 - V1)	-4.4 +/- 7.2 (N = 5) [-11.5 ; 6] -7.5 (-9 ; 0)	-0.8 +/- 9.5 (N = 2) [-7.5 ; 6] -0.8 (-7.5 ; 6)	-6.8 +/- 6 (N = 3) [-11.5 ; 0] -9 (-11.5 ; 0)

Le graphique suivant représente l'évolution de la moyenne de l'électroconductance des paumes des mains droite et gauche au cours de ces visites de façon globale puis selon le groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



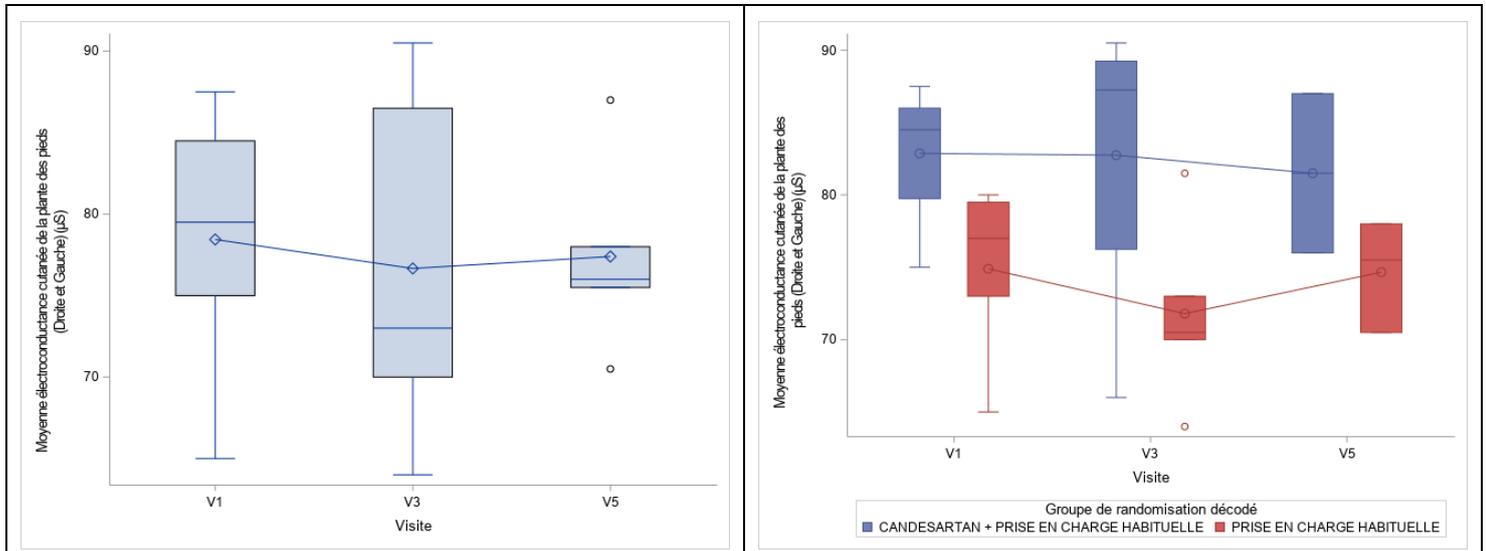
6.6.4.2 Moyenne de la plante des pieds (Droite et Gauche)

Le tableau suivant contient la description, globale puis par groupe de randomisation, de la moyenne des mesures obtenues pour plantes des pieds droite et gauche à V1, V3, V5 et les différences entre les visites :

Moyenne plante des pieds (µS)	Global (n = 9)	Expérimental (n = 4)	Contrôle (n = 5)
	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	78.4 +/- 6.9 (N = 9) [65 ; 87.5] 79.5 (75 ; 84.5)	82.9 +/- 5.4 (N = 4) [75 ; 87.5] 84.5 (79.8 ; 86)	74.9 +/- 6.2 (N = 5) [65 ; 80] 77 (73 ; 79.5)
V3	76.7 +/- 10.1 (N = 9) [64 ; 90.5] 73 (70 ; 86.5)	82.8 +/- 11.3 (N = 4) [66 ; 90.5] 87.3 (76.3 ; 89.3)	71.8 +/- 6.4 (N = 5) [64 ; 81.5] 70.5 (70 ; 73)
V5	77.4 +/- 6 (N = 5) [70.5 ; 87] 76 (75.5 ; 78)	81.5 +/- 7.8 (N = 2) [76 ; 87] 81.5 (76 ; 87)	74.7 +/- 3.8 (N = 3) [70.5 ; 78] 75.5 (70.5 ; 78)
V1 - V3 (V3 - V1)	-1.8 +/- 4.8 (N = 9) [-9 ; 3.5] -1 (-7 ; 2)	-0.1 +/- 5.9 (N = 4) [-9 ; 3.5] 2.5 (-3.5 ; 3.3)	-3.1 +/- 3.9 (N = 5) [-7 ; 2] -2.5 (-7 ; -1)
V1 - V5 (V5 - V1)	1.9 +/- 7.7 (N = 5) [-8.5 ; 12] 2.5 (-2 ; 5.5)	1.8 +/- 14.5 (N = 2) [-8.5 ; 12] 1.8 (-8.5 ; 12)	2 +/- 3.8 (N = 3) [-2 ; 5.5] 2.5 (-2 ; 5.5)

Le graphique suivant représente l'évolution de la moyenne de l'électroconductance des paumes des mains droite et gauche au cours de ces visites de façon globale puis selon le groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



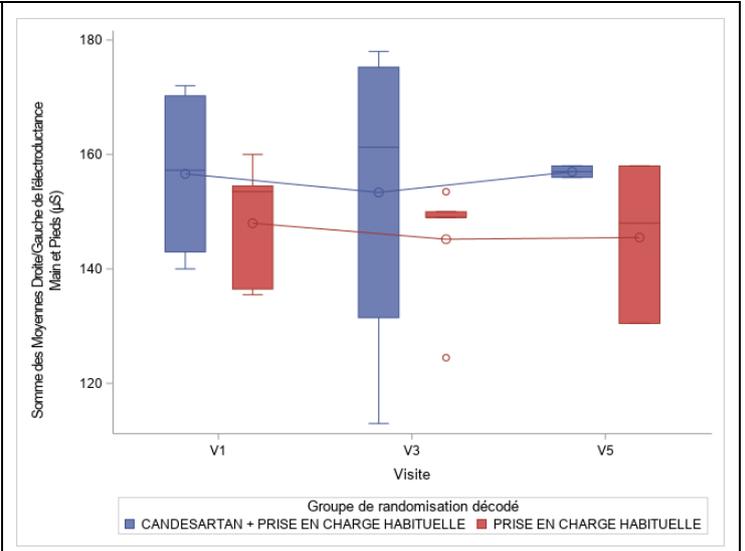
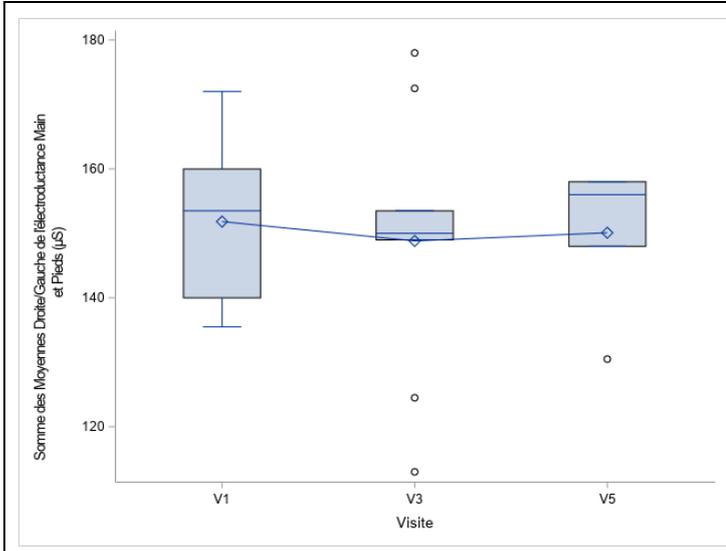
6.6.4.3 Somme des moyennes des paumes des mains et des plantes des pieds (Droite et Gauche)

Le tableau suivant contient la description, globale puis par groupe de randomisation, de la somme des moyennes des mesures obtenues pour paumes des mains et plantes des pieds droite et gauche à V1, V3, V5 et les différences entre les visites :

Somme des Moyennes Paumes des mains et Plantes des pieds (µS)	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
V1	151.8 +/- 13.4 (N = 9) [135.5 ; 172] 153.5 (140 ; 160) 148.8 +/- 20.3	156.6 +/- 16 (N = 4) [140 ; 172] 157.3 (143 ; 170.3) 153.4 +/- 29.5	148 +/- 11.2 (N = 5) [135.5 ; 160] 153.5 (136.5 ; 154.5) 145.2 +/- 11.7
V3	(N = 9) [113 ; 178] 150 (149 ; 153.5) 150.1 +/- 11.7	(N = 4) [113 ; 178] 161.3 (131.5 ; 175.3) 157 +/- 1.4	(N = 5) [124.5 ; 153.5] 149 (149 ; 150) 145.5 +/- 13.9
V5	(N = 5) [130.5 ; 158] 156 (148 ; 158) -3 +/- 12.4	(N = 2) [156 ; 158] 157 (156 ; 158) -3.3 +/- 16.3	(N = 3) [130.5 ; 158] 148 (130.5 ; 158) -2.8 +/- 10.3
V1 - V3 (V3 - V1)	(N = 9) [-27 ; 13.5] 0 (-11 ; 4) -2.5 +/- 12.6	(N = 4) [-27 ; 9.5] 2.3 (-13.3 ; 6.8) 1 +/- 24	(N = 5) [-12 ; 13.5] -4.5 (-11 ; 0) -4.8 +/- 2.5
V1 - V5 (V5 - V1)	(N = 5) [-16 ; 18] -6 (-6.5 ; -2)	(N = 2) [-16 ; 18] 1 (-16 ; 18)	(N = 3) [-6.5 ; -2] -6 (-6.5 ; -2)

Le graphique suivant représente l'évolution de la somme des moyennes de l'électroconductance des paumes des mains et des plantes des pieds au cours de ces visites de façon globale puis selon le groupe de randomisation :

CONFIDENTIEL



	<p>Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016</p>	<p>Version : 1.0 Date : 13/10/2022</p>
<p><i>CONFIDENTIEL</i></p>		

6.6.5 Evaluation de la tolérance/toxicité (Partie remplie par l'UVEC)

6.6.5.1 Réconciliation, codage

Les événements indésirables (EI) ont été codés à l'aide du dictionnaire MedDRA v25.0.

La réconciliation finale a été faite le 3 août 2022, avant le gel de base et n'a pas relevé d'incohérences.

6.6.5.2 Définition de la Safety Data Set

Tous les patients randomisés ont été inclus dans la safety dataset.

6.6.5.3 Liste des EI survenus entre la date de signature du consentement et la date de première prise du traitement expérimental

La date de première prise du traitement expérimental dans le bras candésartan a été notée comme étant la date de randomisation qui elle-même était la même que la date d'inclusion.

Il n'y a pas d'EI entre la date d'inclusion et la date de première exposition.

6.6.5.4 Evaluation de l'exposition au traitement expérimental

La date de fin d'exposition au traitement expérimental n'a pas été relevée, donc l'évaluation de l'exposition au traitement expérimentale n'est pas possible.

6.6.5.5 Événements indésirables (EI)

9 patients ont été inclus dans la safety dataset. : 4 dans le bras candésartan et 5 dans le bras contrôle.

Correspondance Verbatim-LLT

Intitulé EI	LLT
ANEMIE	ANAEMIA
ASTHENIE	ASTHENIA
DIMINUTION BILIRUBINE TOTALE	BILIRUBIN TOTAL LOW
LESIONS CUTANÉES (PIQURES INSECTES)	BUG BITE
DOULEURS THORACIQUES	CHEST PAIN
CONSTIPATION	CONSTIPATION
DIMINUTION CREATININE	CREATININE DECREASED
CYSTITE	CYSTITIS
THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE	DEEP VEIN THROMBOSIS
REACTION ALLERGIQUE A L'AUGMENTIN	DRUG ALLERGY
SECHERESSE DES YEUX	DRYNESS OF EYES
BRULURES GASTRIQUES	EPIGASTRIC BURNING



CONFIDENTIEL

Intitulé EI

ELEVATION GAMMA GT
CEPHALEES
HYPEROREXIE
HYPERTHERMIE A 39,4°C
HYPOTENSION
LEUCOPENIE
FOURMILLEMENTS AURICULAIRE LA NUIT
PERTE DE 2 KG
LYMPHOPENIE
MELANOME MALIN CUIR CHEVELU
MENORRAGIE
NAUSEES
NEUTROPENIE
PARESTHESIES BILATERALES INTERMITTENTES
MEMBRES SU
PARESTHESIES DISTALES
DIMINUTION DES PLAQUETTES
INFECTION A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL
ERYTHEME POST INJECTION RITUXIMAB
ERUPTION CUTANEE DURANT INJECTION
OBINUTUZUMAB
THROMBOPENIE
THOMBOPENIE
ELEVATION TROPONINE SANS MODIFICATION ECG OU
ECHO
VOMISSEMENTS
COQUELUCHE

LLT

GAMMA GT INCREASED
HEADACHE
HYPEROREXIA
HYPERTHERMIA
HYPOTENSION
LEUCOPENIA
LOCALISED TINGLING
LOSS OF WEIGHT
LYMPHOPENIA
MALIGNANT MELANOMA OF SKIN
OF SCALP AND NECK
MENORRHAGIA
NAUSEA
NEUTROPENIA
PARAESTHESIA UPPER LIMB
PARESTHESIA DISTAL
PLATELETS DECREASED
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS
INFECTION
SKIN BREAKOUT
SKIN ERUPTION
THROMBOCYTOPENIA
THROMBOCYTOPENIA
TROPONIN INCREASED
VOMITING
WHOOPIING COUGH

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité NEUPERSART – I16 016	Version : 1.0 Date : 13/10/2022
	<i>CONFIDENTIEL</i>	

Résumé des données

	Candésartan n=4 (%)	Contrôle n=5 (%)
Nombre d'EvI	95	79
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 EvI	4 (100)	5 (100)
Nombre d'EvI graves	2 (2)	2 (40)
Nombre de patients ayant présenté au moins 1 EvI grave	1 (25)	2 (40)
Nombre d'EvI sévères	31 (33)	8 (10)
Nombre de patients ayant eu au moins un EvI sévère	3 (75)	3 (60)
Nb d'EvI relié au traitement expérimental	2 (2)	0
Nb de patients ayant eu au moins 1 EvI relié au traitement expérimental	2 (50)	0

La différence entre le nombre d'EvI sévère entre les 2 bras est lié au nombre d'EvI survenu chez 2 patients

SUBJID(Code Patient)		AEPTNAME(PT)			Total
		LEUKOPENIA	LYMPHOPENIA	NEUTROPENIA	
01	Fréquence	1	3	0	4
04	Fréquence	1	15	1	17
08	Fréquence	2	5	3	10
Total	Fréquence	4	23	4	31



CONFIDENTIEL

Line listing des Evl

**Groupe de randomisation=Candésartan
Code Patient=01**

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOU	AEREL
Blood bilirubin decreased	Investigations	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Arthropod bite	Injury, poisoning and procedural complications	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Chest pain	General disorders and administration site conditions	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Blood creatinine decreased	Investigations	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Blood creatinine decreased	Investigations	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Blood creatinine decreased	Investigations	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Drug hypersensitivity	Immune system disorders	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Dry eye	Eye disorders	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Gamma-glutamyltransferase increased	Investigations	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Hyperthermia	General disorders and administration site conditions	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Non résolu / Non rétabli	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOU	AEREL
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Platelet count decreased	Investigations	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Rash	Skin and subcutaneous tissue disorders	Non grave	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié
Troponin increased	Investigations	Hospitalisation	Léger	Non résolu / Non rétabli	Non raisonnablement lié
Pertussis	Infections and infestations	Hospitalisation	Léger	Résolu / Guérison	Non raisonnablement lié

Groupe de randomisation=Candésartan

Code Patient=04

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOU	AEREL
Constipation	Gastrointestinal disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Mise en jeu du pronostic vital	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Mise en jeu du pronostic vital	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Mise en jeu du pronostic vital	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Mise en jeu du pronostic vital	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Mise en jeu du pronostic vital	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Mise en jeu du pronostic vital	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Rash	Skin and subcutaneous tissue disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison avec séquelles	Raisonnement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié



Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche
 Unité des Vigilances et Essais Cliniques
 Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité
 NEUPERSART – I16 016

Version : 1.0
 Date : 13/10/2022

CONFIDENTIEL

Groupe de randomisation=Candésartan

Code Patient=06

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
<u>Hypotension</u>	<u>Vascular disorders</u>	<u>Non grave</u>	<u>Modéré</u>	<u>Résolu / guérison</u>	<u>Raisonnement lié</u>
<u>Paraesthesia</u>	<u>Nervous system disorders</u>	<u>Non grave</u>	<u>Léger</u>	<u>Résolu / guérison</u>	<u>Non raisonnablement lié</u>
<u>Lymphopenia</u>	<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	<u>Non grave</u>	<u>Modéré</u>	<u>Résolu / guérison</u>	<u>Non raisonnablement lié</u>
<u>Lymphopenia</u>	<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	<u>Non grave</u>	<u>Modéré</u>	<u>Résolu / guérison</u>	<u>Non raisonnablement lié</u>
<u>Lymphopenia</u>	<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	<u>Non grave</u>	<u>Modéré</u>	<u>Résolu / guérison</u>	<u>Non raisonnablement lié</u>
<u>Lymphopenia</u>	<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	<u>Non grave</u>	<u>Modéré</u>	<u>Résolu / guérison</u>	<u>Non raisonnablement lié</u>
<u>Lymphopenia</u>	<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	<u>Non grave</u>	<u>Modéré</u>	<u>Non résolu / non rétabli</u>	<u>Non raisonnablement lié</u>

Groupe de randomisation=Candésartan

Code Patient=08

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié

Impression non contrôlée

57/79

RC-E-087 A



CONFIDENTIEL

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Guérison en cours	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Mise en jeu du pronostic vital	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié

Groupe de randomisation=Contrôle

Code Patient=02

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Anaemia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOU	AEREL
Asthenia	General disorders and administration site conditions	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Constipation	Gastrointestinal disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Cystitis	Infections and infestations	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Cystitis	Infections and infestations	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Dyspepsia	Gastrointestinal disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié
Weight decreased	Investigations	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié
Nausea	Gastrointestinal disorders	Non grave	Sévère	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Paraesthesia	Nervous system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Thrombocytopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Vomiting	Gastrointestinal disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié

**Groupe de randomisation=Contrôle Code
 Patient=03**

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Bulimia nervosa	Psychiatric disorders	Non grave	Léger	Inconnue	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

AEPNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOU	AEREL
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié
Malignant melanoma	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Médicalement grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Nausea	Gastrointestinal disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Neutropenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Paraesthesia	Nervous system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié

**Groupe de randomisation=Contrôle
 Code Patient=05**

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Deep vein thrombosis	Vascular disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Deep vein thrombosis	Vascular disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Leukopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Non résolu / non rétabli	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Respiratory syncytial virus infection	Infections and infestations	Hospitalisation	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié



CONFIDENTIEL

Groupe de randomisation=Contrôle

Code Patient=07

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Asthenia	General disorders and administration site conditions	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Constipation	Gastrointestinal disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Constipation	Gastrointestinal disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Headache	Nervous system disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Sévère	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Nausea	Gastrointestinal disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié

Groupe de randomisation=Contrôle

Code Patient=09

AEPTNAME	AESOCNAME	AESER	AESEV	AEOUT	AEREL
Asthenia	General disorders and administration site conditions	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Lymphopenia	Blood and lymphatic system disorders	Non grave	Modéré	Guérison en cours	Non raisonnablement lié
Heavy menstrual bleeding	Reproductive system and breast disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié
Nausea	Gastrointestinal disorders	Non grave	Léger	Résolu / guérison	Non raisonnablement lié

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité I16016 – NEUPERSART	Version : 0.5 Date : 14/09/2022
	<i>CONFIDENTIEL</i>	

Répartition des Evl par SOC et PT

SOC	PT	<u>Candésartan</u>		<u>Contrôle</u>	
		<u>nb_cas</u>	<u>nb_EI</u>	<u>nb_cas</u>	<u>nb_EI</u>
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	.	.	1	1
	Leukopenia	3	14	3	16
	Lymphopenia	4	46	5	25
	Neutropenia	3	14	2	8
	Thrombocytopenia	1	3	1	5
Eye disorders	Dry eye	1	1	.	.
Gastrointestinal disorders	Constipation	1	1	2	3
	Dyspepsia	.	.	1	1
	Nausea	.	.	4	4
	Vomiting	.	.	1	1
General disorders and administration site conditions	Asthenia	.	.	3	3
	Chest pain	1	1	.	.
	Hyperthermia	1	1	.	.
Immune system disorders	Drug hypersensitivity	1	1	.	.
Infections and infestations	Cystitis	.	.	1	2
	Pertussis	1	1	.	.
	Respiratory syncytial virus infection	.	.	1	1
Injury, poisoning and procedural complications	Arthropod bite	1	1	.	.
Investigations	Blood bilirubin decreased	1	1	.	.
	Blood creatinine decreased	1	3	.	.
	Gamma-glutamyltransferase increased	1	1	.	.
	Platelet count decreased	1	1	.	.
	Troponin increased	1	1	.	.
	Weight decreased	.	.	1	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Malignant melanoma	.	.	1	1
Nervous system disorders	Headache	.	.	1	1



CONFIDENTIEL

		Candésartan		Contrôle	
		<u>nb_cas</u>	<u>nb_EI</u>	<u>nb_cas</u>	<u>nb_EI</u>
	Paraesthesia	1	1	2	2
Psychiatric disorders	Bulimia nervosa	.	.	1	1
Reproductive system and breast disorders	Heavy menstrual bleeding	.	.	1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	2	2	.	.
Vascular disorders	Deep vein thrombosis	.	.	1	2
	Hypotension	1	1	.	.

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité I16016 – NEUPERSART	Version : 0.5 Date : 14/09/2022
	CONFIDENTIEL	

6.6.5.6 Événements indésirables graves (EIG) et Evénement indésirable d'intérêt particulier

Il n'a pas été défini pour ce protocole d'événement indésirable d'intérêt particulier.

SUBJID	AEPNAME	AESER	AESEV	AEOUT	RANDOGROUP
01	Troponin increased	Hospitalisation	Léger	Non résolu / Non rétabli	Candésartan
01	Pertussis	Hospitalisation	Léger	Résolu / Guérison	Candésartan
03	Malignant melanoma	Médicalement grave	Modéré	Résolu / Guérison	Contrôle
05	Respiratory syncytial virus infection	Hospitalisation	Modéré	Résolu / Guérison	Contrôle

Narratif des EvIG

Treatment number	Investigation number	Case narrative
Groupe Contrôle	05	<p>Protocol : I16016-NEUPERSART : A single-blind, randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of candesartan versus usual care in the prevention of vincristine induced peripheral neuropathy. in patients treated for lymphoma B - (2017-000585-30) Patient : CE - 05</p> <p>A 45 years old male patient with no specified medical history, had been included in this study.</p> <p>On 11-Feb-2020, the patient experienced respiratory syncytial virus infection (fever + serologie VRS).</p> <p>On 12-Feb-2020, Respiratory syncytial virus serology was positive</p> <p>chimithérapie (vincristine and other drugs) not administred + study drug not administred.</p> <p>severtity : grade 2.</p> <p>"entrée en hospitalisation le 11/02/2020 pour la 1ère cure de chimiothérapie le 12/02/2020. Cure cycle 1 GA-CHOP non réalisée en raison de l'état fébrile."</p> <p>Outcome : The patient had recovered from fever on 13-Feb-2020.</p> <p>Assessment :</p> <p>The Investigator assessed on the relationship of the respiratory syncytial virus infection to the CANDESARTAN as No reasonable possibility. Most likely cause of event: Other.</p>



Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche
Unité des Vigilances et Essais Cliniques
Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité
I16016 – NEUPERSART

Version : 0.5
Date : 14/09/2022

CONFIDENTIEL

Treatment number	Investigation number	Case narrative
		The Sponsor assessed on the relationship of the respiratory syncytial virus infection to the CANDESARTAN as No reasonable possibility. Most likely cause of event: Other.



CONFIDENTIEL

Treatment number	Investigation number	Case narrative
Groupe Contrôle	03	<p>This Serious Clinical trial case was reported by a physician in France (FR) (the primary source) on 18-Jul-2022.</p> <p>The patient 03 was enrolled on 14-Jan-2020 (randomized on 14-Jan-2020) in the study "A single-blind, randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of candesartan versus usual care in the prevention of vincristine induced peripheral neuropathy. in patients treated for lymphoma B" (I16016-NEUPERSART; Study registration number(s): 2017-000585-30 (EU)).</p> <p>This case concerne a 48-year old female patient (168cm, 71kg) (Body area: 1.81; IMC: 25.2) has an unknown medical history (no information provided). No concomitant medication was provided.</p> <p>The patient was treated with the following study and co-suspected products: - 1(Suspect) Candesartan (candesartan) / none blinded,</p> <p>The patient experienced the following event(s):</p> <p>1. malignant melanoma of the scalp (MedDRA PT: Malignant melanoma) on 10-Mar-2020, severity grade: 2 (moderate)), The event was assessed as Serious (Other medically important condition). The patient had excision of the melanoma.</p> <p>"lésion du cuir chevelu découvert au moment d'une alopecie post chimiothérapie".</p> <p>The relevant laboratory test(s) included: 1. on 10-Mar-2020,Histology : mélanome invasif développé sur naevus mesurant 1 mm d'épaisseur. sections chirurgicales saines pt2a</p> <p>The action(s) taken with the study treatment due to the event(s): 1. - Dechallenge was unknown.</p> <p>Outcomes: The event(s): 1. was recovered/resolved on uu-May-2020</p> <p>Assessment: The causality assessment was provided as follow:</p> <p>1.Candesartan and Melanoma malignant: - Investigator: no reasonable possibility (Method: EVCTM). Other</p>



Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche
Unité des Vigilances et Essais Cliniques
Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité
I16016 – NEUPERSART

Version : 0.5
Date : 14/09/2022

CONFIDENTIEL

Treatment number	Investigation number	Case narrative
		<p>etiology was reported as Other illness (mélanome malin).</p> <p>The sponsor have the same assessment as the investigator.</p> <p>At time of this initial report, no more information was provided.</p>



CONFIDENTIEL

Treatment number	Investigation number	Case narrative
CANDESARTAN + PRISE	01	<p>Protocol : I16016-NEUPERSART : A single-blind, randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of candesartan versus usual care in the prevention of vincristine induced peripheral neuropathy. in patients treated for lymphoma B - (2017-000585-30)</p> <p>Patient : GA - 01</p> <p>A 62 years old female patient with no specified medical history, had been treated with :</p> <ul style="list-style-type: none"> - blinded therapy, 8 milligram per a day from 29-May-2019 to 03-Oct-2019 (drug withdrawn) <p>She had been also treated with :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bactrim, 800 milligram per every 8 hour from 29-May-2019 to unknown - zelitrex, 500 milligram per every 12 hour from 29-May-2019 to unknown - r-chop from 29-May-2019 to 16-Sep-2019 - lederfoline, 25 milligram per a week - oroken from 02-Oct-2019 to unknown - cortancyl, 60 milligram per a day - zarzio from 02-Oct-2019 to unknown <p>as concomitant drug(s).</p> <p>On 12-Sep-2019, the patient experienced pertussis (fever+cough)</p> <p>The patient was hospitalized from 03-Oct-2019 to 09-Oct-2019.</p> <p>AE severity = mild</p> <p>On 4-oct-2019, Thoracic CT scan was done : multiple plages en verre dépoli bilatérales, disséminées, en faveur d'une origine infectieuse en première intension - à confronter aux données biologiques . pas d'image kystique ou cavitaire.</p> <p>On 30-Sep-2019, Etiological investigations were performed :</p> <p>Blood neutrophils was 0.1 10*6/L.</p> <p>Urine analysis : ECBU positif à entérocoque faecalis 10 puissance UFC/ml, leucocyturie 127000/ml, hématurie 467000/l</p> <p>Bordetella pertussis test positive : positive</p> <p>Mycoplasma test: sérologie Mycoplasma pneumoniae negative Chlamydia identification test: sérologie chlamydia pneumoniae negative</p>



CONFIDENTIEL

Treatment number	Investigation number	Case narrative
		<p>Coxiella test: serologie fièvre Q negative</p> <p>"Patiente mis en première intension sous Rocephine 1g/24h + NaCl 1.5L/24h pour toux et fièvre + demande de TDM thoracique". "la radiographie thoracique ne met pas en évidence de foyer infectieux. Hémoculture+ ECBU fait. neutropénie retrouvé à 0.1 Giga/l. ECBU positif à entérocoque faecalis 10 puissance UFC/ml, leucocyturie 127000/ml, hématurie 467000/l. devant la toux persistante azithromycine ajouté à la ceftriaxone. amélioration avec diminution des quinte de toux et apyrexie. Traitement par azithromycine seule pendant 5 jours."</p> <p>Outcome : The patient had recovered from pertussis on 09-Oct-2019.</p> <p>Assessment : The Sponsor assessed on the relationship of the Fever to the CANDESARTAN as No reasonable possibility. Most likely cause of event: Other.</p> <p>The Investigator assessed on the relationship of the Pertussis to the CANDESARTAN as No reasonable possibility. Most likely cause of event: Disease under study traitement du lymphome</p>



CONFIDENTIEL

Treatment number	Investigation number	Case narrative
CANDESARTAN + PRISE	01	<p>Protocol : I16016-NEUPERSART : A single-blind, randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of candesartan versus usual care in the prevention of vincristine induced peripheral neuropathy. in patients treated for lymphoma B - (2017-000585-30)</p> <p>Patient : GA - 01</p> <p>A 62 years old female patient with no specified medical history, had been treated with :</p> <ul style="list-style-type: none"> - blinded therapy, 8 milligram per a day from 29-May-2019 <p>She had been also treated with :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bactrim, 800 milligram per every 8 hour from 29-May-2019 - zelitrex, 500 milligram per every 12 hour from 29-May-2019 - r-chop from 29-May-2019 to unknown - folinoral, 25 milligram per a week - zartzio from 02-Jun-2019 to unknown - neorecormon from 19-Jun-2019 to unknown - setofilm, 8 milligram per a day from 29-May-2019 to unknown as concomitant drug(s). <p>On 16-Sep-2019, the patient experienced troponin increased.</p> <p>SAE grade 1.</p> <p>The patient was hospitalised from 16-Sep-2019 to 17-Sep-2019.</p> <p>Etiological investigations were performed :</p> <p>Transthoracic echocardiogram : superposable à la première échographie avant traitement , pas d'anomalie ECG : superposable au précédent, pas d'anomalie</p> <p>On 16-Sep-2019 (H0) Troponin was 34 ng/L, On 16-Sep-2019 (H3) Troponin was 48 ng/L, On 16-Sep-2019 (H6) Troponin was 36 ng/L, On 17-Sep-2019 Troponin was 37 ng/L, On 13-Nov-2019 Troponin was 42 ng/L, On 16-Sep-2019 NT-proBNP was 63 ng/L, On 17-Sep-2019 NT-proBNP was 268 ng/L, On 13-Nov-2019 NT-proBNP was 123 ng/L,</p> <p>"La patiente venait pour sa C6 de R-CHOP, elle était asymptomatique et il n'y avait pas eu d'élévation significative du taux auparavant. échographie cardiaque faite mais n'a rien retrouvé de particulier. Ses</p>



CONFIDENTIEL

Treatment number	Investigation number	Case narrative
		<p>ECG ne sont pas modifiés. pas de douleur thoracique, bruit de coeur régulier sans souffle. ECG : rythme sinusal régulier, pas de trouble de la repolarisation ou de conduction. Pas de signe de décompensation cardiaque. décalage de la perfusion d'anthracyclines."</p> <p>Outcome : The patient had not yet recovered from troponin increased.</p> <p>Assessment : The Investigator assessed on the relationship of the Troponin increased to the Blinded Therapy as No reasonable possibility. Most likely cause of event: Other(chimiothérapie).</p> <p>The Sponsor assessed on the relationship of the Troponin increased to the Blinded therapy as No reasonable possibility. Most likely cause of event: Other (chimiothérapie).</p>

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche	Version : 0.5
	Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité I16016 – NEUPERSART	Date : 14/09/2022
<i>CONFIDENTIEL</i>		

6.6.5.7 Décès

Aucun patient n'est décédé au cours de l'essai clinique.

6.6.5.8 Evolution

Les 2 effets indésirables reliés au candésartan par l'investigateur (hypotension et rash) ont été résolu.

6.6.5.9 Caractère attendu/inattendu

Le document de référence pour le candésartan était ATACAND 8 mg.
Aucun SUSAR n'a été détecté durant l'étude.

6.6.5.10 Délai de survenue/durée des EI

Non applicable la majorité des EvI sont liés à la chimiothérapie.

6.6.5.11 Arrêt d'administration de traitement pour événement indésirable (définitif ou temporaire)/Réduction de dose

SUBJID	AEPTNAME	RANDOGROUP	AESER	AESEV	AEACN
04	THROMBOCYTOPENIA	Candésartan	Non grave	Modéré	Modification de la prise en charge expérimentale
06	HYPOTENSION	Candésartan	Non grave	Modéré	Modification de la prise en charge expérimentale

6.6.5.12 Traitement symptomatique des événements indésirables

		Contrôle pour RANDOGROUP=Candésartan					
		AEACNOH(Autre action)				Total	
		Aucune	Traitement(s) symptomatique(s)	Hospitalisation	Autre(s) action(s)	Traitement(s) symptomatique(s) et hospitalisation	
AEPTNAME(PT)							
ANAEMIA	Fréquence	0	0	0	0	0	0
ARTHROPOD BITE	Fréquence	1	0	0	0	0	1
ASTHENIA	Fréquence	0	0	0	0	0	0
BLOOD BILIRUBIN DECREASED	Fréquence	1	0	0	0	0	1
BLOOD CREATININE DECREASED	Fréquence	3	0	0	0	0	3
BULIMIA NERVOSA	Fréquence	0	0	0	0	0	0
CHEST PAIN	Fréquence	1	0	0	0	0	1
CONSTIPATION	Fréquence	1	0	0	0	0	1
CYSTITIS	Fréquence	0	0	0	0	0	0
DEEP VEIN THROMBOSIS	Fréquence	0	0	0	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	Fréquence	1	0	0	0	0	1
DRY EYE	Fréquence	0	1	0	0	0	1

Impression non contrôlée



CONFIDENTIEL

Contrôle pour RANDOGROUP=Candésartan

		AEACNOTH(Autre action)					Total
		Aucune	Traitement(s) symptomatique(s)	Hospitalisation	Autre(s) action(s)	Traitement(s) symptomatique(s) et hospitalisation	
DYSPEPSIA	Fréquence	0	0	0	0	0	0
GAMMA- GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	Fréquence	1	0	0	0	0	1
HEADACHE	Fréquence	0	0	0	0	0	0
HEAVY MENSTRUAL BLEEDING	Fréquence	0	0	0	0	0	0
HYPERTHERMIA	Fréquence	0	1	0	0	0	1
HYPOTENSION	Fréquence	0	0	0	1	0	1
LEUKOPENIA	Fréquence	14	0	0	0	0	14
LYMPHOPENIA	Fréquence	46	0	0	0	0	46
MALIGNANT MELANOMA	Fréquence	0	0	0	0	0	0
NAUSEA	Fréquence	0	0	0	0	0	0
NEUTROPENIA	Fréquence	12	2	0	0	0	14
PARAESTHESIA	Fréquence	1	0	0	0	0	1
PERTUSSIS	Fréquence	0	0	0	0	1	1
PLATELET COUNT DECREASED	Fréquence	1	0	0	0	0	1
RASH	Fréquence	1	1	0	0	0	2
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION	Fréquence	0	0	0	0	0	0
THROMBOCYTOPENIA	Fréquence	3	0	0	0	0	3
TROPONIN INCREASED	Fréquence	0	0	1	0	0	1
VOMITING	Fréquence	0	0	0	0	0	0
WEIGHT DECREASED	Fréquence	0	0	0	0	0	0
Total	Fréquence	87	5	1	1	1	95

Contrôle pour RANDOGROUP=Contrôle

		AEACNOTH(Autre action)					Total
		Aucune	Traitement(s) symptomatique(s)	Hospitalisation	Autre(s) action(s)	Traitement(s) symptomatique(s) et hospitalisation	
AEPTNAME(PT)							
ANAEMIA	Fréquence	1	0	0	0	0	1
ARTHROPOD BITE	Fréquence	0	0	0	0	0	0
ASTHENIA	Fréquence	3	0	0	0	0	3
BLOOD BILIRUBIN DECREASED	Fréquence	0	0	0	0	0	0
BLOOD CREATININE DECREASED	Fréquence	0	0	0	0	0	0
BULIMIA NERVOSA	Fréquence	0	0	0	1	0	1



CONFIDENTIEL

Contrôle pour RANDOGROUP=Contrôle

		AEACNOth(Autre action)					Total
		Aucune	Traitement(s) symptomatique(s)	Hospitalisation	Autre(s) action(s)	Traitement(s) symptomatique(s) et hospitalisation	
CHEST PAIN	Fréquence	0	0	0	0	0	0
CONSTIPATION	Fréquence	2	1	0	0	0	3
CYSTITIS	Fréquence	0	2	0	0	0	2
DEEP VEIN THROMBOSIS	Fréquence	1	1	0	0	0	2
DRUG HYPERSENSITIVITY	Fréquence	0	0	0	0	0	0
DRY EYE	Fréquence	0	0	0	0	0	0
DYSPEPSIA	Fréquence	1	0	0	0	0	1
GAMMA- GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	Fréquence	0	0	0	0	0	0
HEADACHE	Fréquence	1	0	0	0	0	1
HEAVY MENSTRUAL BLEEDING	Fréquence	0	1	0	0	0	1
HYPERTHERMIA	Fréquence	0	0	0	0	0	0
HYPOTENSION	Fréquence	0	0	0	0	0	0
LEUKOPENIA	Fréquence	16	0	0	0	0	16
LYMPHOPENIA	Fréquence	25	0	0	0	0	25
MALIGNANT MELANOMA	Fréquence	0	0	0	1	0	1
NAUSEA	Fréquence	2	2	0	0	0	4
NEUTROPENIA	Fréquence	8	0	0	0	0	8
PARAESTHESIA	Fréquence	1	0	0	1	0	2
PERTUSSIS	Fréquence	0	0	0	0	0	0
PLATELET COUNT DECREASED	Fréquence	0	0	0	0	0	0
RASH	Fréquence	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION	Fréquence	0	0	1	0	0	1
THROMBOCYTOPENIA	Fréquence	5	0	0	0	0	5
TROPONIN INCREASED	Fréquence	0	0	0	0	0	0
VOMITING	Fréquence	0	1	0	0	0	1
WEIGHT DECREASED	Fréquence	1	0	0	0	0	1
Total	Fréquence	67	8	1	3	0	79

6.6.5.13 Autres informations

Aucune autre information de sécurité n'est apparue durant l'essai clinique.

6.6.5.14 Conclusion sur la sécurité

Aucun problème de sécurité n'est apparue durant l'essai clinique. La majorité des Evl sont en lien avec les chimiothérapies des patients.



CONFIDENTIEL

7 Discussion

7.1 Résumé des résultats

Variables et Temps d'évaluation	Global (n = 9) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Expérimental (n = 4) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)	Contrôle (n = 5) Mean +/- std (n) [Min ; Max] Median (Q1 ; Q3)
Objectif principal : Différence score TNSc			
V1 - V5 (V5 - V1)	4.3 +/- 2.1 (N = 6) [2 ; 8] 4 (3 ; 5)	3 +/- 1 (N = 3) [2 ; 4] 3 (2 ; 4)	5.7 +/- 2.1 (N = 3) [4 ; 8] 5 (4 ; 8)
Objectif secondaire N°1 : Différence score TNSc			
V1 - V3 (V3 - V1)	4 +/- 3.9 (N = 9) [0 ; 11] 3 (1 ; 6)	1.3 +/- 1.9 (N = 4) [0 ; 4] 0.5 (0 ; 2.5)	6.2 +/- 3.8 (N = 5) [2 ; 11] 6 (3 ; 9)
Objectif secondaire N°2 : Différence score EVA			
V1 - V3 (V3 - V1)	-0.2 +/- 0.7 (N = 9) [-1.8 ; 0.8] 0 (-0.1 ; 0)	-0.3 +/- 1.1 (N = 4) [-1.8 ; 0.8] -0.1 (-1 ; 0.4)	-0.1 +/- 0.4 (N = 5) [-0.8 ; 0.3] 0 (-0.1 ; 0)
V1 - V5 (V5 - V1)	-0.3 +/- 0.4 (N = 6) [-0.8 ; 0.3] -0.2 (-0.7 ; 0)	-0.2 +/- 0.5 (N = 3) [-0.7 ; 0.3] -0.2 (-0.7 ; 0.3)	-0.3 +/- 0.4 (N = 3) [-0.8 ; 0] -0.1 (-0.8 ; 0)
Objectif secondaire N°3 : Différence somme nerfs fibulaire et ulnaire			
V1 - V3 (V3 - V1)	-0.7 +/- 2.3 (N = 9) [-3.8 ; 3.2] -1.6 (-1.9 ; 0.8)	-0.3 +/- 2.8 (N = 4) [-3.1 ; 3.2] -0.6 (-2.5 ; 2)	-1 +/- 2.2 (N = 5) [-3.8 ; 1.9] -1.6 (-1.8 ; 0.3)
V1 - V5 (V5 - V1)	-2.7 +/- 3.7 (N = 6) [-9.6 ; 1.4] -2 (-2.8 ; -1)	-3.6 +/- 5.6 (N = 3) [-9.6 ; 1.4] -2.7 (-9.6 ; 1.4)	-1.7 +/- 1 (N = 3) [-2.8 ; -1] -1.3 (-2.8 ; -1)
Objectif secondaire N°4 : Différence somme nerfs fibulaire et ulnaire			
V1 - V3 (V3 - V1)	0.9 +/- 11.1 (N = 9) [-17.4 ; 16.2] -0.8 (-6.4 ; 11.1)	0.9 +/- 14 (N = 4) [-17.4 ; 12.5] 4.2 (-10.1 ; 11.8)	0.9 +/- 10 (N = 5) [-9.1 ; 16.2] -0.8 (-6.4 ; 4.4)
V1 - V5 (V5 - V1)	-2.2 +/- 11.4 (N = 6) [-16.1 ; 18] -3.7 (-7.6 ; 0.1)	-7.2 +/- 8.2 (N = 3) [-16.1 ; 0.1] -5.5 (-16.1 ; 0.1)	2.8 +/- 13.4 (N = 3) [-7.6 ; 18] -1.9 (-7.6 ; 18)
Objectif secondaire N°5 : Différence électroconductance			
Moyenne paume des mains			
V1 - V3 (V3 - V1)	-1.2 +/- 10.7 (N = 9) [-18 ; 20.5] -2 (-4 ; 0.5)	-3.1 +/- 10.5 (N = 4) [-18 ; 6.5] -0.5 (-9.8 ; 3.5)	0.3 +/- 11.9 (N = 5) [-11 ; 20.5] -2 (-4 ; -2)
V1 - V5 (V5 - V1)	-4.4 +/- 7.2 (N = 5) [-11.5 ; 6] -7.5 (-9 ; 0)	-0.8 +/- 9.5 (N = 2) [-7.5 ; 6] -0.8 (-7.5 ; 6)	-6.8 +/- 6 (N = 3) [-11.5 ; 0] -9 (-11.5 ; 0)
Moyenne plante des pieds			
V1 - V3 (V3 - V1)	-1.8 +/- 4.8 (N = 9) [-9 ; 3.5] -1 (-7 ; 2)	-0.1 +/- 5.9 (N = 4) [-9 ; 3.5] 2.5 (-3.5 ; 3.3)	-3.1 +/- 3.9 (N = 5) [-7 ; 2] -2.5 (-7 ; -1)
V1 - V5 (V5 - V1)	1.9 +/- 7.7 (N = 5) [-8.5 ; 12] 2.5 (-2 ; 5.5)	1.8 +/- 14.5 (N = 2) [-8.5 ; 12] 1.8 (-8.5 ; 12)	2 +/- 3.8 (N = 3) [-2 ; 5.5] 2.5 (-2 ; 5.5)



CONFIDENTIEL

Somme des moyennes paumes des mains et plantes des pieds

V1 - V3 (V3 - V1)	-3 +/- 12.4 (N = 9) [-27 ; 13.5] 0 (-11 ; 4)	-3.3 +/- 16.3 (N = 4) [-27 ; 9.5] 2.3 (-13.3 ; 6.8)	-2.8 +/- 10.3 (N = 5) [-12 ; 13.5] -4.5 (-11 ; 0)
V1 - V5 (V5 - V1)	-2.5 +/- 12.6 (N = 5) [-16 ; 18] -6 (-6.5 ; -2)	1 +/- 24 (N = 2) [-16 ; 18] 1 (-16 ; 18)	-4.8 +/- 2.5 (N = 3) [-6.5 ; -2] -6 (-6.5 ; -2)

Objectif secondaire N°7 : Sécurité

Aucun problème de sécurité n'est apparu durant l'essai clinique. La majorité des EI est en lien avec les chimiothérapies des patients

7.2 Limitations

Le nombre de patient attendu n'a pas été atteint (N = 40). S'agissant d'une étude pilote, ce nombre n'a pas été calculé à partir d'hypothèses. Cependant, les résultats présentés sont à prendre avec précaution au vue du nombre de sujets inclus dans l'étude (n = 9).

	Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche Unité des Vigilances et Essais Cliniques Rapport d'Analyse Statistique et de Sécurité I16016 – NEUPERSART	Version : 0.5 Date : 14/09/2022
<i>CONFIDENTIEL</i>		

8 Informations supplémentaires

8.1 Enregistrement

Ce projet a été enregistré sur clinicaltrials.gov sous le numéro : NCT03688633 et sur EUDRACT sous le numéro : 207-000585-30.

8.2 Financements

Ce projet a reçu un financement local du CHU du Limoges ainsi que de l'APREL en ce qui concerne l'analyse histologique des biopsies et des marqueurs sanguins (Objectif secondaire N°6).