

PROTOCOLE D'ÉTUDE CLINIQUE

Titre de l'étude :	Un essai randomisé, en double aveugle et à groupes parallèles en République Démocratique du Congo (RDC) comparant la sécurité et l'efficacité de doses annuelles ou semestrielles de moxidectine ou d'ivermectine pour le traitement de l'onchocercose			
Sponsor :	Medicines Development for Global Health Level 1, 18 Kavanagh Street Southbank, Victoria 3006, Australia			
Numéro de la demande d'investigation d'un nouveau médicament (IND):	IND 126876			
Numéro de protocole :	MDGH-MOX-3001			
Moniteur Médical :	Dr Jolanta Airey Médecin consultant en développement clinique SJA Consulting Services, Australie [REDACTED]			
Version/Date du protocole :	Actuelle :	Finale v04 (y compris les amendements 1, 2 et 3)	Date :	12 jan 2023
	Version antérieure :	Finale v03 (y compris les amendements 1 et 2)	Date :	30 juin 2020

DÉCLARATION DE CONFIDENTIALITÉ

Cette étude est réalisée en conformité avec les lignes directrices pour les bonnes pratiques cliniques (BPC) telles que décrites dans ce protocole et tous les documents essentiels seront archivés.

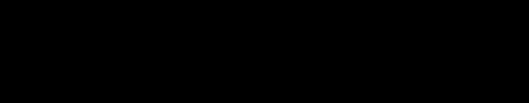

Jusqu'à la publication de ce protocole après approbation par le Ministère de la Santé Publique de la République Démocratique du Congo (MdSP) et le Comité d'Éthique (CE) assigné par le MdSP, toute information non publiée contenue dans ce document est la propriété ou sous le contrôle du Sponsor, et vous est fournie en toute confidentialité en tant qu'investigateur, investigateur potentiel ou consultant, pour examen par vous, votre personnel, le MdSP et le CE. Ces informations ne doivent être utilisées que dans le cadre d'études cliniques autorisées du produit de recherche décrit dans le protocole. Avant la publication, vous ne divulguez aucune de ces informations à des tiers sans l'autorisation écrite du Sponsor, sauf dans la mesure nécessaire pour obtenir le consentement éclairé des personnes auxquelles le médicament peut être administré.

PAGE DE SIGNATURE DU SPONSOR

Un essai randomisé, en double aveugle et à groupes parallèles en République Démocratique du Congo (RDC) comparant la sécurité et l'efficacité de doses annuelles ou semestrielles de moxidectine ou d'ivermectine pour le traitement de l'onchocercose

Numéro de protocole : MDGH-MOX-3001

Ce protocole a été approuvé par le Sponsor. La signature suivante documente cette approbation.

	
Nom (en caractères d'imprimerie)	
	22 Feb 2023
	Date (jj mmm aaaa)

DÉCLARATION DE L'INVESTIGATEUR

J'ai lu le protocole, y compris toutes les annexes, et j'accepte qu'il contienne tous les détails nécessaires pour mener cette étude telle qu'elle est décrite. Je mènerai cette étude comme indiqué dans le présent document et conformément aux principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki (2013), les Lignes directrices éthiques internationales pour la recherche en santé impliquant des êtres humains (2016), les lignes directrices de l'ICH sur les bonnes pratiques cliniques (ICH E6(R2), 2016) et toutes les réglementations applicables et toute mise à jour de celles-ci si elles sont publiées au cours de cette étude. Je ferai un effort raisonnable pour terminer l'étude dans les délais impartis.

Je fournirai à tout le personnel de l'étude sous ma supervision des copies du protocole et l'accès à toutes les informations fournies par le Sponsor. Je discuterai de ces documents avec eux afin de m'assurer qu'ils sont pleinement informés sur les médicaments et l'étude.

Nom de l'investigateur principal (en caractères d'imprimerie)	Signature
	Date (jj mmm aaaa)

SYNOPSIS DE L'ÉTUDE

Protocole No. :	MDGH-MOX-3001
Titre de l'étude :	Un essai randomisé, en double aveugle et à groupes parallèles en République Démocratique du Congo (RDC) comparant la sécurité et l'efficacité de doses annuelles ou semestrielles de moxidectine ou d'ivermectine pour le traitement de l'onchocercose.
Produits en expérimentation :	moxidectine, ivermectine, placebo
Indication :	Onchocercose.
Phase de développement :	3b
Groupes de traitement :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Traitement annuel à la moxidectine avec 8 milligrammes (mg) par voie orale au Jour 0, Mois 12 et 24. 2. Traitement annuel à l'ivermectine avec environ 150 microgrammes/kilogramme ($\mu\text{g}/\text{kg}$) par voie orale au Jour 0, aux Mois 12 et 24. 3. Traitement semestriel à la moxidectine avec 8 mg par voie orale au Jour 0, aux Mois 6, 12, 18 et 24. 4. Traitement semestriel à l'ivermectine avec environ 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par voie orale au Jour 0, aux Mois 6, 12, 18 et 24. <p>Pour maintenir l'étude en aveugle, les participants randomisés pour recevoir des doses annuelles de moxidectine ou d'ivermectine recevront un placebo aux Mois 6 et 18.</p> <p>L'algorithme de randomisation donnera les rapports suivants de répartition entre les 4 groupes de traitement : rapport de répartition 1:1 pour les groupes de traitement semestriel à la moxidectine par rapport à la moxidectine annuelle, rapport de répartition 1:1 pour les groupes de traitement semestriel à l'ivermectine par rapport à l'ivermectine annuelle, rapport de répartition 3:1 pour la moxidectine par rapport à l'ivermectine pour les groupes de traitement semestriel et annuel.</p>
Objectifs principaux :	<p>Pour évaluer et comparer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité de la dose de 8 mg de moxidectine au Mois 12 après l'administration d'une dose (au Jour 0) et après l'administration de deux doses (au Jour 0 et au Mois 6) chez les personnes atteintes d'une infection à <i>O. volvulus</i> • La sécurité de l'administration répétée de moxidectine à la dose de 8 mg et d'ivermectine à la dose (environ) de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrés annuellement pour trois doses ou semestriellement pour cinq doses, jusqu'à 12 mois après la dernière dose (Mois 36).
Objectifs secondaires :	Évaluer et comparer l'efficacité de la dose de 8 mg de moxidectine et de (environ) 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'ivermectine administrées annuellement ou semestriellement à des personnes atteintes d'une infection à <i>O. volvulus</i> , en termes de densité de microfilaries dans la peau et la chambre antérieure des yeux jusqu'au Mois 36.
Objectifs exploratoires :	<p>Évaluer l'impact des quatre régimes de traitement sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les signes et symptômes cliniques de l'onchocercose ; et • Les macrofilaires d'<i>O. volvulus</i>

CONFIDENTIEL

Critères principaux :	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de participants de la population d'analyse totale (Full Analysis Set - FAS) dans les groupes de traitement annuel et semestriel à la moxidectine avec zéro microfilaire cutanée d'<i>O. volvulus</i> aux Mois 6 et 12 (réponse durable des microfilaires, Sustained Microfilariae Response, SMR12) ; La microfilaridermie est déterminée par la densité des microfilaires dans quatre biopsies cutanées exsangues pour chaque participant à chaque évaluation; • La sécurité pour tous les groupes de doses sera évaluée par l'incidence et la sévérité des événements indésirables (EIs) et la mesure des signes vitaux jusqu'au Mois 36 inclus et les tests de la fonction hépatique jusqu'au Mois 12 inclus.
Critères secondaires:	<p>Les éléments suivants seront déterminés pour les quatre groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMR défini comme étant zéro microfilaire cutanée d'<i>O. volvulus</i> persistant à toutes les évaluations suivant celle du bilan initial jusqu'aux Mois 12, 18, 24, 30 et 36 y compris, respectivement ; • Réponse durable des microfilaires oculaires, définie comme zéro microfilaire vivante d'<i>O. volvulus</i> dans les chambres antérieures des yeux lors de toutes les évaluations, suivant celle du bilan initial jusqu'aux Mois 12, 18, 24, 30 et 36 y compris, respectivement, chez les personnes ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux avant le premier traitement ; • Pourcentage moyen et médian de réduction (par rapport au bilan initial) de la densité des microfilaires de la peau (microfilaires par milligramme, mf/mg) et des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux aux Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36 ; • La proportion de participants dans chaque groupes de traitement ayant zéro microfilaire cutanée et zéro microfilaire vivante dans les chambres antérieures des yeux à chaque évaluation post-pré-sélection ; • Densité moyenne de microfilaires cutanées à chaque évaluation post-pré-sélection et la moyenne et le changement moyen par rapport au bilan initial, et les mêmes critères pour le nombre de microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux à chaque évaluation post-pré-sélection chez les personnes ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux avant le premier traitement.
Critères exploratoires :	<p>Les éléments suivants seront déterminés pour tous les groupes de dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La proportion de participants présentant des signes et symptômes d'onchocercose aux Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36, ainsi que la nature et la sévérité de ces signes et symptômes, chez les personnes présentant des signes et symptômes d'onchocercose au moment de la pré-sélection ; et • La viabilité et la fertilité des macrofilaires mâles et femelles, telles que déterminées par l'histopathologie après une nodulectomie 12 mois après le dernier traitement. Les nodulectomies seront réalisées uniquement si le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements.

CONFIDENTIEL

Conception de l'étude :	Il s'agit d'un essai clinique parallèle, randomisé, en double aveugle, à contrôle actif, à centre unique.
Nombre de participants :	Au moins 320.
Durée de l'étude/participant :	Environ 3 ans.
Nombre de centres :	Un centre de coordination.
Critères d'inclusion :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obtention d'un consentement éclairé écrit, ou d'un assentiment avec le consentement écrit des parents ou du tuteur. 2. Densité moyenne d'<i>O. volvulus</i> ≥ 10 mf/mg de peau, déterminée par quatre biopsies cutanées exsangues. 3. Résidant dans un village sélectionné pour l'étude. 4. Âge ≥ 12 ans. 5. Toutes les participantes en capacité de procréer doivent s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration du produit de recherche.
Critères d'exclusion :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grossesse ou allaitement. 2. Toute affection concomitante qui, de l'avis de l'investigateur, empêcherait l'évaluation de la réponse au traitement ou présenterait un risque excessif pour la santé du participant. 3. Prise d'ivermectine, de diéthylcarbamazine (DEC) ou de doxycycline par voie orale (pendant > 2 semaines) dans les 6 mois précédant le bilan initial. 4. Prise d'un traitement avec un agent expérimental au cours des 30 derniers jours (ou 5 demi-vies, selon la plus longue des deux périodes) avant le bilan initial. 5. Allergie connue ou suspectée à l'ivermectine ou à la moxidectine ou à leurs excipients. 6. Activités planifiées ou en cours, déclarées par le participant pendant la période d'étude qui rendraient improbable qu'il soit disponible pour tous les cycles de traitement et les examens de suivi prévus. 7. Poids > 88 kilogrammes. 8. Infection à <i>Loa loa</i>.
Durée du traitement par participant :	24 mois.

Procédures de l'étude :	<p>Les personnes qui donnent volontairement leur consentement éclairé par écrit (ou, pour les mineurs, leur assentiment avec le consentement de leurs parents ou de leur tuteur) seront examinées pour déterminer leur éligibilité. Les personnes qui répondent à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères d'exclusion pourront participer.</p> <p>Les participants seront répartis aléatoirement dans l'un des quatre groupes de traitement et le traitement sera directement observé.</p> <p>Les participants seront évalués pour les EIs (type, incidence, sévérité, association temporelle et relation avec le traitement), les signes vitaux, la fonction hépatique (jusqu'à 5 jours après l'administration du médicament de l'étude au Mois 12), la densité des microfilaires de la peau et, s'ils sont présents à la pré-sélection, certains signes et symptômes d'onchocercose et des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux. Des nodulectomies pour l'évaluation de l'effet potentiel du produit de recherche sur les macrofilaires seront effectuées 12 mois après le dernier traitement chez les personnes ayant donné un consentement écrit séparé.</p> <p>Consultez le calendrier des évaluations (Tableau 1).</p>
Paramètres de sécurité :	Voir les paramètres détaillés dans le Tableau 1 .
Analyses spécialisées :	<p>L'évaluation des densités de microfilaires cutanées sera basée sur quatre biopsies cutanées exsangues pour chaque participant (une à chaque crête iliaque et une à chaque mollet) à chaque évaluation (c'est-à-dire à la pré-sélection et chaque 6 mois pendant toute la durée de l'étude). Les échantillons seront pesés, immergés dans une solution saline physiologique pendant au moins 8 heures et les microfilaires émergentes seront comptées par un personnel de laboratoire formé à l'utilisation d'un microscope inversé.</p> <p>Les microfilaires vivantes dans la chambre antérieure de l'œil seront identifiées à l'aide d'une lampe à fente portatif.</p> <p>La viabilité et la fertilité des macrofilaires dans les nodules excisés seront déterminées par histopathologie, à condition que les nodulectomies soient réalisées sur le principe que le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements.</p>
Taille de l'échantillon :	<p>La taille totale de l'échantillon de 320 participants et le rapport de randomisation fourniront des données de sécurité pour un total de 960 expositions à la moxidectine et 320 expositions à l'ivermectine, ce qui donne une probabilité d'environ 0,99 et 0,80 de détecter au moins un ou plusieurs EIs avec un taux naturel réel de 0,005, respectivement, en supposant que les expositions soient indépendantes. On considère que cela fournit des données suffisantes pour une évaluation de la sécurité..</p> <p>La taille d'échantillon de 120 participants par groupe de traitement avec la moxidectine offre une puissance statistique à peu près de 90 % à un niveau alpha bilatéral de 0,05 pour la comparaison du résultat principal, la SMR au Mois 12 (SMR12) dans les groupes de traitement semestriel et annuel à la moxidectine.</p>

Analyses statistiques :	L'hypothèse d'efficacité primaire est un test de l'effet moyen du traitement en ce qui concerne l'obtention d'une réponse durable des microfilaires au Mois 12 (SMR12) en comparant la population d'analyse totale FAS dans les groupes de traitement semestriel et annuel à la moxidectine. L'effet moyen du traitement sera estimé par la différence de risque (Risk Difference, RD) standardisée en utilisant la méthodologie décrite par Steingrimsson et ses collègues (Steingrimsson et al. 2017).
Analyses complémentaires :	Les données de cette étude seront combinées aux données d'autres études pour modéliser le délai d'élimination d' <i>O. volvulus</i> avec l'administration annuelle ou semestrielle de masse de la moxidectine ou de l'ivermectine et le rapport coût-efficacité de chaque stratégie.
Examen du Comité de surveillance et de suivi des données :	Un Comité de Surveillance et de Suivi des Données (Data Safety Monitoring Board, DSMB) entreprendra un examen des événements indésirables graves (EIGs) signalés au cours du premier mois suivant chaque cycle de traitement afin de conseiller le Sponsor sur la continuation de l'étude.

Tableau 1: Calendrier des évaluations

	Pré-sélection	Bilan initial		Période de suivi										Retrait prématuré ⁱ	
	J30- à -1	J-1 à J0	J0	J1 à 5	M6 (+/-1M)	M6 +J1 à 5	M12 (+/-1M)	M12 +J1 à 5	M18 (+/-1M)	M18 +J1 à 5	M24 (+/-1M)	M24 +J1 à 5	M30 (+/-1M)		M36 (+/-2M)
Consentement/Assentiment écrit ^a	X	X													X
Démographie	X														
Antécédents médicaux et affections concomitantes	X														
Médicaments antérieurs et concomitants	X	X ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Signes vitaux ^b	X	X ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen physique complet	X														
Nombre de nodules	X													X	
Signes et symptômes de l'onchocercose	X				X		X		X		X		X	X	X
Taille	X														
Poids	X				X		X		X		X				
Test urinaire de grossesse ^c	X	X ^f			X		X		X		X		X		
Comptage des microfilaires oculaires ^d	X				X		X		X		X		X	X	
Examen oculaire ^d	X						X				X			X	
Évaluation de la Loase ^e	X														
Biopsies cutanées exsangues	X				X		X		X		X		X	X	X
Détermination de l'éligibilité	X	X													
Examen physique ciblé		X ^f		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Évaluation des événements indésirables	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tests de la fonction hépatique ^g		X		X	X	X	X	X							X ^h
Randomisation	X														
Administration du produit de recherche			X		X		X		X		X				
Tension artérielle et pouls				X		X		X		X		X			
Nodulesctomie ^j														X	

Abréviations : J : jour ; M : mois.

^a Le consentement éclairé écrit (ou l'assentiment avec le consentement écrit des parents ou tuteur) sera obtenu séparément pour la pré-sélection (Screening), la participation à l'étude et la nodulesctomie.

^b Température corporelle, fréquence respiratoire, pouls et tension artérielle évalués en semi-assise à la pré-sélection et avant chaque traitement ; pouls et tension artérielle du Jour 1 au Jour 5 après chaque administration du produit de recherche.

^c Pour les femmes et filles en capacité de procréer qui en bénéficieront aussi de conseils sur la contraception.

^d Examens de suivi pour les participants, comme indiqué par les résultats de la pré-sélection.

^e Si le participant a vécu ou travaillé ou travail encore de temps en temps dans une zone où la loase est endémique ou s'il signale des symptômes compatibles avec la *loase*, comme des antécédents de ver de l'œil.

^f Examen physique ciblé, médication concomitante et signes vitaux si > 3 jours, et test de grossesse

1 seulement si > 1 jour s'est écoulé depuis la pré-sélection.

^g Avant le traitement et au Jour 5 après l'administration (J0, Mois 6 et 12 seulement).

^h Si le retrait prématuré est avant le Jour 5 après le traitement au Jour 0, Mois 6 ou Mois 12

ⁱ Non requis en cas de retrait au moment de la visite du Mois 30 ou après.

^j Si le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements, ou si demandée par les participants;

1 TABLE DES MATIÈRES

1	TABLE DES MATIÈRES.....	10
2	INTRODUCTION.....	19
2.1	L'ONCHOCERCOSE.....	19
2.2	TRAITEMENT ACTUEL ET BESOINS NON SATISFAITS.....	19
2.3	LA MOXIDECTINE.....	20
2.3.1	Données non-cliniques.....	21
2.3.1.1	Pharmacologie.....	21
2.3.1.2	Sécurité non clinique.....	22
2.3.1.2.1	Pharmacologie de sécurité.....	22
2.3.1.2.2	Toxicologie.....	22
2.3.1.3	Absorption, distribution, métabolisme et excrétion.....	23
2.3.2	Données cliniques.....	23
2.3.2.1	Pharmacologie clinique.....	24
2.3.2.2	Sécurité clinique.....	25
2.3.2.2.1	Aperçu de la sécurité chez les volontaires sains.....	25
2.3.2.2.2	Aperçu de la sécurité chez les personnes atteintes d'onchocercose.....	25
2.3.2.3	Efficacité clinique.....	26
2.4	APERÇU DE L'ÉTUDE.....	27
2.4.1	Justification de la conception.....	28
2.4.2	Population d'étude et localisation.....	28
2.4.3	Justification des évaluations de l'efficacité.....	32
3	LES OBJECTIFS ET CRITERES D'ÉVALUATION.....	33
3.1	OBJECTIFS.....	33
3.1.1	Objectifs principaux.....	33
3.1.2	Objectif secondaire.....	33
3.1.3	Objectifs exploratoires.....	33
3.2	CRITÈRES D'ÉVALUATION.....	33
3.2.1	Critères principaux d'évaluation.....	33
3.2.2	Critères Secondaires d'évaluation.....	33
3.2.3	Critères exploratoires d'évaluation.....	34
4	CONCEPTION DE L'ÉTUDE.....	35
4.1	CONCEPTION DE L'ÉTUDE.....	35
4.2	RÉGIMES DE TRAITEMENT.....	35
4.3	NOMBRE DE PARTICIPANTS ET RANDOMISATION.....	35
4.4	SITE DE L'ÉTUDE.....	35
4.5	DURÉE DE L'ÉTUDE POUR CHAQUE PARTICIPANT.....	35
4.6	DURÉE ESTIMÉE DE L'ÉTUDE.....	35
4.7	ÉTUDE CONCOMITANTE DE LA SÉCURITÉ.....	35
5	ENGAGEMENT AVANT L'ÉTUDE.....	37
5.1	MOBILISATION DE LA COMMUNAUTÉ.....	37
5.2	COORDINATION ET COLLABORATION AVEC LE SYSTÈME DE SANTÉ LOCAL.....	37
5.2.1	Programme national de lutte contre les maladies tropicales négligées par la chimiothérapie préventive.....	37
5.2.2	Programme national de la santé de reproduction.....	37
5.2.3	Établissements de soins de santé locaux.....	38
5.2.4	Relais Communautaires.....	38
5.3	INFORMATIONS AUX MÉDIAS LOCAUX.....	39
5.4	CONSULTATIONS AVEC LES CHEFS RELIGIEUX, LES CHEFS DE VILLAGE ET DE COMMUNAUTÉ, ET LES LEADERS.....	39
5.5	CONSULTATION DES MEMBRES DES COMMUNAUTÉS.....	39
5.5.1	Caractéristiques culturelles et socio-économiques de la population dans laquelle les participants seront recrutés.....	39
5.5.1.1	Zone principale de recrutement.....	39

CONFIDENTIEL

5.5.1.2	Zone de réserve pour le recrutement	40
5.5.2	Réunions communautaires	40
6	POPULATION DES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE	42
6.1	RECRUTEMENT ET RÉTENTION DES PARTICIPANTS.....	42
6.2	CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET ASSENTIMENT ÉCLAIRÉ AVEC LE CONSENTEMENT DES PARENTS OU TUTEUR.....	43
6.2.1	Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement des parents ou du tuteur pour la pré-sélection.....	43
6.2.2	Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement des parents ou tuteur pour la participation à l'étude.....	44
6.2.3	Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement éclairé des parents ou tuteur aux nodulectomies	44
6.3	CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ	45
6.3.1	Critères d'inclusion	45
6.3.2	Critères d'exclusion	45
6.4	AUTRES CONSIDÉRATIONS POUR L'ÉLIGIBILITÉ	45
6.4.1	Femmes enceintes et allaitantes.....	46
6.4.2	Infection à <i>Loa loa</i>	47
6.5	ORIENTATION DES PERSONNES NON ÉLIGIBLES POUR LA PARTICIPATION AUX ÉTUDES	47
6.6	NOUVELLE PRÉ-SÉLECTION.....	47
7	CALENDRIER DES ÉVALUATIONS ET DES PROCÉDURES.....	48
7.1	CALENDRIER DES ÉVALUATIONS DE L'ÉTUDE	48
7.2	FENÊTRES DE VISITE.....	48
7.3	PROCÉDURES DE L'ÉTUDE	48
7.3.1	Pré-sélection (du Jour -30 au Jour -1)	48
7.3.2	Randomisation et préparation des produits de recherche	49
7.3.3	Évaluation de base et confirmation de l'éligibilité (Jour - 1 à 0).....	49
7.3.4	Administration des produits de recherche (Jour 0).....	49
7.3.5	Évaluations quotidiennes au cours des cinq premiers jours suivant l'administration de chaque produit de recherche	49
7.3.6	Évaluation le cinquième jour après l'administration du produit de recherche au Jour 0, au Mois 6 et au Mois 12	50
7.3.7	Visites de traitement (Mois 6, 12, 18 et 24).....	50
7.3.8	Visite post-traitement (Mois 30)	51
7.3.9	Visite fin d'étude (Mois 36).....	51
7.3.10	Examen de retrait d'étude en cas de retrait prématuré ou de fin d'étude prématurée.....	52
7.4	DÉTAILS DES ÉVALUATIONS PRÉVUES.....	53
7.4.1	Démographie	53
7.4.2	Antécédents médicaux, affections concomitantes et traitements antérieurs et concomitants.....	53
7.4.3	Examen physique	53
7.4.4	Signes et symptômes de l'onchocercose	53
7.4.5	Signes vitaux	54
7.4.6	Poids et taille	54
7.4.7	Test de grossesse	54
7.4.8	Quantification de la densité des microfilaries cutanées	55
7.4.9	Évaluations ophtalmologiques	55
7.4.10	Tests des fonctions hépatiques	55
7.4.11	Diagnostic de l'infection à <i>Loa loa</i>	56
7.4.12	Évaluation de l'effet sur les macrofilaires	56
7.4.12.1	Nodulectomie.....	56
7.4.12.2	Examen histopathologique des nodules excisés	57
7.4.13	Collecte et traitement des échantillons biologiques.....	57
8	PRODUIT DE RECHERCHE.....	58

CONFIDENTIEL

8.1	RANDOMISATION ET ALLOCATION DES TRAITEMENTS	58
8.2	L'AVEUGLE	58
8.3	LEVÉE DE L'AVEUGLE	58
8.4	FORMULATION	59
8.5	FOURNITURE, EMBALLAGE ET ÉTIQUETAGE, STOCKAGE ET MANIPULATION.....	59
8.6	DOSAGE ET ADMINISTRATION	60
	8.6.1 Moxidectine	60
	8.6.2 Ivermectine	60
8.7	PRÉPARATION ET COMPTABILITÉ	61
8.8	EXPÉDITION DU PRODUIT DE RECHERCHE	62
9	LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS	63
9.1	EXIGENCES ALIMENTAIRES PARTICULIÈRES.....	63
9.2	TRAITEMENTS CONCOMITANTS INTERDITS.....	63
9.3	PRODUITS DE RECHERCHE AUTORISÉS	63
10	ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET LEUR GESTION	65
10.1	ÉVALUATIONS DE LA SÉCURITÉ.....	65
10.2	ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES.....	65
	10.2.1 Définition d'un événement indésirable	65
	10.2.2 Évaluation de la sévérité des événements indésirables et de la relation avec le produit de recherche	66
	10.2.3 Notification des événements indésirables	66
10.3	ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES.....	67
	10.3.1 Définition	67
	10.3.2 Clarification de la définition et de la terminologie des événements indésirables graves.....	67
	10.3.3 Exigences en matière de notification des événements indésirables graves	68
	10.3.3.1 Notification des EIGs au Sponsor	68
	10.3.3.2 Notification des EIGs à l'Autorité réglementaire et au Comité d'éthique	69
10.4	SUIVI DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES ET NON GRAVES	69
10.5	PRÉCAUTIONS À PRENDRE POUR LE TRAITEMENT À LA MOXIDECTINE OU À L'IVERMECTINE.....	70
	10.5.1 Effets indésirables associés à la moxidectine ou à l'ivermectine	70
	10.5.1.1 Effets indésirables cliniques, ophtalmologiques et/ou systémiques.....	70
	10.5.1.2 Œdème et aggravation de l'onchodermite chez les personnes atteintes d'onchodermite hyperréactive (Sowda).....	71
	10.5.1.3 Encéphalopathie chez les personnes co-infectées par le <i>Loa</i> <i>loa</i>	71
	10.5.1.4 Données comparatives sur les événements indésirables après un traitement à la moxidectine et à l'ivermectine	72
	10.5.2 Risques pendant la grossesse	72
10.6	DÉCLARATION DES GROSSESSES ET SUIVI DES GROSSESSES	72
10.7	RISQUES LIÉS AUX PROCÉDURES D'ÉTUDE NON UTILISÉES DE FAÇON ROUTINIÈRE DANS LE DOMAINE DES SOINS DE SANTÉ	73
	10.7.1 Les biopsies cutanées exsangues	73
	10.7.2 Nodulesctomies	73
11	LES AVANTAGES POTENTIELS POUR LES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE	74
12	EXAMEN DU COMITE DE SUIVI ET DE SURVEILLANCE DES DONNÉES	75
13	L'ACHÈVEMENT DE L'ÉTUDE POUR UN PARTICIPANT OU SON RETRAIT ET LE SUIVI	76
13.1	ACHÈVEMENT DE L'ÉTUDE POUR LE PARTICIPANT	76
13.2	RETRAIT PRÉMATURÉ DU TRAITEMENT OU DE L'ÉTUDE	76
	13.2.1 Critères de retrait prématuré du traitement ou de l'étude	76

13.2.2	Suivi des participants qui se retirent ou ont été retirés du traitement ultérieur	76
13.2.3	Suivi des participants qui se retirent ou ayant été retirés de l'étude	77
13.3	REPLACEMENT DES PARTICIPANTS RETIRÉS	77
13.4	SUSPENSION TEMPORAIRE DE LA CONDUITE DE L'ÉTUDE.....	77
13.5	FIN PRÉMATURÉE DE L'ÉTUDE	78
14	ANALYSE STATISTIQUE.....	79
14.1	CRITÈRE PRINCIPAL D'EFFICACITÉ	79
14.2	CRITÈRES SECONDAIRES D'EFFICACITÉ	79
14.2.1	Réponse microfiliaire durable (SMR) de la peau.....	79
14.2.2	Densité moyenne des microfilières de la peau.....	80
14.2.3	Pourcentage moyen et médian de changement (réduction) par rapport à la pré-sélection (bilan initial) de la densité des microfilières de la peau.....	80
14.2.4	Proportion de participants ayant zéro microfiliaire cutanée à chaque évaluation semestrielle	80
14.2.5	Critères d'évaluation des microfilières vivantes dans les chambres antérieures	80
14.3	CRITÈRES EXPLORATOIRES	81
14.3.1	Signes et symptômes de l'onchocercose	81
14.3.2	Viabilité et fertilité des macrofilières mâles et femelles	81
14.4	CRITÈRES DE SÉCURITÉ	82
14.5	HYPOTHÈSE PRINCIPALE D'EFFICACITÉ	82
14.6	TAILLE DE L'ÉCHANTILLON.....	82
14.7	RANDOMISATION ET RAPPORT DE RANDOMISATION.....	83
14.8	POPULATIONS D'ANALYSE.....	84
14.8.1	Population d'analyse totale	84
14.8.2	Population d'analyse de sécurité	84
14.8.3	Population d'analyse conforme au protocole.....	84
14.9	COMPARABILITÉ DES GROUPES.....	84
14.10	MÉTHODES D'ANALYSE DES DONNÉES	84
14.11	PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE	84
14.11.1	Analyse statistique de l'hypothèse principale d'efficacité	84
14.11.2	Analyse statistique des paramètres d'efficacité secondaires et exploratoires.....	85
14.11.2.1	Comparaisons appariées supplémentaires de la SMR12.....	85
14.11.2.2	SMR18, SMR24, SMR30 et SMR36	86
14.11.2.3	Densité moyenne des microfilières de la peau	86
14.11.2.4	Variation moyenne et médiane en pourcentage (réduction) de la densité des microfilières cutanées par rapport au bilan initial	86
14.11.2.5	Proportion de participants au FAS ayant 0 microfiliaire cutanée à chaque évaluation semestrielle	86
14.11.2.6	Microfilières vivantes dans les chambres antérieures de l'œil	87
14.11.2.7	Signes et symptômes de l'onchocercose	87
14.11.2.8	Viabilité et fertilité des macrofilières mâles et femelles déterminées par l'histopathologie des nodules excisés au Mois 36	87
14.11.3	Description des sous-groupes à analyser	87
14.11.4	Analyse de la répartition des participants, des données démographiques et des caractéristiques de base	87
14.11.5	Analyse de la sécurité.....	88
14.11.5.1	Événements indésirables.....	88
14.11.5.2	Signes vitaux	88
14.11.5.3	Tests de fonctions hépatiques	88
14.11.5.4	Traitements concomitants.....	89
14.11.5.5	Issues de la grossesse	89

14.11.6	Traitement des données manquantes.....	89
14.11.7	Analyse intermédiaire	89
14.11.8	Analyses complémentaires pour informer les directives et les politiques d'intervention	90
14.11.9	Mise à jour du plan d'analyse statistique en vue de l'impact potentiel de la pandémie de COVID-19 sur la conduite et les données de l'étude	90
15	LES ASPECTS ÉTHIQUES	91
15.1	DÉCLARATION D'HELSINKI ET RÈGLEMENTS APPLICABLES	91
15.2	APPROBATION DE LA CONDUITE DES ÉTUDES PAR L'AUTORITÉ DE RÉGULATION	91
15.3	APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE	91
15.4	RAPPORTS À L'AR ET AUX CE.....	91
15.5	MODIFICATIONS DU PROTOCOLE	91
15.6	CAPACITÉ DU SITE D'ÉTUDE	92
15.7	ÉQUIPE DE L'ÉTUDE.....	92
15.8	LANCEMENT DE L'ÉTUDE	93
15.9	CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ET ASSENTIMENT AVEC LE CONSENTEMENT DES PARENTS OU TUTEUR	93
15.9.1	Considérations lors de l'élaboration des documents d'information des participants	94
15.9.2	Dispositions relatives au consentement éclairé et à l'assentiment avec le consentement des parents ou tuteur par des personnes analphabètes.....	94
15.9.3	Dispositions relatives à l'assentiment éclairé des mineurs avec le consentement éclairé des parents ou tuteur	95
15.10	INFORMATIONS DESTINÉES AUX PARTICIPANTS À L'ÉTUDE EN CAS D'APPARITION DE NOUVELLES DONNÉES AU COURS DE LEUR PARTICIPATION À L'ÉTUDE.....	95
15.11	INFORMATIONS DESTINÉES AUX PARTICIPANTS À L'ÉTUDE SUR LES "DÉCOUVERTES FORTUITES" (INCIDENTAL FINDINGS)	95
15.12	RISQUES LIÉS AUX PROCÉDURES D'ÉTUDE	96
15.13	RISQUES LIÉS AUX PRODUITS DE RECHERCHE	96
15.14	COMPENSATION AUX PARTICIPANTS POUR LE TEMPS CONSACRÉ À L'ÉTUDE ET LES COÛTS ENCOURUS POUR LE TRAITEMENT D'UN EI DANS UN ÉTABLISSEMENT LOCAL DE SANTÉ	96
15.15	SÉCURITÉ DES PARTICIPANTS QUI SE RETIRENT PRÉMATURÉMENT DE LA POURSUITE DU TRAITEMENT OU DE L'ÉTUDE	97
15.16	VOLUME DE SANG PRÉLEVÉ	97
15.17	CONFIDENTIALITÉ DES DOCUMENTS DE L'ÉTUDE ET DES DOSSIERS DES PARTICIPANTS.....	97
15.18	ASSURANCE POUR L'ESSAI CLINIQUE	98
15.19	PROPRIÉTÉ ET UTILISATION FUTURE DES SPÉCIMENS BIOLOGIQUES RESTANT APRÈS LA RÉALISATION DES EXAMENS REQUIS PAR LE PROTOCOLE	98
15.20	MAXIMISER LES PRODUITS DE L'ÉTUDE POUR AMÉLIORER LES OUTILS ET LES STRATÉGIES DE CONTRÔLE ET D'ÉLIMINATION DE L'ONCHOCERCOSE ET D'AUTRES MALADIES TROPICALES NÉGLIGÉES.....	98
15.20.1	Modélisation du délai d'élimination de l'onchocercose et du rapport coût-efficacité des politiques d'élimination avec l'ivermectine par rapport à celles basées sur la moxidectine	99
15.20.2	Utilisation des microfilaires cutanées et macrofilaires	99
15.20.3	Utilisation des restes de sérum et urines	100
15.21	DISPOSITION POUR LES PLAINTES.....	101
15.22	PROPRIÉTÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE	101
15.23	ACTIVITÉS D'APRÈS ÉTUDE	101
15.23.1	Rapports d'après étude à l'AR et aux CE.....	101
15.23.2	Informations d'après étude à propos de l'étude aux participants.....	101
15.23.3	Rapports d'après étude aux autres parties prenantes.....	101

CONFIDENTIEL

15.24	ACCÈS À LA MOXIDECTINE APRÈS L'ÉTUDE.....	102
15.25	DISPOSITIONS POUR LA CONDUITE DE L'ÉTUDE PENDANT LA PANDÉMIE DE LA COVID-19	102
16	DOCUMENTATION DE L'ÉTUDE, ECRFS ET TENUE DES REGISTRES.....	104
16.1	DOSSIERS SOURCES	104
16.2	FORMULAIRES ÉLECTRONIQUES DE RAPPORT DE CAS ET GESTION DES DONNÉES.....	104
16.3	DOSSIERS DE L'INVESTIGATEUR ET CONSERVATION DES DOCUMENTS.....	105
17	LE SUIVI, L'AUDIT ET L'INSPECTION DE L'ÉTUDE.....	106
17.1	ACCÈS AUX DOSSIERS SOURCES.....	106
17.2	SUIVI DE L'ÉTUDE (MONITORING)	106
17.3	AUDITS ET INSPECTIONS.....	106
18	CONDUITE DE L'ÉTUDE DANS LE CADRE DE LA DEMANDE D'INVESTIGATION D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT AUPRES DE LA FDA DES ÉTATS-UNIS.....	108
18.1	RAPPORT À LA FDA DES ÉTATS UNIS PENDANT L'ÉTUDE.....	109
18.2	RAPPORT À LA FDA DES ÉTATS UNIS APRÈS L'ÉTUDE.....	109
19	PUBLICATIONS	110
20	RÉFÉRENCES.....	111
21	ANNEXES.....	116
21.1	ANNEXE 1: ÉCHELLE DE CLASSIFICATION DE LA TOXICITÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES.....	116
21.2	ANNEXE 2 : APERÇU DES MESURES VISANT À MINIMISER LE RISQUE DE TRANSMISSION DU VIRUS DU SARS-COV-2 PENDANT LA CONDUITE DE L'ÉTUDE BASÉ SUR LES DIRECTIVES NATIONALES / LOCALES AU 30 JUIN 2020	135
21.3	ANNEXE 3 : RÉSUMÉ DES AMENDEMENTS AU PROTOCOLE.....	140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:	Calendrier des évaluations.....	9
Tableau 2 :	Abréviations et acronymes	17
Tableau 3:	Événements indésirables survenant après le traitement chez > 10 % des patients atteints d'onchocercose traités à la moxidectine dans l'étude ONCBL60801 (phase III).....	26
Tableau 4:	Composants des comprimés de moxidectine	59
Tableau 5:	Composants des comprimés d'ivermectine	59
Tableau 6:	Programme de traitement à l'ivermectine en fonction du poids.....	61
Tableau 7:	Évaluation de la sévérité des événements indésirables pour les événements non inclus dans le Tableau DAIDS.....	66
Tableau 8:	Évaluation de l'imputabilité aux produits de recherche	66
Tableau 9:	Taille de l'échantillon par groupe de traitement randomisé	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1:	Densités de microfilaries cutanées 1, 6, 12 et 18 mois après une dose unique d'ivermectine (A-D) et après une dose unique de moxidectine (E-H) dans l'étude de phase III par zone d'étude et densité de microfilaries cutanées avant traitement.....	27
Figure 2:	Carte de la République démocratique du Congo avec ses 26 provinces	29
Figure 3:	Carte de la Zone de Santé Rurale (ZSR) de Logo avec la ZSR adjacente de Nyarambe dans la province de l'Ituri (zone principale de recrutement).....	30
Figure 4:	Carte de la Zone de Santé Rurale (ZSR) d'Aru dans la province de l'Ituri (zone de réserve pour le recrutement)	30
Figure 5:	Résultats de la cartographie épidémiologique rapide (REMO) de l'onchocercose réalisée par le programme national de lutte contre l'onchocercose en Ituri Nord en 2002 avec les zones principale et de réserve de recrutement encadrées en rouge	31
Figure 6:	Aperçu du recrutement y inclus le consentement et l'assentiment éclairés par étapes.....	42

CONFIDENTIEL

LISTE DES ANNEXES

21.1 Annexe 1: Échelle de classification de la toxicité des événements indésirables..... 116

21.2 Annexe 2 : Aperçu des mesures visant à minimiser le risque de transmission du virus du SARS-CoV-2 pendant la conduite de l'étude basé sur les directives nationales / locales au 30 juin 2020 135

21.3 Annexe 3 : Résumé des amendements au protocole 140

Tableau 2 : Abréviations et acronymes

Abréviation	Terme
%	Pourcentage
<	moins de
>	supérieur à
±	plus ou moins
≤	inférieur ou égal à
≥	supérieur ou égal à
°C	degrés Celsius
β-HCG	Gonadotrophine chorionique bêta humaine
µg	Microgramme
µL	Microlitre
µM	Micromolaire
µmol	Micromole
ADaM	modèle sécurisé d'analyse de données
ALAT	alanine aminotransférase
ANCOVA	Analyse de la covariance
AP	phosphatase alcaline
APOC	Programme africain de lutte contre l'onchocercose (1995-2015)
AR	Autorité réglementaire, l'unité du MdSP chargée d'autoriser et de superviser l'utilisation des produits de recherche
ASAT	aspartate aminotransférase
BPC	Bonnes pratiques cliniques
CE	Comité d'éthique
CECA/20	20 ^{ème} Communauté Évangélique au Centre de l'Afrique
CI ₅₀	Concentration d'Inhibition 50
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
cm	Centimètres
CRMT	Centre de Recherche en Maladies Tropicales
CYP	Cytochrome
DAIDS	La Division du SIDA
DEC	Diéthylcarbamazine
DPS	Division Provinciale de la Santé
DS	Déviation standard
DSMB	Data Safety Monitoring Board (Comité de Surveillance et de Suivi des Données)
ECG	Électrocardiogramme
eCRF	Electronic Case Report Form (formulaire électronique de rapport de cas)
EDCTP	European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (Partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques)
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
eSource	Source électronique, définie comme les données saisies directement dans un dossier électronique permanent
FAS	Full Analysis Set (Population d'Analyse Totale)
FDA des États Unis	Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
FRRRC, or FR3	NIH-NIAID Filariasis Research Reagent Resource Center
GABA	acide gamma aminobutyrique
GCP	Good Clinical Practice (Bonnes Pratiques Cliniques)
GGT	gamma-glutamyl transférase
Ha	hypothèse alternative
H ₀	hypothèse nulle
IC	intervalle de confiance
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international pour l'harmonisation

CONFIDENTIEL

Abréviation	Terme
	des exigences techniques applicables aux produits pharmaceutiques à usage humain)
IND	Investigational New Drug (investigation d'un nouveau médicament))
Kg	Kilogramme
LDH	lactate déshydrogénase
LD ₅₀	Dose létale de 50 %.
MDGH	Medicines Development for Global Health (Développement de médicaments pour la santé mondiale)
MdSP	Ministère de la Santé publique (Ministry of Health)
mf	Microfilaires
mg	Milligramme
mmHg	millimètre de mercure
mL	Millilitre
MTN	Maladies Tropicales Négligées (Neglected Tropical Diseases – NTD)
N	Nombre
NDA	New Drug Application (demande d'approbation de nouveau médicament)
<i>O. volvulus</i>	<i>Onchocerca volvulus</i>
OR	Odds Ratio (rapport de cotes)
PAS	plan d'analyse statistique (Statistical Analysis Plan, SAP)
PICF	participant information document and informed consent and assent forms (Document d'information du participant et formulaires de consentement et d'assentiment éclairé)
PFE	point focal de l'étude (membre(s) du village sélectionné(s) par les villageois pour servir de point focal au sein d'un village)
P-gp	P-glycoprotéine
PK	Pharmacocinétique
POS	Procédure Opératoire Standardisée
QT	de l'onde Q cardiaque à l'onde T
RD	Risk Difference (Différence de Risque)
RDC	République Démocratique du Congo
REMO	Rapid Epidemiological Mapping of Onchocerciasis (Cartographie épidémiologique rapide de l'onchocercose)
SMR	Sustained Microfilariae Response (réponse durable des microfilaires)
SMR12	zéro décompte de microfilaires cutanées d' <i>O. volvulus</i> aux Mois 6 et 12
SMR18	zéro décompte des microfilaires cutanées de <i>O. volvulus</i> à tous les Mois 6, 12 et 18
SMR24	zéro décompte des microfilaires cutanées de <i>O. volvulus</i> à tous les Mois 6, 12, 18 et 24
SMR30	zéro décompte des microfilaires cutanées de <i>O. volvulus</i> à tous les Mois 6, 12, 18, 24 et 30
SMR36	zéro décompte des microfilaires cutanées de <i>O. volvulus</i> à tous les Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36
SNC	Système Nerveux Central
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction (Effet indésirable grave et inattendu)
t _½	demi-vie d'élimination terminale
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events (événements indésirables survenant après le traitement)
t _{max}	temps médian de la concentration maximale observée
US\$	Dollars américains
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMS/TDR	UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS Programme spécial pour la recherche et la formation dans le domaine des maladies tropicales
ZSR	Zone de Santé Rurale, unité administrative de soins de santé en RDC en milieu rural. Une ZSR comprend plusieurs aires de santé.

CONFIDENTIEL

2 INTRODUCTION

2.1 L'onchocercose

L'onchocercose (cécité des rivières) est une maladie parasitaire grave, débilitante et stigmatisante causée par l'helminthe *Onchocerca volvulus* (*O. volvulus*). Elle est reconnue comme un important problème de santé publique par les autorités sanitaires du monde entier et est répertoriée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (World Health Organisation and [African Programme for Onchocerciasis Control 2015](#)) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ([United States Food and Drug Administration 2020](#)) comme l'une des Maladies Tropicales Négligées (MTN) pour lesquelles de nouveaux traitements sont recherchés.

L'onchocercose est endémique en Afrique subsaharienne. Plus de 200 millions de personnes sont actuellement considérées comme étant à risque d'infection ([World Health Organization 2018](#)). L'onchocercose est la deuxième cause de cécité infectieuse (après le trachome) et la quatrième cause de cécité évitable dans le monde. En plus d'une morbidité oculaire et cutanée importante, la surmortalité des personnes malvoyantes et non malvoyantes atteintes d'une infection onchocercienne grave représente 5 % des décès dans le cadre du programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique occidentale (collaboration internationale gérée par l'OMS entre 1974 et 2002) ([Prost and Vaugelade 1981](#), [Pion et al. 2002](#), [Little et al. 2004](#)).

Les larves d'*O. volvulus* sont transmises à l'homme par la piqûre de mouches noires (genre *Simulium*), qui se reproduisent dans les rivières et les ruisseaux au débit rapide. Les larves se transforment en vers adultes matures (macrofilaires) et s'encapsulent dans des nodules, d'où elles libèrent des millions de microfilaires qui migrent à travers la peau et dans les yeux. Les macrofilaires ont une durée de vie estimée à environ 10 à 14 ans. Les microfilaires d'*O. volvulus* sont à l'origine des manifestations cliniques de l'onchocercose qui comprennent le prurit, la dermatite, la dépigmentation et l'atrophie de la peau, la lymphadénite et la déficience visuelle conduisant à la cécité. Les microfilaires de la peau sont le réservoir de transmission du parasite par le vecteur ([Remme et al. 2017](#)).

L'étude sur le fardeau mondial des maladies 2013 a estimé que l'onchocercose est la sixième cause la plus importante d'années vécues avec handicap liées aux MTN, principalement en raison des maladies de la peau ([Herricks et al. 2017](#)). Dans l'étude sur le fardeau mondial des maladies 2017, elle a été identifiée comme la principale cause d'années vécues avec handicap pour la République démocratique du Congo (RDC) ([Vos et al. 2017](#)). La maladie réduit la capacité à générer des revenus, entraîne des dépenses de santé importantes et exerce un effet socio-économique dévastateur sur des communautés déjà en difficulté.

2.2 Traitement actuel et besoins non satisfaits

L'ivermectine est un endectocide approuvé en 1996 pour le traitement de l'onchocercose aux États-Unis et est disponible dans le cadre du programme de don du Mectizan pour tous les pays endémiques, dont 29 pays d'Afrique subsaharienne, pour le traitement de l'onchocercose. Il s'agit de la norme actuelle de soins pour l'onchocercose. Le régime recommandé pour le traitement de l'onchocercose est une dose unique orale d'ivermectine 150 µg/kg.

En Afrique subsaharienne, y compris en RDC, l'administration de masse d'ivermectine est désormais la stratégie standard des programmes de lutte contre l'onchocercose. Elle est mise en œuvre sous la forme d'un traitement à l'ivermectine sous directives communautaires, avec un dosage basé sur la taille plutôt que sur le poids, et le plus souvent avec un intervalle de retraitement de 12 mois. On estime actuellement que plus de 200 millions de personnes ont

besoin d'un traitement à base d'ivermectine sous directives communautaires. En RDC, 39,8 millions de personnes ont reçu de l'ivermectine en 2018, parmi les 50,4 millions de personnes nécessitant une administration de médicament de masse ([World Health Organization 2018](#)).

Des évaluations épidémiologiques par examen microscopique de biopsies cutanées exsangues et des études d'impact sur la santé menées par le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC, 1995-2015) en collaboration avec des programmes nationaux de lutte (y compris en RDC) ont montré qu'un traitement à long terme à l'ivermectine sous directives communautaires réduit de manière significative la prévalence et la morbidité des infections à ([Coffeng et al. 2014](#), [Tekle et al. 2016](#)).

Malgré l'impact positif du traitement à l'ivermectine, l'onchocercose est toujours une cause de morbidité importante. Une clairance incomplète des microfilaires dermiques ou oculaires et / ou une repopulation rapide ont été observées dans un important sous-groupe d'individus infectés par *O. volvulus*, précédemment exposés ou non à l'ivermectine ([World Health Organisation and African Programme for Onchocerciasis Control, Awadzi et al. 2004a](#), [Awadzi et al. 2004b](#), [Ardelli et al. 2005](#), [Osei-Atweneboana et al. 2007](#), [Basanez et al. 2008](#), [Pion et al. 2011](#), [Bakajika et al. 2013](#), [Coffeng et al. 2013](#)). Cela s'est également produit chez les participants traités à l'ivermectine de l'étude de phase III sur la moxidectine, qui comprenait 472 participants de l'Ituri et 487 du Nord-Kivu de la RDC ([Opoku et al. 2018](#), [Bakajika et al. 2022](#)). En utilisant une définition des sujets répondants comme ceux ayant < 20% de la densité des microfilaires cutanées avant traitement au Mois 6 et ≤ 40% de la densité des microfilaires cutanées avant traitement au Mois 12 mois, il n'y a pas eu de participants dont la réponse au traitement était sous-optimal au Mois 6 dans le groupe moxidectine et 10/941 (1,1%) au Mois 12. En revanche, 59/492 (12,0 %) et 88/481 (18,3 %) de participants ayant reçu l'ivermectine ont eu une réponse sous-optimale au traitement aux Mois 6 et 12, respectivement.

L'objectif principal de la lutte contre l'onchocercose en Afrique est récemment passé du contrôle en tant que problème de santé publique (réduction de la morbidité et de la transmission dans les zones méso- et hyperendémiques, c'est-à-dire les zones où les villages ont une prévalence d'infection d'environ 35-60% et > 60%, respectivement ([Prost 1987](#))) à l'élimination de l'infection et de la transmission dans toutes les zones endémiques. Le temps d'élimination par la seule utilisation de l'ivermectine est prévu après 2040 dans certains territoires ([Kim et al. 2015](#)). Comme le résume l'APOC, qui a soutenu la lutte contre l'onchocercose jusqu'en 2015, la communauté sanitaire mondiale reconnaît que l'onchocercose ne sera pas éliminée sans de nouveaux outils et stratégies ([World Health Organisation and African Programme for Onchocerciasis Control 2015](#)).

Dans les études de phase II et III menées au Ghana, au Liberia et en RDC (Ituri, Nord Kivu), une dose unique de moxidectine s'est révélée supérieure à une dose unique d'ivermectine pour réduire la microfilaridémie et maintenir de faibles densités de microfilaires pendant 18 mois après l'administration ([Awadzi et al. 2014](#), [Opoku et al. 2018](#)). Par conséquent, la moxidectine peut accélérer les progrès vers l'élimination de l'onchocercose ([Turner et al. 2015](#)).

2.3 La Moxidectine

La moxidectine est une lactone macrocyclique de la classe de la milbémycine. Elle est semi-synthétiquement dérivée de l'actinomycète *Streptomyces cyanogriseus*.

L'évaluation de la moxidectine pour son utilité dans la lutte contre l'onchocercose a été initiée par l'UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS Programme spécial pour la recherche et la formation dans le domaine des maladies tropicales (OMS/TDR), exécuté par l'OMS. La

CONFIDENTIEL

société pharmaceutique avec laquelle l'OMS/TDR travaillait en vue d'un éventuel enregistrement réglementaire de la moxidectine a mis fin à cette collaboration. L'OMS a accordé une licence pour toutes les données à Medicines Development for Global Health (MDGH), le Sponsor de cette étude. MDGH a levé les fonds, a entamé des discussions en vue de l'enregistrement auprès de la FDA des États Unis, a achevé le développement et le dossier pour la demande de l'approbation d'un nouveau médicament (NDA) et soumis le dossier à la FDA des États Unis en 2017 ([Sullivan and Kuesel 2018](#)).

La moxidectine dosée à 8 mg a été approuvée en juin 2018 par la FDA des États Unis pour le traitement de l'onchocercose due à *O. volvulus* chez les patients âgés de 12 ans et plus (information disponible à www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf). Cette étude correspond à l'un des engagements pris par MDGH auprès de la FDA des États Unis. Elle est, avec une étude pédiatrique visant à déterminer la dose de moxidectine pour les enfants de 4 à 11 ans (MDGH-MOX-1006, étude 1006, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03962062>), menée dans le cadre de la demande d'investigation d'un nouveau médicament n°126876 (Investigational New Drug, IND 126876) à la FDA des États Unis. Pour plus d'informations, voir les Sections 15.24 et 18). En outre, MDGH mènera simultanément une vaste étude de sécurité d'une dose unique (numéro de protocole MDGH-MOX-3002, étude 3002) en Ituri (et éventuellement dans d'autres endroits), sur la base de discussions avec le département des maladies tropicales négligées de l'OMS.

Avant d'être soumis à l'Autorité de régulation (AR) du Ministère de la Santé publique de la République Démocratique du Congo (MdSP) et au comité d'éthique (CE) de la RDC, ce protocole a fait l'objet d'un examen scientifique et réglementaire par la FDA des États Unis et les changements demandés ont été mis en œuvre.

Cette Section présente un bref résumé des données précliniques et cliniques connues de la moxidectine qui ont servi de base à l'approbation de la FDA des États Unis en juin 2018. Une description détaillée de la chimie, de la pharmacologie, de l'efficacité et de la sécurité de la moxidectine est fournie dans la brochure actuelle de l'investigateur sur la moxidectine. Le résumé des caractéristiques du produit actuel approuvées pour les comprimés de moxidectine pour l'onchocercose sont disponibles sur le site Drugs@FDA (www.fda.gov/drugsatfda).

2.3.1 Données non-cliniques

2.3.1.1 Pharmacologie

Il est suggéré que la pharmacologie primaire de la moxidectine soit liée à la liaison aux canaux chlorure dépendants du glutamate. La moxidectine se lie également aux récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et / ou aux transporteurs de cassettes de liaison d'adénosine triphosphate. Cela entraîne une augmentation de la perméabilité, un afflux d'ions chlorure, une hyperpolarisation et une paralysie musculaire ([Arena et al. 1995](#), [Martin et al. 2002](#), [Yates et al. 2003](#)). En outre, on observe une réduction de la motilité du parasite ([Tompkins et al. 2010](#)) et une réduction de l'excrétion des protéines immunomodulatrices des vers adultes mâles et femelles ([Wolstenholme and Rogers 2005](#), [Geary and Moreno 2012](#), [Wolstenholme et al. 2016](#)). Des études suggèrent également que si la moxidectine n'est pas efficace pour tuer les vers adultes, elle réduit la fertilité des vers adultes ([Bourguinat et al. 2007](#), [Stitt et al. 2011](#)).

La moxidectine présente une activité anthelminthique sur le nématode et l'embranchement des arthropodes ([Geary and Moreno 2012](#)) et a démontré son efficacité chez un certain nombre d'espèces d'*Onchocerca*, y compris *O. ochengi* chez les bovins ([Trees et al. 2000](#)), *O. cervicalis* chez les chevaux ([Monahan et al. 1995](#), [Mancebo et al. 1997](#)), ainsi que

Dirofilaria immitis chez les chiens (Nolan and Lok 2012). La moxidectine n'était pas macrofilaricide dans le modèle *O. ochengi* chez les bovins (Trees et al. 2000).

Pour de plus amples informations, veuillez consulter la brochure de l'investigateur.

2.3.1.2 Sécurité non clinique

2.3.1.2.1 Pharmacologie de sécurité

La pharmacologie de sécurité de la moxidectine a été étudiée à l'aide d'un panel d'évaluations pulmonaires, neurofonctionnelles et cardiaques *in vitro* et *in vivo*. La moxidectine n'a pas montré d'activité de liaison significative à 64 différents récepteurs biologiques dans le test NovaScreen. La valeur de la CI_{50} pour une diminution de 50 % du courant de gène humain lié à l'Ether-a-go-go a été calculée à > 10 micromolaires (μM) (6,4 μg /millilitre (mL)) de moxidectine.

La moxidectine a provoqué de légers effets neurofonctionnels et respiratoires chez les rats ainsi qu'une légère réduction du rythme cardiaque par rapport à la mesure de base chez les chiens. L'administration orale de 1,0 mg/kg de moxidectine à des chiens beagle a entraîné une diminution statistiquement significative de la fréquence cardiaque, mais pas de changements cohérents de la pression artérielle systolique, diastolique ou moyenne. Il n'y a eu aucun effet sur l'électrocardiogramme (ECG), y compris sur l'intervalle entre l'onde Q cardiaque et l'onde T (QT).

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la brochure de l'investigateur.

2.3.1.2.2 Toxicologie

Le profil toxicologique non clinique de la moxidectine est caractérisé par une faible toxicité aiguë, consistant principalement en des signes cliniques transitoires liés au système nerveux central (SNC). La diminution du poids corporel et/ou la prise de poids corporel sont également des résultats courants, qui ont été attribués à un changement dans la consommation d'aliments. Dans des études de toxicité à dose unique et à doses répétées avec la moxidectine, des signes transitoires liés au SNC ont été signalés chez les souris, les rats et les chiens. Aucune de ces études n'a révélé de toxicité pour les organes cibles sur la base d'une évaluation clinique et anatomopathologique.

La moxidectine n'était pas génotoxique et n'a pas démontré aucun potentiel cancérogène dans les essais biologiques menés sur des souris et des rats sur toute leur durée de vie. La moxidectine a entraîné une augmentation de l'incidence des malformations chez les rats à des doses toxiques pour la mère, mais pas chez les lapins, et une diminution de la survie des petits pendant la période de lactation dans des études pré et post-natales sur une et trois générations de rats.

Les lactones macrocycliques sont connues pour interagir avec les récepteurs GABA-A, exprimés dans les nématodes et dans le SNC des mammifères. Aucune neurotoxicité directe de la moxidectine n'a été mise en évidence lors des examens histologiques réalisés lors des études non-cliniques, mais des effets neurocomportementaux transitoires ont été notés. L'entrée dans le cerveau est limitée par le transporteur d'efflux de la P-glycoprotéine (P-gp), tandis que la toxicité est médiée par les récepteurs GABA-A du cerveau. Chez les souris déficientes en P-gp, la moxidectine était moins toxique que l'ivermectine (la dose létale à 50% (DL_{50}) était de 0,46 et 2,3 micromole (mol)/kg pour l'ivermectine et la moxidectine, respectivement), avait un rapport de concentration cerveau/plasma plus faible et entrainait dans le cerveau plus lentement que l'ivermectine (Menez et al. 2012). Des concentrations plus élevées dans le cerveau sont nécessaires pour la toxicité de la moxidectine que pour l'ivermectine, ce qui entraîne une plus grande potentialisation de l'action du GABA. Les différences dans l'accumulation d'ivermectine et de moxidectine dans le cerveau et dans

CONFIDENTIEL

l'interaction de l'ivermectine et de la moxidectine avec les récepteurs GABA-A expliquent les différences de neurotoxicité observées dans les études non cliniques (Menez et al. 2012).

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la brochure de l'investigateur.

2.3.1.3 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

La moxidectine est un composé de classe 2 du système de classification des produits biopharmaceutiques (Biopharmaceutics Classification System Class 2), à haute perméabilité et faible solubilité, qui n'est pas affecté par le pH.

La pharmacocinétique de la moxidectine chez le rat et le chien se caractérise par une absorption orale, une faible clairance plasmatique et un volume de distribution élevé, ce qui entraîne une longue demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$). La distribution de la moxidectine est principalement régie par son haut degré de lipophilie ; chez les rats, il a été démontré que la moxidectine est distribuée et réside principalement dans les graisses. La moxidectine est peu métabolisée *in vivo*. Il a également été démontré que la moxidectine est un faible substrat de la protéine de résistance au cancer du sein, le ABCG2 (Perez et al. 2009). La moxidectine a eu un faible, ou alors aucun effet inhibiteur de sept enzymes majeures du cytochrome humain (CYP) P450 *in vitro*, mais a induit la production de l'acide ribonucléique messenger du CYP3A4 et l'activité enzymatique *in vitro*. Toutefois, une étude clinique ultérieure a montré que la moxidectine n'était pas un inducteur de CYP3A4 *in vivo* (Section 2.3.2.1).

Chez le rat, la moxidectine est probablement éliminée par une combinaison d'excrétion biliaire de médicament inchangé et de métabolisme oxydatif.

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la brochure de l'investigateur.

2.3.2 Données cliniques

Le programme clinique sur la moxidectine comprend à ce jour huit essais de doses uniques par voie orale couvrant les phases I à III et impliquant un total de 1904 participants.

Dans les six études de phase I, 243 volontaires sains ont reçu de la moxidectine à des doses de 3 à 36 mg et 16 volontaires sains ont reçu un placebo :

- Étude de sécurité, de tolérabilité et de pharmacocinétique de la moxidectine administrée par voie orale chez des volontaires normaux (étude 100, protocole 3110A1-100-EU) (Cotreau et al. 2003);
- Étude de la biodisponibilité relative d'un comprimé et d'une formulation liquide de moxidectine chez des participants sains (étude 101, protocole 3110A1-101-EU) (Korth-Bradley et al. 2012) ;
- Une étude ouverte à dose unique pour évaluer l'excrétion de la moxidectine dans le lait maternel des femmes en période de lactation mais n'allaitant pas d'enfants (étude 1002, protocole 3110A1-1002-EU) (Korth-Bradley et al. 2011) ;
- Une étude ouverte, à dose unique, sur quatre périodes et séquentielle, visant à déterminer l'effet de la moxidectine sur l'activité du CYP3A4 chez des participants sains utilisant le midazolam comme substrat de sonde (étude 1004, protocole 3110A1-1004-EU) (Korth-Bradley et al. 2014) ;
- Une étude ouverte, randomisée, à dose unique et à groupes parallèles visant à déterminer l'effet d'un repas riche en matières grasses sur la biodisponibilité et la pharmacocinétique relatives d'une dose unique de moxidectine administrée par voie orale à des participants en bonne santé (étude 1005, protocole 3110A1-1005-EU) (Korth-Bradley et al. 2012); et

- Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et à groupes parallèles, visant à évaluer l'effet potentiel d'une dose orale unique de moxidectine sur l'onde Q à T cardiaque (intervalle QT) de volontaires sains (étude 1008, protocole MDGH-MOX-1008) (Kinrade et al. 2018).

Lors d'une étude de phase II et d'une étude de phase III portant sur des participants atteints d'onchocercose, 1105 participants ont reçu de la moxidectine à des doses comprises entre 2 et 8 mg, tandis que 539 ont reçu de l'ivermectine à la dose standard de 150 µg/kg et telle qu'elle est utilisée dans les programmes de contrôle basés sur l'ivermectine :

- Une étude randomisée, à dose unique ascendante, contrôlée par l'ivermectine, en double aveugle, sur la sécurité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'efficacité de la moxidectine administrée par voie orale chez des participants atteints d'une infection à *Onchocerca volvulus* (phase II, protocole 3110A1-200-GH) (Awadzi et al. 2014) ; et
- Une étude d'efficacité, de sécurité et de tolérabilité de la moxidectine administrée par voie orale à des participants infectés par *Onchocerca volvulus* (phase III, protocole ONCBL60801) (Opoku et al. 2018).

2.3.2.1 Pharmacologie clinique

La moxidectine présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose. Chez des sujets volontaires sains ayant reçu à jeun une dose orale unique de moxidectine, la clairance plasmatique apparente de la moxidectine, telle que déterminée par une approche non-compartmentale, variait de 2760 à 3506 ml/heure chez les volontaires sains et était de 3500 ml/heure chez ceux infectés par *O. volvulus*. La $t_{1/2}$ moyenne variait de 485 à 1139 heures (environ 20 à 47 jours) chez les volontaires sains et était de 559 heures chez ceux infectés par *O. volvulus*. La moxidectine était rapidement absorbée ; le temps médian de la concentration plasmatique maximale observée (t_{max}) à jeun était de 3 à 4 heures après la dose. La moxidectine a un grand volume de distribution apparent, et une baisse rapide des concentrations de moxidectine s'est produite dans les 48 heures suivant l'administration de la dose dans toutes les études, et, par la suite, les concentrations plasmatiques ont diminué lentement conformément au long $t_{1/2}$. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que le long $t_{1/2}$ était régi par une élimination limitée par le taux de distribution tissulaire.

Il n'y a eu aucun effet cliniquement important de l'âge, du sexe, de la race, du poids, de la fonction rénale ou de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique de la moxidectine à partir d'un modèle pharmacocinétique de population. L'absorption de la moxidectine est résistante aux effets de l'alimentation. L'administration de moxidectine avec de la nourriture ralentit légèrement l'absorption et augmente la biodisponibilité, mais pas dans une mesure cliniquement importante. La moxidectine n'induit ni n'inhibe les interactions médicamenteuses cliniquement importantes et il est peu probable qu'elle soit victime d'interactions médicamenteuses par le biais de médicaments concomitants.

La moxidectine est peu métabolisée et principalement excrétée inchangée dans les fèces. La clairance rénale de la moxidectine et de ses métabolites est faible. La moxidectine a été détectée dans le lait maternel des femmes qui allaitent après l'administration d'une dose unique à une dose infantile relative de moins de 10 % de la dose maternelle.

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer à la brochure de l'investigateur.

2.3.2.2 Sécurité clinique

2.3.2.2.1 Aperçu de la sécurité chez les volontaires sains

Des données de sécurité sont disponibles à partir de 6 études réalisées sur des volontaires adultes sains. La moxidectine a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée en une seule dose comprise entre 3 et 36 mg à des volontaires sains. Il n'y a pas eu de relation entre le traitement ou la dose avec l'incidence, la nature et la sévérité des EIs identifiés. Il n'y a eu aucune modification cliniquement importante ou liée au traitement, des paramètres de laboratoire, des résultats de l'examen physique, des signes vitaux ou des électrocardiogrammes (ECG)/fonction cardiaque. Dans les études contrôlées par placebo, la moxidectine avait un profil de sécurité similaire à celui du placebo. Aucun participant ne s'est retiré en raison d'un événement indésirable et il n'y a eu ni EIG, ni décès.

Les EIs et les résultats de laboratoire rapportés pour chacune des études de phase I achevées sont résumés dans la brochure de l'investigateur.

2.3.2.2.2 Aperçu de la sécurité chez les personnes atteintes d'onchocercose

Chez les personnes infectées par *O. volvulus* qui ont reçu un traitement ayant entraîné la mort de microfilaries, les EIs courants observés sont les signes et symptômes associés à la mort des microfilaries, c'est-à-dire les EIs associés à l'efficacité des médicaments, appelés "réaction de Mazzotti". Ces réactions sont causées par une réaction immunitaire aux microfilaries mortes et qui meurent et se manifestent par du prurit, des maux de tête, de la fièvre, des éruptions cutanées, de l'urticaire, de l'hypotension (y compris l'hypotension orthostatique symptomatique et vertiges), de la tachycardie, de l'œdème, de la lymphadénopathie, de l'arthralgie, de la myalgie, des frissons, de la paresthésie et de l'asthénie. Les manifestations ophtalmologiques comprennent la conjonctivite, les douleurs oculaires, le prurit oculaire, le gonflement des paupières, la vision floue, la photophobie, les modifications de l'acuité visuelle, l'hyperémie, la gêne oculaire et le larmolement. Ces effets indésirables se produisent et se résolvent généralement dans la première semaine suivant le traitement.

La sécurité de la moxidectine a été évaluée par rapport à celle de l'ivermectine dans deux études réalisées chez des personnes infectées par *O. volvulus* (3110A1-200-GH et ONCBL60801) (Awadzi et al. 2014, Opoku et al. 2018). Dans les deux études, le profil des EIs signalés pour les individus ayant reçu la moxidectine était similaire à celui de ceux ayant reçu l'ivermectine.

Dans ces études, les événements les plus fréquents étaient les signes et les symptômes attribuables à la réaction de l'organisme aux microfilaries qui meurent : prurit, œdème, céphalées, hypotension et tachycardie compensatrice, éruption et urticaire, myalgie, arthralgie, fièvre et frissons, lymphadénopathie, paresthésie et asthénie. Ces événements étaient transitoires et spontanément résolutifs, et se produisaient et se résolvaient généralement dans la première semaine de traitement. En général, il y a eu une augmentation transitoire (premières 48 heures) du nombre de participants à la moxidectine déclarant des EIs associés à l'efficacité par rapport à l'ivermectine. Il n'y a pas eu de besoin accru d'intervention médicale ou thérapeutique pour la gestion des événements liés à l'efficacité avec la moxidectine par rapport à l'ivermectine. Étant donné que le spectre des symptômes et la sévérité étaient similaires, les conseils aux patients et aux médecins de la FDA des États Unis concernant la prescription de la moxidectine sont par ailleurs inchangés par rapport à l'ivermectine.

Les événements indésirables survenant après le traitement indésirables survenues chez > 10 % des participants à l'étude de phase III traités à la moxidectine par rapport aux participants traités à l'ivermectine sont résumées dans le [Tableau 3](#)

CONFIDENTIEL

Pour de plus amples informations, veuillez consulter la brochure de l'investigateur.

Tableau 3: Événements indésirables survenant après le traitement chez > 10 % des patients atteints d'onchocercose traités à la moxidectine dans l'étude ONCBL60801 (phase III)

Événements indésirables survenant après le traitement	Moxidectine N = 978 n (%)	Ivermectine N = 494 n (%)
Éosinophilie	721 (74)	390 (79)
Prurit	640 (65)	268 (54)
Douleurs musculo-squelettiques ^a	623 (64)	257 (52)
Maux de tête	566 (58)	267 (54)
Lymphocytopénie*	470 (48)	215 (44)
Tachycardie ^b	382 (39)	148(30)
Tachycardie orthostatique ^c	333 (34)	130 (26)
Tachycardie non orthostatique ^d	179 (18)	57 (12)
Eruption ^e	358 (37)	103 (21)
Douleurs abdominales ^f	305 (31)	173 (35)
Hypotension ^g	289 (30)	125 (25)
Hypotension orthostatique ^h	212 (22)	81 (16)
Fièvre/Frissons	268 (27)	88 (18)
Leucocytose	240 (25)	125 (25)
Syndrome pseudo grippale	226 (23)	102 (21)
Neutropénie**	197 (20)	112 (23)
Toux	168 (17)	88 (18)
Douleur des ganglions lymphatiques	129 (13)	28 (6)
Vertiges	121 (12)	44 (9)
Diarrhée/Gastroentérite/Entérite	144 (15)	84 (17)
Hyponatrémie	112 (12)	65 (13)
Gonflement périphérique	107 (11)	30 (6)

^a Comprend les "myalgies", "arthralgies", "douleurs musculosquelettiques", "douleurs" et "douleurs dorsales".

^b Comprend "augmentation de la fréquence cardiaque orthostatique", "syndrome de tachycardie orthostatique posturale", "augmentation de la fréquence cardiaque" et "tachycardie sinusale".

^c Comprend "augmentation de la fréquence cardiaque orthostatique" et "syndrome de tachycardie orthostatique posturale".

^d Comprend "augmentation du rythme cardiaque", "tachycardie" et "tachycardie sinusale".

^e Comprend "éruption cutanée", "éruption papulaire" et "urticaire".

^f Comprend les "douleurs abdominales", les "douleurs abdominales hautes" et les "douleurs abdominales basses".

^g Comprend "hypotension orthostatique", "baisse de la pression artérielle orthostatique", "baisse de la pression artérielle", "baisse de la pression artérielle moyenne", "hypotension".

^h Comprend "l'hypotension orthostatique" et "la baisse de la pression sanguine orthostatique".

*La lymphocytopénie est définie comme un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $1 \times 10^9/L$

**La neutropénie est définie comme un nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1 \times 10^9/L$

Il n'y avait pas de tendance indiquant une association temporelle avec le traitement ou avec le système organique des EIGs dans les études 3110A1-200-GH ou ONCBL60801. Dans les deux études, aucun EIG n'a été considéré par l'investigateur (ou le Sponsor) comme étant lié au traitement. Les EIGs survenant au cours des 180 premiers jours suivant l'administration de la dose sont présentés dans la brochure de l'investigateur.

2.3.2.3 Efficacité clinique

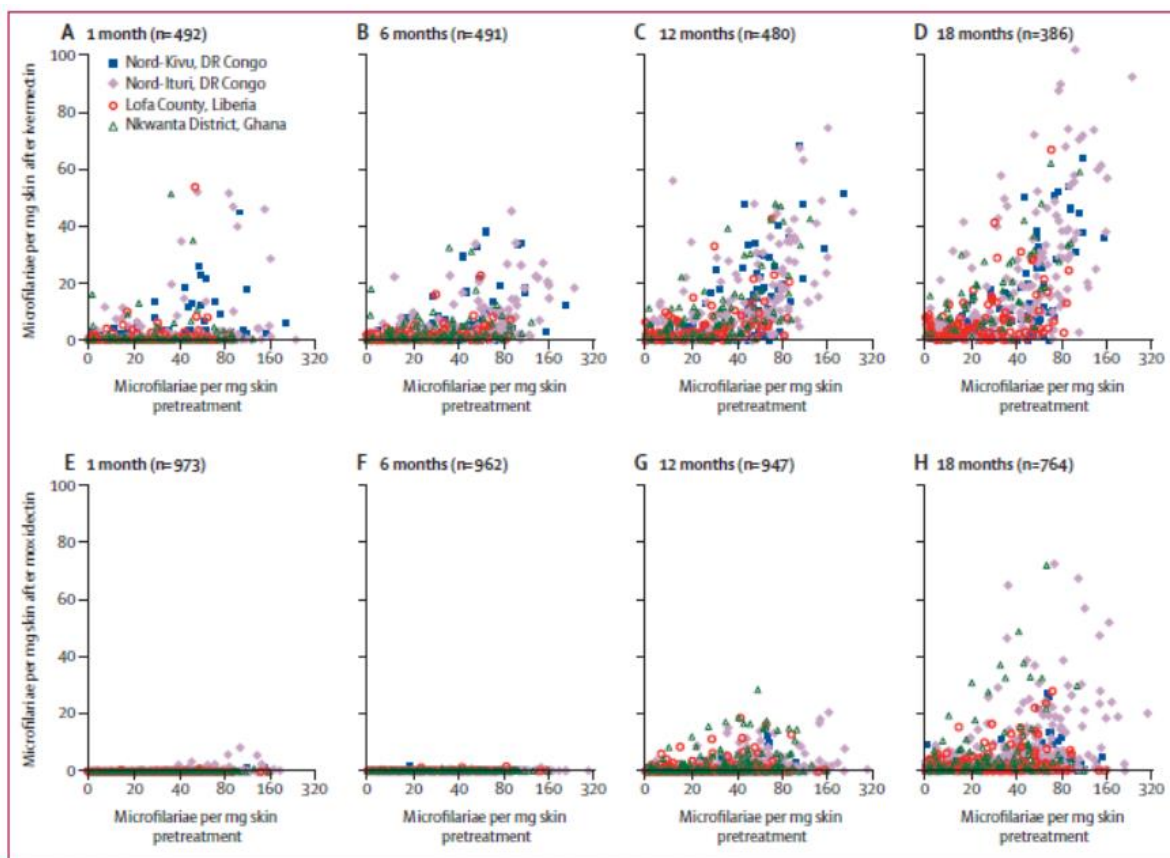
Dans les deux études menées chez des personnes infectées par *O. volvulus* (3110A1-200-GH et ONCBL60801), une dose unique de moxidectine était supérieure à une dose unique d'ivermectine pour réduire la densité des microfilaries de la peau et maintenir une faible densité de microfilaries de la peau (Awadzi et al. 2014, Opoku et al. 2018).

Dans l'étude de phase III (ONCBL60801), la densité moyenne des microfilaries cutanées à 12 mois après le traitement était significativement plus faible dans le groupe moxidectine (1,79 mf/mg) que dans le groupe ivermectine (9,83 mf/mg) (intervalle de confiance (IC) de 95% pour la différence -9,11, -6,98, $p < 0,0001$) (résumé des caractéristiques du produit pour la moxidectine, disponible sur www.fda.gov/drugsatfda). Les densités de microfilaries cutanées étaient également significativement plus faibles dans le groupe traité à la

CONFIDENTIEL

moxidectine que dans le groupe traité à l'ivermectine à chaque autre temps d'évaluation post-traitement dans cette étude (Figure 1).

Figure 1: Densités de microfilaries cutanées 1, 6, 12 et 18 mois après une dose unique d'ivermectine (A-D) et après une dose unique de moxidectine (E-H) dans l'étude de phase III par zone d'étude et densité de microfilaries cutanées avant traitement



L'axe des X indique la densité des microfilaries cutanées avant traitement sur une échelle logarithmique ; l'axe des Y indique la densité des microfilaries cutanées après traitement sur une échelle arithmétique. Opoku, Bakajika et al. 2018(Opoku et al. 2018).

L'ivermectine et la moxidectine ont toutes deux réduit le nombre de microfilaries vivantes dans les chambres antérieures des yeux.

2.4 Aperçu de l'étude

L'onchocercose touche tous les membres d'une communauté, le risque d'infection augmentant avec l'exposition à la transmission au fil du temps. Une dose unique de 8 mg de moxidectine s'est révélée supérieure à 150 µg/kg d'ivermectine pour supprimer les microfilaries cutanées et oculaires dans les études de phase II et III sur la moxidectine, chez un plus grand nombre de patients, dans une plus large mesure et pendant plus longtemps.

Sur la base des données des phases II et III, on prévoit que l'administration semestrielle de moxidectine pourrait être préférable à l'administration annuel pour obtenir une élimination complète des microfilaries entre les traitements, ce qui réduirait les symptômes de l'onchocercose chez les personnes infectées et le réservoir de transmission du parasite.

Cette étude est conçue pour fournir des données comparatives sur la sécurité et l'efficacité de la moxidectine administrée à des fréquences de retraitement annuelles et semestrielles pendant deux ans, afin d'évaluer si un traitement semestriel à la moxidectine entraîne un bénéfice de traitement encore plus important qu'un traitement annuel. En outre, cette étude

fournira des données comparatives sur la sécurité et l'efficacité de la moxidectine et de l'ivermectine.

L'étude 3001 est ouverte aux participants répondant à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères d'exclusion, y compris les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Ce groupe d'âge a également été inclus dans l'étude de phase III et les données relatives aux adolescents ont été soumises en 2017 à la FDA des États Unis en appui à la demande de mise sur le marché de la moxidectine et sont reflétées dans le résumé des caractéristiques du produit de la FDA des États Unis.

Une dose appropriée pour les enfants de moins de 12 ans doit encore être établie. Une étude chez les enfants de 4 à 11 ans (étude MDGH-MOX-1006, étude 1006) est en cours pour établir une dose appropriée pour ce groupe d'âge (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03962062>).

Les données de l'étude 3001 viendront compléter les données déjà disponibles ainsi que celles obtenues dans le cadre de l'étude pédiatrique (étude 1006) et de la grande étude de sécurité à dose unique (étude 3002) afin d'éclairer l'inclusion éventuelle de la moxidectine dans les directives et les politiques de la lutte et d'élimination de l'onchocercose.

2.4.1 Justification de la conception

Un plan d'étude randomisé et en double aveugle a été choisi pour minimiser les biais dans l'attribution des traitements, l'évaluation des participants et l'enregistrement et la gestion des données de l'étude. Le choix de traitements annuels et semestriels a été déterminé par le fait que l'ivermectine est le plus souvent distribuée selon ces fréquences de traitement par les programmes africains de contrôle et d'élimination de l'onchocercose.

La durée de traitement de deux ans avec trois traitements annuels ou cinq traitements semestriels a été choisie parce qu'elle devrait suffire à informer les programmes d'élimination de l'onchocercose sur les avantages et les risques relatifs des quatre régimes de traitement. Afin d'accroître encore les informations disponibles pour la prise de décision par les programmes, les données générées dans cette étude compléteront celles disponibles dans les études précédentes pour modéliser la durée de traitement pour l'élimination de l'onchocercose avec l'administration de masse annuelle ou semestrielle de moxidectine ou d'ivermectine et le rapport coût-efficacité de ces quatre stratégies (Section 15.20.1).

La randomisation dans un rapport 3:1 pour le traitement à la moxidectine et à l'ivermectine pour les groupes de traitement annuel et semestriel a été choisie pour maximiser la quantité de données de sécurité disponibles pour le traitement à la moxidectine tout en garantissant la collecte simultanée de suffisamment de données sur la sécurité du traitement à l'ivermectine.

La randomisation sera stratifiée par aire de santé de résidence pour minimiser l'impact potentiel des facteurs confondants de l'incidence des nouvelles infections (qui dépend de la densité locale de vecteurs et des antécédents de traitement à l'ivermectine dans la zone où les participants à l'étude vivent et travaillent). En outre, la randomisation sera stratifiée en examinant la densité des microfilaries cutanées (< 20 mf/mg de peau contre ≥ 20 mf/mg de peau) car la fréquence et la sévérité de certaines réactions de Mazzotti ainsi que l'augmentation de la densité des microfilaries cutanées après le traitement sont influencées par la densité des microfilaries cutanées avant le traitement (Opoku et al. 2018).

2.4.2 Population d'étude et localisation

La population de l'étude est conçue pour être similaire à la population recrutée dans l'étude de phase III: des personnes d'âge ≥ 12 ans ayant au moins 10 mf/mg de peau provenant de régions où le traitement à l'ivermectine sous directives communautaires n'a pas encore été mis en œuvre ou ne l'a été que relativement récemment.

CONFIDENTIEL

L'étude sera menée dans la province de l'Ituri (Figure 2), principalement dans la Zone de Santé Rurale (ZSR) de Logo, avec une extension possible de la zone de recrutement dans la ZSR de Nyarambe (zone principale de recrutement) (Figure 3).

En raison des troubles civils dans ces zones ou de l'épidémie d'Ébola qui pourrait empêcher la mise en œuvre ou la conduite à termes de l'étude dans cette zone, la ZSR d'Aru est prévue comme zone de réserve pour le recrutement (Figure 4).

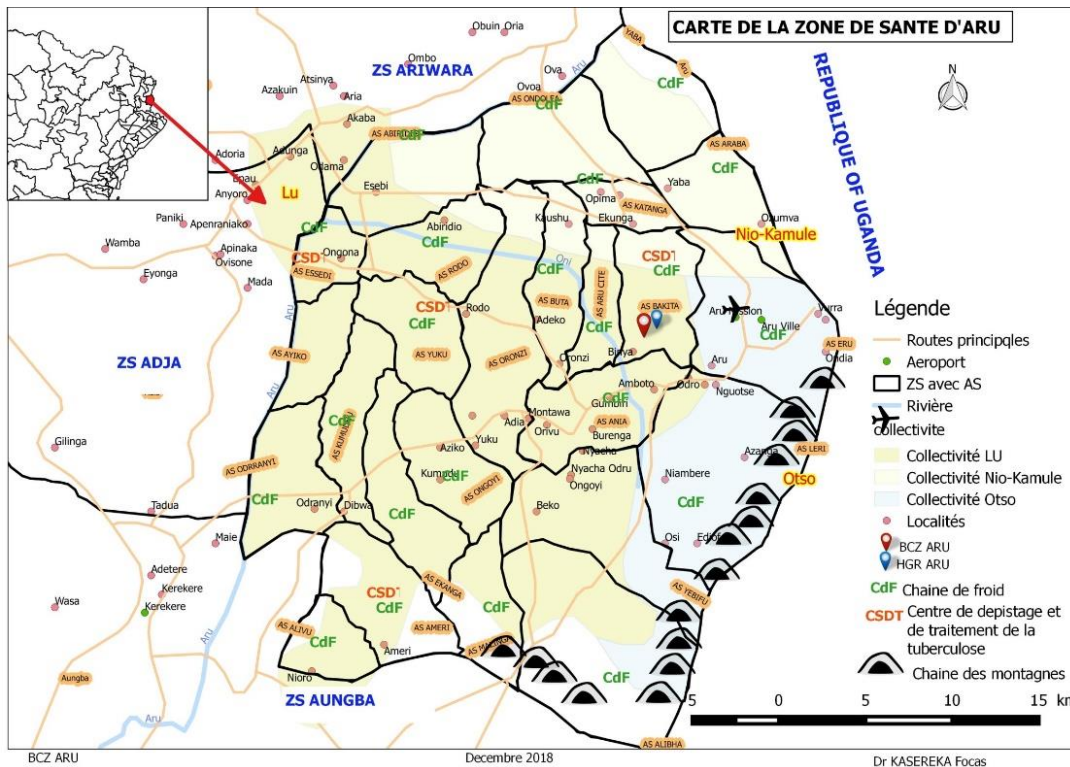
Figure 2: Carte de la République démocratique du Congo avec ses 26 provinces



Figure 3: Carte de la Zone de Santé Rurale (ZSR) de Logo avec la ZSR adjacente de Nyarambe dans la province de l'Ituri (zone principale de recrutement)



Figure 4: Carte de la Zone de Santé Rurale (ZSR) d'Aru dans la province de l'Ituri (zone de réserve pour le recrutement)

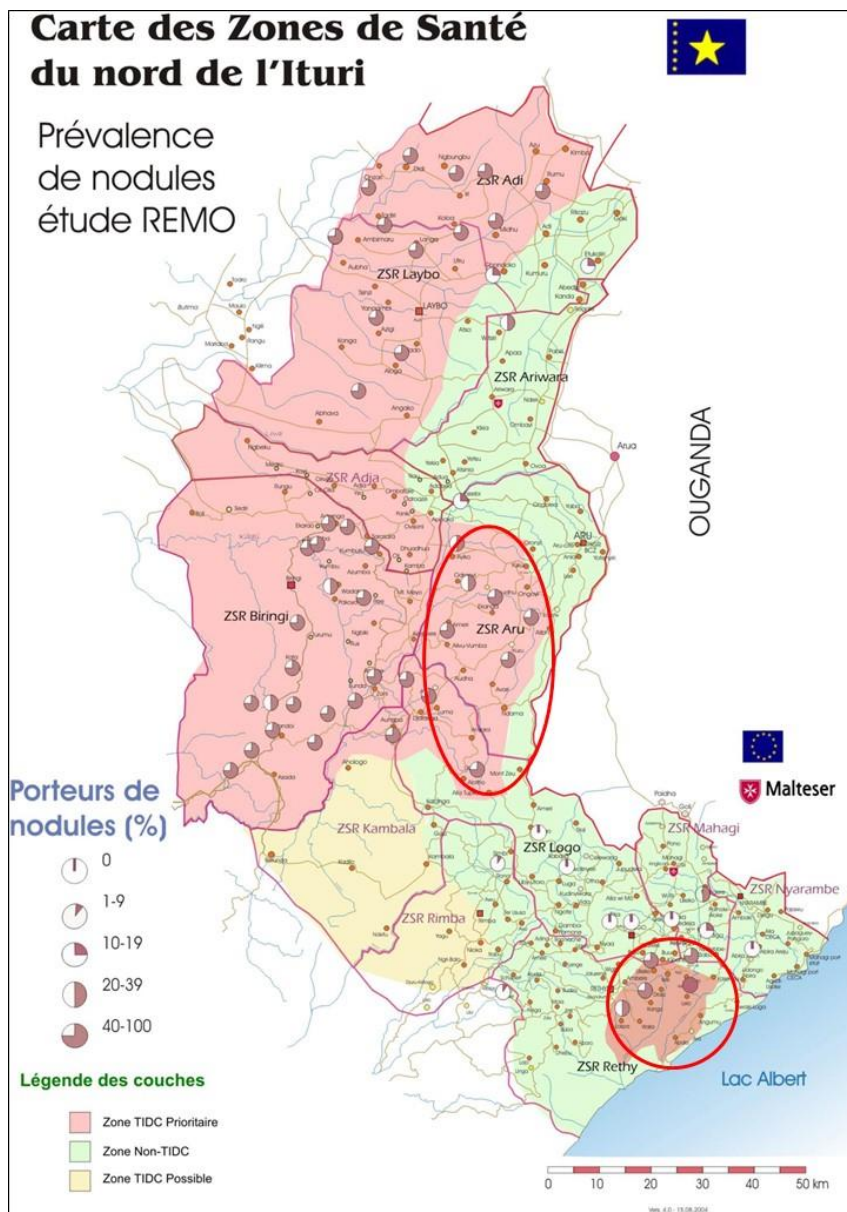


CONFIDENTIEL

Les zones principale et de réserve de recrutement ont été choisies pour les raisons suivantes :

- Les enquêtes épidémiologiques menées par le programme national de lutte contre l'onchocercose en 2002 indiquent que de nombreux villages sont méso- ou hyper-endémiques (Figure 5) ;
- Les données obtenues lors de la pré-sélection dans la ZSR de Logo pour l'étude de phase III sur la moxidectine ont montré un taux d'infection par *O. volvulus* (par biopsie cutanée exsangue) de 66,7% ;
- Les zones ne sont pas endémiques pour l'infection à *Loa loa*
- Le traitement à l'ivermectine n'a pas encore été mis en œuvre (ZSR de Logo et d'Arù) ou seulement de manière relativement récente (depuis 2016 dans la ZSR de Nyarambe pour le contrôle de la filariose lymphatique).

Figure 5: Résultats de la cartographie épidémiologique rapide (REMO) de l'onchocercose réalisée par le programme national de lutte contre l'onchocercose en Ituri Nord en 2002 avec les zones principale et de réserve de recrutement encerclées en rouge



CONFIDENTIEL

Pour identifier les villages dans lesquels les personnes seront recrutées, les éléments suivants seront pris en compte

- Acceptabilité de la recherche pour la communauté du village ;
- Disponibilité des données préalables sur l'endémicité de l'onchocercose, y compris, sans se limiter seulement aux données d'endémicité, mais aussi la proximité des villages par rapport aux sites connus de reproduction de vecteurs ;
- Le nombre et le calendrier des cycles antérieurs de traitement à l'ivermectine;
- L'accessibilité du village ; et
- La proximité du village avec les établissements de soins de santé locaux.

2.4.3 Justification des évaluations de l'efficacité

L'efficacité sera évaluée en mesurant, par un examen au microscope, la densité des microfilaires d'*O. volvulus* dans des biopsies cutanées exsangues. Déjà utilisée au cours des études précédentes sur l'ivermectine et la moxidectine, cette méthode est celle qui est la plus robuste et la plus reproductible, et qui habituellement adoptée pour mesurer quantitativement l'efficacité de médicaments microfilaricides. Les microfilaires cutanées sont la principale cause de morbidité non oculaire et le réservoir de transmission.

Les effets sur les microfilaires oculaires seront évalués par la méthode standard et adaptée au terrain pour le comptage des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux à l'aide d'une lampe à fente portative. Les microfilaires oculaires sont la principale cause de morbidité oculaire.

L'effet sur la viabilité et l'activité reproductive des macrofilaires sera étudié par histopathologie, la méthode standard utilisée dans les études cliniques examinant cet effet, à condition que le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision soit considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements. Les macrofilaires sont la source des microfilaires dermiques et oculaires.

L'effet sur les signes et symptômes cliniques de l'onchocercose sera étudié pour les signes et symptômes qui sont réversibles et peuvent être attribués avec une certitude raisonnable à l'infection par *O. volvulus* (lésions réactives cutanées et prurit).

3 LES OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION

3.1 Objectifs

3.1.1 Objectifs principaux

Les principaux objectifs de cette étude sont d'évaluer et de comparer :

- L'efficacité de la dose de 8 mg de moxidectine au Mois 12 après l'administration d'une dose (au Jour 0) et après l'administration de deux doses (au Jour 0 et au Mois 6) chez les personnes atteintes d'une infection à *O. volvulus*
- La sécurité de l'administration répétée de moxidectine à la dose de 8 mg et d'ivermectine à la dose (environ) de 150 µg/kg administrées annuellement pour trois doses ou semestriellement pour cinq doses, jusqu'à 12 mois après la dernière dose (Mois 36).

3.1.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer et de comparer l'efficacité de la dose de 8 mg de moxidectine et de (environ) 150 µg/kg d'ivermectine administrées annuellement ou semestriellement à des personnes atteintes d'une infection à *O. volvulus*, en termes de densité de microfilaires dans la peau et dans la chambre antérieure des yeux jusqu'au Mois 36.

3.1.3 Objectifs exploratoires

Les objectifs exploratoires de cette étude sont ceux qui évaluent l'impact des quatre régimes de traitement sur :

- Les signes et symptômes cliniques de l'onchocercose ; et
- Les macrofilaires d'*O. volvulus*

3.2 Critères d'évaluation

3.2.1 Critères principaux d'évaluation

Les principaux critères d'évaluation de cette étude sont les suivants :

- Proportion de participants de la population d'analyse totale dans les groupes de traitement annuel et semestriel à la moxidectine avec zéro microfilaires cutanée d'*O. volvulus* aux Mois 6 et 12 (réponse durable des microfilaires, SMR12) ; La microfilaridémie est déterminée par la densité des microfilaires dans quatre biopsies cutanées exsangues pour chaque participant à chaque évaluation ;
- La sécurité pour tous les groupes de traitement sera évaluée par l'incidence et la sévérité des événements indésirables (EIs) et la mesure des signes vitaux, jusqu'au Mois 36 inclus, et les tests de la fonction hépatique jusqu'au Mois 12 inclus.

3.2.2 Critères Secondaires d'évaluation

Les paramètres secondaires de cette étude seront déterminés pour chaque groupe de traitement et sont les suivants

- SMR, définie comme étant zéro microfilaires cutanée d'*O. volvulus* persistant à toutes les évaluations, suivant celle du bilan initial jusqu'aux Mois 12, 18, 24, 30 et 36 y compris, respectivement ;
- Réponse durable des microfilaires oculaires, définie comme zéro microfilaires vivante d'*O. volvulus* dans les chambres antérieures des yeux lors de toutes les évaluations, suivant celle du bilan initial jusqu'aux Mois 12, 18, 24, 30 et 36 y compris respectivement, chez les personnes ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux avant le premier traitement ;

CONFIDENTIEL

- Pourcentage moyen et médian de réduction (par rapport au bilan initial) de la densité des microfilaires de la peau (microfilaires par milligramme, mf/mg) et des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux aux Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36 ;
- La proportion de participants dans chaque groupe de traitement ayant zéro microfilaire cutanée et zéro microfilaire vivante dans les chambres antérieures des yeux à chaque évaluation post-pré-sélection ;
- Densité moyenne de microfilaires cutanées à chaque évaluation post-pré-sélection et la moyenne et le changement moyen par rapport au bilan initial, et les mêmes critères pour le nombre de microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux à chaque évaluation post-pré-sélection chez les personnes ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux avant le premier traitement.

3.2.3 Critères exploratoires d'évaluation

Les critères exploratoires d'évaluation de cette étude seront déterminés pour tous les groupes de doses et sont :

- La proportion de participants présentant des signes et symptômes d'onchocercose aux Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36, ainsi que la nature et la sévérité de ces signes et symptômes, chez les personnes présentant des signes et symptômes d'onchocercose au moment de la pré-sélection ; et
- La viabilité et la fertilité des macrofilaires mâles et femelles, telles que déterminées par l'histopathologie après une nodulectomie 12 mois après le dernier traitement. Les nodulectomies seront réalisées uniquement si le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements.

4 CONCEPTION DE L'ÉTUDE

4.1 Conception de l'étude

Il s'agit d'un essai clinique parallèle, randomisé, en double aveugle, à contrôle actif, à centre unique. Pour plus de détails et la justification, voir la Section 2.4.1.

4.2 Régimes de traitement

Les participants seront répartis aléatoirement dans l'un des quatre régimes de traitement suivants:

1. Moxidectine annuelle : 8 mg par voie orale, administrée le Jour 0, les Mois 12 et 24.
2. Ivermectine annuelle : environ 150 µg/kg par voie orale le Jour 0, les Mois 12 et 24.
3. Moxidectine semestrielle : 8 mg par voie orale le Jour 0, les Mois 6, 12, 18 et 24.
4. Ivermectine semestrielle : environ 150 µg/kg par voie orale le Jour 0, les Mois 6, 12, 18 et 24.

Pour maintenir l'étude en aveugle, les participants randomisés au traitement annuel à la moxidectine ou à l'ivermectine recevront un placebo aux Mois 6 et 18.

4.3 Nombre de participants et randomisation

Au moins 320 participants éligibles seront randomisés selon un rapport de 3:1:3:1 pour le traitement annuel à la moxidectine, annuel à l'ivermectine, semestriel à la moxidectine ou semestriel à l'ivermectine, respectivement.

4.4 Site de l'étude

Il s'agira d'une étude communautaire menée dans le nord-est de la RDC et coordonnée par le Centre de Recherche en Maladies Tropicales (CRMT) de l'Ituri. Le CRMT a été créé pour l'étude de phase III sur la moxidectine. L'infrastructure fournie pour l'étude de phase III sera utilisée et étendue pour cette étude. Une partie du personnel impliqué dans l'étude de phase III travaillera également à cette étude.

Des détails sur les zones dans lesquelles les participants seront recrutés sont fournis à la Section 2.4.2.

4.5 Durée de l'étude pour chaque participant

La durée de l'étude pour chaque participant est d'environ 3 ans, dont environ 1 mois pour la pré-sélection et 36 mois pour le traitement et le suivi.

4.6 Durée estimée de l'étude

Il était initialement prévu que la durée totale de l'étude, du début à la fin, soit d'environ 50 mois, dont environ 5 mois pour le recrutement, 36 mois pour le traitement et le suivi post-traitement, et 9 mois pour l'analyse des données et la rédaction des rapports. Sur la base des taux de recrutement à ce jour, la durée de recrutement a été rallongée à environ 24 mois résultant en une durée totale de l'étude estimée à environ 69 mois.

4.7 Étude concomitante de la sécurité

Les personnes non éligibles pour cette étude (par exemple parce que leur densité moyenne de microfilaries cutanées est < 10 mf/mg) et/ou les personnes qui ne veulent pas s'engager à participer à l'étude 3001 d'une durée de 3 ans qui comprend de multiples évaluations d'efficacité, se verront proposer de participer à une étude concomitante.

Dans l'étude concomitante (étude 3002), les participants ayant une densité quelconque de microfilaries cutanées, ou sans microfilaries cutanées détectables seront randomisés pour

recevoir une dose unique de 8 mg de moxidectine ou d'environ 150 µg/kg d'ivermectine et seront suivis pendant 3 mois pour détecter les événements indésirables.

L'étude 3002 sera menée selon un protocole distinct (numéroté MDGH-MOX-3002) en réponse aux informations obtenues du département des maladies tropicales négligées de l'OMS concernant les données de sécurité requises pour éclairer les directives de l'OMS sur l'utilisation de la moxidectine pour le contrôle et l'élimination de l'onchocercose. Veuillez-vous référer à ce protocole d'étude pour plus d'informations.

5 ENGAGEMENT AVANT L'ÉTUDE

5.1 Mobilisation de la communauté

Toutes les communautés concernées recevront des informations générales sur l'onchocercose et son contrôle, la recherche clinique et les deux études prévues dans la région (ce protocole ci et celui de l'étude 3002).

Dans le cadre de la présente étude, le terme "Communauté" comprend les groupes suivants :

- Les autorités gouvernementales, notamment le gouverneur de la province de l'Ituri, le ministère de la santé de la province de l'Ituri et les forces de sécurité locales ;
- Les membres du parlement provincial et national représentant la région dans laquelle les participants seront recrutés ;
- La Société civile (par exemple, associations de différents groupes professionnels, religieux, organisations non gouvernementales locales de développement) ;
- Les autorités sanitaires, y compris le Chef de Division provinciale de la santé de l'Ituri (DPS), les membres de l'équipe cadre des zones de santé, les coordonnateurs de la lutte contre l'onchocercose et la filariose lymphatique dans le cadre du Programme de lutte contre les maladies tropicales négligées par chimiothérapie préventive de l'Ituri Sud à Bunia et/ou de l'Ituri Nord à Aru, selon le cas ;
- Le Programme National de la Santé de la Reproduction au sein de la DPS de l'Ituri (qui soutient les initiatives de contraception et l'utilisation des contraceptifs ainsi que les soins prénataux et postnataux) ;
- Le personnel des établissements de soins de santé locaux ;
- Le personnel local des Partenaires Techniques et Financiers de la santé (organisations non gouvernementales), dont Malteser International qui soutient les soins de santé et Sightsavers qui soutient les programmes locaux de contrôle et d'élimination des MTN dans la mise en œuvre des activités de contrôle de l'onchocercose et de la filariose lymphatique en Ituri ;
- Le personnel des journaux locaux, des stations de radio et des médias sociaux (médias locaux) ;
- Les chefs traditionnels et les autres leaders des villages, les chefs religieux
- Les habitants des villages dans lesquels il est prévu de recruter les participants à l'étude (Section 2.4.2 et Section 6.1).

5.2 Coordination et collaboration avec le système de santé local

5.2.1 Programme national de lutte contre les maladies tropicales négligées par la chimiothérapie préventive

Cette étude sera menée en concertation avec le Programme national de contrôle des maladies tropicales négligées par la chimiothérapie préventive, y compris les coordonnateurs du programme en Ituri et les organisations non gouvernementales qui soutiennent ce programme.

5.2.2 Programme national de la santé de reproduction

Cette étude sera menée en concertation avec le Programme national de santé de la reproduction au sein de la DPS de l'Ituri afin que les contraceptifs proposés aux participantes à l'étude soient conformes à ceux offerts par ce programme dans la ZSR de Logo et/ou d'Aru, selon le cas. Cela permettra également de garantir que les messages sur la contraception seront cohérents avec ceux de ce programme.

CONFIDENTIEL

5.2.3 Établissements de soins de santé locaux

Une relation de collaboration sera établie avec tous les établissements de soins de santé locaux que les participants à l'étude pourraient approcher pour des EIs (qu'ils soient liés à l'étude ou non). Ceci afin de garantir que l'équipe de l'étude sera informée des données pertinentes et pourra collecter les éléments suivants dans le formulaire électronique de report de cas (eCRF):

- (1) Les EIs signalés par les participants à l'étude ainsi que les médicaments et les procédures fournis par le personnel de santé local ;
- (2) Les résultats des visites de soins prénataux, les médicaments et les procédures fournis par le personnel local de santé si une participante à l'étude tombe enceinte entre le premier et le troisième mois après la dernière administration du produit de recherche (ou la partenaire d'un participant à l'étude tombée enceinte pendant la même période, à condition qu'elle accepte que l'équipe de l'étude ait accès à ces données) ;
- (3) Les résultats des visites de soins postnatals pendant la première année de vie de tout bébé né de participante à l'étude tombée enceinte entre le premier et le troisième mois après la dernière administration du produit de recherche (ou la partenaire d'un participant à l'étude tombée enceinte pendant la période équivalente, à condition qu'elle accepte que l'équipe de l'étude ait accès à ces données).

Les participants à l'étude seront informés de la nécessité de collecter ces données auprès des établissements de soins de santé locaux et y consentiront (ou y assentiront avec le consentement des parents ou tuteur) (voir Section 6.2.2). Toutes les données obtenues auprès des établissements de soins de santé locaux seront soumises aux mêmes conditions de confidentialité que les données recueillies directement par l'équipe de l'étude (voir Section 15.17 et Section 17).

Le personnel de ces établissements recevra une formation sur cette étude, en mettant particulièrement l'accent sur les EIs attendus après un traitement à l'ivermectine ou à la moxidectine (voir Section 10.5), l'évaluation des EIs et la documentation en vigueur conforme aux bonnes pratiques cliniques (BPC).

5.2.4 Relais Communautaires

Une collaboration sera établie avec les Relais Communautaires. Les relais communautaires sont sélectionnés par leurs communautés pour soutenir la mise en œuvre des programmes de santé publique (par exemple, les distributeurs de médicaments pour le traitement à l'ivermectine sous directives communautaires).

Une collaboration avec eux sera recherchée lorsqu'ils seront sélectionnés par leurs communautés comme personnes de contact (Point focal de l'étude, PFE) avec l'équipe de l'étude au sein de leurs villages. Le PFE fera également partie du système mis en place pour faciliter le contact des participants avec l'équipe d'étude ou les établissements de soins de santé locaux lorsqu'ils manifestent des EIs en dehors des visites prévues de l'équipe d'étude et pour rappeler aux participants les prochaines visites de suivi de l'équipe d'étude. Ils serviront en outre de relais pour toute plainte des participants à l'étude concernant le déroulement de l'étude pour les participants qui préfèrent ne pas transmettre ces plaintes directement ou par l'intermédiaire d'une autre personne de leur choix (comme le chef de village).

Il est prévu qu'en fonction de la taille d'un village et de l'aire géographique qu'il couvre, le nombre de relais communautaires dans les villages (et/ou ceux qui sont disposés et sélectionnés par la communauté pour être PFE) peut être inférieur au nombre de PFE nécessaire. En fonction des résultats des discussions avec les chefs et les leaders du village et

CONFIDENTIEL

au cours des réunions communautaires, les villageois seront invités à sélectionner d'autres membres de la communauté en tant que PFE pour cette étude au cours des réunions et de la consultation initiale (Section 5.5).

Les PFE recevront la formation nécessaire pour remplir leur rôle dans cette étude, recevront le matériel nécessaire (par exemple un téléphone portable avec des unités téléphoniques) et seront rémunéré pour le temps à consacrer aux activités liées à l'étude.

5.3 Informations aux médias locaux

Des informations seront fournies au personnel des médias locaux (nouvelles locales en ligne, radio et/ou médias sociaux) afin de s'assurer qu'ils disposent d'informations correctes sur la recherche clinique en général et sur les deux études sur la moxidectine (étude 3001 et étude 3002) prévues dans la région en particulier.

Ces informations ne seront pas fournies dans le but de les publier ou à des fins de recrutement des participants, mais uniquement dans le but d'éduquer le personnel des médias locaux. L'information des médias locaux (y compris de nouveaux membres du personnel arrivant pendant le déroulement de l'étude) s'est avérée utile dans l'étude de phase III sur la moxidectine pour réduire la possibilité que des informations incorrectes (rumeurs) soient diffusées dans la zone d'étude.

5.4 Consultations avec les chefs religieux, les chefs de village et de communauté, et les leaders

Conformément aux coutumes locales et aux procédures de la DPS de l'Ituri pour l'introduction de toute nouvelle activité dans la région, l'information des chefs et des leaders des villages et des communautés, des chefs religieux et des chefs de sous-groupes (par exemple les groupes de jeunes) sur l'étude précédera tout contact avec les villageois. Leurs conseils seront sollicités sur :

- Comment organiser le déroulement de l'étude et qui doit participer aux discussions sur l'organisation du déroulement de l'étude (y compris la mise en place de sites où les personnes peuvent être examinées en toute confidentialité) ;
- Comment informer les membres de la communauté sur l'onchocercose et les deux études prévues dans la région ;
- Des suggestions de leur part sur tout autre sujet lié à la conduite des études.

L'accord et le soutien pour les réunions de la communauté (ou les réunions avec les sous-groupes) seront obtenus auprès des chefs et des leader du village ou de la communauté avant la tenue des réunions communautaires.

5.5 Consultation des membres des communautés

5.5.1 Caractéristiques culturelles et socio-économiques de la population dans laquelle les participants seront recrutés

5.5.1.1 Zone principale de recrutement

Dans les zones rurales des ZSR de Logo et de Nyarambe, 98% de la population est issue de l'ethnie Alur. Dans les aires de santé ciblées pour le recrutement, 100% de la population parle la langue alur (Dhu-Alur). Les autres langues parlées sont le lingala (20% de la population) et le français (60% de la population alphabète) et le kiswahili (5%).

Par conséquent, les documents d'information seront disponibles et les discussions sur les études se dérouleront en Dhu-Alur. L'investigateur principal de l'étude est d'origine Alur.

La religion la plus pratiquée dans la zone principale de recrutement est le catholicisme (80%). Il y a une présence croissante de religions traditionnelles telles que "Mungu lonycon"

CONFIDENTIEL

ou "Karwo" qui croient que Dieu est tout puissant et capable de résoudre tous les problèmes en réponse aux prières et dont les dirigeants prêchent contre tous les soins modernes de santé. Un travail spécial de plaidoyer auprès de ces leaders est nécessaire pour encourager la participation aux programmes de santé, et sera aussi nécessaire pour obtenir leur permission d'approcher leurs adeptes concernant des études de recherche.

La croyance dans l'efficacité des guérisseurs traditionnels est également élevée.

La majorité de la population est pauvre et vit des activités agricoles, y compris de l'agriculture de subsistance. La région est connue pour la production de café vendu principalement en Ouganda, qui constitue la principale source de revenus et d'emplois dans cette région.

La région se caractérise par des taux de fécondité élevés, un taux élevé de malnutrition et un faible niveau d'éducation avec des taux d'analphabétisme élevés. Moins de 20 % des filles terminent l'école secondaire.

Les enfants ont un très haut degré de respect pour leurs parents et les personnes âgées. Les enfants et les adolescents vivent généralement avec leurs parents jusqu'à leur mariage. Les orphelins vivent avec d'autres membres de leur famille. Le chef de famille est leur "tuteur" et prend toutes les décisions pour ces mineurs sans qu'il y ait nécessairement un "document officiel" l'attestant. Les mineurs peuvent également être envoyés par leurs parents pour vivre avec d'autres membres de la famille.

Le salaire moyen quotidien est d'environ 5 dollars américains. La monnaie la plus fréquemment utilisée est le Shilling ougandais.

5.5.1.2 Zone de réserve pour le recrutement

La majorité de la population de la ZSR d'Aru est issue du groupe ethnique Lugbara (environ 90%) et parle le Lugbara-tii (75%) et le Lingala (25%). Cependant, les locuteurs du Lingala vivent dans les zones urbaines et non dans les zones rurales où le recrutement aurait lieu.

Par conséquent, au cas où que l'étude sera réalisée exclusivement ou partiellement dans cette zone, les documents d'information sont aussi disponibles en Lugbara-tii et les discussions sur les études seront en Lugbara-tii.

Les religions les plus pratiquées sont le catholicisme (40%) et le protestantisme (35%), les autres religions étant pratiquées par environ 25% de la population. La zone d'Aru, à l'instar de celle de Logo, est caractérisée par un niveau élevé de fétichisme et de croyance dans les guérisseurs traditionnels.

Les autres caractéristiques culturelles et socio-économiques sont similaires à celles décrites pour la zone principale de recrutement.

Le salaire moyen quotidien est d'environ 5 dollars américains. La monnaie la plus fréquemment utilisée est le Shilling ougandais.

5.5.2 Réunions communautaires

Après l'approbation par l'AR et le CE des protocoles et des documents d'information des participants et des formulaires de consentement et d'assentiment éclairé (Formulaire d'Information pour le Consentement et l'Assentiment des Participants, PDCF) pour cette étude 3001 et pour l'étude 3002 (Section 4.7, Section 15.2, Section 15.3) et en consultation avec les chefs de village et les leaders (Section 5.4), deux réunions communautaires seront organisées dans les villages où il est prévu de recruter des participants. Les villageois d'âge ≥ 12 ans seront invités à ces réunions.

L'objectif de la première réunion sera d'informer les villageois sur l'onchocercose, les stratégies actuelles de lutte contre l'onchocercose en RDC, les informations déjà disponibles sur la moxidectine, le plan et la justification de la conduite de cette étude et de l'étude de sécurité à dose unique et les exigences pour la conduite de l'étude. Les détails fournis sur les études seront limités à ceux qui sont nécessaires pour obtenir la participation de la communauté aux plans de mise en œuvre, notamment

- Identification du (des) lieu(x) où les procédures de l'étude peuvent être menées en toute confidentialité ;
- Sélection des relais communautaires et éventuellement d'autres membres de la communauté souhaitant être PFE (Section 5.2.4), c'est-à-dire servir de relais pour les questions, suggestions ou plaintes que les participants à l'étude peuvent préférer ne pas adresser directement à l'équipe d'étude, rappeler aux villageois les visites de suivi à venir, aider les villageois à contacter l'équipe d'étude ou les établissements de soins de santé locaux en cas d'EI, et tout autre rôle que les villageois jugent utile;
- Sélection de témoins alphabètes pour le consentement éclairé et l'assentiment avec le consentement des parents (Section 15.9) ;
- Planification de la prochaine réunion de la communauté pour informer les villageois sur les détails de l'étude et en discuter avec eux ; et
- Tout autre sujet lié à l'étude que les villageois souhaitent aborder.

Si les villageois indiquent qu'ils souhaitent que leur village soit inclus parmi les villages dans lesquels les participants à l'étude seront recrutés, une deuxième réunion communautaire sera organisée à laquelle seront à nouveau invités les villageois d'âge ≥ 12 ans. Les objectifs de cette deuxième réunion communautaire seront les suivants ;

- Informer les participants et discuter avec eux de tous les détails des études dont ils ont besoin pour décider s'ils veulent ou non donner un consentement éclairé écrit ou un assentiment avec le consentement des parents ou tuteur à la participation à l'étude ;
- Organiser des réunions entre les membres de la communauté intéressés à participer à l'une ou l'autre étude et les membres de l'équipe d'étude pour discuter plus en détail des études.

Les informations à fournir lors de ces deux réunions sont incluses dans le PICF soumis aux CE. Au cours de chaque réunion, la Section concernée du PICF sera lue et discutée paragraphe par paragraphe dans la langue locale.

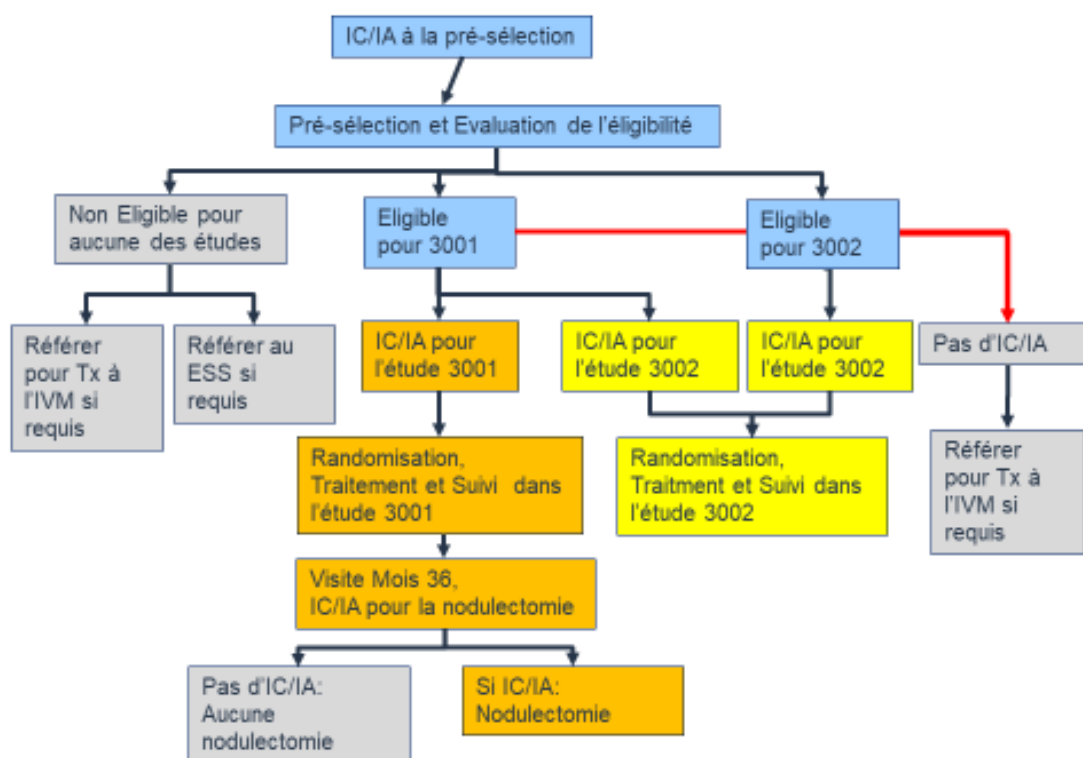
6 POPULATION DES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE

6.1 Recrutement et rétention des participants

Les Sections 2.4.2 et 5 fournissent des détails sur la zone d'étude sélectionnée et les activités qui précéderont le recrutement des participants, ainsi que les caractéristiques de la population dans laquelle les participants seront recrutés.

Le processus d'identification des personnes désireuses de participer à la pré-sélection et, si elles sont éligibles, désireuses de participer à l'étude est décrit ci-dessous. Comme décrit à la Section 4.7, une étude comparative de sécurité portant sur une dose unique (étude 3002) sera menée simultanément. La conduite et le recrutement simultanés dans cette étude et/ou dans l'étude 3001 (Figure 6) ont été décidés pour éviter d'avoir à dire aux personnes non éligibles pour l'étude 3001 ou ne voulant pas s'engager dans cette étude, mais intéressées par la participation à une étude de revenir plus tard lorsque des personnes avec leurs caractéristiques et leurs intérêts "sont recherchées". Une telle approche est considérée comme irrespectueuse de leurs intérêts et de leur temps, puisqu'ils devraient faire l'objet d'une nouvelle pré-sélection et pourraient, à ce moment-là, ne pas être éligibles pour l'étude 3002.

Figure 6: Aperçu du recrutement y inclus le consentement et l'assentiment éclairés par étapes



IC/IA = Consentement éclairé ou Assentiment éclairé avec consentement des parents ou tuteur, Tx = Traitement, ESS = établissements de soins de santé locaux, IVM = ivermectine

La principale stratégie de rétention consistera à mettre en œuvre les enseignements tirés des programmes de santé publique, de l'étude de la phase III et d'autres études de recherche :

- S'assurer que les communautés dans lesquelles les participants seront recrutés sont engagées dans la préparation et la mise en œuvre de l'étude ;
- Traiter les participants avec le respect qu'ils méritent en tant que "partenaires" et non "sujets" de cette recherche (ce qui inclut par exemple le recrutement simultané dans

CONFIDENTIEL

cette étude et dans l'étude 3002 et des dispositions telles que le PFE qui permettent à l'équipe de l'étude de connaître rapidement les questions et les préoccupations et d'y répondre)

- Maintenir la communication avec les participants via le personnel formé sur le site et les PFE, notamment sur l'importance de participer aux visites de suivi organisées dans leurs villages.

6.2 Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement des parents ou tuteur

Les principes régissant l'obtention du consentement éclairé et de l'assentiment éclairé des mineurs avec le consentement éclairé de leurs parents ou tuteur (ci-après dénommés "consentement/assentiment éclairé") sont décrits au point 15.9.

Le consentement/assentiment éclairé dans cette étude est divisé en consentement/assentiment éclairé pour la pré-sélection pour la vérification de l'éligibilité (Section 6.2.1) et consentement /assentiment éclairés pour la participation à l'étude (Section 6.2.2). En outre, au Mois 36, et à condition que le nombre de participants avec des nodules palpables soit suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur la base de l'évaluation histopathologique des nodules excisés (Section 7.4.12), les participants présentant des nodules onchocerquiens palpables seront invités à donner leur consentement/assentiment éclairé pour la nodulectomie (Section 6.2.3). Si cela n'est pas le cas, il sera demandé aux participants avec des nodules palpables s'ils souhaitent avoir leurs nodules retirés et, si oui, leur consentement/assentiment éclairé sera documenté.

La quantité d'informations que les potentiels participants doivent comprendre avant de décider de participer à l'étude pour eux-mêmes et/ou leurs enfants est considérable. Par conséquent, le document d'information est rédigé dans un langage considéré comme adapté aux adolescents de 12 ans, ce qui permet d'informer simultanément les adultes et les adolescents.

6.2.1 Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement des parents ou du tuteur pour la pré-sélection

Après approbation de l'étude par l'AR, le CE désigné par le MdSP et le comité d'examen éthique de l'OMS, l'équipe chargée de l'étude organisera les réunions communautaires décrites dans la Section 5.5.2.

La 2^{ème} réunion à laquelle seront invités les villageois d'âge ≥ 12 ans et à laquelle participeront les témoins que la communauté a choisis lors de la première réunion, constitue la première étape du recrutement :

- La partie du document d'information des participants approuvé, conçue pour cette 2^{ème} réunion communautaire, sera lue et discutée dans la langue locale paragraphe par paragraphe. Cela permettra à tous les participants de bénéficier des réponses aux questions que d'autres posent ;
- Les participants à la réunion seront ensuite invités à contacter les membres de l'équipe de l'étude pour obtenir des informations complémentaires et discuter en présence du témoin sélectionné s'ils souhaitent participer à cette étude ou à l'étude de sécurité sur une dose unique menée simultanément (étude 3002, Section 4.7) ;
- Ceux qui continuent à être intéressés à participer après avoir eu suffisamment de temps pour examiner les informations de l'étude et avoir dit aux membres de l'équipe de l'étude qu'ils veulent participer, se verront poser des questions spécifiques incluses dans le PICF approuvé par le CE afin de confirmer leur compréhension des éléments clés de la pré-sélection en présence du témoin

CONFIDENTIEL

sélectionné (Section 15.9.2). Ces questions ne sont pas conçues comme un "test de réussite ou d'échec", mais pour permettre à l'équipe d'identifier les éléments clés du consentement ou de l'assentiment qui nécessitent une discussion plus approfondie avec le participant et/ou le(s) parent(s) ou le tuteur avant qu'ils puissent donner leur consentement éclairé ou assentiment éclairé.

- Par la suite, le potentiel participant et, le cas échéant, ses parents ou son tuteur donneront par écrit leur consentement éclairé ou assentiment éclairé avec le consentement des parents ou du tuteur pour la pré-sélection, qui sera confirmé par le témoin.

Les personnes qui ont signé (ou apposé leur empreinte digitale ou paraphe) et daté le consentement ou l'assentiment éclairé écrit se verront attribuer un code de participant et seront invitées à participer à la pré-sélection.

Voir la Section 15.9 pour plus d'informations sur le processus de consentement éclairé, notamment pour les participants analphabètes et les mineurs.

6.2.2 Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement des parents ou tuteur pour la participation à l'étude

Les résultats de la pré-sélection seront présentés à chaque personne (et aux parents ou tuteur, le cas échéant).

Leurs options de participation à cette étude, ou à l'étude de sécurité à dose unique (étude 3002) menée simultanément (ou la nécessité de les exclure de l'une ou l'autre étude avec ou sans référence au système de santé local, le cas échéant (voir Section 6.5), seront davantage discutées et examinées par chaque personne (ou par chaque personne et son ou ses parent(s) ou tuteur).

Les personnes éligibles ayant décidé de participer à une étude (et leurs parents ou tuteur, le cas échéant) se verront poser des questions spécifiques incluses dans le PICF approuvé par le CE afin de confirmer leur compréhension des éléments clés de l'étude à laquelle ils sont éligibles et/ou qu'ils ont choisi en présence du témoin sélectionné. Comme pour le consentement à la pré-sélection, ces questions ne sont pas conçues comme un "test de réussite ou d'échec", mais pour permettre à l'équipe d'identifier les éléments clés du consentement ou de l'assentiment pour lesquels des éclaircissements supplémentaires doivent être fournis au potentiel participant et/ou à ses parents ou tuteur.

Par la suite, les participants éligibles (avec leurs parents ou tuteur, le cas échéant) fourniront par écrit un consentement/assentiment éclairé de participation à l'étude à laquelle ils sont éligibles et/ou à laquelle ils ont choisi de participer, qui sera confirmé par le témoin.

Voir la Section 15.9 pour plus d'informations sur le processus de consentement éclairé, notamment pour les participants analphabètes et les mineurs.

6.2.3 Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement éclairé des parents ou tuteur aux nodulectomies

Les informations sur les nodulectomies seront fournies lorsque les potentiels participants seront informés de l'étude pour leur décision de participer à la pré-sélection et à l'étude. Toutefois, étant donné que le délai entre le consentement éclairé à la participation à l'étude et les nodulectomies est de 36 mois, des informations détaillées sur la procédure de nodulectomie, ses risques et ses avantages, et sur le fait qu'elle est volontaire, seront fournies aux personnes présentant des nodules onchocercariens palpables pour demander leur consentement/assentiment éclairé écrit lors de la visite au mois 36, le cas échéant selon les objectifs des nodulectomies (Section 6.2). La confirmation de la compréhension des

éléments clés se fera comme décrite ci-dessus pour le consentement et l'assentiment à la pré-sélection et à la participation à l'étude. Seules les personnes qui ont donné leur consentement écrit ou assentiment écrit avec consentement des parents ou tuteur à ce moment-là feront l'objet d'une nodulectomie.

Voir la Section 15.9 pour plus d'informations sur le processus de consentement éclairé, notamment pour les participants analphabètes et les mineurs.

6.3 Critères d'éligibilité

Les participants à l'étude doivent satisfaire à tous les critères d'éligibilité pour participer. Il n'y aura pas de dérogation. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être déterminés lors de la pré-sélection, sauf indication contraire.

6.3.1 Critères d'inclusion

Les critères d'entrée dans l'étude sont les suivants :

1. Obtention d'un consentement éclairé écrit, ou d'un assentiment éclairé avec le consentement éclairé écrit des parents ou du tuteur.
2. Densité moyenne d'*O. volvulus* ≥ 10 mf/mg de peau, déterminée par quatre biopsies cutanées exsangues.
3. Résidant dans un village sélectionné pour l'étude.
4. Âge ≥ 12 ans.
5. Toutes les participantes en capacité de procréer doivent s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration du produit de recherche.

6.3.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion dans l'étude sont les suivants :

1. Grossesse ou allaitement.
2. Toute affection concomitante qui, de l'avis de l'investigateur, empêcherait l'évaluation de la réponse au traitement ou présenterait un risque excessif pour la santé du participant.
3. Prise d'ivermectine, de diéthylcarbamazine (DEC) ou de doxycycline par voie orale (pendant > 2 semaines) dans les 6 mois précédant le bilan initial.
4. Prise d'un traitement avec un agent expérimental au cours des 30 derniers jours (ou une durée correspondant à 5 fois la demi-vie, si cette durée dépasse 30 jours) avant le bilan initial.
5. Allergie connue ou suspectée à l'ivermectine ou à la moxidectine ou à leurs excipients.
6. Activités planifiées ou en cours déclarées par le participant pendant la période d'étude qui rendraient improbable qu'il soit disponible pour tous les cycles de traitement et les examens de suivi prévus.
7. Poids > 88 kilogrammes.
8. Infection à *Loa loa*.

6.4 Autres considérations pour l'éligibilité

Afin d'évaluer tout impact potentiel d'une affection concomitante identifiée lors de la pré-sélection sur l'éligibilité des participants et/ou la sécurité des potentiels participants à l'étude, l'investigateur doit se référer aux informations sur les effets indésirables, les précautions et les mises en garde décrites à la Section 10.5 et aux documents mentionnés dans cette Section (et examinés lors de la visite d'initiation, voir Section 15.8).

6.4.1 Femmes enceintes et allaitantes

Comme aucune étude adéquate et bien contrôlée de la moxidectine ou de l'ivermectine chez les femmes enceintes n'a été menée, la sécurité de la moxidectine ou de l'ivermectine pendant la grossesse n'a pas été établie (information disponible à <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> ; https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf ; <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>).

Par conséquent, les jeunes filles et les femmes en capacité de procréer doivent se soumettre à un test de grossesse (Section 7.4.7) et doivent s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception jusqu'au mois 27 de l'étude. Les femmes en âge de procréer qui se retirent de l'étude dans les 3 mois suivant l'administration du produit de recherche doivent être informées qu'elles doivent éviter de tomber enceintes jusqu'à 3 mois après leur dernier traitement.

Toutes les filles et femmes en capacité de procréer recevront des conseils sur les méthodes fiables de contraception (y compris l'abstinence) et sur les mesures contraceptives disponibles, conformément aux recommandations du programme national de santé de la reproduction. Les contraceptifs choisis seront mis gratuitement à disposition par le Sponsor.

Pour les participantes qui ne choisissent pas l'abstinence, les méthodes de contraception fiables (taux d'échec de moins de 1% lorsqu'elles sont utilisées de manière cohérente et correcte) seront celles proposées par le programme national de santé de la reproduction et peuvent inclure

- La contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) associée à l'inhibition de l'ovulation ;
- La contraception hormonale à base de progestatif seul associée à l'inhibition de l'ovulation,
- Le dispositif intra-utérin ;

Un test de grossesse sera effectué aux Mois 6, 12, 18, 24 et 30.

Le personnel de l'étude qui conseille les femmes sur la contraception aura l'expérience nécessaire.

Les femmes qui ne sont pas en capacité de procréer (n'ayant pas vu leurs premières règles ou celles qui sont ménopausées depuis au moins 12 mois consécutifs sans autre cause médicale, ou qui ont subi une hystérectomie, une ovariectomie bilatérale ou une ligature des trompes) ne sont pas tenues de se soumettre à un test de grossesse ou de s'engager à utiliser un moyen de contraception.

Une étude menée chez des femmes en période de lactation mais n'allaitant pas d'enfants (étude 1002) a montré qu'après une dose unique de 8 mg de moxidectine, celle-ci était présente dans le lait maternel à une dose relative pour le nourrisson inférieure à 10% de la dose maternelle (Korth-Bradley et al. 2011). Il n'y a actuellement pas suffisamment de données sur le risque potentiel d'exposition à la moxidectine pour le nourrisson qui allaite.

Pour l'ivermectine, les résumés des caractéristiques du produit approuvées par la FDA des États Unis indiquent que l'ivermectine est excrétée dans le lait maternel en faibles concentrations et que le traitement des mères qui ont l'intention d'allaiter ne doit être entrepris que lorsque le risque d'un retard de traitement pour la mère l'emporte sur le risque possible pour le nouveau-né

(https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf ; <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>).

CONFIDENTIEL

Par conséquent, les femmes qui allaitent ne sont pas éligibles pour l'étude.

6.4.2 Infection à *Loa loa*

Les personnes fortement infectées par le *Loa loa* peuvent développer une encéphalopathie grave, voire mortelle, soit spontanément, soit à la suite d'un traitement avec un microfilaricide efficace. Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été signalés : douleurs (y compris cervicales et dorsales), yeux rouges, hémorragie conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou fécale, difficultés à se tenir debout ou à marcher, changements d'état mental, confusion, léthargie, stupeur, convulsions ou coma.

La moxidectine n'a pas été testée chez les personnes infectées par le *Loa loa*.

Par conséquent, ni la zone principale de recrutement ni la zone de réserve pour le recrutement sélectionnées pour cette étude ne sont co-endémiques au *Loa loa*. Les personnes seront interrogées sur leur exposition aux zones endémiques de *Loa loa*. Les personnes qui déclarent avoir vécu ou avoir travaillé ou travaillant encore de temps en temps dans des zones d'endémie de *Loa loa* ou qui présentent des symptômes suggérant une infection à *Loa loa* (par exemple, antécédant d'un "ver oculaire") seront soumises à un dépistage pour la loase (Sections 7.3.1 et 7.4.11).

6.5 Orientation des personnes non éligibles pour la participation aux études

Les personnes identifiées comme infectées par *O. volvulus* mais ne remplissant pas les conditions requises ou ne souhaitant pas participer à cette étude (ou à l'étude 3002) recevront des informations de référence vers le système de santé local ou vers le Programme de lutte contre les maladies tropicales négligées par chimiothérapie préventive, pour le traitement à l'ivermectine si le traitement à l'ivermectine sous directives communautaires n'est pas mis en œuvre dans leur village ou bien il leur sera conseillé de participer à chaque campagne de traitement à l'ivermectine sous directives communautaires.

Les personnes qui ne peuvent participer à aucune des deux études en raison d'un état de santé nécessitant des soins médicaux recevront des informations de référence vers le système de santé local.

Les personnes qui ne peuvent pas participer en raison d'une infection à *Loa loa* recevront une note écrite à cet effet qu'elles peuvent présenter lors de futures campagnes de traitement à l'ivermectine sous directives communautaires, afin que les précautions prescrites par le programme national pour le traitement de ces personnes puissent être prises conformément aux directives nationales.

6.6 Nouvelle pré-sélection

Les personnes peuvent faire l'objet d'une nouvelle pré-sélection sous un nouveau code de participant si, de l'avis de l'investigateur, les critères d'éligibilité sont susceptibles d'être remplis lors de la nouvelle pré-sélection.

7 CALENDRIER DES ÉVALUATIONS ET DES PROCÉDURES

7.1 Calendrier des évaluations de l'étude

Le calendrier des évaluations est présenté dans le [Tableau 1](#).

7.2 Fenêtres de Visite

Les évaluations des cinq premiers jours suivant chaque administration de produit de recherche doivent avoir lieu aux jours indiqués.

Pour les autres évaluations, les fenêtres de visite sont :

- Plus ou moins un mois pour chacune des visites des Mois 6, 12, 18, 24 et 30 ; et
- Plus ou moins deux mois pour la visite du Mois 36.

7.3 Procédures de l'étude

Les procédures de l'étude à mener pour chaque participant à l'étude sont énumérées ci-dessous. Les résultats seront consignés dans les documents sources et, le cas échéant, saisis ou téléchargés dans le eCRF (Section [16.1](#) et Section [16.2](#)).

Aucune procédure d'étude ne sera menée avant l'obtention d'un consentement éclairé écrit pour les procédures concernées. Sauf indication contraire, toutes les procédures seront menées dans les villages, dans un lieu privé aménagé en accord avec les communautés villageoises (voir Section [5.4](#) et Section [5.5.2](#)).

Des détails supplémentaires sur les procédures d'étude sont fournis à la Section [7.4](#).

Tout écart par rapport aux procédures de l'étude sera noté dans les documents sources et le eCRF, comme requis, et le Sponsor en sera informé.

Après chaque visite, les participants seront informés des résultats obtenus.

7.3.1 Pré-sélection (du Jour -30 au Jour -1)

Après l'obtention d'un consentement/assentiment éclairé écrit à la pré-sélection, les procédures suivantes seront entreprises pour déterminer l'éligibilité :

- Démographie (date de naissance et sexe, lieu de résidence ou de travail antérieur ou travaillant encore de temps en temps dans les zones d'endémie de la loase) (Section [7.4.1](#)) ;
- Antécédents médicaux (conditions médicales ou antécédents chirurgicaux, et antécédents potentiels d'infection par *Loa loa* comme ver de l'œil) (Section [7.4.2](#)) ;
- Traitements antérieurs et concomitants (Section [6.3.2](#) et Section [9](#)) ;
- Évaluation des signes vitaux (pression artérielle, température, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) (Section [7.4.5](#)) ;
- Un examen physique complet (Section [7.4.3](#)) comprenant :
 - Poids et taille corporels (Section [7.4.6](#)) ;
 - Évaluation de tous les systèmes organiques pour déterminer l'éligibilité à l'étude (Section [7.4.3](#)) ;
 - Signes et symptômes de l'onchocercose (Section [7.4.4](#)) ; et
 - Palpation des nodules sous-cutanés (Section [7.4.3](#)) ;
- Un test urinaire de grossesse pour les femmes et les filles en capacité de procréer (Section [7.4.7](#)) ;
- Examens oculaires, y compris l'acuité visuelle, le fond d'œil et l'examen à la lampe à fente pour évaluer les lésions oculaires et compter les microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux (Section [7.4.9](#)) ;

- Frottis sanguin calibré pour la détermination de l'infection à *Loa loa* chez les personnes ayant vécu ou travaillé ou travaillant encore de temps en temps dans des zones d'endémie de la loase et/ou qui signalent des symptômes évocateurs d'une infection à *Loa loa*. (Section 7.4.11) ;
- Collecte de quatre biopsies cutanées exsangues (une à chaque crête iliaque et une à chaque mollet) pour l'évaluation de la densité des microfilaires cutanées (Section 7.4.8) ;
- Évaluation des EIs (Section 10).

7.3.2 Randomisation et préparation des produits de recherche

Pour tous les participants qui répondent à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères d'exclusion, et qui ont donné leur consentement/assentiment éclairé pour la participation à l'étude, la randomisation et la préparation du produit de recherche auront lieu comme décrit aux Sections 8.1 et 8.6.

7.3.3 Évaluation de base et confirmation de l'éligibilité (Jour - 1 à 0)

Pour confirmer l'éligibilité et/ou obtenir des données de base actualisées, les évaluations suivantes seront effectuées, si nécessaire :

- Si plus d'un jour s'est écoulé entre le test de grossesse durant la pré-sélection et le jour prévu pour l'administration du produit de recherche :
 - Test urinaire de grossesse pour les femmes et les filles en capacité de procréer (Section 7.4.7) ; et
- Si plus de 3 jours se sont écoulés entre la pré-sélection et le jour prévu pour l'administration du produit de recherche, ou si cela est cliniquement indiqué :
 - Un examen physique ciblé (basé sur les résultats précédents et les symptômes actuels ou les problèmes de santé survenus depuis la pré-sélection) (Section 7.4.3) ;
 - Évaluation des signes vitaux (pression artérielle, température, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) (Section 7.4.5) ;
 - Revue des traitements concomitants (Section 9).

Si les participants sont toujours éligibles, les évaluations du bilan initial suivantes seront effectuées :

- 3,0 ml de sang seront prélevés pour les tests de la fonction hépatique (Section 7.4.10) ;
- Évaluation des EIs (Section 10).

7.3.4 Administration des produits de recherche (Jour 0)

Les participants qui continuent de répondre à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères d'exclusion se verront administrés le produit de recherche sous supervision du personnel de l'étude (Section 8.6).

Tout produit de recherche préparé mais non administré sera retourné à la pharmacie et comptabilisé comme décrit à la Section 8.7.

7.3.5 Évaluations quotidiennes au cours des cinq premiers jours suivant l'administration de chaque produit de recherche

Pendant les cinq premiers jours suivant l'administration de chaque produit de recherche, les évaluations suivantes seront effectuées :

- Évaluation des EIs (Section 10) ;
- Évaluation des traitements concomitants (Section 9) ;

CONFIDENTIEL

- Un examen physique ciblé (basé sur les symptômes) (Section 7.4.3) ;
- Mesure de la pression artérielle (position semi-assise) et du pouls (Section 7.4.5).

Si le participant présente des signes et des symptômes de la réaction de Mazzotti ou d'autres événements indésirables, un traitement doit lui être fourni s'il en fait la demande ou si cela est considéré comme cliniquement indiqué (voir Section 10.5). Tout médicament fourni par l'équipe de l'étude ou dans un établissements de soins de santé locaux (voir Section 9) doit être documenté et signalé dans les dossiers sources et l'eCRF avec l'indication pour laquelle il a été fourni.

Des visites de suivi supplémentaires seront programmées si elles sont indiquées pour un suivi approprié des EIs et enregistrées dans les dossiers sources et l'eCRF en tant que visites non prévues.

7.3.6 Évaluation le cinquième jour après l'administration du produit de recherche au Jour 0, au Mois 6 et au Mois 12

Cinq (5) jours après l'administration du produit de recherche au Jour 0, au Mois 6 et au Mois 12 (Jour 5), 3,0 ml de sang seront prélevés pour des tests de la fonction hépatique (Section 7.4.10).

7.3.7 Visites de traitement (Mois 6, 12, 18 et 24)

Chaque participant sera évalué aux Mois 6, 12, 18 et 24 (\pm 1 mois).

Les évaluations suivantes seront effectuées avant l'administration du produit de recherche :

Chez tous les participants à toutes les visites de traitement :

- Évaluation des EIs (Section 10) ;
- Traitements concomitants (Section 9) ;
- Signes vitaux (pression artérielle, température, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) (Section 7.4.5) ;
- Poids corporel (Section 7.4.6) ;
- Un examen physique ciblé (basé sur les symptômes) (Section 7.4.3) ;
- Collecte de quatre biopsies cutanées exsangues (une à chaque crête iliaque et une à chaque mollet) pour l'évaluation de la densité des microfilaires cutanées (Section 7.4.8) ;

Chez des participants sélectionnés lors de toutes les visites de traitement :

- Évaluation de certains signes et symptômes d'onchocercose chez les personnes présentant ces signes et symptômes lors de la pré-sélection (Section 7.4.4) ;
- Test de grossesse pour les filles et les femmes en capacité de procréer (Section 7.4.7) ;
- Examen à la lampe à fente pour le comptage des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux chez les personnes ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux lors de la pré-sélection (Section 7.4.9) ;
- Il sera demandé aux filles qui étaient en pré-ménarche avant le premier traitement ou la visite précédente de traitement applicable, si elles ont eu leurs premières règles.

Chez tous les participants seulement aux Mois 6 et 12 :

- Aux Mois 6 et 12, prélèvement de 3,0 ml de sang pour la réalisation de tests de la fonction hépatique (Section 7.3.6 et Section 7.4.10) ;

Chez de participants sélectionnés aux Mois 12 et 24 :

- Examen du fond d'œil ou à la lampe à fente pour les personnes présentant une ou des lésion(s) oculaire(s) liée(s) à l'onchocercose au moment de la pré-sélection, comme indiqué par la ou les lésion(s) (Section 7.4.9).

Une fois les évaluations terminées, le produit de recherche doit être administré comme décrit à la Section 8.6.

Les participants feront l'objet d'un suivi post-traitement quotidien pendant cinq jours, comme décrit à la Section 7.3.5 et d'une prise de sang pour des tests de la fonction hépatique cinq jours après l'administration du produit de recherche au Mois 6 et au Mois 12, comme décrit à la Section 7.3.6.

7.3.8 Visite post-traitement (Mois 30)

Chaque participant sera évalué au Mois 30 (\pm 1 mois).

Les évaluations suivantes seront effectuées :

Chez tous les participants :

- Évaluation des EIs (Section 10) ;
- Traitements concomitants (Section 9) ;
- Signes vitaux (pression artérielle, température, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) (Section 7.4.5) ;
- Examen physique ciblé (basé sur les symptômes) (Section 7.4.3) ;
- Collecte de quatre biopsies cutanées exsangues (une à chaque crête iliaque et une à chaque mollet) pour l'évaluation de la densité des microfilaires cutanées (Section 7.4.8) ;

Chez des participants sélectionnés :

- Évaluation de certains signes et symptômes de l'onchocercose pour les personnes présentant ces signes et symptômes lors de la pré-sélection (Section 7.4.4) ;
- Test de grossesse pour les femmes et les filles en capacité de procréer (Section 7.4.7) ;
- Examen à la lampe à fente pour le comptage des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux chez les personnes ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux lors de la pré-sélection (Section 7.4.9).

7.3.9 Visite fin d'étude (Mois 36)

Chaque participant sera évalué au Mois 36 (\pm 2 mois).

Les évaluations suivantes seront effectuées :

Chez tous les participants :

- Évaluation des EIs (Section 10) ;
- Traitements concomitants (Section 9) ;
- Examen physique ciblé (basé sur les symptômes) (Section 7.4.3) ;
- Palpation des nodules sous-cutanés (Section 7.4.3) ;
- Signes vitaux (pression artérielle, température, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) (Section 7.4.5) ;
- Collecte de quatre biopsies cutanées exsangues (une à chaque crête iliaque et une à chaque mollet) pour l'évaluation de la densité des microfilaires cutanées (Section 7.4.8) ;

Chez des participants sélectionnés :

- Évaluation de certains signes et symptômes de l'onchocercose pour les personnes présentant ces signes et symptômes lors de la pré-sélection (Section 7.4.4) ;
- Examen à la lampe à fente pour le comptage des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux chez les personnes ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux lors de la pré-sélection (Section 7.4.9) ;
- Examen du fond d'œil ou à la lampe à fente pour les personnes présentant une ou des lésion(s) oculaire(s) liée(s) à l'onchocercose au moment de la pré-sélection, comme indiqué par la ou les lésion(s) (Section 7.4.9).

Une discussion sera organisée avec les participants présentant des nodules palpables considérés comme onchocerquiens sur la procédure, les risques et les avantages potentiels des nodulectomies volontaires et leurs objectifs (Section 6.2). Le consentement éclairé écrit (ou l'assentiment avec le consentement écrit des parents ou du tuteur) sera obtenu de toutes les personnes qui décident de subir une nodulectomie (Section 6.2.3).

Les personnes qui ont donné par écrit leur consentement/assentiment éclairé pour les nodulectomies seront programmées pour la nodulectomie et feront l'objet d'un suivi pour évaluer la guérison de la plaie, comme décrit à la Section 7.4.12.1.

7.3.10 Examen de retrait d'étude en cas de retrait prématuré ou de fin d'étude prématurée

Les participants ont le droit de se retirer de l'étude ou du traitement à tout moment, pour quelque raison que ce soit et sans donner de motif, ou peuvent être retirés par l'investigateur (pour les critères de retrait du traitement ou de l'étude et du suivi, voir Section 13.2).

Les membres de l'équipe d'étude tenteront de rendre visite à chaque participant qui se retire ou qui est retiré. La raison du retrait doit être consignée, y compris, le cas échéant, le fait que le participant préfère ne pas fournir de raison ou qu'il n'a pas pu être joint.

Si le participant le permet, un examen de retrait doit être effectué 3 mois après le dernier traitement ou à un autre moment si le participant choisit de permettre l'évaluation des événements indésirables liés au produit de recherche (pour plus d'information sur la justification de cet examen, voir la Section 13.2.3). Aucun examen de sortie n'est requis si un participant se retire au cours de la visite du Mois 30 ou après celle-ci.

L'examen de retrait comprendra les éléments suivants :

Chez tous les participants :

- Évaluation des EIs (Section 10), y compris la nécessité d'un suivi supplémentaire ;
- Évaluation des traitements concomitants (Section 9) ;
- Examen physique ciblé (basé sur les symptômes) (Section 7.4.3) ;
- Signes vitaux (pression artérielle, température, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire) (Section 7.4.5) ;
- Quatre biopsies cutanées exsangues (une à chaque crête iliaque et une à chaque mollet) seront recueillies pour évaluer la densité des microfilaires cutanées (Section 7.4.8).
- Test de la fonction hépatique si l'examen de sortie des participants a lieu au jour 5 de l'évaluation suivant le Mois 12 ou avant (Section 7.4.10) ;

Chez des participants sélectionnés :

- Évaluation de certains signes et symptômes de l'onchocercose chez les participants qui présentaient ces signes et symptômes lors de la pré-sélection (Section 7.4.4).

CONFIDENTIEL

Cet examen de sortie sera également effectué en cas d'arrêt prématuré de l'étude pour tous les participants à l'étude qui n'ont pas encore eu d'évaluation au Mois 36 (Section 13.5).

7.4 Détails des évaluations prévues

Les résultats de toutes les évaluations seront consignés dans les dossiers sources. Sur les dossiers sources, les participants seront identifiés par leur code de participant ainsi que par leurs initiales et/ou leur nom.

Selon les besoins, les données des enregistrements sources seront saisies ou téléchargées dans le eCRF (Section 16.1 et Section 16.2). Dans le eCRF, les participants à l'étude seront identifiés uniquement par leur code de participant : leur nom ou leurs initiales ne sont pas recueillis, afin de garantir la confidentialité des participants.

Les registres confidentiels de la pré-sélection seront remplis avec les détails des codes et des noms des participants (Section 16.3).

Ci-dessous les détails sur les évaluations à entreprendre. Le calendrier des évaluations est décrit à la Section 7.3 et au Tableau 1.

7.4.1 Démographie

Les données démographiques comprennent le sexe, la date de naissance et lieu de résidence ou de travail antérieur ou de travail temporaire actuel dans des zones où le *Loa loa* est endémique.

7.4.2 Antécédents médicaux, affections concomitantes et traitements antérieurs et concomitants

Il s'agira notamment de tout état de santé passé ou actuel ou d'antécédents chirurgicaux, de la prise antérieure et concomitante de médicaments, et d'un interrogatoire sur un antécédent d'infection potentielle par le *Loa loa* (ver de l'œil).

7.4.3 Examen physique

Un examen physique complet (comprenant la tête, les oreilles, le nez, la gorge, les poumons, les ganglions lymphatiques, le cœur, l'abdomen et la peau) sera effectué lors de la visite de pré-sélection afin de déterminer l'éligibilité à l'étude. Les anomalies seront enregistrées.

Lors de la visite de pré-sélection et au Mois 36, le nombre et l'emplacement de tous les nodules palpables seront déterminés lors de l'examen physique, y compris, si elles sont identifiables, les causes probables autres que l'onchocercose.

Lors de toutes les autres visites, un examen physique ciblé sera effectué si cliniquement indiqué, basé sur les symptômes.

Toute nouvelle anomalie ou aggravation des conditions présentes à la pré-sélection détectée lors des examens physiques doit être enregistrée comme EI (voir Section 10 pour plus de détails).

7.4.4 Signes et symptômes de l'onchocercose

Lors de la pré-sélection, chaque participant sera examiné pour détecter les signes de lésions réactives cutanées associées à l'onchocercose (onchodermite papulaire aiguë, onchodermite papulaire chronique, onchodermite lichénifiée), l'atrophie (si le participant a moins de 50 ans) et la dépigmentation, et sera interrogé sur la présence de prurit (démangeaison de la peau).

Les participants souffrant d'onchodermite papulaire aiguë, d'onchodermite papulaire chronique et/ou d'onchodermite lichénifiée et/ou de prurit considérés par l'investigateur

comme étant au moins potentiellement liés à une infection à *O. volvulus* lors de la pré-sélection seront réexaminés pour ces signes cutanés et interrogés sur le prurit (et autres symptômes) aux Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36 et lors de l'examen de sortie en cas d'abandon prématuré ou de fin d'étude, si le participant le permet.

Chaque zone de lésion cutanée et de prurit sera classée en fonction de sa sévérité selon une échelle inspirée de celle décrite par Murdoch et ses collègues (Murdoch et al. 1993).

Les signes et symptômes de l'onchocercose qui s'aggravent ou qui apparaissent après le début du traitement doivent également être signalés comme des EIs (voir la Section 10 pour plus de détails).

7.4.5 Signes vitaux

Les signes vitaux qui doivent être mesurés après que le participant a été en position semi-assise pendant 5 minutes sont :

- Température du corps (degrés Celsius [°C]) ;
- Fréquence respiratoire (nombre de mouvements respiratoires par minute) ;
- Fréquence du pouls (nombre de battements par minute) ; et
- Tension artérielle (millimètres de mercure [mmHg]).

Si une pression artérielle anormalement élevée ou basse est observée, deux autres mesures, prises à 5 minutes d'intervalle, doivent être effectuées et enregistrées.

La pression artérielle et le pouls seront également mesurés quotidiennement pendant les cinq premiers jours suivant chaque traitement.

Les signes vitaux doivent également être mesurés à d'autres moments si cela est jugé cliniquement indiqué.

7.4.6 Poids et taille

La taille sera mesurée en centimètres (cm) sans chaussures.

Le poids sera mesuré en kilogrammes (kg) en portant des vêtements légers sans chaussures.

7.4.7 Test de grossesse

Un test urinaire de grossesse β -HCG sera effectué pour les femmes et les jeunes filles en capacité de procréer avant chaque administration du produit de recherche. Le personnel de l'étude leur indiquera comment prélever un échantillon urinaire pour le test.

Une fois le test de grossesse terminé, le personnel de l'étude examinera le résultat pour confirmer que la femme n'est pas enceinte avant de procéder à l'administration du produit de recherche.

En cas de grossesse, la femme doit immédiatement cesser tout traitement.

La grossesse n'exige cependant pas le retrait de l'étude, sauf si la participante choisit de se retirer ou si l'investigateur décide que la participante doit être retirée dans l'intérêt de sa santé et de sa grossesse. Les Sections 10.6 et 13.2 fournissent des détails sur le suivi des grossesses et sur les cas de retrait pour quelque raison que ce soit.

L'urine restant de ces échantillons sera congelé pour une éventuelle utilisation future (Sections 15.19 et 15.20.3), à condition que la participante ait donné son consentement/ assentiment éclairé.

7.4.8 Quantification de la densité des microfilaires cutanées

Quatre biopsies cutanées exsangues seront effectuées (une à chaque crête iliaque, gauche et droite, et aux mollets gauche et droit) à l'aide d'une pince cornéosclérale de type Holth de 2 mm après avoir nettoyé les sites de biopsie avec de l'alcool à 70 %.

Les pinces seront stérilisées à la vapeur avant d'être utilisées sur le prochain individu.

En bref, chaque prélèvement de peau sera pesé et incubé pendant au moins 8 heures dans une solution saline isotonique. Les microfilaires qui ont émergé de la biopsie cutanée exsangue seront comptées à l'aide d'un microscope inversé. Lors de la pré-sélection, la moyenne mf/mg des quatre biopsies de peau sera calculée pour évaluer l'éligibilité à l'étude et, le cas échéant, déterminer la strate de randomisation des participants (< 20 mf/mg de peau vs. ≥ 20 mf/mg de peau, Section 8.1)

Les microfilaires seront conservées dans l'alcool après avoir été comptées pour un usage futur (Sections 15.19 et 15.20.2).

Si des microfilaires de *Mansonella streptocerca* sont présentes dans l'échantillon de peau (identifiées visuellement au microscope), leur nombre sera noté sur les fiches sources mais ne sera pas recueilli dans le eCRF du participant.

7.4.9 Évaluations ophtalmologiques

L'évaluation ophtalmologique comprendra une mesure de l'acuité visuelle à la lumière du jour avec un diagramme E de tumbling et l'examen du segment antérieur des yeux par une lampe à fente portative. Le nombre de microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux sera compté après que le participant aura été en position tête penchée en bas pendant au moins 5 minutes.

Le disque et la rétine seront évalués par une caméra à fond non mydriatique. Les photos seront conservées en tant que dossiers sources.

Les participants ayant des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux lors de la pré-sélection seront suivis pour des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures aux Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36.

Les anomalies ophtalmologiques lors de la pré-sélection seront enregistrées et classées comme pouvant être liées ou non à l'onchocercose. Les participants présentant une ou plusieurs lésions oculaires classées comme liées à l'onchocercose lors de la pré-sélection subiront un nouvel examen du fond d'œil et/ou un examen à la lampe à fente aux Mois 12, 24 et 36, comme indiqué par les lésions identifiées lors de la pré-sélection.

Toute nouvelle anomalie ou aggravation des conditions présentes lors de la pré-sélection doit être enregistrée comme EI (voir Section 10.2 pour plus de détails).

Les personnes dont le diagnostic ophtalmologique se prête à un traitement (par exemple, un glaucome) recevront ce traitement ou seront orientées vers l'intervention appropriée.

7.4.10 Tests des fonctions hépatiques

Un échantillon de 3,0 ml de sang sera prélevé pour des tests de la fonction hépatique qui examineront l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), la gamma-glutamyl transférase (GGT), la phosphatase alcaline (AP), la lactate déshydrogénase (LDH) et la bilirubine conjuguée et non conjuguée.

Le suivi des valeurs anormales sera déterminé par l'investigateur sur la base d'un jugement clinique. Les anomalies de grade 3 ou 4 (voir Section 10.2.2) doivent être testées à nouveau

dès que possible et les deux valeurs avec la date d'échantillonnage et d'analyse seront collectées dans l'eCRF.

Le sérum restant de ces échantillons sera congelé pour une éventuelle utilisation future (Sections 15.19 et 15.20.3), à condition que le participant ait donné son consentement/ assentiment éclairé.

7.4.11 Diagnostic de l'infection à *Loa loa*

Les personnes ayant vécu ou travaillé ou travaillant encore de temps en temps dans une zone où le *Loa loa* est endémique ou ayant des antécédents de vers de l'œil ou d'autres symptômes suggérant une infection par le *Loa loa* subiront un test de pré-sélection de l'infection par le *Loa loa*. Pour ces participants, le diagnostic de l'infection à *Loa loa* sera effectué par frottis sanguin calibré. En bref, le sang sera prélevé (entre 11h00 et 14h00 environ) par piqûre au doigt avec un tube capillaire non hépariné de 60 µL, après un nettoyage soigneux du doigt. Le sang sera étalé sur une lame étiquetée, séché et coloré au Giemsa et séché à température ambiante. Toutes les microfaires de *Loa loa* présentes sur la lame seront comptées à un grossissement de 100x.

Si des microfaires de *Loa loa* sont présentes, le nombre de parasites sera enregistré dans les dossiers sources et l'individu sera exclu de l'étude.

7.4.12 Évaluation de l'effet sur les macrofilaires

7.4.12.1 Nodulectomie

Les nodules palpables jugés cliniquement comme étant onchocerciens seront excisés chirurgicalement par des médecins expérimentés en chirurgie mineure dans le bloc opératoire de l'établissement local de santé proche de l'endroit où le participant vit dans la ZSR de Logo, ou Nyarambe (ou d'Aru dans le cas où l'étude est menée entièrement ou partiellement dans la zone de réserve pour le recrutement, voir les Sections 5.5.1.1 et 5.5.1.2).

Pendant le consentement/assentiment pour la nodulectomie, les participants peuvent désigner les nodules qu'ils souhaitent faire enlever.

L'intervention sera réalisée sous anesthésie locale (1% de xylocaïne) en utilisant une technique stérile afin de minimiser la douleur et le risque d'infection au niveau du site d'incision.

Le traitement des plaies par l'équipe d'étude comprendra un examen quotidien pour détecter les saignements, la formation d'hématomes et la déhiscence. Environ deux jours après l'intervention, les participants seront reconduits dans leur village où un infirmier de l'étude continuera à surveiller les plaies au quotidien. Il sera conseillé aux participants de ne pas travailler pendant la première semaine suivant l'opération afin de faciliter la cicatrisation des plaies. Ils seront indemnisés pour chaque jour où ils ne travailleront pas (Section 15.12). Le premier changement de pansement est effectué le premier jour suivant la nodulectomie. Les changements de pansement suivants auront lieu tous les deux jours jusqu'à ce que la plaie soit complètement cicatrisée. Les participants recevront des médicaments pour réduire la douleur une fois que l'anesthésie locale aura disparu, tant à l'hôpital que lors du suivi dans leur village.

Environ 7 jours après la nodulectomie, les sutures seront enlevées par un infirmier de l'étude.

7.4.12.2 Examen histopathologique des nodules excisés

Les nodules excisés seront traités pour l'histopathologie et les tranches seront colorées avec de l'hématoxyline-éosine ou des colorants spécifiques disponibles à ce moment-là, à condition que les nodulectomies soient réalisées pour comparer les effets des groupes de traitements (Section 6.2). Les lames seront lues par un lecteur expérimenté et, si possible, par un second, afin de déterminer la viabilité et la capacité de reproduction des macrofilaires contenues dans le nodule. Les détails de la morphologie macrofilarienne, y compris le nombre de vers vivants, moribonds, morts ou morts et calcifiés par sexe, l'absence ou la présence d'embryons dans leur ensemble et par stade de développement (ovocytes, étirés, bretzel, etc.) et l'absence ou la présence de stades spermatogénétiques seront enregistrés. Cette opération sera effectuée par des investigateurs spécialisés dans l'examen histopathologique des nodules excisés. Étant donné que cela n'aura lieu qu'à la fin de l'étude, ces investigateurs seront sélectionnés à proximité du moment des premières nodulectomies. Les CE seront informés de la sélection et le transfert des nodules se fera dans le cadre d'un accord de transfert de matériel tel que décrit à la Section 15.19 pour les restes d'échantillons biologiques. Une partie du matériel contenu dans les nodules sera conservée dans de l'alcool pour la recherche de nouveaux outils pour les programmes d'élimination de l'onchocercose (Section 15.20.2).

7.4.13 Collecte et traitement des échantillons biologiques

Les échantillons de peau, de sang et d'urine prélevés pendant l'essai peuvent contenir des agents pathogènes nocifs. Tout le personnel participant à la collecte et à la manipulation des échantillons biologiques sera formé à la prévention et à la lutte contre les infections afin de pouvoir mettre en œuvre les procédures de précaution appropriées pour la manipulation des matières biologiques dangereuses, comme le recommandent actuellement les directives de l'OMS sur les maladies émergentes et transmissibles, la surveillance et la lutte contre les maladies ([World Health Organization 1997](#)) ou les mises à jour pertinentes ou directives du pays. Le traitement de tous les échantillons biologiques sera conforme aux procédures opératoires standardisées (POSS) pertinentes et aux objectifs de leur collecte, tels que décrits ci-dessus.

Pour le stockage, la propriété et l'utilisation future des restes de sérum, des urines, et des parasites d'*O. volvulus*, voir les Sections 15.19, 15.20.2 et 15.20.3.

8 PRODUIT DE RECHERCHE

Dans cette étude, le produit de recherche est la moxidectine, l'ivermectine et/ou le placebo.

8.1 Randomisation et allocation des traitements

Le code de randomisation sera généré à l'aide d'allocations de traitement aléatoires générées par ordinateur avec des blocs permutés de manière aléatoire, qui peuvent comprendre des tailles de bloc aléatoires. Chaque bloc de nombres séquentiels comprendra dans un ordre aléatoire des allocations de traitement annuel pour la moxidectine, annuel pour l'ivermectine, semestriel pour la moxidectine et semestriel pour l'ivermectine, reflétant l'allocation de traitement 3:1:3:1 prévue pour cette étude (Section 4.3).

La randomisation sera stratifiée par la densité des microfilaires cutanées exsanguées (< 20 mf/mg de peau ou \geq 20 mf/mg de peau) et par Aire de Santé.

Les personnes jugées éligibles à la participation de l'étude seront attribués le prochain numéro disponible dans l'ordre séquentiel, du plus bas au plus élevé, sur la liste de randomisation pour leur aire de santé et leur strate de densité de microfilaires cutanées de la pré-sélection. Le personnel chargé de la randomisation des participants ne sera pas impliqué dans le suivi des participants.

L'algorithme de randomisation sera généré par un statisticien indépendant ne participant pas à l'étude. Un document séparé décrivant les détails de l'algorithme de randomisation sera préparé et disponible à la fin de l'étude.

8.2 L'aveugle

L'étude sera menée en double aveugle. Pour maintenir l'aveugle, chaque participant recevra quatre gélules correspondantes préparées par un personnel en aveugle autorisé par la loi de la RDC à préparer des médicaments et qui ne participera pas à l'évaluation des participants. Ni les participants ni le personnel impliqué dans le suivi ou l'examen des échantillons des participants ne sauront quel traitement est administré, ni s'il est administré annuellement ou semestriellement.

Les participants randomisés pour le traitement annuel recevront quatre gélules de placebo aux mois 6 et 18.

8.3 Levée de l'aveugle

L'investigateur a le droit de rompre l'aveugle ou d'autoriser un membre de l'équipe de l'étude à rompre l'aveugle lorsque la connaissance du traitement de l'étude est considérée comme importante pour une prise en charge médicale optimale d'un participant. À cette fin, des enveloppes scellées (ou équivalent) avec le traitement attribué à chaque numéro de randomisation seront conservées sur le site par l'investigateur (ou son représentant). Des enveloppes en double (ou équivalent) seront conservées par le Sponsor/Moniteur Médical.

Dans la mesure du possible, sans mettre en péril la sécurité des participants, l'investigateur doit discuter de l'intention de lever l'aveugle avec le moniteur médical avant de lever l'aveugle. La décision finale appartient à l'investigateur.

Si le code est rompu, l'enveloppe doit être signée et datée sur les deux sceaux par celui qui a rompu le code. Son nom et sa signature, ainsi que la date et l'heure où le code a été rompu doivent être inscrits à l'extérieur de l'enveloppe. Les informations doivent être saisies dans les documents sources du participant et sur la page de l'eCRF correspondante, en expliquant la raison et la date de l'ouverture de l'enveloppe scellée. Ces informations doivent être contresignées par l'investigateur.

CONFIDENTIEL

L'investigateur doit informer le Sponsor/Moniteur Médical par courriel au sae@medicinesdevelopment.com ou si cela n'est pas possible, par téléphone (+61 409 020 209) dans les 24 heures après avoir procédé à la levée de l'aveugle, en indiquant le code du participant, le numéro de randomisation et les circonstances ayant conduit à la décision de lever l'aveugle. En outre, l'investigateur doit fournir un rapport écrit de l'événement au sponsor dans les cinq jours ouvrables.

8.4 Formulation

Les produits de recherche qui seront administrés dans cet essai clinique sont des comprimés encapsulés de moxidectine, 2 mg (fabriqués par MDGH) et des comprimés d'ivermectine, 3 mg (fabriqués par Edenbridge LLC).

Les comprimés de moxidectine contiennent 2 mg de moxidectine fournis sous forme de comprimés ovales non enrobés de 100 mg, de couleur blanche à jaune pâle. Les composants des comprimés de moxidectine sont fournis dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4: Composants des comprimés de moxidectine

Composants	Référence de qualité	Fonction
Moxidectine micronisée	Pharmacopée américaine	Principe actif
Cellulose microcristalline	Formulaire national de la pharmacopée américaine	Diluant
Lactose anhydre	Formulaire national de la pharmacopée américaine	Diluant
Laurylsulfate de sodium	Formulaire national de la pharmacopée américaine	Surfactant
Dioxyde de silicium colloïdal	Formulaire national de la pharmacopée américaine	Glissement
Croscarmellose sodique	Formulaire national de la pharmacopée américaine	Désintégrant
Stéarate de magnésium	Formulaire national de la pharmacopée américaine	Lubrifiant

L'ivermectine sera en comprimé de 3 mg (produit autorisé aux États-Unis, code national des médicaments NDC 42799-806-01) contenant les ingrédients indiqués dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5: Composants des comprimés d'ivermectine

Composants	Fonction
Ivermectine 3 mg	Principe actif
Cellulose microcristalline	Inactif
Amidon prégélatinisé	Inactif
Stéarate de magnésium	Inactif
Dioxyde de silicium colloïdal	Inactif
Croscarmellose sodique	Inactif

Chaque comprimé de moxidectine ou d'ivermectine sera encapsulé dans une gélule à enveloppe dure de taille n°1, opaque, blanche, en hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose, HPMC). Chaque gélule sera remplie d'une poudre d'excipient inerte (cellulose microcristalline).

Les gélules de placebo correspondantes seront remplies de la même poudre d'excipient inerte.

8.5 Fourniture, emballage et étiquetage, stockage et manipulation

Le produit de recherche sera fourni par le Sponsor sous forme de moxidectine 2 mg en capsules, d'ivermectine 3 mg en capsules et de capsules de placebo. Le produit de recherche sera fourni dans des flacons blancs en polyéthylène haute densité avec une fermeture en

polypropylène et un sceau d'induction, une bobine pharmaceutique (remplisseuse) et un sachet déshydratant de gel de silice.

Le produit de recherche sera expédié sur le site après réception de la documentation requise pour l'approbation de l'étude et conformément aux exigences réglementaires applicables.

L'investigateur ou son représentant autorisé veillera à ce que le produit de recherche soit stocké à une température inférieure à 25°C et protégé de la lumière et de l'humidité dans une zone sécurisée dont l'accès est limité au personnel autorisé, et conformément aux réglementations en vigueur. Les capsules ne doivent pas être congelées ou stockées à des températures supérieures à 30°C. Les écarts de température sont autorisés jusqu'à 30°C pendant une période maximale de 12 mois.

L'étiquetage des flacons contenant de la moxidectine en capsules, de l'ivermectine en capsules ou des capsules placebo sera conforme aux réglementations locales et approuvé par l'AR nationale et comprendra au minimum

- Le nom du Sponsor;
- Le numéro de protocole;
- Le nom du produit ;
- Le dosage du produit ;
- La voie d'administration ;
- Le numéro de lot ;
- La date de péremption ou la date de contrôle ; et
- La mention « Pour essais cliniques uniquement ».

8.6 Dosage et administration

Après la randomisation et la détermination du régime auquel le participant est affecté, une dose de produit de recherche sera préparé.

Le produit de recherche préparé ne sera administré qu'aux participants dont l'éligibilité aura été confirmée du Jour -1 au Jour 0.

Les participants avaleront le produit de recherche avec de l'eau sous l'observation directe du personnel de l'étude.

8.6.1 Moxidectine

Le dosage de la moxidectine ne dépend pas du poids ou de la taille des participants.

Les participants randomisés à la moxidectine annuelle recevront quatre gélules de moxidectine à chacun des Mois 0, 12 et 24 et quatre gélules de placebo à chacun des Mois 6 et 18.

Les participants randomisés à la moxidectine semestrielle recevront quatre gélules de moxidectine à chacun des Mois 0, 6, 12, 18 et 24.

8.6.2 Ivermectine

L'ivermectine est fournie sous forme de comprimés de 3 mg et le dosage est basé sur le poids (150 g/kg).

Les résumés des caractéristiques du produit de l'ivermectine (disponibles sur <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>) traduisent ce fait en nombre de comprimés d'ivermectine de 3 mg pour les individus jusqu'à 84 kg de poids, ce qui donne une dose réelle/kg comprise entre 136 µg/kg et 231 µg/kg. Pour les poids ≥ 85 kg, les résumés des caractéristiques du produit précisent seulement que la dose doit être de 150 µg/kg. L'administration de quatre comprimés d'ivermectine de 3 mg à des individus

CONFIDENTIEL

pesant de 85 à 88 kg donne une dose réelle/kg comprise entre 136 µg/kg et 141 µg/kg. Au-delà de ce poids, cinq comprimés de 3 mg sont nécessaires pour atteindre la plage de dose équivalente à celle des groupes de poids inférieur décrite dans les résumés des caractéristiques du produit.

Étant donné qu'il s'agit d'une étude en aveugle et afin d'éviter que tous les participants aient à prendre des gélules de placebo supplémentaires, les personnes dont le poids est supérieur à 88 kg seront exclues. Sur la base de la population cible de recrutement, on ne s'attend pas à ce que cela entraîne l'exclusion de nombreux individus.

Le nombre de gélules d'ivermectine à administrer est déterminé en fonction du poids du participant à chaque administration, conformément à la notice de l'ivermectine et décrit dans le [Tableau 6](#).

Tableau 6: Programme de traitement à l'ivermectine en fonction du poids

Poids corporel# (kg)	Nombre de gélules d'ivermectine 3 mg	Nombre de gélules de placebo	Intervalle de la dose réelle d'ivermectine (µg/kg)
26 à 44	2	2	231 - 136
45 à 64	3	1	200 - 141
65 à 88	4	0	185 - 136

Arrondi au kg entier le plus proche

Les participants randomisés pour le traitement annuel à l'ivermectine recevront le nombre de gélules d'ivermectine et de placebo correspondant à leur poids aux mois 0, 12 et 24 et quatre gélules de placebo aux mois 6 et 18.

Les participants randomisés au traitement semestriel à l'ivermectine recevront le nombre de gélules d'ivermectine et de placebo correspondant à leur poids aux mois 0, 6, 12, 18 et 24.

8.7 Préparation et comptabilité

L'investigateur est chargé de s'assurer que le produit de recherche est préparé conformément au protocole. Seules les personnes autorisées par la législation nationale applicable à préparer des médicaments, et par l'investigateur prépareront le produit de recherche.

Pour chaque participant, le produit expérimental correspondant à son allocation de traitement randomisée sera préparé.

La date de préparation du produit expérimental, le code du participant, le code de randomisation ainsi que le nombre et les types de gélules distribuées doivent être enregistrés dans le registre de distribution et de comptabilité des médicaments prévu pour l'étude.

Tout produit de recherche préparé mais non administré à un participant doit être consigné dans le journal et les gélules inutilisées doivent être conservées dans un récipient séparé, convenablement étiqueté, pour que le moniteur de l'étude non soumis à l'aveugle puisse faire la comptabilité.

L'investigateur sera responsable de veiller à ce que des registres précis soient tenus pour tous les produits de recherche reçus, délivrés, préparés et non administrés, retournés ou détruits. Les registres d'inventaire et de préparation doivent être mis à la disposition du moniteur de l'étude qui n'est pas soumis à l'aveugle.

Les fournitures de produits de recherche, y compris les flacons partiellement utilisés ou vides, et les produits de recherche préparés et non administrés doivent être comptabilisés par le moniteur d'étude non soumis à l'aveugle et renvoyés au Sponsor pour être détruits à la fin de l'étude. Des copies des dossiers du produit de recherche renvoyé au Sponsor doivent être conservées par l'investigateur.

CONFIDENTIEL

Comme l'exige la législation nationale et en consultation avec le Sponsor, les stocks de produits de recherche non utilisés peuvent être détruits localement, conformément à la réglementation locale. Des copies des dossiers sur le produit de recherche détruit seront conservées par l'investigateur. Ces dossiers doivent indiquer l'identification et la quantité de gélules de chaque produit de recherche détruit, la méthode de destruction et la personne qui a détruit le produit de recherche. Des copies de ces registres doivent être soumises au Sponsor.

8.8 Expédition du produit de recherche

Le produit de recherche ne sera expédié sur le site qu'après que l'exportation ait été autorisée à partir des États-Unis, qu'un permis d'importation en RDC ait été reçu par le Sponsor et que ce dernier ait confirmé que toutes les autorisations requises par la RDC et les exigences du Sponsor en matière de documentation pour l'étude ont été respectées. L'expédition du produit en expérimentation peut avoir lieu avant la visite d'initiation du site avec un stockage sécurisé sur le site en quarantaine jusqu'à ce que l'étude ait été initiée.

9 LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS

À chaque visite ou contact de l'étude, l'Investigateur doit demander au participant s'il a pris des traitements concomitants ou depuis la visite ou le contact précédent.

Tous les traitements concomitants, y compris les médicaments traditionnels, les remèdes à base de plantes ainsi que les interventions spirituelles traditionnelles, doivent être enregistrés dans la Section appropriée du eCRF, y compris la date de début et de fin, la dose et l'indication du traitement.

9.1 Exigences alimentaires particulières

Il n'y a pas d'exigences alimentaires particulières pendant l'étude.

9.2 Traitements concomitants interdits

Tout au long de l'étude, les participants ne doivent recevoir aucun des médicaments suivants sans qu'un médecin ait déterminé que ce médicament est nécessaire pour la santé du participant :

- Traitements contre onchocercose dont l'ivermectine, la DEC par voie orale ;
- Doxycycline pour une durée supérieure à 2 semaines ; et
- Autres produits de recherche pour des conditions ne mettant pas la vie en danger.

En cas de la non observance, le médicament concomitant interdit pris doit être documenté dans les dossiers sources et les informations demandées sur la page des médicaments concomitants du eCRF doivent être complétées.

9.3 Produits de recherche autorisés

Dans l'intérêt de la santé des participants à l'étude, ainsi que de la santé publique, les produits de recherche pour les conditions mettant en la vie en danger pour lesquels aucun traitement ou vaccin efficace et sûr, ou suffisamment efficace et sûr, est disponible, sont autorisés. Cela inclut, mais n'est pas nécessairement limité, à la vaccination contre la maladie à virus Ébola.

Le vaccin contre le virus Ébola rVSVΔGP-ZEBOV-GP (ERVEBO, Merck & Co, Inc.) a été préqualifié par l'OMS ([World Health Organization. 2020](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/item/WHO-prequalified-ebola-vaccine)) et a reçu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments en novembre 2019 ([European Medicines Agency. 2020](https://www.ema.europa.eu/en/press/news/2019/11/190113-ebola-vaccine)).

La vaccination en anneau avec rVSVΔGP-ZEBOV-GP est déployée à grande échelle par le MdSP pour contrôler l'épidémie au Nord Kivu et en Ituri. Ainsi, son utilisation est autorisée par le MdSP en dehors des essais cliniques. Par conséquent, et dans l'intérêt de la santé des participants à l'étude, de leurs communautés et de la santé publique, rVSVΔGP-ZEBOV-GP n'est pas considéré comme un produit de recherche dans ce protocole et, par conséquent, la vaccination par rVSVΔGP-ZEBOV-GP est autorisée.

Des demandes d'approbation par l'Agence européenne des médicaments ont été soumises pour chacun des deux composants d'un autre vaccin contre le virus Ébola consistant en une dose de Ad26.ZEBOV suivie d'une dose de MVA-BN-Filo et sont en cours d'évaluation accélérée. L'AR a autorisé l'utilisation de ce vaccin dans le cadre d'une étude de phase III au Nord-Kivu (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04152486>). Si cette étude ou des études ultérieures, ou le déploiement de ce vaccin autorisé par le MdSP, soit mis en œuvre dans la zone où l'étude 3001 est menée, les participants peuvent recevoir ce vaccin.

L'équipe chargée de l'étude coordonnera les activités d'évaluation de cette étude et de l'étude sur le vaccin avec le personnel participant à l'évaluation du vaccin.

CONFIDENTIEL

La vaccination sera documentée dans les dossiers sources et l'eCRF comme requis pour tous les traitements concomitants.

10 ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET LEUR GESTION

10.1 Évaluations de la sécurité

Les évaluations de la sécurité comprendront des examens physiques, des examens oculaires, la détection des EIs, traitements concomitants (pharmacologiques ou non-pharmacologiques), des mesures des signes vitaux et des tests de la fonction hépatique.

10.2 Événements indésirables

10.2.1 Définition d'un événement indésirable

Selon le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), un EI est tout événement médical fâcheux survenu chez un participant à une investigation clinique à qui l'on a administré un produit de recherche et qui n'a pas nécessairement de relation de cause à effet avec le produit de recherche.

Un EI peut donc être tout signe, symptôme ou maladie défavorable et non intentionnel, temporellement associé à l'utilisation d'un médicament, qu'il soit ou non considéré comme lié au produit.

Les signes, symptômes ou maladies préexistants qui augmentent en fréquence ou en sévérité ou qui changent de nature après l'administration du produit de recherche sont également considérés comme EIs.

Les complications post-traitement qui surviennent à la suite de procédures prescrites par le protocole (par exemple, à la suite de biopsies cutanées exsangues ou de nodulectomies) sont également des EIs.

Les EI selon la définition de l'ICH, sont appelés événements indésirables survenant après le traitement (Treatment Emergent Adverse Events – TEAEs).

Outre les événements définis comme des EIs par l'ICH, tout nouvel événement, exacerbation d'une affection préexistante ou complication résultant d'une procédure prescrite par le protocole et survenant après le consentement/l'assentiment éclairé écrit jusqu'à la première administration du produit de recherche sera également enregistré dans les dossiers sources et signalé comme un EI sur la/les page(s) appropriée(s) du eCRF.

Les éléments suivants **ne** sont **pas** des EIs :

- Les procédures médicales ou chirurgicales (par exemple, chirurgie, endoscopie, extraction de dents, transfusion) ; en revanche, l'état qui conduit à la procédure est un EI s'il a commencé ou s'est aggravé après le consentement/assentiment éclairé écrit, mais pas s'il était présent avant le consentement/assentiment éclairé;
- Maladies ou conditions préexistantes (c'est-à-dire présentes avant le consentement /assentiment éclairé) qui ne s'aggravent pas ;
- Les situations dans lesquelles un événement médical fâcheux n'est pas survenu (par exemple, une hospitalisation pour une opération chirurgicale non urgente, ou des séjours de nuit dans un établissement de soins de santé ou dans le centre de recherche pour des raisons sociales et/ou de commodité ; par exemple, en raison de l'état des routes, il n'est pas considéré comme sûr de ramener le participant dans son village d'origine la nuit)
- Surdosage du produit de recherche ou de médicament concomitant sans aucun signe ou symptôme, sauf si le participant est hospitalisé en observation.

10.2.2 Évaluation de la sévérité des événements indésirables et de la relation avec le produit de recherche

Tous les EIs seront évalués par l'investigateur et enregistrés dans les dossiers sources et sur la page appropriée du eCRF, y compris la date d'apparition et de résolution, la sévérité, la relation avec le produit de recherche, l'évolution et les mesures prises, y compris en ce qui concerne la poursuite du traitement avec le produit de recherche.

Chaque EI sera classé en fonction de sa sévérité en utilisant le Tableau de la Division of AIDS (DAIDS) pour la classification de la sévérité des événements indésirables chez les adultes et les enfants, version corrigée 2.1, juillet 2017 ([Annexe 1: Échelle de classification de la toxicité des événements indésirables](#)). Pour les EIs qui ne sont pas spécifiquement décrits dans le Tableau de classement du DAIDS, les grades présentés dans le [Tableau 7](#) doivent être appliqués.

Tableau 7: Évaluation de la sévérité des événements indésirables pour les événements non inclus dans le Tableau DAIDS

Grade	Sévérité	Pour les événements CLINIQUES qui ne sont pas décrits autrement dans le Tableau de classification DAIDS des EIs, les descriptions suivantes de la sévérité s'appliquent
1	Légère	Symptômes légers n'entraînant pas ou peu d'interférence avec les activités sociales et fonctionnelles habituelles, l'intervention n'étant pas indiquée.
2	Modérée	Symptômes modérés causant une interférence plus que minimale avec les activités sociales et fonctionnelles habituelles avec intervention.
3	Sévère	Symptômes graves entraînant l'incapacité d'effectuer les activités sociales et fonctionnelles habituelles avec intervention ou hospitalisation indiquée.
4	Potentiellement en danger de mort	Symptômes potentiellement mortels entraînant l'incapacité d'effectuer les fonctions de base de soins personnels, l'intervention étant indiquée pour prévenir une déficience permanente, une invalidité persistante ou la mort.

La relation avec le produit de recherche doit être évaluée à l'aide des définitions suivantes ([Tableau 8](#)).

Tableau 8: Évaluation de l'imputabilité aux produits de recherche

Causalité	Commentaire
Sans rapport	L'EI est clairement dû à des causes extérieures (par exemple, une maladie sous-jacente, l'environnement, l'effet connu d'un autre médicament).
Peu probable	L'association temporelle entre l'événement indésirable et le produit de recherche est telle que le produit de recherche n'est pas susceptible d'avoir une association raisonnable avec l'EI.
Possible	L'EI pourrait avoir été produit par l'état clinique ou le produit de recherche du participant.
Probable	L'EI suit une séquence temporelle raisonnable à partir du moment de l'administration du produit de recherche, et ne peut pas être raisonnablement expliqué par les caractéristiques connues de l'état clinique du participant.
Définitive	L'EI suit une séquence temporelle raisonnable à partir du moment de l'administration du produit de recherche et/ou réapparaît lorsque le produit de recherche est réintroduit.

10.2.3 Notification des événements indésirables

Tous les EIs, indépendamment de leur sévérité, de leur causalité ou de leur importance ([Section 10.3](#)), et qu'ils soient initialement enregistrés dans un établissements de soins de santé local du choix du participant ([Section 5.2.3](#)), ou par un membre de l'équipe d'étude au cours des visites de suivi du protocole, ou les visites ad hoc à la demande d'un participant, doivent être déclarés à partir de la date du consentement /assentiment éclairé écrit jusqu'au

CONFIDENTIEL

dernier jour de l'étude ou pendant les 3 mois suivant l'administration du produit de recherche, selon la dernière de ces deux dates.

Cela est nécessaire pour obtenir un ensemble de données sur les EI aussi complet que possible pour appuyer la caractérisation du profil de sécurité de la moxidectine et de l'ivermectine: a priori, il n'est pas possible de savoir quels EIs peuvent avoir une relation avec les médicaments à l'étude et donc en exclure certains de la collection ou notifications. Les participants seront informés de la collecte de données relatives aux problèmes de santé qu'ils signalent aux établissements de santé locaux lors des discussions avant le consentement/assentiment éclairé. Tous les EIs, qu'ils soient initialement enregistrés dans un établissement de santé local ou par un membre de l'équipe d'étude, sont soumis aux mêmes dispositions de confidentialité (voir Section 15.17 and Section 17).

L'investigateur doit tenter d'établir un diagnostic de l'événement sur la base de signes, de symptômes et/ou d'autres informations cliniques. Dans ce cas, le diagnostic doit être documenté comme étant l'EI dans le eCRF et, le cas échéant, signalé comme un EIG, et non les signes ou symptômes individuels enregistrés dans les dossiers sources.

10.3 Événements indésirables graves

10.3.1 Définition

Un **événement indésirable grave** (EIG) est défini comme tout EI qui entraîne l'une des conséquences suivantes :

- La mort ;
- Une situation de danger de mort (le participant est en danger de mort immédiat) ;
- L'hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante ;
- Le handicap ou l'incapacité persistante ou importante ; et/ou
- Une anomalie congénitale ou anomalie à la naissance chez la progéniture d'un participant ayant reçu un produit de recherche.

En outre, les éléments suivants peuvent être considérés comme un EIG :

- Les événements médicaux importants qui ne peuvent pas entraîner la mort, mettre immédiatement la vie en danger ou nécessiter une hospitalisation, si, sur la base d'un jugement médical approprié, ils peuvent mettre en danger le participant et peuvent nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour empêcher l'une des évolutions énumérées ci-dessus.

Voici quelques exemples de ces événements :

- un traitement intensif aux urgences ou à domicile pour un bronchospasme allergique ;
- Une dyscrasie sanguine ou des convulsions qui n'entraînent pas d'hospitalisation ; et/ou
- Le développement d'une toxicomanie ou d'un abus de drogues.

10.3.2 Clarification de la définition et de la terminologie des événements indésirables graves

La mort est le résultat d'un EI, et non un EI en soi. Dans les rapports de décès dus à la "progression de la maladie", lorsqu'aucune autre information n'est fournie, le décès sera considéré comme ayant résulté de la progression de la maladie traitée avec le produit de recherche.

"Menaçant la vie" signifie que le participant était en danger de mort immédiat à cause de l'événement au moment où il s'est produit. Cela n'inclut pas un événement qui aurait pu entraîner la mort, s'il s'était produit avec une plus grande sévérité.

CONFIDENTIEL

Les complications qui surviennent lors d'une hospitalisation sont des EIs. Si une complication prolonge l'hospitalisation, cet EI est un EIG.

"Hospitalisation" signifie que le participant a été officiellement admis dans un hôpital (ou autre type d'établissement de soins de santé local) pour des raisons médicales, et non pour une procédure spécifiée dans le protocole (nodulectomie), pour une durée quelconque. Cette hospitalisation peut durer une nuit ou non. Elle n'inclut pas la consultation et les soins dans un service d'urgence ou une nuit à l'hôpital pour des "raisons sociales ou des convenances personnelles" (c'est-à-dire que le participant ne peut pas être ramené chez lui en toute sécurité pendant la nuit).

10.3.3 Exigences en matière de notification des événements indésirables graves

10.3.3.1 Notification des EIGs au Sponsor

Le Sponsor doit être immédiatement informé de tout EIG qui se produit après l'obtention du consentement/assentiment éclairé.

Le site de l'étude a été doté d'un accès Internet afin que les formulaires de rapport des EIGs puissent être envoyés rapidement. Si cela n'est pas possible, la notification sera faite par téléphone au moniteur médical jusqu'à ce que les formulaires de rapport des EIGs puissent être envoyés par voie électronique.

Les procédures de déclaration de tous les EIGs survenus jusqu'à la dernière visite d'étude, indépendamment de la relation de cause à effet et de l'évolution, sont les suivantes :

- Remplir le formulaire "Rapport d'événement indésirable grave" ("Serious Adverse Event Report") ; et
- Envoyer le formulaire "Rapport d'événement indésirable grave" dûment rempli, par courriel, au bureau de sécurité de MDGH (sae@medicinesdevelopment.com), ou selon les instructions écrites du Sponsor dans les 24 heures suivant la connaissance de l'événement par l'investigateur.
 - Pour les événements mortels ou mettant la vie en danger, envoyer également des copies des rapports d'hospitalisation, des rapports d'autopsie et d'autres dossiers lorsque le bureau de sécurité le demande et qu'ils sont disponibles. Le nom du participant et les autres informations d'identification du participant figurant sur ces documents doivent être masqués et le code du participant doit être ajouté.
- Numéro de téléphone du moniteur médical pour la notification jusqu'à ce que la notification à l'adresse électronique soit possible : +61 409 020 209

Quelle que soit la cause, tous les décès survenus jusqu'à la dernière visite d'étude ou 3 mois après le dernier traitement (la date la plus tardive des deux devant être prise en considération), doivent être signalés au Sponsor dans les 24 heures suivant la connaissance du décès par l'investigateur, à l'adresse électronique ou au numéro de téléphone fournis pour la déclaration des EIGs.

Le Sponsor peut demander des informations supplémentaires à l'investigateur afin d'assurer l'établissement en temps voulu de rapports de sécurité précis à l'intention des autorités réglementaires. Toutes les informations supplémentaires demandées doivent être envoyées de manière anonyme et avec le code du participant inclus.

L'investigateur doit prendre toutes les mesures thérapeutiques nécessaires à la résolution de l'EIG. Tout médicament nécessaire au traitement de l'EIG doit être consigné dans les dossiers sources et dans la Section des traitements concomitants de l'eCRF du participant.

CONFIDENTIEL

Un EIG peut faire l'objet d'une déclaration accélérée aux autorités réglementaires s'il est considéré comme ayant une relation de cause à effet possible avec le produit de recherche et s'il est inattendu (Suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR)). Un effet indésirable inattendu est défini par l'ICH comme "un effet indésirable dont la nature ou la sévérité ne correspond pas aux informations applicables au produit". Les informations applicables au produit pour cette étude sont la brochure de l'investigateur pour la moxidectine et les résumés des caractéristiques du produit pour l'ivermectine (disponibles sur www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf ; <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>).

10.3.3.2 Notification des EIGs à l'Autorité réglementaire et au Comité d'éthique

L'investigateur notifiera à l'AR et au CE les EIGs conformément aux exigences de déclaration spécifiées dans les lettres d'approbation de l'AR et du CE.

Si les lettres ne comportent pas d'exigences spécifiques pour la déclaration accélérée des EIGs ou des SUSARs, tous les EIGs seront inclus dans la mise à jour annuelle envoyée au CE et à l'AR par l'investigateur.

10.4 Suivi des événements indésirables graves et non graves

Le suivi des EIs graves et non graves se poursuivra jusqu'au dernier jour de l'étude. Pour les participants qui terminent l'étude, il s'agira de la visite du Mois 36. La visite du Mois 36 comprend l'achèvement de la période de suivi post-nodulesomie pour les participants ayant subi une nodulesomie.

Si un participant se retire prématurément de l'étude, les EIs continueront à être collectés jusqu'à 3 mois après la dernière dose du produit de recherche, si le participant le permet.

Le Sponsor peut demander que certains EIs soient suivis jusqu'à leur résolution ou jusqu'à ce que l'investigateur et/ou le Sponsor détermine que l'état du participant est stable. Pour les participants qui se sont retirés de l'étude, leur accord est requis.

Sur la base de l'expérience antérieure des EIs liés au traitement dans les essais cliniques de phase II et de phase III de la moxidectine et de l'ivermectine, on prévoit que la majorité des EIs se produiront et se disparaîtront dans les cinq à six premiers jours suivant l'administration du produit de recherche sans traitement (c'est-à-dire le jour de l'administration (Jour 0) à 5 jours plus tard). Dans ces études précédentes, lorsqu'un traitement était administré, il l'était principalement pour soulager des symptômes tels que des démangeaisons ou des douleurs mineures. Pour saisir de tels EIs dans cette étude, un membre de l'équipe d'étude ayant reçu une formation appropriée rendra visite à chaque participant quotidiennement pendant les cinq jours suivant l'administration du produit de recherche (voir Section 7.3.5). Le besoin de traitement sera évalué et le traitement sera administré selon les indications cliniques, et le traitement et l'indication seront documentés dans les dossiers sources et l'eCRF.

Pour les maladies qui sont courantes dans la population étudiée et qui surviennent pendant l'étude, par exemple le paludisme, les infections respiratoires, la diarrhée ou la conjonctivite, l'équipe de l'étude fournira en général un traitement approprié.

Sinon, et pour d'autres affections non liées aux produits de recherche ou aux procédures de l'étude qui surviennent au cours de l'étude et qui nécessitent un traitement hospitalier ou une prise en charge continue (par exemple, appendicite, fractures, morsure de serpent, crises d'épilepsie), les participants à l'étude seront référés vers une clinique ou un hôpital local. Les coûts de traitement des affections qui ne sont pas possiblement, probablement ou

définitivement, liées au produit de recherche ou à la conduite de l'étude ne seront pas couverts par l'étude.

Les participants à l'étude préféreront peut-être se rendre dans des hôpitaux ou les établissements de soins de santé locaux plutôt que de contacter un membre de l'équipe de l'étude (directement ou par l'intermédiaire du PFE de leur village) en cas d'EI dont ils feraient l'expérience après le Jour 5 après chaque traitement. Comme indiqué à la Section 5.2.3, des collaborations avec le système de santé local seront mises en place pour s'assurer que l'équipe de l'étude est informée et peut recueillir toutes les données relatives aux EIs et aux traitements, ainsi que pour indemniser le système de santé pour le traitement de tous les EIs possiblement, probablement ou définitivement liés au traitement avec le produit de recherche, ou dus à une procédure de l'étude. Cela est inclus dans le PICF.

10.5 Précautions à prendre pour le traitement à la moxidectine ou à l'ivermectine

Pour plus d'informations sur les précautions et les EIs liés à l'ivermectine, l'investigateur est invité à consulter les résumés des caractéristiques du produit (disponibles sur les sites https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf ; <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>).

Pour plus d'informations sur les précautions et les EIs liés à la moxidectine, l'investigateur est invité à consulter le résumé des caractéristiques du produit (disponibles sur le site Drugs@FDA ; www.fda.gov/drugsatfda) et la brochure de l'investigateur.

Les mises en garde et les précautions associées au traitement des personnes atteintes d'onchocercose par la moxidectine ou l'ivermectine sont résumées ci-dessous.

10.5.1 Effets indésirables associés à la moxidectine ou à l'ivermectine

Le traitement des personnes infectées par *O. volvulus* avec de la moxidectine ou de l'ivermectine peut provoquer des réactions cutanées, ophtalmologiques et/ou systémiques de sévérité variable (réactions de Mazzotti).

Ces réactions indésirables sont dues à des réactions allergiques et inflammatoires de l'hôte à la mort des microfilaires après le traitement. Tout comme pour les signes et les symptômes de l'onchocercose, il existe à la fois une variabilité importante de la fréquence et de la sévérité de ces réactions entre les individus et une tendance à l'augmentation de l'incidence et de la sévérité de certaines de ces réactions chez les individus présentant une charge microfilarienne plus élevée.

Le traitement des réactions de Mazzotti graves n'a pas été évalué dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Des traitements symptomatiques tels que l'hydratation orale, la position allongée, la solution saline physiologique intraveineuse et/ou les corticostéroïdes parentéraux ont été utilisés pour traiter l'hypotension orthostatique. Des antihistaminiques et/ou des analgésiques ont été utilisés pour la plupart des cas de réaction de Mazzotti légère à modérée.

10.5.1.1 Effets indésirables cliniques, ophtalmologiques et/ou systémiques

Les manifestations cliniques des réactions de Mazzotti comprennent le prurit, les maux de tête, la fièvre, les éruptions cutanées, l'urticaire, l'hypotension (y compris l'hypotension orthostatique symptomatique et les vertiges), la tachycardie, l'œdème, la lymphadénopathie, l'arthralgie, la myalgie, les frissons, la paresthésie et l'asthénie.

Un nombre plus important de participants à l'étude de phase III ayant reçu de la moxidectine ont développé une hypotension orthostatique symptomatique, avec incapacité à se tenir debout sans soutien, après s'être allongés pendant au moins 5 minutes lors d'un test de

CONFIDENTIEL

provocation de l'hypotension orthostatique : 47/978 (5%) contre 8/494 (2%) qui ont reçu de l'ivermectine. Les baisses de tension étaient transitoires, disparaissant par la mise du participant en position allongée et se sont produites le plus souvent aux Jours 1 et 2 après le traitement par la moxidectine et un peu plus tard après le traitement par l'ivermectine. Les participants à l'étude doivent être informés que s'ils sentent le vertige ou sentent un étourdissement après avoir pris le produit de recherche, ils doivent s'allonger jusqu'à ce que les symptômes disparaissent.

Les manifestations ophtalmologiques comprennent la conjonctivite, les douleurs oculaires, le prurit oculaire, le gonflement des paupières, la vision floue, la photophobie, les changements de l'acuité visuelle, l'hyperémie, la gêne oculaire et le larmolement. Ces effets indésirables se produisent et se résolvent généralement dans la première semaine suivant le traitement sans intervention.

Les changements en laboratoire comprennent l'éosinophilie, l'éosinopénie, la lymphocytopénie, la neutropénie et l'augmentation des ALAT, ASAT, GGT et LDH. Des cas de protéinurie ont également été signalés. Ces changements se résolvent généralement sans intervention.

10.5.1.2 Œdème et aggravation de l'onchodermite chez les personnes atteintes d'onchodermite hyperréactive (Sowda)

La moxidectine n'a pas été évaluée chez les patients souffrant d'onchodermite hyperréactive (Sowda), mais d'après l'expérience acquise avec d'autres médicaments microfilaricides, ces patients peuvent être plus susceptibles que d'autres de présenter un œdème grave et une aggravation de l'onchodermite après l'utilisation de comprimés de moxidectine.

Les mêmes informations sont fournies dans les résumés des caractéristiques du produit de l'ivermectine

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf ;
<http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>.

Un traitement symptomatique a été utilisé pour prendre en charge les patients qui ont souffert d'un œdème et d'une aggravation de l'onchodermite.

10.5.1.3 Encéphalopathie chez les personnes co-infectées par le *Loa loa*

Les personnes fortement infectées par le *Loa loa* peuvent développer une encéphalopathie grave, voire mortelle, soit spontanément, soit à la suite d'un traitement avec un microfilaricide efficace. Chez ces patients, les effets indésirables suivants ont également été signalés : douleurs (y compris cervicales et dorsales), yeux rouges, hémorragie conjonctivale, dyspnée, incontinence urinaire et/ou fécale, difficultés à se tenir debout ou à marcher, changements d'état mental, confusion, léthargie, stupeur, convulsions ou coma.

Ce syndrome a été très rarement observé après l'utilisation de l'ivermectine (résumés des caractéristiques du produit de l'ivermectine,

https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf ;
<http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>).

La moxidectine n'a pas été étudiée chez les individus infectés par le *Loa loa*. Il est donc recommandé que les personnes qui ont été exposées dans des zones d'endémie du *Loa loa* subissent un dépistage de la loase avant le traitement.

Par conséquent, la zone principale et la zone de réserve sélectionnées pour cette étude ne sont pas co-endémiques au *Loa loa*. Les personnes ayant vécu ou travaillé ou travaillant de temps en temps dans des zones d'endémie de *Loa loa* ou présentant des symptômes suggérant une infection par le *Loa loa*, tels que le ver de l'œil, seront soumises à un

dépistage de la loase et, si elles se révèlent être infectées par le *Loa loa*, elles seront exclues de cette étude (Sections 7.3.1 et 7.4.11).

10.5.1.4 Données comparatives sur les événements indésirables après un traitement à la moxidectine et à l'ivermectine

Pour obtenir des données comparatives sur l'incidence des EIs signalés dans les groupes de traitement à la moxidectine et à l'ivermectine des études de phase II et de phase III, l'investigateur est invité à consulter le résumé des caractéristiques du produit pour la moxidectine (disponibles sur le site Drugs@FDA ; www.fda.gov/drugsatfda) ou la brochure de l'investigateur.

10.5.2 Risques pendant la grossesse

Les risques d'un traitement à la moxidectine pendant la grossesse n'ont pas été évalués.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'ivermectine chez les femmes enceintes et les résumés des caractéristiques du produit approuvés par la FDA américaine indiquent que "l'ivermectine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse car la sécurité pendant la grossesse n'a pas été établie"

(https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf ; <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>).

Par conséquent, les femmes enceintes sont exclues de l'étude et les femmes en capacité de procréer doivent s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement. Voir les Sections 6.4.1 et 7.4.7 pour plus de détails sur les tests de grossesse et les exigences en matière de contraception.

10.6 Déclaration des grossesses et suivi des grossesses

Les participants doivent avoir pour instruction d'informer immédiatement l'investigateur (les femmes) si elle tombe enceinte ou (les hommes) si leur partenaire tombe enceinte pendant la période de l'étude.

L'investigateur doit signaler toutes les grossesses au bureau de sécurité du Sponsor (Section 10.3.3.1) dans les 24 heures suivant la prise de connaissance de la grossesse. Les grossesses, leur issue et les résultats doivent être signalés à l'aide du ou des formulaire(s) approprié(s) pour signaler la survenue et l'issue des grossesses chez les participantes ayant reçu au moins une dose du produit de recherche dans le cadre de l'étude, ou chez leur partenaire.

Toute participante (ou la partenaire d'un participant, si elle est d'accord) qui tombe enceinte dans les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose du produit de recherche (Mois 27 ou plus tôt en cas de retrait précoce) doit être suivie jusqu'à la fin de la grossesse. En outre, l'issue de la grossesse doit être signalée au Sponsor et le bébé suivi pendant la première année de vie.

Les informations requises seront obtenues auprès des établissements de soins de santé locaux (voir Section 5.2.3). L'équipe de l'étude conseillera aux femmes qui tombent enceintes dans les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose du produit de recherche d'assister à toutes les visites de soins prénataux, d'accoucher dans un établissement de soins et d'assister à toutes les visites de soins postnataux pendant la première année suivant la naissance, qui sont fournies par le système local de santé. Si nécessaire, l'équipe de l'étude facilitera la participation à ces visites et l'accouchement dans l'établissement de soins de santé. L'équipe de l'étude recueillera les conclusions du personnel de santé local pour les consigner dans l'eCRF. Il en va de même pour la partenaire d'un participant masculin qui tombe enceinte dans les 3 mois suivant la dernière administration du produit de recherche, à condition

CONFIDENTIEL

qu'elle accepte que son identité soit communiquée à l'équipe de l'étude et, le cas échéant, que les informations soient recueillies auprès des établissements de soins de santé. En cas d'anomalies pendant la grossesse ou dans le développement du bébé au cours de sa première année de vie pour lesquelles un rôle du produit de recherche ne peut être exclu, l'équipe prendra les dispositions nécessaires et paiera un spécialiste pour évaluer la mère et/ou le bébé, selon le cas.

10.7 Risques liés aux procédures d'étude non utilisées de façon routinière dans le domaine des soins de santé

10.7.1 Les biopsies cutanées exsangues

La biopsie cutanée exsangue est le test de référence pour quantifier l'infection par *O. volvulus*. La biopsie cutanée exsangue avec recherche microscopique des microfilaries dans les biopsies était la méthode standard utilisée par le Programme de lutte contre l'onchocercose Afrique de l'Ouest et l'APOC en collaboration avec les Programmes nationaux de lutte et d'élimination de l'onchocercose pour évaluer l'infection présente par *O. volvulus*. Il s'agissait notamment d'évaluer les progrès réalisés dans l'élimination de l'onchocercose en RDC (Bas-Congo, Sankuru et Uélé), au Congo (Bouenza, Pool), au Burundi, au Cameroun, en République centrafricaine, au Tchad, en Éthiopie, au Liberia, au Malawi, au Nigeria, en Tanzanie et en Ouganda ([Tekle et al. 2016](#)).

Les sites de biopsie cutanée exsangue guérissent en quatre à huit jours sans aucune intervention. Par conséquent, on s'attend à ce que la plupart des sites de biopsie cutanée exsangue soient guéris à la fin des cinq visites quotidiennes d'un membre de l'équipe de l'étude après chaque administration de produit de recherche (Section 7.3.5). Si ce n'est pas le cas, et pour le suivi après les biopsies cutanées exsangues le mois 30 et le mois 36, des visites supplémentaires seront effectuées chez le participant comme indiqué.

Il sera conseillé aux participants de ne pas faire une automédication mais de contacter un membre de l'équipe d'étude ou un établissement local de santé s'ils ont besoin de soins médicaux (Sections 5.2.3 et 15.12).

10.7.2 Nodulesctomies

L'excision des nodules palpables (nodules sous-cutanés contenant des macrofilaries) implique une chirurgie mineure. Des nodulesctomies à grande échelle au Guatemala, au Mexique et en Équateur ([WHO Expert Committee on Onchocerciasis 1987](#), [Guderian 1988](#)) ont été utilisées dans le cadre des efforts de lutte contre l'onchocercose. L'effet de la nodulesctomie comme moyen de réduire la transmission des parasites a été évalué en Afrique (Liberia, Burkina Faso) ([WHO Expert Committee on Onchocerciasis 1987](#)). Aujourd'hui, les nodulesctomies restent une procédure standard dans la majorité des études de nouveaux traitements contre l'onchocercose mais ne sont plus utilisées pour le contrôle de l'onchocercose.

Les nodulesctomies seront effectuées sous anesthésie locale et en utilisant une technique stérile pour minimiser la douleur et le risque d'infection au niveau du site d'incision ; et les participants seront suivis par un membre de l'équipe d'étude jusqu'à complète guérison (Section 7.4.12.1).

11 LES AVANTAGES POTENTIELS POUR LES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE

La participation à l'étude devrait apporter un bénéfice direct puisque tous les participants recevront des doses répétées d'un traitement contre l'onchocercose. D'après les données de l'étude de phase III, les bénéfices directs attendus comprennent la réduction de la densité des microfilaires de la peau et, le cas échéant, des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux. La réduction des microfilaires est une mesure significative de l'efficacité du traitement car les symptômes cliniques de l'onchocercose sont causés par les réactions inflammatoires des hôtes aux microfilaires dans la peau et dans les yeux.

Les participants exclus de l'étude en raison d'une affection identifiée lors de la pré-sélection et nécessitant une attention médicale bénéficieront de l'examen de pré-sélection et recevront des informations d'orientation vers un établissement de soins de santé.

Les participants ayant vécu ou travaillé ou travaillant encore de temps en temps dans des régions où ils ont pu être infectés par le *Loa loa* ou présentant des signes et symptômes potentiellement causés par l'infection par le *Loa loa* bénéficieront d'une évaluation de leur statut d'infection par le *Loa loa*. Ceux qui sont infectés par le *Loa loa* recevront une note indiquant leur statut d'infection que la personne peut présenter au programme local de contrôle et d'élimination de l'onchocercose (ou de la filariose lymphatique) et lors de la distribution de masse d'ivermectine afin que le programme puisse agir en conséquence (Section 6.4.2).

12 EXAMEN DU COMITE DE SUIVI ET DE SURVEILLANCE DES DONNÉES

Un comité de suivi et de surveillance des données (DSMB) a été établi par le Sponsor, qui est indépendant du Sponsor, de l'investigateur et de l'équipe d'étude du site. Les membres du DSMB ont été sélectionnés pour leur expertise en méthodologie de recherche et de statistiques, de pharmacologie, de gestion clinique et de traitement de l'onchocercose et des maladies infectieuses pédiatriques et adultes.

Les objectifs et le calendrier des réunions sont spécifiés dans une charte du DSMB et couvrent les exigences de cette étude, de la grande étude de sécurité sur une dose unique (étude 3002) menée simultanément dans la ou les même(s) zone(s) d'étude en RDC, et de l'étude de dosage pédiatrique (étude 1006, menée au Ghana). Le DSMB peut demander des réunions supplémentaires d'examen.

Les membres du DSMB et les membres sans droit de vote assisteront aux réunions selon les besoins. L'examen des données dont l'aveugle a été levé ne peut avoir lieu qu'en présence des membres votants du DSMB et d'un biostatisticien qui n'est pas soumis à l'aveugle. Les représentants du Sponsor ne peuvent assister qu'à la partie de la réunion où les données à examiner restent en aveugle.

Le premier examen des données par le DSMB pour cette étude sera organisé après qu'environ 150 participants aient complété une période d'un mois après le premier cycle d'administration du produit de recherche.

Le DSMB examinera tous les EIGs déclarés au cours du premier mois suivant chaque cycle d'administration du produit de recherche et fournira une recommandation au Sponsor sur la poursuite de l'étude comme prévu, la modification du protocole ou l'interruption de l'étude, après quoi le Sponsor déterminera la poursuite de l'étude, la modification du protocole ou l'interruption de l'étude.

Le résultat des délibérations et les recommandations du DSMB au Sponsor seront documentés. Les recommandations seront communiquées à l'investigateur et aux CE.

13 L'ACHÈVEMENT DE L'ÉTUDE POUR UN PARTICIPANT OU SON RETRAIT ET LE SUIVI

13.1 Achèvement de l'étude pour le participant

Un participant sera considéré comme ayant achevé l'étude une fois que toutes les procédures d'essai auront été menées à bien.

Tous les EIs ou EIGs encore en cours à la visite de fin d'étude (Mois 36, Section 7.3.9), à l'examen de sortie pour les personnes se retirant/retirées ou ayant été retiré prématurément (Section 7.3.10 ou à l'examen de sortie en cas de fin prématurée de l'étude (Section 7.3.10), seront suivis conformément à la Section 10.4.

13.2 Retrait prématuré du traitement ou de l'étude

13.2.1 Critères de retrait prématuré du traitement ou de l'étude

Les participants ont le droit de se retirer du traitement ou de l'étude à tout moment, pour quelque raison que ce soit et sans avoir à fournir de motif. Ce point sera discuté lors des réunions de village et avec les personnes (et leur(s) parent(s) ou tuteur pour les mineurs) conformément aux informations figurant dans le document d'information des participants approuvé par le CE (Section 5.1 et Section 15.9).

L'investigateur a l'obligation de retirer les participants à l'étude de tout traitement ultérieur en cas de grossesse.

L'investigateur peut également retirer les participants de la poursuite du traitement ou de l'étude en cas de maladie concomitante ou d'EI si cela est considéré comme étant dans le meilleur intérêt du participant.

L'investigateur a également le droit de retirer les participants de la poursuite du traitement ou de l'étude en cas de violation du protocole (par exemple, échec ou incapacité persistante du participant à être disponible pour des visites de suivi ; traitement à la doxycycline pendant plus de 2 semaines). Le Sponsor et l'investigateur discuteront et conviendront si le retrait de l'étude peut également être nécessaire.

13.2.2 Suivi des participants qui se retirent ou ont été retirés du traitement ultérieur

Si un participant cesse définitivement de prendre le produit de recherche, par exemple en raison d'un événement indésirable ou d'une grossesse, l'investigateur doit discuter avec lui de la poursuite de sa participation à l'étude afin que, si le participant est d'accord, le suivi et les procédures nécessaires à l'étude puissent être effectués jusqu'au Mois 30.

La raison pour laquelle le participant a décidé de se retirer ou a été retiré du traitement doit être indiqué dans les dossiers sources et sur le eCRF (y compris si aucune raison n'est donnée). Si un participant est retiré du traitement ultérieur en raison d'un événement indésirable empêchant le traitement, l'investigateur doit faire des efforts considérables pour obtenir l'accord du participant pour le suivi de cet événement indésirable afin que l'investigateur puisse clairement documenter l'évolution de l'événement indésirable dans les dossiers sources et dans le eCRF.

Les femmes qui sont retirées de tout traitement en raison d'une grossesse doivent être invitées à permettre l'évaluation de l'issue de la grossesse et le suivi du nouveau-né jusqu'à la fin de sa 1^{ère} année de vie. (Section 10.6).

13.2.3 Suivi des participants qui se retirent ou ayant été retirés de l'étude

Si un participant décide de se retirer de l'étude, tous les efforts doivent être faits pour le contacter, déterminer la raison du retrait (et répondre à toute idée fausse qui aurait pu motiver le retrait du participant) si le participant est disposé à la fournir ; En outre, l'investigateur devrait demander le participant son accord pour un examen de retrait prématuré (Section 7.3.10). À moins que l'ex-participant n'ait choisi une date plus tôt, l'examen de sortie doit être effectué au moins 3 mois après le dernier traitement afin de surveiller le participant pour détecter d'éventuels EIs liés au produit de recherche.

La demande aux participants qui se retirent de l'étude de donner leur accord à un examen de retrait prématuré (Section 7.3.10) est motivée par les considérations suivantes :

- L'examen de retrait prématuré est conçu pour connaître l'état de santé au moment du retrait. Ceci est important indépendamment de si le retrait du participant est à cause d'un EI ou pour d'autres raisons (y compris des raisons qu'ils ont choisi de ne pas divulguer). Les participants qui se retirent pour des raisons non liées aux EIs peuvent néanmoins avoir des EIs que l'investigateur doit identifier pour deux raisons: (a) offrir au participant un suivi des EIs pas résolus et (b) obtenir une caractérisation aussi complète que possible du profil de sécurité du médicament à l'étude et.
- Déterminer le nombre de microfilaries cutanées au moment du retrait. deux fins: (a) motiver ceux qui bénéficient le plus de la prise d'ivermectine, c'est-à-dire ceux dont les niveaux de microfilaries cutanées sont détectables, de prendre l'ivermectine lorsque distribuée dans leur communauté, et (b) permettre d'inclure le nombre réel de microfilaries cutanées à ce moment dans l'analyse, ce qui augmentera la précision de l'évaluation de l'efficacité

Des conseils concernant la participation à la distribution d'ivermectine dans la région seront fournis. En outre, si le participant le permet, un suivi des EIs en cours lors de l'examen de retrait prématuré jusqu'à leur résolution devrait être effectué.

Le cas échéant, l'impossibilité de joindre le participant, la raison du retrait (y compris inconnue ou le refus du participant de la fournir), le refus du participant de l'examen de sortie ou, le cas échéant, le suivi d'EI en cours ou d'une grossesse doivent être enregistrés dans les dossiers sources et sur le eCRF.

Si l'investigateur retire un participant de l'étude, la raison principale sera consignée dans les dossiers sources et sur le eCRF et les activités pertinentes spécifiées ci-dessus pour le cas d'un participant se retirant de l'étude seront mises en œuvre (à condition que l'ex participant y consente).

13.3 Remplacement des participants retirés

Les participants qui décident de se retirer du traitement ou de cette étude ou qui sont retirés par l'investigateur ne seront pas remplacés.

13.4 Suspension temporaire de la conduite de l'étude

La poursuite de l'étude, en particulier la poursuite du traitement, peut être temporairement suspendue par le Sponsor, ou sur recommandation de l'investigateur ou du DSMB, en fonction de l'identification d'EIs qui nécessitent un examen plus approfondi avant la reprise du traitement ou la poursuite de l'étude. La conduite de l'étude se poursuivra une fois que les préoccupations qui ont entraîné la suspension auront été résolues. L'AR et les CE seront informés de la suspension, de sa justification et de la résolution des préoccupations.

La poursuite de l'étude peut également être suspendue à la demande de l'AR ou des CE responsables, ou du Sponsor en réponse à des informations qu'il génère ou reçoit de sources

CONFIDENTIEL

extérieures à l'étude, y compris des communications de la FDA des États Unis. La poursuite de l'étude interviendra une fois autorisée par l'AR, les CE responsables ou le Sponsor, respectivement.

13.5 Fin prématurée de l'étude

L'étude sera menée à termes comme prévu, sauf si les critères suivants sont remplis :

- De nouvelles informations concernant la sécurité qui indiquent un changement dans le profil risques et bénéfiques de la moxidectine, de sorte que celui-ci pourrait ne plus être acceptable pour les participants à l'étude, conformément à la recommandation du DSMB, du Sponsor (y compris en réponse aux informations qu'il génère ou reçoit de sources extérieures à l'étude, notamment les communications de la FDA des États Unis), de l'investigateur, de l'AR et/ou du CE responsable ; et/ou
- Violation importante des BPC qui compromet les droits et la sécurité des participants à l'étude ou la capacité à atteindre l'objectif principal de l'étude.

L'étude peut également être définitivement interrompue si l'investigateur ou le personnel du site se trouve en violation significative des accords contractuels, ou s'il n'est pas en mesure d'assurer une exécution adéquate de l'étude.

L'investigateur a le droit de demander l'arrêt de l'étude si cela est considéré comme étant dans le meilleur intérêt de la sécurité des participants actuels et futurs potentiels participants à l'étude ou si l'investigateur se trouve dans l'impossibilité d'achever l'étude comme l'exigent le protocole et les BPC.

Le Sponsor et les investigateurs doivent se consulter avant de décider de mettre fin prématurément à l'étude et s'entendre sur une procédure d'interruption pour garantir, par exemple, que la sécurité des participants est protégée (suivi des EIs en cours), que le produit de recherche est détruit conformément aux exigences réglementaires et que toute la documentation de l'étude est conservée de manière à préserver la confidentialité des participants.

14 ANALYSE STATISTIQUE

Cet essai est une étude randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles et à contrôle actif, qui compare la sécurité et l'efficacité de doses annuelles ou semestrielles de moxidectine (8 mg) ou d'ivermectine (environ 150 µg/kg) pour le traitement de l'onchocercose. Les participants répondant à tous les critères d'inclusion et à aucun critère d'exclusion seront répartis aléatoirement dans l'un des quatre groupes de traitement (comme décrit à la Section 4.2), stratifiés en fonction de leur densité microfilarienne cutanée de base (<20 mf/mg contre ≥ 20 mf/mg) et de leur aire de santé de résidence (Section 4.2 Section 8.1

Après les évaluations lors du bilan initial et la randomisation, les participants seront suivis pendant 36 mois.

Pour les besoins de l'analyse, le terme «bilan initial» se réfère à la dernière évaluation effectuée avant l'administration de la première dose du produit de recherche et comprend donc les évaluations effectuées lors de la pré-sélection conformément au calendrier du [Tableau 1](#) ou si les évaluations prévues pour les Jours -1 à 0 (avant le traitement) sont manquantes.

14.1 Critère principal d'efficacité

Le critère principal d'efficacité est la proportion de participants dans la population d'analyse totale (FAS) (Section 14.8.1) qui obtiennent une réponse durable des microfilaries cutanées (SMR) au Mois 12 (SMR12), définie comme l'absence (zéro) de microfilaries d'*O. volvulus* détectables pour chaque biopsie cutanée exsangue aux Mois 6 et 12.

Pour chaque participant du FAS, le calcul du nombre de microfilaire cutané d'*O. volvulus* à un temps donné utilisera toutes les biopsies cutanées exsangues disponibles, non manquantes. Les participants ayant un comptage de zéro microfilaire pour chaque biopsie cutanée exsangue non manquante aux Mois 6 et 12 seront classés dans la catégorie des répondants SMR12. Les participants ayant un comptage non nul au Mois 6 ou au Mois 12 seront classés comme non-répondants SMR12. Les participants qui n'ont pas de données de biopsie cutanée exsangue disponibles aux Mois 6 ou 12 seront considérés comme non-répondants pour leur statut SMR12. Voir la Section 14.11.6 pour plus d'informations sur le traitement des données manquantes pour ce paramètre.

14.2 Critères secondaires d'efficacité

14.2.1 Réponse microfilarienne durable (SMR) de la peau

La SMR est définie comme étant zéro microfilaire cutanée *O. volvulus* détectée pour toutes les biopsies cutanées exsangues lors de toutes les évaluations appropriées survenant après le bilan initial :

- **La SMR12** est définie comme ci-dessus, mais pour les comparaisons appariées autres que le traitement annuel ou semestriel à la moxidectine (Section 14.11.2.1)
- **La SMR18** est définie comme un comptage de microfilaries cutanées de *O. volvulus* de zéro pour tous les Mois 6, 12 et 18 ;
- **La SMR24** est définie comme un comptage de microfilaries cutanées de *O. volvulus* de zéro pour tous les Mois 6, 12, 18 et 24 ;
- **La SMR30** est définie comme un comptage microfilaries cutanées *O. volvulus* de zéro pour tous les Mois 6, 12, 18, 24 et 30 ; et
- **La SMR36** est définie comme un comptage de microfilaries cutanées de *O. volvulus* de zéro pour tous les Mois 6, 12, 18, 24, 30 et 36.

Le calcul de ces critères d'évaluation de SMR suivra le même algorithme que celui défini ci-dessus pour le critère principal d'évaluation SMR12, le cas échéant.

14.2.2 Densité moyenne des microfilaires de la peau

La densité moyenne de microfilaires cutanées (mf/mg de peau) à un temps donné sera calculée comme la moyenne arithmétique des densités de microfilaires cutanées chez les participants au FAS.

Pour un participant donné, la valeur de la densité des microfilaires de la peau est définie comme la densité moyenne des microfilaires cutanées pour toutes les biopsies cutanées exsangues non manquantes à chaque temps. Pour certaines analyses, la densité de microfilaires cutanées pour un participant donné pourra être transformée à l'aide d'une fonction logarithmique ($\log(x+1)$).

Voir la Section 14.11.6 pour plus de détails sur la manière dont les données manquantes seront traitées pour ce critère d'évaluation.

14.2.3 Pourcentage moyen et médian de changement (réduction) par rapport à la pré-sélection (bilan initial) de la densité des microfilaires de la peau

Le pourcentage moyen de changement par rapport à la pré-sélection (bilan initial) de la densité des microfilaires cutanées (telle que définie ci-dessus) à un temps donné est défini comme la moyenne arithmétique du pourcentage individuel de changement par rapport à la pré-sélection. Le pourcentage médian de changement par rapport à la pré-sélection (bilan initial) de la densité des microfilaires cutanées à un temps donné est défini comme la médiane du pourcentage individuel de changement par rapport à la pré-sélection.

Voir la Section 14.11.6 pour plus de détails sur la manière dont les données manquantes seront traitées pour ce critère.

14.2.4 Proportion de participants ayant zéro microfilaire cutanée à chaque évaluation semestrielle

Ce paramètre fournira la proportion transversale de participants au FAS ayant zéro microfilaire cutanée détectée dans chaque biopsie cutanée exsangue à chaque évaluation distincte de 6 mois. La proportion à chaque évaluation de 6 mois sera transversale sans tenir compte du comptage de microfilaires cutanées du participant à d'autres temps. Il n'y aura pas de remplacement des pour les données manquantes.

14.2.5 Critères d'évaluation des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures

Pour les microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux, les paramètres seront calculés comme suit :

- Réponse durable des microfilaires oculaires définie comme une absence de microfilaires vivantes d'*O. volvulus* dans les chambres antérieures des yeux à toutes les évaluations suivant le bilan initial jusqu'aux Mois 12, 18, 24, 30 et 36, respectivement.
- Moyenne, et changement moyen par rapport au bilan initial, en ce qui concerne le nombre de microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux à chaque évaluation post-pré-sélection.
- Pourcentage moyen et médian de réduction (par rapport au bilan initial) des microfilaires vivantes, défini comme la moyenne arithmétique et la médiane du pourcentage individuel de changement par rapport au pré-sélection par participant en

CONFIDENTIEL

ce qui concerne le nombre de microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux à chaque évaluation post-pré-sélection.

- Proportion de participants ayant zéro microfilaire vivante dans les chambres antérieures des yeux à chaque évaluation post-pré-sélection.

Pour ces critères d'évaluation, seuls les participants au FAS ayant au moins une microfilaire vivante dans les chambres antérieures des deux yeux au moment de la pré-sélection (bilan initial) seront éligibles à ces analyses. Si un nombre suffisant de participants ont un nombre ≥ 10 microfilaires vivantes à la pré-sélection dans les chambres antérieures des yeux, ce groupe sera analysé séparément.

Étant donné que les critères moyens et médians d'évaluation sont calculés en utilisant le nombre total de microfilaires vivantes par participant, seuls les participants dont les données des deux yeux ne sont pas manquantes seront éligibles pour ces paramètres. Afin de maintenir la comparabilité entre les paramètres oculaires, l'exigence de données non manquantes pour les deux yeux sera utilisée pour tous les paramètres oculaires. Les données relatives à ces paramètres ne seront pas imputées. Voir la Section 14.11.6 pour plus de détails sur la manière dont les données manquantes seront traitées pour ce paramètre.

14.3 Critères exploratoires

14.3.1 Signes et symptômes de l'onchocercose

La présence et la sévérité des lésions cutanées type réactionnel et du prurit seront analysées de manière descriptive pour chaque visite de 6 mois. Seuls les participants dans la population de l'analyse de sécurité présentant ces signes et symptômes au moment de la pré-sélection (bilan initial) seront inclus dans le suivi et pourront bénéficier de ces analyses.

14.3.2 Viabilité et fertilité des macrofilaires mâles et femelles

L'évaluation histologique des nodules sera peut-être réalisée à condition que le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision soit considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements.

Les paramètres de viabilité seront uniquement descriptifs et comprendront la proportion de macrofilaires mâles et femelles vivantes, moribondes, mortes ou calcifiées, par participant, en moyenne par traitement et pour l'ensemble des participants.

Les paramètres de fécondité seront uniquement descriptifs et comprendront :

- La proportion de vers femelles par participant présentant (ou pas) des ovocytes et des embryons dans l'ensemble ou par stades différents (ovocytes, morulas, stade bretzel, microfilaires enroulées et étirées) ; la moyenne des proportions individuelles sera calculée au sein de chaque groupe de traitement et pour l'ensemble des participants quel que soit leur groupe., et
- La proportion de vers mâles par participant selon l'absence ou la présence de stades de spermatogenèse et le type de stades de spermatogenèse ; la moyenne des proportions individuelles sera calculée au sein de chaque groupe de traitement et pour l'ensemble des participants quel que soit leur groupe.

En fonction des colorations histopathologiques disponibles au moment de l'histopathologie, des critères d'évaluation supplémentaires peuvent être définis.

14.4 Critères de sécurité

Les paramètres de sécurité seront les EIs, les signes vitaux, les traitements concomitants et les tests de la fonction hépatique et utiliseront la population de l'analyse de sécurité.

Le cas échéant, les résultats des grossesses et les résultats liés à la santé des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 1 an seront inclus.

14.5 Hypothèse principale d'efficacité

L'hypothèse principale d'efficacité est un test de l'effet moyen du traitement en ce qui concerne l'atteinte de la SMR au Mois 12 (SMR12) en comparant les groupes de traitement à la moxidectine semestrielle et annuelle. L'effet moyen du traitement sera estimé par la différence de risque (RD) standardisée en utilisant la méthodologie décrite par Steingrimsson et ses collègues ([Steingrimsson et al. 2017](#)), voir Section 14.11.1. Les hypothèses nulles (H_0) et alternatives (H_a) pour un test bilatéral sont décrites ci-dessous :

$$H_0 : \pi_{\text{biannmoxi}} - \pi_{\text{annmoxi}} = 0$$

$$H_a : \pi_{\text{biann_moxi}} - \pi_{\text{ann_moxi}} \neq 0$$

Où :

$\pi_{\text{biannmoxi}}$ = la proportion de la population cible qui atteint un SMR12 lorsqu'elle reçoit un traitement à la moxidectine semestrielle, et

$\pi_{\text{ann_moxi}}$ = la proportion de la population cible qui atteint un SMR12 lorsqu'elle reçoit un traitement à la moxidectine annuelle.

Un résultat statistiquement significatif, $p < 0,05$ bilatéral, avec une RD favorisant un traitement semestriel à la moxidectine, confirmera la supériorité de l'efficacité de deux traitements semestriels à la moxidectine par rapport à un seul traitement à la moxidectine en ce qui concerne la proportion de la population cible obtenant une réponse durable des microfilaries au Mois 12 (SMR12). L'analyse principale utilisera la population d'analyse totale (FAS, Section 14.8.1).

14.6 Taille de l'échantillon

La taille des échantillons par groupe de traitement randomisé est indiquée dans le [Tableau 9](#) et reflète les ratios d'attribution pour chacun des quatre groupes de traitement.

Tableau 9: Taille de l'échantillon par groupe de traitement randomisé

Calendrier de traitement	Groupe de traitement randomisé (N = nombre)	
	Moxidectine	Ivermectine
Annuel	N = 120	N = 40
Semestriel	N = 120	N = 40

La taille des échantillons entre les groupes moxidectine et ivermectine reflétant un rapport de randomisation de 3:1 (Section 14.7) fournira des données de sécurité pour un total de au moins 920 expositions à la moxidectine et 320 expositions à l'ivermectine, ce qui donne une probabilité d'environ 0,99 et 0,80 de détecter au moins 1 EI avec une fréquence réelle (true background rate) de 0,005, respectivement, en supposant que les expositions sont indépendantes.

Les effets estimés du traitement ont été calculés à partir du large essai de phase III à dose unique avec des critères d'inclusion ou d'exclusion similaires (Section 2.3.2.3). Dans cet essai, un "groupe annuel de moxidectine" (N = 977 ; population des participants randomisés) a été inclus dans la conception de l'étude ; cependant, aucun "groupe semestriel de

CONFIDENTIEL

moxidectine" n'a été inclus dans cet essai ou ailleurs. Par conséquent, des taux hypothétiques de SMR12 pour un groupe semestriel de moxidectine utilisant les données de la phase III précédente ont été calculés en supposant que les participants ayant zéro microfilaire au Mois 6 continueraient à avoir zéro microfilaire au Mois 12 avec un traitement semestriel. Le taux hypothétique de SMR12 pour le groupe moxidectine annuel a été estimé à partir des données de la phase III comme tous les participants à la moxidectine n'ayant pas de microfilaires aux mois 6 et 12. Pour les deux estimations, les calculs ont été effectués en imputant la non-réponse pour les participants pour lesquels les données sur les biopsies cutanées exsangues étaient manquantes. Compte tenu de ces hypothèses, les taux hypothétiques de SMR12 pour les groupes de moxidectine semestrielle et annuelle ont été estimés à 90% et 43%, respectivement.

Pour ces taux hypothétiques de SMR12 avec 120 participants répondant aux critères du FAS (tous les participants randomisés exposés à au moins une dose du produit de recherche) dans chacun des deux groupes de moxidectine, la puissance de l'hypothèse principale d'efficacité, comparaison du groupe moxidectine semestriel et du groupe moxidectine annuel par rapport au SMR12, a été estimée >95% par un test z pour deux proportions indépendantes à un niveau alpha bilatéral de 0,05.

Compte tenu de la possibilité d'un effet du traitement moindre que celui dérivé de l'étude de phase III décrite ci-dessus, la puissance statistique a été également calculée pour des taux hypothétiques de SMR12 de 70% et 50% pour le groupe moxidectine semestriel et le groupe moxidectine annuel respectivement. Étant donné ces taux hypothétiques de SMR12, une taille d'échantillon de 120 participants par groupe donne une puissance d'environ 90%. Bien que ces calculs de puissance ne tiennent pas compte de l'ajustement des covariables qui seront incorporées dans l'analyse principale de la SMR12, ils devraient fournir des estimations de puissance raisonnable.

14.7 Randomisation et rapport de randomisation

Les participants seront randomisés à l'aide d'un algorithme stratifié par la densité de microfilaires au bilan initial (< 20 mf/mg contre ≥ 20 mf/mg) et par aire de santé.

L'algorithme de randomisation donnera les rapports de répartition suivants entre les 4 groupes de traitement : rapport de répartition 1:1 pour les groupes de traitement à la moxidectine semestrielle par rapport à la moxidectine annuelle, rapport de répartition 1:1 pour les groupes de traitement à l'ivermectine semestrielle par rapport à l'ivermectine annuelle, rapport de répartition 3:1 pour la moxidectine par rapport à l'ivermectine pour les groupes de traitement semestriels et annuels.

Le rapport de randomisation 3:1 pour les groupes de traitement à la moxidectine et à l'ivermectine a été choisi pour maximiser la base de données sur la sécurité après exposition à la moxidectine tout en préservant la possibilité de comparer le type, la fréquence et la sévérité des EIs après moxidectine avec ceux après ivermectine dans la même population au cours de la même période.

Les listes de randomisation seront générées par un statisticien indépendant ne participant pas à l'étude. L'algorithme de randomisation mis en œuvre sera documenté, restera sécurisé par le statisticien indépendant et sera fourni dans le rapport d'étude clinique.

14.8 Populations d'analyse

14.8.1 Population d'analyse totale

La population d'analyse totale (FAS) est défini comme l'ensemble des participants randomisés exposés à au moins une dose de produit de recherche. Les participants au FAS seront analysés comme étant randomisés, quel que soit le traitement effectivement reçu.

14.8.2 Population d'analyse de sécurité

L'ensemble d'analyse de sécurité est défini comme l'ensemble des participants exposés au produit de recherche. Pour l'ensemble d'analyse de sécurité, les participants seront analysés en fonction du produit de recherche effectivement reçu, quel que soit leur groupe de randomisation.

14.8.3 Population d'analyse conforme au protocole

L'analyse conforme au protocole sera utilisée pour certaines analyses de sensibilité.

L'ensemble d'analyse conforme au protocole comprendra des participants n'ayant pas de violations majeures du protocole, qui seront spécifiées *a priori* avant le verrouillage de la base de données et l'analyse.

14.9 Comparabilité des groupes

L'étude étant randomisée et stratifiée par densité de microfilaries de base et par aire de santé, on s'attend à ce que les groupes de traitement soient, en moyenne, équilibrés par rapport aux facteurs de pronostic connus et inconnus.

Les tests statistiques visant à évaluer la comparabilité des groupes par rapport aux caractéristiques de base ne seront pas effectués.

Des analyses exploratoires de sous-groupes et/ou des modèles statistiques ajustant les covariables de base, suspectés d'être des facteurs de pronostic, autres que ceux prédéfinis, peuvent être effectués à des fins descriptives et renforcement des analyses principales.

14.10 Méthodes d'analyse des données

Sauf indication contraire, les ensembles d'analyse intégral et de sécurité seront utilisés pour l'analyse de l'efficacité et de la sécurité, respectivement.

Des résumés des données agrégées seront fournis par groupes de traitement et globalement. Le cas échéant, des résumés des données seront également fournis par critère d'évaluation de l'étude. Des listings des données de l'étude seront également incluse. Sauf indication contraire, toutes les valeurs p seront bilatérales. L'ajustement pour les comparaisons multiples pour les paramètres secondaires et exploratoires ne sera pas effectué.

De plus amples détails sur l'analyse seront fournis dans le plan d'analyse statistique (PAS). Le PAS sera finalisé avant la levée de l'aveugle et la réalisation de toute analyse. Toute modification du PAS finalisé au cours de l'étude sera documentée. Les déviations par rapport aux analyses statistiques prévues dans le PAS seront identifiées et décrites dans le rapport d'étude clinique.

14.11 Plan d'analyse statistique

14.11.1 Analyse statistique de l'hypothèse principale d'efficacité

Suivant la méthodologie de Steingrímsson et ses collègues ([Steingrímsson et al. 2017](#)), un modèle de régression logistique avec la SMR12 comme variable dépendante, et les effets principaux pour la densité de microfilaries au bilan initial (densité < 20 mf/mg vs densité ≥ 20 mf/mg), la mesure continue de la densité de microfilaries au bilan initial, les villages et

les groupes de traitement randomisés (moxidectine semestrielle contre moxidectine annuelle) sera ajustée en utilisant le FAS. Les probabilités prédites par le modèle de régression logistique résultant seront calculées pour chaque participant pour chacun de ces deux traitements, quel que soit le groupe réel de traitement randomisé du participant. En substance, pour chaque participant au FAS, deux probabilités prédites seront calculées : une reflétant la probabilité d'une SMR12 si le participant était affecté à un traitement semestriel à la moxidectine, et une seconde reflétant la probabilité d'une SMR12 si le participant était affecté à un traitement annuel. La moyenne des probabilités prédites pour chaque traitement parmi tous les participants au FAS sont les estimations correspondant aux proportions de la population cible indiquées dans les hypothèses nulles et alternatives ci-dessus. Leur différence est le RD standardisé de Steingrímsson et ses collègues (Steingrímsson et al. 2017) et une estimation de l'effet moyen du traitement. L'erreur standard (ES) du RD standardisé est obtenue par un bootstrap à partir de 1000 échantillons. Le test statistique de l'hypothèse nulle ci-dessus est un test de Wald obtenu en divisant le RD standardisé par son ES du bootstrap et en comparant le résultat à l'inverse de la fonction de distribution cumulative normale standard appropriée pour un test bilatéral avec $\alpha = 0,05$. Les IC à 95% seront également calculés en utilisant l'ES du bootstrap.

Les participants au FAS qui n'ont aucune donnée disponible à un temps postérieur au bilan initial incluse dans le calcul de la SMR12 seront classés comme non-répondants à la SMR12. Les participants n'ayant pas de densité de microfilaraires du bilan initial auront leur valeur de référence imputée en utilisant la moyenne de leur aire de santé. Pour le RD standardisé, l'estimation ponctuelle, l'ES, l'IC à 95%, la statistique Wald et la valeur p seront fournies avec les proportions estimées de traitement. Les rapports de côtes (OR) standardisés et le risque relatif seront également calculés selon la même méthodologie.

Si le modèle logit ne converge pas avec l'inclusion des covariables continues et dichotomiques pour la densité des microfilaraires du bilan initial, la densité dichotomique des microfilaraires du bilan initial sera supprimée du modèle.

Les analyses de sensibilité pour étayer les analyses principales d'efficacité comprendront la comparaison de la SMR12 dans les groupes de moxidectine semestrielle et annuelle pour chaque strate utilisée dans la randomisation et la répétition de l'analyse principale en utilisant l'ensemble d'analyse conforme au protocole et d'analyse de sécurité. En outre, des analyses de sensibilité pour le paramètre principal d'efficacité permettront d'explorer divers algorithmes d'imputation pour les participants dont les données sont manquantes. De plus amples détails seront présentés dans le PAS.

14.11.2 Analyse statistique des paramètres d'efficacité secondaires et exploratoires

14.11.2.1 Comparaisons appariées supplémentaires de la SMR12

Le critère d'évaluation SMR12 pour les comparaisons supplémentaires de groupes par paires sera analysé de la même manière que celle décrite ci-dessus pour l'analyse principale de l'efficacité à l'aide du FAS. Ces comparaisons par paires comprennent :

- Moxidectine annuelle contre ivermectine annuelle ;
- Moxidectine semestrielle contre ivermectine semestrielle ; et/ou
- Moxidectine annuelle contre ivermectine semestrielle.

Comme les analyses secondaires viendront étayer l'analyse principale, aucun ajustement ne sera effectué pour les comparaisons multiples.

14.11.2.2 SMR18, SMR24, SMR30 et SMR36

L'analyse des résultats de la SMR aux mois 18, 24, 30 et 36 et les comparaisons par paire seront effectuées d'une manière similaire à celle décrite pour le résultat de la SMR12.

14.11.2.3 Densité moyenne des microfilaires de la peau

La densité moyenne des microfilaires cutanées sera analysée à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA) séparément pour chaque temps et en comparaison par paire comme décrite à la Section 14.11.2.1 et la comparaison annuelle vs semestrielle de la moxidectine. Le groupe de traitement randomisé, la densité moyenne de base des microfilaires cutanées (continue) et les deux facteurs de stratification à la randomisation seront inclus comme covariables d'effet principal dans le modèle d'ANCOVA. L'analyse comprendra des estimations robustes (en sandwich) de l'erreur standard pour l'évaluation statistique des coefficients de régression et des IC. Avant l'analyse, pour chaque participant, la densité des microfilaires cutanée sera transformée en log (log naturel) avec un « 1 » ajouté, ($\log(x + 1)$). Les statistiques récapitulatives seront retransformées pour être présentées. Si le modèle ANCOVA ne parvient pas à converger avec l'inclusion des covariables continues et dichotomiques pour la densité du bilan initial des microfilaires, la densité dichotomique du bilan initial des microfilaires sera supprimée du modèle.

Des analyses de sensibilité supplémentaires peuvent inclure des tests non paramétriques à l'aide des méthodes de permutation.

En plus des moyennes ajustées, des statistiques descriptives sommaires comprenant la moyenne et la médiane de la variation brute et non brute par rapport au bilan initial seront également fournies par temps et groupes de traitement randomisés.

Voir la Section 14.11.6 pour plus de détails sur la manière dont les données manquantes seront traitées pour ce critère d'évaluation.

14.11.2.4 Variation moyenne et médiane en pourcentage (réduction) de la densité des microfilaires cutanées par rapport au bilan initial

Le pourcentage de variation de la densité des microfilaires cutanées par rapport au bilan initial sera analysé de manière descriptive en utilisant les données brutes de la densité des microfilaires cutanées. Les pourcentages de variation moyenne et médiane seront fournis. Les analyses seront fournies par groupe de traitement, par temps, et pour l'ensemble des participants.

Voir la Section 14.11.6 pour plus de détails sur la manière dont les données manquantes seront traitées pour ce critère d'évaluation.

14.11.2.5 Proportion de participants au FAS ayant 0 microfilaire cutanée à chaque évaluation semestrielle

Cette analyse consistera en des statistiques descriptives et sommaires fournissant les résultats transversaux. La proportion sera calculée sur le nombre de participants au FAS pour lesquels il y'a aucune donnée manquante à aucun temps. Ainsi, aucune imputation ne sera effectuée pour les données manquantes. Pour chaque temps, le nombre de participants pour lesquels il n'y a pas de données manquantes et l'IC à 95% seront fournis. Les tableaux récapitulatifs seront classés par groupe de traitement randomisé et pour l'ensemble des participants, ainsi que par temps et strate de densité des microfilaires cutanées au moment de la randomisation.

Dans le cadre d'une analyse de sensibilité, ces données peuvent également être analysées en imputant une non-réponse (c'est-à-dire en supposant des niveaux de microfilaires cutanées détectables) pour les participants dont les données sont manquantes à chaque temps.

14.11.2.6 Microfilaires vivantes dans les chambres antérieures de l'œil

L'analyse des microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux chez les participants au FAS dont les microfilaires vivantes se trouvent dans les chambres antérieures des yeux au Bilan initial sera descriptive, étant donné que le nombre de participants dans ce sous-groupe sera probablement faible. Pour chaque temps, des statistiques descriptives sommaires seront calculées pour chaque critère d'évaluation. Pour les paramètres continus, les résumés comprendront la moyenne, la médiane, l'écart-type (ET), le minimum, le maximum et le nombre de participants au FAS contribuant aux statistiques. Pour les paramètres de réponse durable des microfilaires oculaires, la proportion du FAS, le nombre de répondants, l'IC à 95 % et le nombre de participants au FAS contribuant aux statistiques seront calculés.

Les données manquantes ne seront pas imputées pour les analyses descriptives décrites ci-dessus et seuls les participants ayant des données non manquantes pour les deux yeux seront inclus. Si la taille de l'échantillon n'est pas déraisonnablement petite, une analyse de sensibilité imputant un résultat non nul pour les participants dont les données sont manquantes peut être effectuée pour le paramètre de la réponse oculaire durable.

Si un nombre suffisant de participants ont un taux à la pré-sélection de ≥ 10 microfilaires vivantes dans les chambres antérieures des yeux, ce groupe peut être analysé séparément.

14.11.2.7 Signes et symptômes de l'onchocercose

Des statistiques descriptives sommaires seront fournies pour ces résultats. Seuls les participants à l'analyse de sécurité présentant ces signes et symptômes lors de la pré-sélection (bilan initial) seront inclus dans le suivi et pourront bénéficier de ces analyses. Les données manquantes ne seront pas imputées.

14.11.2.8 Viabilité et fertilité des macrofilaires mâles et femelles déterminées par l'histopathologie des nodules excisés au Mois 36

L'évaluation histologique des nodules sera peut-être réalisée à condition que le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision soit considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements. Des statistiques descriptives sommaires seront calculées pour ces paramètres, en incluant uniquement les participants ayant des données d'évaluation histologique. Les données manquantes ne seront pas imputées.

14.11.3 Description des sous-groupes à analyser

Les paramètres de SMR et les paramètres de densité moyenne de microfilaires cutanées pour le FAS seront résumés et analysés de manière descriptive par groupe de traitement pour les sous-groupes suivants :

- Densité de base des microfilaires de la peau (< 20 mf/mg contre ≥ 20 mf/mg de peau);
- Catégories d'âge (spécifiées dans le PAS) ;
- Sexe ; et
- Aire de santé.

14.11.4 Analyse de la répartition des participants, des données démographiques et des caractéristiques de base

Des tableaux récapitulatifs descriptifs seront fournis, résumant la répartition des participants randomisés par groupe de traitement pour chaque ensemble d'analyse, incluant tous les participants randomisés, quelle que soit leur exposition au produit de recherche, ainsi que les

raisons du retrait prématuré du produit de recherche et du retrait prématuré de l'étude. Des statistiques récapitulatives sur la démographie et les antécédents médicaux seront également fournies par groupe randomisé de traitement et pour l'ensemble des participants.

14.11.5 Analyse de la sécurité

La sécurité sera évaluée à l'aide de la population d'analyse de sécurité et comprendra les TEAEs, les signes vitaux, la fonction hépatique, les traitements concomitants et l'issue de la grossesse.

L'imputation des dates partielles d'EI et du traitement concomitant sera effectuée afin de classer un événement ou un traitement comme avoir commencé après le premier traitement (treatment emergent) ou comme ayant été initié ou ayant été pris après le premier traitement et les traitements ultérieurs, respectivement. Les détails de l'algorithme d'imputation des dates seront fournis dans le PAS.

14.11.5.1 Événements indésirables

L'incidence des TEAEs sera résumée par système organique et par terme préféré. Les données seront classées par sévérité, évaluation par l'investigateur de la relation avec le produit de recherche, TEAEs graves et les TEAEs entraînant la mort ou le retrait de l'étude. Ils seront résumés comme suit :

- Pour l'ensemble des participants
- TEAEs seront résumés pour l'ensemble des participants et par période de 6 mois après chaque administration de produit de recherche.

Une analyse supplémentaire des TEAEs commençant ou s'aggravant après les nodulectomies sera effectuée séparément pour les participants à l'ensemble d'analyse de sécurité qui ont subi des nodulectomies.

Les TEAEs d'intérêt clés peuvent être analysés plus en détail selon la densité des microfilaires de la peau avant chaque administration de produit de recherche et, à l'aide des méthodes Kaplan-Meier, évalués pour le délai au premier événement et/ou délai de résolution. En outre, pour les TEAEs d'intérêt clés, des taux d'exposition ajustés peuvent être fournis, ainsi que le moment où les TEAEs sont apparus par rapport à chaque dose du produit de recherche.

Les TEAEs peuvent également être résumés par âge et sexe et par densité de microfilaires cutanées avant traitement.

Un listing de tous les TEAEs sera fourni.

Pour les participants à l'ensemble d'analyse de sécurité, les événements survenant après la signature du consentement/assentiment éclairé mais avant la première exposition au produit de recherche seront indiqués sur un listing séparé.

14.11.5.2 Signes vitaux

Des données récapitulatives agrégées sur les signes vitaux seront calculées pour le bilan initial et des évaluations après traitement, ainsi que les changements par rapport au bilan initial et aux signes vitaux avant chaque traitement suivant. Les moyennes, les médianes, les écarts types, les valeurs minimales et maximales seront fournies.

14.11.5.3 Tests de fonctions hépatiques

Des données récapitulatives d'ensemble sur les résultats des tests de la fonction hépatique seront fournies pour les évaluations avant et cinq jours après l'administration du produit de recherche au Jour 0, au Mois 6 et au Mois 12. Les moyennes, les médianes, les écarts types,

CONFIDENTIEL

les valeurs minimales et maximales seront fournies. Les changements par rapport aux valeurs du bilan initiale et aux valeurs avant l'administration du produit de recherche au Mois 6 et au Mois 12, le cas échéant, peuvent également être fournis.

14.11.5.4 Traitements concomitants

Les traitements concomitants des TEAEs seront résumés pour l'ensemble des données et par période de 6 mois après chaque administration de produit de recherche spécifiée à la Section 14.11.5.1.

14.11.5.5 Issues de la grossesse

Des narratifs seront fournis pour chaque grossesse et pour chaque bébé né pendant sa première année de sa vie.

14.11.6 Traitement des données manquantes

Pour les critères d'évaluation de la SMR, les participants au FAS ayant des données manquantes à un temps donné verront ces données remplacées par une valeur de non-réponse à ce temps. Les participants qui sont décédés en cours d'étude seront qualifiés de non-répondants pour tous les moments ultérieurs à leur décès. En outre, les participants qui ont pris un médicament interdit en raison de l'impact potentiel sur *O. volvulus* identifié par l'équipe clinique avant toute levée de l'aveugle et analyse des données seront classés comme non-répondants pour tous les moments ultérieurs à l'exposition au médicament interdit.

Pour les analyses ANCOVA des densités moyennes de microfilaries cutanées, les participants dont les données sont manquantes à un moment donné verront leur valeur du bilan initial remplacée, y compris les données manquantes pour les participants décédés pendant l'étude. Pour l'exposition à des médicaments interdits tels que définis ci-dessus, les moments postérieurs à l'exposition seront également imputés avec la valeur du bilan initial des participants. Les participants pour lesquels la densité de microfilaries du bilan initial est manquante se verront imputer leur valeur du bilan initial en utilisant la moyenne de leur aire de santé.

Les analyses descriptives des paramètres de réduction en pourcentage moyen et médian imputeront les données manquantes de la même manière.

Les mêmes principes s'appliquent à l'analyse des paramètres oculaires pertinents si des analyses inférentielles sont effectuées pour ces paramètres.

Les dates partielles de début ou de fin des TEAEs et des médicaments concomitants seront imputées comme indiqué à la Section 14.11.5.1.

Des détails supplémentaires, notamment les analyses de sensibilité effectuées pour évaluer l'impact des données manquantes, seront décrits dans le PAS.

14.11.7 Analyse intermédiaire

Un DSMB examinera les données de sécurité pendant la durée de l'étude (Section 12).

En ce qui concerne l'efficacité, aucune analyse intermédiaire ne devrait être effectuée.

Cependant, après que le dernier participant aura terminé son évaluation du Mois 12, les données du Mois 12 saisies dans la base de données seront nettoyées et verrouillées (figées) pour permettre une analyse finale des données du Mois 12 avant la fin de l'étude. La raison d'être d'une analyse précoce du critère d'évaluation principal est de fournir en temps utile à l'OMS, aux décideurs politiques, aux autorités régulatrices et à la communauté de recherche et de lutte contre l'onchocercose les informations nécessaires à la planification des efforts en vue de l'inclusion future de la moxidectine dans les programmes nationaux de lutte.

L'investigateur et le personnel de l'étude, les participants et le Sponsor resteront ignorants des allocations individuelles de traitement. Un groupe statistique indépendant effectuera l'analyse, maintenant ainsi l'aveugle sur les données individuelles pour le personnel responsable de l'analyse finale de l'étude une fois celle-ci terminée. Le paramètre d'évaluation d'efficacité principal (proportion de participants atteignant le SMR12 pour la moxidectine deux fois par an par rapport au traitement annuel à la moxidectine), la densité moyenne des microfilaries cutanées et les données agrégées de sécurité jusqu'au Mois 12 seront communiquées. Les données individuelles des participants ainsi que les données minimales ou maximales agrégées sur la densité moyenne des microfilaries ne seront pas communiqués à ce moment-là.

Les résultats inclus dans tout rapport fourni au Sponsor seront soumis aux autorités réglementaires (AR, US FDA) et aux CE.

Les allocations de traitement à l'aveugle seront appliquées aux fichiers du modèle sécurisé d'analyse de données (ADaM) et ne seront pas saisies dans la base de données des essais. Les détails de fonctionnement seront fournis dans le PAS ou dans un document supplémentaire qui sera fourni avant d'entreprendre toute analyse.

14.11.8 Analyses complémentaires pour informer les directives et les politiques d'intervention

Les types d'analyses requises par les agences de régulation ne répondent pas toujours aux exigences des décisions relatives à l'inclusion d'une intervention dans les directives et les politiques d'intervention. Un PAS distinct sera rédigé pour les analyses supplémentaires répondant à ces exigences. Ces analyses ne seront pas effectuées avant la clôture de l'étude.

14.11.9 Mise à jour du plan d'analyse statistique en vue de l'impact potentiel de la pandémie de COVID-19 sur la conduite et les données de l'étude

Avant de lever l'aveugle, les données seront examinées pour évaluer quels déviations de protocole tels que les traitements, les évaluations d'efficacité ou les évaluations de sécurité ont été manqués ou effectués en dehors de la fenêtre prescrite par le protocole, sont attribuables à la pandémie de COVID-19. Le plan d'analyse statistique sera ensuite mis à jour pour refléter des approches complémentaires ou modifiées de manière appropriée aux analyses.

15 LES ASPECTS ÉTHIQUES

15.1 Déclaration d'Helsinki et règlements applicables

L'investigateur s'assurera que cette étude est menée en totale conformité avec le protocole, la dernière version de la "Déclaration d'Helsinki", les Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en santé impliquant des êtres humains du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), la directive ICH-GCP et tous les règlements applicables.

15.2 Approbation de la conduite des études par l'autorité de régulation

Ce protocole, les documents utilisés pour informer les potentiels participants à l'étude (PICF), la brochure de l'investigateur et le dossier du médicament de recherche seront soumis par le Sponsor à l'AR par l'intermédiaire de l'investigateur. L'approbation de la conduite de l'étude par l'AR est requise avant que l'étude ne puisse être lancée.

Les amendements au protocole ainsi que les mémorandums résumant les changements administratifs du protocole (Section 15.5) seront soumis à l'AR comme spécifié dans la lettre d'approbation de la conduite de l'étude.

15.3 Approbation du comité d'éthique

Ce protocole, les PICF et la brochure de l'investigateur, seront soumis par l'investigateur au CE assigné à l'étude par le MdSP. En outre, ils seront soumis au comité d'éthique de l'OMS.

Avant le début de l'étude, l'approbation des CE précisant le numéro et/ou le titre du protocole et la version du protocole, le numéro et/ou la date de la version PICF et la date à laquelle le CE s'est réunie et la date à laquelle le CE a accordé l'approbation et/ou la date de signature de l'approbation, doit être obtenue.

Tout amendement au protocole (Section 15.5) après réception de l'approbation originale du CE doit également être soumis aux CE et approuvé par les CE avant que l'amendement puisse être mis en œuvre (sauf si cela est nécessaire pour assurer la sécurité des participants). Les CE seront informés des modifications au protocole qui sont purement administratives (Section 15.5).

Les documents à utiliser pour informer les participants de toute fin prématurée de l'étude (Section 13.5), des nouvelles données qui pourraient avoir une incidence sur leur décision de continuer à participer à l'étude (Section 15.10) et des résultats de l'étude (Section 15.22) seront également soumis à l'approbation des CE avant d'être utilisés.

15.4 Rapports à l'AR et aux CE

Les rapports à l'AR et aux CE seront soumis comme demandé par l'AR et les CE dans leurs lettres de décision ou d'approbation. En l'absence de demandes spécifiques, un rapport d'étape résumant le nombre de personnes pré-sélectionnées et traitées au cours de l'année écoulée ainsi que le nombre et le type d'EIGs déclarés depuis le dernier rapport sera soumis chaque année aux CE.

15.5 Modifications du protocole

Les modifications administratives du protocole sont définies comme des corrections et/ou des clarifications qui n'ont aucun effet sur la sécurité du participant, la portée, la conception, les évaluations ou la validité scientifique de l'étude. Ces modifications administratives convenues par le Sponsor et l'investigateur, seront documentées dans un mémorandum. L'investigateur notifiera ensuite le CE et l'AR sur ces changements administratifs.

Les autres modifications du protocole (amendements au protocole) doivent être préparées en consultation entre le Sponsor et l'investigateur et doivent être examinées et approuvées par le moniteur médical désigné par le Sponsor et le statisticien avant d'être signées par le Sponsor et l'investigateur. Les modifications au protocole approuvées par l'investigateur et le Sponsor, seront soumises aux AR, aux CE ainsi qu'à la FDA des États-Unis dans le cadre de la demande d'investigation d'un nouveau médicament n°126876 (IND 126876, Section 18). Elles doivent être approuvées par l'AR (si cela est indiqué dans la lettre d'approbation de l'étude de l'AR) et/ou les CE avant que l'amendement ne soit mis en œuvre.

En cas d'urgence, l'investigateur peut engager toute procédure médicale jugée appropriée. Toutefois, toutes ces procédures doivent être rapidement signalées au responsable du développement clinique du Sponsor de l'étude et au moniteur médical, ainsi qu'aux CE.

15.6 Capacité du site d'étude

Le CRMT était l'un des centres de recherche mis en place pour l'étude de phase III sur la moxidectine (protocole ONCBL60801). Il est situé au sein de l'hôpital général de référence de Rethy, dans la province de l'Ituri, et est géré par la 20^{ème} Communauté Évangélique au Centre de l'Afrique (CECA/20), Bunia, membre de l'Église du Christ au Congo, en RDC.

La création du CRMT en préparation de l'étude de la phase III comprenait la rénovation des bâtiments non utilisés par l'Hôpital général de référence afin de fournir les salles et les installations nécessaires à cette étude. Ces installations se compose de plusieurs salles de laboratoire, des locaux de stockage fermés à clé pour la documentation de l'étude, une salle verrouillée disposant d'un système de contrôle de température pour le stockage et la préparation du produit de recherche, une salle de réunion et des bureaux pour le personnel, seront utilisés pour cette étude.

Des équipements et du matériel cliniques, ophtalmologiques et de laboratoire ainsi que d'autres éléments d'infrastructure tels que des voitures, des motos, des générateurs de secours, des réservoirs de carburant et des moyens de communication (antenne parabolique pour la connexion à l'internet) ont également été fournis pour l'étude de phase III et seront utilisés pour cette étude en fonction des besoins. L'équipement et le matériel supplémentaires et/ou de remplacement nécessaires à cette étude seront achetés par la CECA/20 grâce à la subvention obtenue du bailleur dénommé Partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (EDCTP) par le Sponsor, l'investigateur (Dr. T. Ukety, CECA/20) et le co-investigateur (Dr. M. Mandro, DPS Ituri) et d'autres chercheurs.

15.7 Équipe de l'étude

L'étude sera dirigée par le Dr T. Ukety, qui est un ophtalmologue de l'Ituri, ayant mené des études sur l'onchocercose en Ituri avant de rejoindre l'OMS et qui a participé à l'étude de phase III en tant que conseiller technique.

e Co-investigateur jusqu'au mois de juin 2022, le Dr M. Mandro, est également originaire de l'Ituri et a mené des études sur l'onchocercose en Ituri. Il a été moniteur clinique de l'étude de phase III sur la moxidectine, en particulier sur le site de l'Ituri. Il a été détaché à cette étude par la DPS Ituri.

En juin 2022, Dr. M. Mandro a déménagé à Kinshasa pour poursuivre d'autres opportunités professionnelles et a été remplacé par un autre co-investigateur qualifié.

Certains membres du personnel qui ont mené l'étude de phase III en Ituri seront également impliqués dans cette étude.

Ce personnel, ainsi que le personnel supplémentaire engagé pour cette étude, suivront une formation ou un rafraîchissement sur les exigences éthiques pour la conduite de l'étude, les

CONFIDENTIEL

exigences pour la conduite de l'étude telles que décrites dans les BPC de l'ICH, le protocole, les procédures requises et la documentation requise par le protocole.

Les POSs établies pour l'étude de phase III seront adaptées ou complétées pour les procédures d'étude requises dans cette étude.

15.8 Lancement de l'étude

L'étude ne peut être lancée qu'après approbation de l'AR et les CE assignés et après que le Sponsor ait approuvé le début de l'étude à la suite de la visite de lancement de l'étude.

L'objectif de la visite d'initiation est de vérifier que l'investigateur et l'équipe de l'étude ont les moyens et les connaissances nécessaires pour mener l'étude. Au cours de la visite d'initiation, le ou les représentant(s) du Sponsor examineront avec l'investigateur et l'équipe de l'étude toutes les exigences de la Déclaration d'Helsinki, du CIOMS et des BPC de l'ICH, le profil des EIs survenant après un traitement à l'ivermectine et à la moxidectine, toutes les exigences du protocole, l'équipement, le matériel et les consommables nécessaires à l'étude, les plans de mise en œuvre de l'étude, y compris les plans de recrutement des participants à l'étude, les POSs, les exigences en matière de documentation de l'étude, y compris les dossiers sources, les eCRF (Section 16) et les exigences et formulaires de déclaration des EIG (Section 10.3.3), les exigences et les formulaires de déclaration et suivi de la grossesse (Section 10.6), les dossiers de formation de l'équipe d'étude et le registre des autorisations et délégations de l'étude (Authorization and Delegation Log). Cette vérification comprendra l'examen des *curricula vitae* des membres de l'équipe d'étude et des copies de leurs qualifications ou diplômes pour confirmer que les membres de l'équipe d'étude remplissent les conditions requises par la loi de la RDC pour les activités qui leur sont déléguées dans le registre des autorisations et des délégations de l'étude, ainsi que les dossiers de formation sur les procédures d'étude qui leur sont déléguées et qui ne font pas partie des soins de santé courants (par exemple, biopsies cutanées exsangues, comptage des microfilaires, procédures pour les tests de la fonction hépatique).

En outre, les membres de l'équipe seront formés à l'utilisation des eCRF et aux processus de gestion des données (Section 16.2). Le Sponsor veillera à ce que ses représentants parlent couramment l'anglais et le français.

Toute lacune constatée sera discutée avec l'investigateur et devra être corrigée avant que le Sponsor n'approuve le début de l'étude.

15.9 Consentement éclairé et assentiment avec le consentement des parents ou tuteur

Il incombe à l'investigateur d'obtenir le consentement éclairé écrit (ou l'assentiment éclairé des mineurs avec le consentement éclairé de leurs parents ou tuteur) de chaque personne participant à cette étude après avoir expliqué les buts, les méthodes, les objectifs et les avantages et risques prévus de l'étude dans la ou les langues locales (Section 5.5.1) et dans une formulation qu'ils peuvent comprendre. L'investigateur doit également expliquer aux potentiels participants à l'étude qu'ils sont entièrement libres de refuser de participer à l'étude ou de s'en retirer à tout moment pour quelque raison que ce soit.

L'investigateur doit utiliser les PICF approuvés par les CE pour informer les potentiels participants à l'étude et pour documenter le consentement et l'assentiment éclairés écrits.

Des informations sur l'étude seront fournies et un consentement éclairé écrit ou un assentiment éclairé écrit avec le consentement éclairé écrit des parents ou tuteur sera obtenu par un médecin. Si le médecin ne parle pas la langue locale, un autre membre de l'équipe d'étude qui parle la langue locale doit être présent pour servir d'interprète. Les membres de l'équipe d'étude autorisés à informer les participants de l'étude et à obtenir le consentement

CONFIDENTIEL

éclairé écrit ou l'assentiment éclairé écrit avec le consentement éclairé écrit des parents ou tuteur seront consignés dans le registre des autorisations et des délégations.

Le consentement approprié ou l'assentiment avec le consentement des parents ou tuteur doit être obtenu avant d'entamer toute procédure de pré-sélection ou toute autre procédure de l'étude (Section 6.1).

Les formulaires d'information et de consentement et d'assentiment en français et dans la ou les langues locales (voir les Sections 5.5.1.1 et 5.5.1.2) seront inclus séparément dans les soumissions à l'AR et au CE. Une version finale approuvée de ces documents sera conservée dans les dossiers de l'étude et devra être utilisée lors des discussions de consentement et d'assentiment avec les potentiels participants à l'étude.

15.9.1 Considérations lors de l'élaboration des documents d'information des participants

Les documents d'information sur les participants ont été rédigés et la formulation choisie pour répondre :

- Au processus par étapes prévu (Section 5.5.2) pour informer les communautés et les personnes intéressées sur tous les aspects de l'étude, afin que la communauté puisse donner son avis sur la mise en œuvre de l'étude et que les personnes puissent décider de leur participation ou de celle de leur enfant ou de leur enfant sous tutelle ;
- A l'intervalle d'âge complet pour l'éligibilité aux études afin que les adolescents et leurs parents ou tuteur puissent être informés simultanément ;
- Au consentement et à l'assentiment par étapes (à la pré-sélection, à la participation aux études, aux nodulectomies, Section 6.2) ;
- A la décision de mener simultanément l'étude de sécurité à dose unique, de sorte que les personnes non éligibles à cette étude (ou ne souhaitant pas s'engager dans une étude de 3 ans avec des biopsies cutanées exsangues répétés et 27 mois de contraception) puissent se voir immédiatement proposer de participer à une étude dont les critères d'éligibilité sont moins stricts, qui comporte moins d'évaluations et qui ne dure que 3 mois (Section 4.7) ;
- Au niveau de connaissance de la population dans les zones de recrutement pour s'assurer qu'elle est familière avec des concepts spécifiques (par exemple, les taux de change) ou que les concepts peu familiers sont expliqués (par exemple, l'aveugle) ou présentés dans un langage compréhensible pour les potentiels participants (par exemple, la randomisation, comme "décidé par hasard", l'assurance, comme "le Sponsor a mis de l'argent de côté", protégé par un mot de passe, comme "dans une zone verrouillée et sécurisée").

15.9.2 Dispositions relatives au consentement éclairé et à l'assentiment avec le consentement des parents ou tuteur par des personnes analphabètes

Un pourcentage élevé de la population dans les zones de recrutement est analphabète (Section 5.5.1). En outre, les critères d' "alphabétisation" du point de vue du consentement éclairé sont beaucoup plus élevés que les critères utilisés au niveau local. Pour éviter que ces différents critères d'alphabétisation et les différentes dispositions relatives au consentement ou à l'assentiment éclairé des personnes analphabètes et alphabètes ne soient perçus comme insultants ou irrespectueux, il a été décidé qu'un témoin alphabète serait requis pour tous les participants.

Par conséquent, tous les adultes et les mineurs confirmeront leur consentement ou leur assentiment avec le consentement de leurs parents ou tuteur par une signature, une marque

CONFIDENTIEL

ou une empreinte digitale (selon leur préférence) sur le formulaire de consentement en présence d'un témoin alphabète qu'ils auront choisi. Le témoin alphabète confirmera par sa signature datée qu'il était présent lorsque les informations ont été fournies et qu'il a été témoin que toutes les questions posées ont été répondues à la satisfaction du potentiel participant et de son parent/tuteur, le cas échéant, et que le consentement volontaire éclairé ou l'assentiment avec le consentement des parents ou tuteur a été donné.

15.9.3 Dispositions relatives à l'assentiment éclairé des mineurs avec le consentement éclairé des parents ou tuteur

Un assentiment éclairé avec consentement éclairé écrit des parents ou tuteur sera obtenu pour les mineurs âgés de 12 à 17 ans.

Le refus du ou des parent(s) ou tuteur ou du mineur constitue une dissidence et empêche la participation du mineur à la recherche. Tous les efforts doivent être fournis pour obtenir, si possible, le consentement des deux parents.

Afin de respecter la culture locale et sauf avis contraire de l'AR ou des CE, pour les orphelins vivant avec des parents, le chef de famille (tuteur) donnera son consentement éclairé en complément de l'assentiment éclairé des mineurs en tant que tuteur.

Les mineurs vivant avec des membres de leur famille autres que leurs parents (enfants sous tutelle) devront obtenir le consentement de leurs parents.

Si un adolescent atteint l'âge de 18 ans au cours de sa participation à la pré-sélection ou à l'étude, il lui sera demandé de donner son consentement éclairé par écrit dès que cela sera pratiquement raisonnable, sur le même formulaire d'assentiment qu'il a signé lorsqu'il était mineur.

15.10 Informations destinées aux participants à l'étude en cas d'apparition de nouvelles données au cours de leur participation à l'étude

Si de nouvelles données apparaissent au cours de l'étude et sont susceptibles d'affecter la volonté des participants à l'étude de poursuivre celle-ci, ces données seront soumises aux CE en même temps qu'un PICF pour informer les participants à l'étude de ces données et servir de base à leur décision de poursuivre leur participation à l'étude.

Après approbation du PICF par les CE, les participants à l'étude seront contactés pour leur fournir ces informations, en discuter avec eux et leur demander leur décision de se rétracter ou de confirmer leur consentement (ou confirmer leur assentiment avec le consentement des parents ou tuteur). L'investigateur demandera conseil aux chefs et aux leaders des villages où vivent les participants sur la manière de fournir les informations (par exemple, réunion des participants, visite à chaque participant).

Au moment où ces données apparaîtront, les PICF à utiliser lors du recrutement continu de nouveaux participants seront mis à jour en conséquence et soumis à l'approbation des CE.

15.11 Informations destinées aux participants à l'étude sur les "découvertes fortuites" (incidental findings)

Les problèmes de santé identifiés lors de la pré-sélection ou d'une étude qui ne sont pas liés au problème de santé étudié (dans ce cas, l'onchocercose et la réponse à l'administration de moxidectine ou d'ivermectine) sont de nos jours parfois appelés "découvertes fortuites". Les plans d'information des participants doivent distinguer les résultats "prévisibles" ('anticipatable', c'est-à-dire les problèmes de santé dont on sait qu'ils puissent être diagnostiqués grâce aux examens et aux tests utilisés) et les résultats "imprévisibles" ('unanticipatable', c'est-à-dire les problèmes de santé dont on ne peut pas s'attendre à ce qu'ils soient identifiés sur la base de l'état actuel des connaissances scientifiques).

CONFIDENTIEL

Tous les examens et tests utilisés dans cette étude sont établis de longue date et ne font l'objet d'aucun développement scientifique ou méthodologique (contrairement, par exemple, aux méthodes d'imagerie). Par conséquent, tous les problèmes de santé identifiés lors de chaque visite sont "prévisibles". Ils seront tous discutés avec le participant et le traitement sera soit fourni par l'équipe de l'étude, soit le participant sera référé vers le système de santé pour recevoir les soins appropriés.

Des résultats "imprévisibles" pourront émerger de l'utilisation des microfilaires ou macrofilaires d'*O. volvulus* ou des restes de sérum ou des restes d'urine pendant la recherche d'outils et de stratégies améliorés pour le contrôle et l'élimination de l'onchocercose et d'autres maladies tropicales négligées (Sections 15.19, 15.20, 15.20.2, 15.20.3). Le Sponsor a mis au point un processus qui prévoit que les scientifiques qui mènent les recherches sur les parasites d'*O. volvulus* et les restes de sérum et les restes d'urine signalent au Sponsor toute découverte qu'ils considèrent comme pouvant présenter un intérêt pour la santé d'un participant. Le Sponsor convoquera une réunion des membres du DSMB, des cliniciens spécialisés dans la ou les discipline(s) indiquée(s) par la nature de la découverte imprévisible et de l'investigateur (ou de son délégué) pour discuter de la signification clinique éventuelle de la découverte imprévisible. Ce processus garantit également que l'anonymat du participant sera préservé. Les découvertes imprévisibles ne seront communiquées au participant que si cette communication est approuvée par les CE sur la base d'un dossier soumis qui détaille la découverte imprévisible, le processus et le résultat de la validation de son importance pour la santé et les mesures qui peuvent être prises au profit du participant. Dans le document d'information du participant, les participants potentiels sont informés qu'il est peu probable que la recherche sur leurs parasites *O. volvulus* ou sur les restes de sérum (appelés "restes de sang") ou sur les restes d'urine révèle des informations pertinentes pour leur santé, mais que si c'est le cas, ils en seront informés.

15.12 Risques liés aux procédures d'étude

Des informations sur les risques associés aux procédures d'étude qui ne sont pas utilisées dans le cadre des soins de santé courants sont fournies à la Section 10.7.

15.13 Risques liés aux produits de recherche

Des informations sur les risques associés à la moxidectine et à l'ivermectine sont fournies à la Section 10.5.

15.14 Compensation aux participants pour le temps consacré à l'étude et les coûts encourus pour le traitement d'un EI dans un établissement local de santé

Comme les participants seront recrutés parmi les villageois qui poursuivent leurs activités quotidiennes habituelles, le temps que les participants consacrent aux activités de l'étude sera du temps qu'ils ne pourront pas consacrer à un travail rémunéré. Pour compenser la perte de revenus qui en résulte, les participants seront indemnisés pour le temps passé à subir des évaluations avec le salaire quotidien moyen de la population dans laquelle les participants à l'étude sont recrutés, estimé par l'investigateur à 5 dollars américains (US\$). C'est l'équivalent d'environ 8500 francs congolais et d'environ 20 000 shillings ougandais, la monnaie couramment utilisée dans la zone principale et la zone de réserve pour le recrutement. Les taux de change varient dans le temps et la population locale est très familière avec l'impact de ces variations. Afin de minimiser les difficultés financières des participants lorsque les taux de change leur sont défavorables, la compensation est fixée sur la base du dollar américain et sera versée au-taux de change en vigueur et dans la devise choisie par chaque participant.

CONFIDENTIEL

Le temps passé avant la pré-sélection (c'est-à-dire pour informer les participants potentiels et obtenir leur consentement éclairé à la pré-sélection) ne sera pas compensé.

Du jour 1 au jour 5 après l'administration du produit de recherche, lorsque les réactions à l'effet microfilaricide de la moxidectine ou de l'ivermectine généralement commencent et disparaissent (Section 10.5), un membre de l'équipe d'étude dûment formé rendra visite à chaque participant quotidiennement (Section 7.3.5). Si, après cette période, les participants choisissent de se rendre dans un établissement de soins de santé local plutôt que de contacter l'équipe de l'étude (directement ou par l'intermédiaire du PFE (Section 5.2.4)) en raison d'un événement indésirable, les participants à l'étude seront indemnisés pour tous les frais engagés pour la visite à l'établissement de soins de santé local et pour le traitement d'un événement indésirable dans l'établissement si cet événement indésirable peut être éventuellement, probablement ou définitivement lié au traitement par l'ivermectine ou la moxidectine.

Les participants ne seront pas indemnisés pour les frais engagés pour le traitement dans les établissements de soins de santé d'EIs qui ne sont pas clairement liés au produit de recherche ou à la conduite de l'étude (par exemple, paludisme, appendicite, morsures de serpent, infections respiratoires, infections et parasitoses intestinales, épilepsie, traumatismes) ; ou qui sont liés aux traitements qu'ils ont obtenus auprès de guérisseurs traditionnels.

15.15 Sécurité des participants qui se retirent prématurément de la poursuite du traitement ou de l'étude

Pour les dispositions visant à assurer le suivi des participants qui se retirent ou qui sont retirés du traitement ultérieur ou de l'étude, voir la Section 13.2.

15.16 Volume de sang prélevé

Des prélèvements sanguins seront effectués pour les tests de la fonction hépatique (3,0 ml/prélèvement) et pour l'infection par *Loa loa* (0,06 ml), le cas échéant. Les tests de la fonction hépatique effectués avant et cinq jours après l'administration du produit de recherche au Jour 0, au Mois 6 et au Mois 12 nécessiteront un total de 18,0 ml et un maximum de 6,0 ml pendant une période de 4 semaines. Ces volumes sont inférieurs aux volumes maximaux acceptables pour les prises de sang uniques et les prises de sang sur une période de quatre semaines dans les études pédiatriques, qui sont respectivement de 1% et 3% du volume sanguin total (2001/20/EC 2008, Zisowsky et al. 2010). Ils seraient respectivement de 24 ml et 72 ml, en supposant un poids de 30 kg et 80 ml de sang/kg, ce qui correspond aux poids dans l'intervalle à laquelle on peut s'attendre pour les filles de 12 ans parmi la population dans laquelle les participants seront recrutés.

15.17 Confidentialité des documents de l'étude et des dossiers des participants

L'investigateur doit s'assurer que l'anonymat des participants sera maintenu et que leur identité sera protégée vis-à-vis des personnes non autorisées. Sur les eCRF ou autres documents soumis au Sponsor, les participants ne seront pas identifiés par leur nom, mais par le code de participant attribué à chaque participant (Section 7.4).

L'investigateur tiendra un registre de pré-sélection des participants indiquant les noms et adresses ainsi que les codes des participants. Ce registre, ainsi que d'autres documents qui ne doivent pas être soumis au Sponsor (par exemple, les formulaires de consentement et d'assentiment éclairés signés par le participant), seront conservés par l'investigateur dans la plus stricte confidentialité.

Tous les documents contenant les résultats des examens effectués au cours de cette étude, y compris, mais sans s'y limiter, les documents identifiant les participants par leur nom, seront

CONFIDENTIEL

conservés dans une armoire ou une pièce fermée à clé dont l'accès sera réservé aux membres autorisés de l'équipe de l'étude et les dossiers électroniques seront protégés par des mots de passe (Sections 16.1 et 16.2).

15.18 Assurance pour l'essai clinique

Une assurance pour l'essai clinique d'une valeur équivalente à au moins 10 000 000 USD a été souscrite par le Sponsor afin de fournir une compensation appropriée aux participants s'ils subissent un préjudice du fait de leur participation à cette étude. Cette assurance fournira également une protection financière aux personnes responsables de l'examen et de l'approbation du protocole d'étude et de sa conduite.

La police d'assurance sera fournie à l'AR et au CE désigné par le MdSP au moment de la soumission du protocole.

15.19 Propriété et utilisation future des spécimens biologiques restant après la réalisation des examens requis par le protocole

Les spécimens biologiques restants et non détruits après la réalisation de tous les tests (sérum restant des tests de la fonction hépatique, urine restante des tests de grossesse, microfilaires et macrofilaires d'*O. volvulus*) seront la propriété conjointe de la CECA/20 et du Sponsor qui se sont mis en accord de les mettre à disposition pour d'autres recherches, dans le but de développer de nouveaux outils et stratégies principalement pour l'onchocercose et secondairement pour d'autres MTN prévalant en Afrique.

Cette utilisation prévue et la durée de stockage de l'échantillon (20 ans) sont incluses dans le PICF pour les potentiels participants.

La CECA/20 et le Sponsor négocieront avec des utilisateurs potentiels de spécimens à but lucratif des dispositions pour l'accès aux produits résultants pour les systèmes de santé publique des pays africains à un coût ne dépassant pas une marge de profit minimale. Un dossier résumant l'utilisation prévue et les engagements des utilisateurs potentiels à but lucratif sera soumis au CE et à l'AR pour approbation avant que les spécimens ne soient fournis.

Dans tous les cas, les informations accompagnant les spécimens recueillis au cours de cette étude et nécessaires à la recherche seront anonymisées et le transfert sera couvert par un accord de transfert de matériel. L'accord de transfert de matériel précisera également que les investigateurs doivent informer le Sponsor s'ils identifient des "résultats imprévisibles" (Section 15.11).

Pour plus d'informations sur les destinataires identifiés des parasites et les restes de sérum et d'urine, voir les Sections 15.20.2 and 15.20.3, respectivement.

15.20 Maximiser les produits de l'étude pour améliorer les outils et les stratégies de contrôle et d'élimination de l'onchocercose et d'autres maladies tropicales négligées

Cette recherche nécessite un investissement important en temps (par les participants à l'étude, les membres de l'équipe d'étude, le Sponsor et les membres du comité d'examen) et un investissement financier (EDCTP, Sponsor). Par conséquent, une réflexion a été menée sur la manière dont cet investissement peut contribuer à faire progresser la recherche d'autres outils et stratégies améliorés pour le contrôle et l'élimination de l'onchocercose et d'autres MTN sans augmentation inacceptable du risque pour les participants à l'étude.

15.20.1 Modélisation du délai d'élimination de l'onchocercose et du rapport coût-efficacité des politiques d'élimination avec l'ivermectine par rapport à celles basées sur la moxidectine

Pour que les pays puissent décider d'inclure ou non la moxidectine dans leurs politiques d'élimination de l'onchocercose, ils ont besoin non seulement de données sur l'efficacité et la sécurité, mais aussi sur l'estimations (a) de l'impact épidémiologique et du temps nécessaire à l'élimination de l'onchocercose et (b) du rapport coût-efficacité du traitement annuel et semestriel à la moxidectine par rapport au traitement annuel et semestriel à l'ivermectine. Les données relatives aux microfilières cutanées, si obtenues (Section 6.2) et les données issues des examens histopathologiques des nodules excisés de cette étude seront combinées avec les données d'autres études sur la moxidectine et l'ivermectine et utilisées pour modéliser à la fois (a) et (b).

15.20.2 Utilisation des microfilières cutanées et macrofilières

Les pays africains où l'onchocercose est endémique sont confrontés aux défis pour l'élimination de la transmission de l'onchocercose qui incluent que l'onchocercose est endémique dans de vastes zones contiguës qui traversent les frontières administratives à l'intérieur des pays et les frontières entre les pays. En outre, les différentes zones et les différents pays ont lancé l'administration de masse de médicaments à des moments différents et la mise en œuvre a rencontré des difficultés différentes. C'est particulièrement le cas pour les pays qui souffrent de conflits passés ou actuels, comme la RDC. Il en résulte que différentes zones atteignent les critères d'arrêt de traitement à des moments différents. Les récentes " Lignes directrices pour l'arrêt de l'administration de masse de médicaments et la vérification de l'élimination de l'onchocercose humaine" de l'OMS fournissent des critères pour déterminer quand la transmission peut être considérée comme interrompue dans une aire de transmission afin que l'administration de masse de médicaments puisse être arrêtée, mais ne fournissent pas de critères pour délimiter les aires de transmission ([World Health Organization 2016](#)).

Pour garantir que le traitement ne soit arrêté dans une aire avant que les critères d'arrêt soient remplis dans toute l'aire géographique d'une "aire de transmission", et pour minimiser le risque que de nouvelles infections soient introduites à partir de aires voisines où la transmission est toujours en cours dans des aires où l'administration de masse de médicaments a été arrêtée, les pays ont besoin d'outils pour délimiter les aires de transmission.

En outre, dans plusieurs régions d'Afrique où l'ivermectine est administrée en masse à long terme, des individus présentant une réponse "sous-optimale" à l'ivermectine ont été identifiés. Des biopsies cutanées exsangues en série ou des nodulectomies et l'examen histologique des macrofilières sont actuellement les seules méthodes disponibles pour surveiller la prévalence de la réponse sous-optimale à l'ivermectine. Il est donc impossible pour les programmes de contrôle et d'élimination de surveiller la sensibilité d'*O. volvulus* à l'ivermectine. Les pays ont besoin d'outils adaptés à une surveillance à grande échelle.

La recherche de tels outils est actuellement en cours par l'intermédiaire de l'OMS/TDR ([Hedtko et al. 2020](#)). La recherche vise également un outil permettant aux programmes de contrôle et d'élimination de quantifier le nombre d'*O. volvulus* mâles et femelles reproducteurs actifs qui ont contribué à un échantillon de parasites obtenu à partir des biopsies cutanées exsangues ou de vecteurs infectés ou infectieux et de surveiller la prévalence de la réponse sous-optimale à l'ivermectine. L'un des investigateurs financés par l'OMS/TDR (Dr. W. Grant) à l'université La Trobe de Melbourne, en Australie, a reçu une subvention du National Institute of Health (NIH) des États-Unis d'Amérique) qui permet

CONFIDENTIEL

d'accélérer considérablement les progrès vers les outils ciblés par l'OMS/TDR et comprend le financement de la préservation et de l'expédition des parasites pour cette recherche. Une fois le comptage des microfilaries cutanées terminé, les microfilaries seront conservées dans de l'alcool et expédiées à l'investigateur (Sections 7.4.8 et 7.4.12.2). En outre, après l'excision des nodules onchocerciens, certains matériaux des nodules seront conservés dans de l'alcool et expédiés au Dr Grant. Les échantillons seront anonymisés et expédiés dans le cadre d'un accord de transfert de matériel qui spécifiera une durée de conservation maximal de 20 ans et que toutes les séquences génétiques de parasites obtenues au cours de cette recherche seront déposées dans un dépôt accessible au public (Section 15.19).

Les parasites non nécessaires à cette recherche seront expédiés de manière anonyme dans le cadre d'un accord de transfert de matériel à la 'Molecular Resources Division' (Division des ressources moléculaires) du NIH-NIAID Filariasis Research Reagent Resource Center (FR3 ou FR3, <http://www.filariasiscenter.org/> ; <http://www.filariasiscenter.org/resources/molecular-resources>) pour assurer qu'ils peuvent être utilisés dans le monde entier pour la recherche à l'appui du contrôle et de l'élimination des MTN.

FR3 a été créé en 1969 et a une longue histoire de partenariat avec (et parfois des financements de) l'OMS et soutient des chercheurs financés par l'OMS (y compris des recherches financées par l'OMS / TDR qui ont conduit au développement de la moxidectine pour l'onchocercose) (Michalski et al. 2011). FR3 fournit non seulement du matériel aux chercheurs du monde entier, mais offre également des protocoles gratuits et un soutien technique aux chercheurs. Au cours des 7 dernières années, FR3 a effectué 741 envois à des destinataires dans 61 pays, dont 33 pays africains (Bénin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, République centrafricaine, Tchad, Comores, République démocratique du Congo, Éthiopie, Gabon, Gambie, Ghana, Kenya, Libéria, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritanie, Maurice, Namibie, Niger, Nigéria, Sao Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Leone, Afrique du Sud, Soudan du Sud, Sri Lanka, Swaziland, Tanzanie, Togo, Ouganda) (communication personnelle de Dr Steven A. Williams, directeur des ressources moléculaires FR3 (FR3), directeur du River Blindness Genome Project (1997-2005), coordinateur de l'Organisation mondiale de la Santé Filariasis Genome Project (1994-2005), <http://www.filariasiscenter.org/resources/molecular-resources>, à Annette C. Kuesel, OMS / TDR). La condition préalable à la réception du matériel par les chercheurs est la signature d'un accord de transfert de matériel adapté aux exigences des propriétaires des échantillons, c.a.d ceux qui ont fourni les échantillons à FR3.

15.20.3 Utilisation des restes de sérum et urines

Les restes de sérum (voir Section 7.4.10) et urines (voir Section 7.4.7) seront congelés et conservés pour la recherche sur les biomarqueurs, les médicaments et les vaccins menée par des investigateurs universitaires ou des développeurs de diagnostics, médicament ou vaccins pour le contrôle et l'élimination de l'onchocercose ou d'autres MTN (Section 15.19).

Ainsi, les échantillons seront expédiés à la «Division des ressources moléculaires» de FR3 (pour de plus amples informations sur FR3, voir Section 15.20.2).

Après que les mineurs qui ont accepté de participer à l'étude deviennent adultes, on leur demandera s'ils continuent d'accepter de participer à l'étude (voir Section 15.9.3). Le cas échéant, on leur demandera s'ils continuent d'accepter que tout le sérum et urines restant soient utilisés pour de futures recherches. Au cas où ils changent d'avis, l'accord de transfert de matériel entre le Sponsor et CECA/20 et FR3 comprend les dispositions suivantes:

- Les échantillons identifiés comme provenant de mineurs seront mis en quarantaine à FR3, c'est-à-dire qu'ils ne seront expédiés à aucun demandeur. Ils ne seront retirés de

CONFIDENTIEL

la quarantaine qu'après confirmation du Sponsor ou de la CECA/20 que le mineur ayant devenu majeur a confirmé son accord pour une utilisation future des échantillons restant.

- Dès réception de l'information du Sponsor ou de la CECA/20 que le mineur n'a pas maintenu son accord sur l'utilisation future des échantillons restant lorsqu'il deviendra adulte, ou qu'un suivi du mineur pour le consentement à une utilisation future des échantillons restant n'est pas possible, FR3 récupérera et détruira les échantillons.

La récupération des échantillons pour les «sortir de la quarantaine» ou pour la destruction est rendue possible grâce à la gestion des échantillons basée sur le système de codes à barres en place au FR3 et au fait que FR3 fournira des flacons étiquetés avec des codes à barres à la CECA/20 pour l'expédition des échantillons.

Pour les dispositions relatives à l'anonymat des spécimens et à l'accord de transfert de matériel, voir la Section 15.19.

15.21 Disposition pour les plaintes

Lors de la consultation des communautés des villages pendant la préparation de l'étude (Section 5.1), les voies permettant aux participants à l'étude de transmettre leurs plaintes ou suggestions à l'équipe d'étude seront discutées. Qu'ils choisissent de les transmettre par des intermédiaires (par exemple, le chef de village, le PFE) ou directement à un membre de l'équipe d'étude, un membre de l'équipe d'étude donnera une suite à leurs plaintes. Le membre de l'équipe d'étude qui donnera la suite sera choisi par l'investigateur en fonction du type de suivi nécessaire.

15.22 Propriété des données de l'étude

Les données générées au cours de l'étude seront la propriété de MDGH, conformément à l'accord de subvention avec EDCTP conclu par MDGH et CECA/20.

MDGH s'est engagé à fournir des données d'étude de manière anonyme à la FDA des États Unis en appui d'une demande d'extension des résumés des caractéristiques du produit de la moxidectine aux États-Unis.

En outre, MDGH fournira les données et les rapports anonymes à l'OMS et aux décideurs politiques d'intervention des pays à leur demande.

15.23 Activités d'après étude

15.23.1 Rapports d'après étude à l'AR et aux CE

Une fois l'analyse des données terminée, un rapport synthèse sera fourni à l'AR et aux CE.

15.23.2 Informations d'après étude à propos de l'étude aux participants

Le rapport synthèse aux CE sera accompagné d'un document d'information contenant les informations à transmettre aux participants sur les résultats de l'étude et les futures activités prévues. Ce document d'information approuvé par les CE servira de base pour informer les participants à l'étude (et les autres habitants de leurs villages intéressés) sur l'étude.

À ce moment-là, les participants seront également informés du régime de traitement dans lequel ils ont été randomisés.

15.23.3 Rapports d'après étude aux autres parties prenantes

Des rapports synthèse seront fournis et discutés avec d'autres parties prenantes, notamment celles qui ont participé à la préparation de cette étude (Section 5.1) et présentés au Comité d'experts indépendants pour l'élimination de l'onchocercose de la RDC, au projet spécial

CONFIDENTIEL

élargi OMS/AFRO pour l'élimination des maladies tropicales négligées (WHO/AFRO Expanded Special Project for Elimination of Neglected Tropical Diseases, ESPEN) et aux départements concernés au siège de l'OMS.

15.24 Accès à la moxidectine après l'étude

La moxidectine a été approuvée aux États-Unis pour le traitement de l'onchocercose due à *O. volvulus* chez les patients âgés de 12 ans et plus, mais n'est pas encore enregistrée en RDC. Par conséquent, la moxidectine ne peut pas être fournie après l'étude à la population de la zone d'étude ou ailleurs en RDC sans l'approbation de l'AR par le biais de l'enregistrement de la moxidectine en RDC, d'un autre type d'autorisation, ou dans le cadre d'un essai clinique approuvé par l'AR et le CE.

À la demande de l'AR, le Sponsor soumettra à l'AR le dossier qui a constitué la base de l'enregistrement par la FDA des États Unis.

Étant donné que le dossier est en anglais et comprend plus de 400 000 pages, le Sponsor étudie la possibilité d'enregistrer, via la "procédure collaborative pour l'enregistrement accéléré" ('Collaborative Procedure for Accelerated Registration'), des médicaments approuvés par des autorités réglementaires strictes telles que la FDA des États Unis, actuellement pilotée par l'OMS dans un certain nombre de pays, dont la RDC (<https://extranet.who.int/prequal/content/faster-registration-fpps-approved-sras>) (World Health Organization 2018).

Tant que la moxidectine n'aura pas été intégrée dans les directives de l'OMS et/ou les politiques de contrôle et d'élimination de l'onchocercose de la RDC, le Sponsor garantira l'accès au traitement à la moxidectine aux participants aux essais cliniques et à leurs communautés, à condition que le Sponsor reçoive de l'AR la demande appropriée avec autorisation et plans de mise en œuvre et de pharmacovigilance.

15.25 Dispositions pour la conduite de l'étude pendant la pandémie de la COVID-19

Toutes les activités nécessaires à la réussite de l'étude, partant de la mobilisation et de l'information de la communauté (Section 5), à l'obtention du consentement ou assentiment éclairé (Section 15.19 passant par le pré-sélection, le traitement et le suivi (Sections 7.3 et 7.4) ont été examinées en conjonction avec les orientations nationales et locales pertinentes sur la gestion de la pandémie de la COVID-19.

L'objectif de cet examen était de déterminer si l'étude peut être menée pendant la pandémie de manière à minimiser le risque de transmission du SARS-CoV-2 et pourrait avoir un rapport bénéfice-risque globalement positif grâce au renforcement de l'éducation de la population des villages de la zone de recrutement sur les mesures COVID-19 et à la contribution à l'identification des cas de COVID-19.

Plus précisément, l'examen des activités a déterminé :

- la mesure dans laquelle elles peuvent être menées avec une distanciation physique et les mesures opérationnelles à prendre,
- la mesure dans laquelle les personnes concernées auront déjà suivi une formation sur la COVID-19 et les précautions nécessaires pour minimiser la transmission du SARS-CoV-2,
- la nécessité pour l'équipe d'étude d'assurer la formation initiale sur COVID-19 (sur la base du matériel d'information, d'éducation et de communication fourni par le groupe de travail COVID-19 local) par opposition au renforcement de la formation antérieure sur la COVID-19 fournie par le groupe de travail COVID-19 local,

CONFIDENTIEL

- comment l'identification des cas suspects de COVID-19 par la mesure de la température, l'interrogatoire pour les symptômes identifiant les individus comme des cas suspects de COVID-19, les conseils à donner à ces cas pour qu'ils s'auto-isolent et l'information des unités responsables du système de santé publique peuvent être intégrés et réalisés au début de toutes les autres activités prévues par le protocole,
- les mesures supplémentaires qui doivent être prises pour minimiser le risque de transmission du SARS-CoV-2 pendant toutes les activités où la distanciation physique n'est pas possible.

Les détails des mesures à prendre au cours des différentes activités sont fournis à l'annexe [21.2](#). Les mesures décrites dans l'annexe seront adaptées en fonction de l'évolution des directives des systèmes de santé nationaux ou locaux au cours de la pandémie.

En outre, compte tenu de l'apparition possible de maladies potentiellement mortelles (telles que la maladie à virus Ébola ou COVID-19), le traitement par des médicaments expérimentaux ou des vaccins contre ces maladies a été inclus parmi les produits expérimentaux autorisés à la Section [9.3](#).

Toutes les mesures visant à minimiser le risque de transmission de COVID-19 seront mises en œuvre en coordination et en collaboration avec l'équipe d'intervention nationale/locale de COVID-19, qui veillera également à ce que l'étude adapte ses mesures en fonction de l'évolution des orientations du gouvernement/système de santé. Toute la communication et l'engagement communautaire concernant COVID-19 se feront en coordination et en collaboration avec l'équipe d'intervention nationale/locale COVID-19 et sur la base de leur matériel de communication.

16 DOCUMENTATION DE L'ÉTUDE, eCRFs ET TENUE DES REGISTRES

16.1 Dossiers sources

La collecte des données est de la responsabilité du personnel du site de l'essai clinique, sous la supervision de l'investigateur du site. Il est de la responsabilité de l'investigateur de s'assurer de l'exactitude, de l'exhaustivité, de la lisibilité et de la véracité des données déclarées.

Les données seront documentées soit sur papier (dossiers écrits, impressions d'appareils d'analyse, photographies de la rétine et du disque), soit sur une tablette équipée de la suite d'Applications CliniOps développée par CliniOps (une société de solutions numériques mobiles basées sur le Cloud, installée à Fremont, CA, USA) qui permet le stockage et la sauvegarde de toutes les données saisies ainsi que le téléchargement de données sélectionnées dans le eCRF. Les données documentées avec ce système de capture directe de données sont appelées données sources électroniques (eSource).

Tous les documents en papier doivent être saisis ou remplis au stylo noir ou bleu, et doivent être lisibles. Les erreurs doivent être rayées d'une seule ligne et pas effacées (par exemple par l'utilisation d'un correcteur liquide), la correction insérée et la modification paraphée et datée par l'investigateur ou son délégué autorisé. Les imprimés et les photos qui pourraient s'effacer au fil du temps doivent être copiés et/ou numérisés pour garantir leur disponibilité à long terme.

Les données à saisir manuellement ou en tant que source électronique seront convenues entre l'équipe d'étude et le Sponsor et documentées avant le début de l'étude.

16.2 Formulaires électroniques de rapport de cas et gestion des données

Pour chaque participant à la pré-sélection, un formulaire eCRF doit être rempli et signé électroniquement par l'investigateur principal ou le co- investigateur délégué. Pour les exigences relatives aux eCRF pour les participants qui se retirent du traitement ou de l'étude ou qui sont retirés du traitement ou de l'étude par l'investigateur, voir la Section 13.

Compte tenu du possible impact de la pandémie de COVID-19 sur la conduite de l'étude, l'eCRF comprendra des champs permettant de saisir les déviations du protocole attribuables à la pandémie de COVID-19 (y compris, mais sans s'y limiter, les participants à l'étude ne peuvent pas être traités ou évalués dans le délai spécifié par le protocole parce qu'ils sont auto-isolés, ou eux ou leur famille sont en quarantaine, ou les membres de l'équipe d'étude sont en quarantaine).

Le logiciel eCRF développé par CliniOps est conforme au code des États Unis des réglementations fédérales pour les dossiers électroniques et les signatures électroniques (21 CFR Part 11 - US Code of Federal Regulations for Electronic Records and Electronic Signatures) et à la loi des États Unis sur la portabilité et la responsabilité de l'assurance maladie (Health Insurance Portability and Accountability Act) et est validé pour répondre aux exigences de sécurité, de qualité et de contrôle des données conformément aux directives de l'ICH sur les BPC. Le système de données comprend une protection par mot de passe et des contrôles de qualité internes, tels que des vérifications automatiques des intervalles, pour identifier les données qui semblent incohérentes, incomplètes ou inexacts.

Les participants seront identifiés dans le eCRF uniquement par leur code de participant, et non par leur nom ou toute autre information permettant de les identifier (voir Section 15.17).

La gestion des données sera effectuée par des membres de l'équipe d'étude formés par le Sponsor sur le site et par CliniOps, sous contrat avec le Sponsor. Le responsable des données chez CliniOps mettra en place des tests de contrôles et de vérification intégrés pour garantir

CONFIDENTIEL

l'exhaustivité et la cohérence interne des données. Chaque opération effectuée est suivie par une piste de vérification (audit trail). Chaque personne de chez CliniOps est soumise au secret professionnel.

16.3 Dossiers de l'investigateur et conservation des documents

L'investigateur doit tenir des registres adéquats et précis pour permettre de documenter pleinement le déroulement de l'étude et de vérifier ultérieurement les données de l'étude. Ces documents doivent être classés en deux catégories distinctes : (i) le dossier de l'étude de l'investigateur, et (ii) les dossiers sources des participants (Section 16.1).

Le dossier de l'étude de l'investigateur contiendra les documents essentiels tels que le protocole et ses amendements, les approbations des CE et de l'AR avec la correspondance, les PDCF approuvés et les formulaires de consentement et d'approbation signés, les registres de pré-sélection, les listes de randomisation, les dossiers des produits de recherche, les curriculums vitae et le registre des autorisations et délégations de l'étude et autres documents et correspondance. Les eCRF avec les requêtes de données (data queries) et les pistes de vérification seront également conservés dans un format d'archivage acceptable.

Les dossiers sources des participants peuvent comprendre les notes des médecins et des infirmiers, les rapports originaux de laboratoire et tout autre dossier généré pendant et pour cette étude.

Le système de stockage utilisé pendant l'essai et pour l'archivage (quel que soit le type de support utilisé) permettra l'identification des documents, l'historique des versions, la recherche et la récupération. Le Sponsor veillera à ce que l'investigateur ait le contrôle et l'accès continu aux données qui lui sont communiquées. L'investigateur aura le contrôle de tous les documents et dossiers essentiels générés par l'investigateur et l'équipe de l'étude avant, pendant et après l'essai.

Tous les documents essentiels doivent être conservés pendant au moins 25 ans après la fin de l'essai clinique. Ces documents doivent toutefois être conservés plus longtemps si les exigences réglementaires applicables ou un accord avec le Sponsor l'exigent. Le Sponsor informera l'investigateur et l'établissement de la date à laquelle ces documents n'auront plus besoin d'être conservés. L'investigateur doit informer le Sponsor avant de détruire tout dossier d'étude clinique.

Si l'investigateur souhaite céder les dossiers de l'étude à une autre partie (en raison d'un départ à la retraite ou d'un départ de l'organisation du site) ou les déplacer dans un autre lieu, le Sponsor doit en être informé à l'avance.

Si l'investigateur ne peut pas garantir cette exigence d'archivage sur le site de l'étude pour tout ou partie des documents, des dispositions spéciales doivent être prises entre l'investigateur et le Sponsor pour stocker ces documents dans un ou plusieurs conteneurs scellés à l'extérieur du site afin qu'ils puissent être rendus scellés à l'investigateur en cas d'audit réglementaire. Lorsque des dossiers sources sont nécessaires pour la prise en charge continue du participant, des copies appropriées doivent être faites, ou extraites du système de saisie directe des données dans le cas de eSource, selon le cas, pour être stockées à l'extérieur du site.

17 LE SUIVI, L'AUDIT ET L'INSPECTION DE L'ÉTUDE

17.1 Accès aux dossiers sources

L'investigateur fournit au Sponsor, sur demande, toute la documentation et tous les dossiers d'étude requis, générés lors de l'examen des participants ou de l'analyse des échantillons biologiques obtenus au cours de l'étude. Cela est particulièrement important pour la vérification des données sources ou lorsque des erreurs de transcription des données sont suspectées.

En cas de requêtes gouvernementales ou réglementaires ou de demandes d'audits et d'inspections, il est également nécessaire d'avoir accès aux dossiers complets de l'étude. Les personnes autorisées par les organismes gouvernementaux et réglementaires à auditer ou à inspecter les études sont tenues de respecter la confidentialité des participants.

17.2 Suivi de l'étude (monitoring)

L'étude sera surveillée par un moniteur non soumis à l'aveugle pour examiner la randomisation et la préparation des produits de recherche et par un moniteur en aveugle pour examiner toutes les autres activités. Le suivi (monitoring) se fera par des visites sur place et / ou à distance à une fréquence spécifiée dans le plan de surveillance ou plus fréquemment, si elle est déclenchée par des observations faites au cours d'une visite, par une surveillance à distance ou à la demande du DSMB.

Il est entendu que les moniteurs responsables, en tant que représentants du Sponsor, parleront couramment l'anglais et le français, qu'ils contacteront et rendront visite à l'investigateur régulièrement et qu'ils seront autorisés, sur demande, à accéder directement aux dossiers sources conformément aux lignes directrices de l'ICH-BPC pour inspecter les différents dossiers de l'essai (eCRF, formulaires de consentement et d'assentiment signés, rapports de tests de laboratoire, dossiers des participants dans les établissements de soins de santé locaux que le participant à l'étude pourrait contacter et autres données pertinentes, dossiers de randomisation et de préparation des produits de recherche), à condition que la confidentialité des participants soit maintenue comme l'exigent les BPC de l'ICH.

Il incombera au moniteur d'inspecter ces documents, de vérifier la conformité du déroulement de l'étude aux exigences des BPC de l'ICH et du protocole et de vérifier l'exhaustivité, la cohérence et l'exactitude des données saisies dans le eCRF.

L'investigateur accepte de coopérer avec le moniteur pour s'assurer que tout problème détecté au cours de ces visites de contrôle est résolu.

17.3 Audits et inspections

L'investigateur et l'institution autoriseront également les audits liés à l'essai, l'examen des CE et les inspections réglementaires, en donnant un accès direct aux dossiers sources au personnel dûment qualifié du Sponsor ou de son représentant qui parle anglais et français, ou aux inspecteurs de l'AR ou des autorités sanitaires ou aux représentants du CE après notification appropriée. La vérification des données de l'eCRF peut se faire par une inspection directe des dossiers sources (lorsque la loi l'autorise) ou par une technique d'entretien.

Le ou les audit(s) d'assurance qualité du Sponsor peuvent être effectués pendant l'étude et/ou avant une inspection réglementaire prévue.

Les inspections de l'AR sont à leur discrétion et ne peuvent pas être prévues. Il est d'usage que les autorités réglementaires de pays étrangers (par exemple, la FDA des États Unis ou les autorités réglementaires d'autres pays envisageant d'autoriser la moxidectine) prennent

CONFIDENTIEL

contact avec leurs homologues de l'AR du pays où l'étude est menée lorsqu'elles envisagent une inspection.

18 CONDUITE DE L'ÉTUDE DANS LE CADRE DE LA DEMANDE D'INVESTIGATION D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT AUPRES DE LA FDA DES ÉTATS-UNIS

MDGH mène l'étude 3001 dans le cadre de la demande d'investigation d'un nouveau médicament 126876 auprès de la FDA des États Unis (Investigational New Drug - IND). Cette demande IND a été ouverte dans le cadre des interactions entre MDGH et la FDA des États Unis qui ont abouti à l'autorisation de mise sur le marché de la moxidectine aux États-Unis en 2018 pour le traitement de l'onchocercose due à *O. volvulus* chez les patients âgés de 12 ans et plus (US FDA NDA 210867). L'étude 3001 est une étude MDGH NDA N°210867 d'engagement après l'autorisation (post-marketing commitment).

Par conséquent, ce protocole a été soumis à la FDA des États Unis par le Sponsor, qui s'assurera que toutes les exigences du titre 21, partie 56, du code des États Unis des réglementations fédérales (Institutional Review Boards) sont satisfaites ou que la dérogation applicable de la FDA des États Unis a été approuvée avant le début de l'étude.

Comme l'exige la loi des États Unis, une description de cet essai clinique a été mise à disposition sur <http://www.ClinicalTrials.gov> (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03876262>). Ce site web n'inclura pas d'informations permettant d'identifier les participants.

La réglementation de la FDA des États Unis comprend l'exigence suivante : Lors de la demande de consentement éclairé pour les essais cliniques applicables, tels que définis dans le 42 U.S.C. 282(j)(1)(A), la déclaration suivante doit être fournie à chaque sujet d'essai clinique dans les documents et processus de consentement éclairé. Cette déclaration informera le sujet d'un essai clinique que des informations sur l'essai clinique ont été ou seront soumises pour être incluses dans la banque de données du registre des essais cliniques en vertu du paragraphe (j) de la Section 402 de la loi sur le service de santé publique. La déclaration est : "Une description de cet essai clinique sera disponible sur <http://www.ClinicalTrials.gov>, comme l'exige la législation des États Unis. Ce site web ne contiendra pas d'informations permettant de vous identifier. Tout au plus, le site web contiendra un résumé des résultats. Vous pouvez effectuer une recherche sur ce site à tout moment".

Bien que cette exigence soit applicable à cette étude, cette déclaration n'a pas été incluse dans les documents d'information des participants pour les raisons suivantes :

- La population qui sera recrutée (par exemple, Section 5.5.1) ne connaît pas ce qu'est un site web, n'a pas accès au web et ne peut donc pas accéder à <http://www.ClinicalTrials.gov>. Un membre de l'équipe de l'étude pourrait y accéder pour eux, mais ils ne pourraient pas lire les informations qui y sont entrées. D'ailleurs, étant donné que les informations entrées dans le site web ne sont pas formulées dans un langage simple accessible à la population des participants, une traduction des informations dans la langue locale (voir les Sections 5.5.1.1 et 5.5.1.2) par un membre de l'équipe de l'étude n'aurait aucune valeur informative pour les participants (ou participants potentiels). Par conséquent, l'inclusion de cette déclaration dans le document d'information du participant n'aurait pas une valeur informative pour la population cible envisagée par la FDA des États Unis.
- Les éléments de cette déclaration destinés à informer les participants sur la confidentialité et l'anonymité de leurs données dans tout rapport sur les résultats de l'étude sont inclus dans les documents d'information pour les (potentiels) participants.

CONFIDENTIEL

- Tous les éléments dans la description de l'essai sur <http://www.ClinicalTrials.gov> qui ne sont pas techniques (c'est-à-dire qui ne font pas référence à l'analyse statistique des données) sont inclus dans les documents d'information pour les (potentiels) participants.

18.1 Rapport à la FDA des États Unis pendant l'étude

Comme l'exige l'engagement après l'autorisation (post-marketing commitment), MDGH fournira des mises à jour annuelles sur cette étude à la FDA des États Unis. Celles-ci décriront l'état d'avancement de l'étude (en cours, retardée, etc.), et inclure des informations telles que le nombre de participants pré-sélectionnés, traités, retirés et les données de sécurité et toute modification de la date de fin prévue de l'étude (en indiquant les difficultés rencontrées, le cas échéant).

En outre, MDGH soumettra le rapport de l'analyse du mois 12 du paramètre principal et des données de sécurité associées à l'IND (Section [14.11.7](#)).

18.2 Rapport à la FDA des États Unis après l'étude

À l'issue de cette étude, MDGH a l'intention de soumettre le rapport final de l'étude clinique à la FDA des États Unis en appui d'une demande de mise à jour des informations de prescription de la moxidectine aux États-Unis avec des données comparatives sur l'efficacité et la sécurité de la moxidectine et de l'ivermectine lorsqu'elles sont administrées à des fréquences de retraitement annuelles et semestrielles. Si cette demande est approuvée, les informations de prescription de la moxidectine aux États-Unis seront ainsi mieux adaptées à l'utilisation prévue de la moxidectine sur le terrain.

19 PUBLICATIONS

MDGH mettra également à jour l'enregistrement de l'étude sur www.ClinicalTrials.gov avec des mises à jour significatives de l'état d'avancement de l'étude et pour inclure un résumé des résultats de l'étude lorsqu'ils seront disponibles, qui ne contiendra pas d'informations permettant d'identifier les participants.

Le Sponsor a également inscrit l'étude sur le registre panafricain des essais cliniques (<https://pactr.samrc.ac.za/>).

Une fois approuvé par l'AR et les CE, le protocole sera mis à la disposition du public.

Les résultats de cette étude seront publiés dans des revues à libre accès ayant un comité de lecture (open access, peer-reviewed) et seront présentés lors de réunions scientifiques. Les publications et/ou les présentations à l'initiative du Sponsor seront convenues entre l'investigateur et le Sponsor. Les publications et/ou les présentations à l'initiative de l'investigateur seront transmises pour examen par le Sponsor au moins 30 jours avant la date limite de soumission du manuscrit et/ou du résumé de la présentation afin de permettre une contribution pertinente basée sur des informations provenant d'autres études qui pourraient ne pas encore être disponibles pour l'investigateur.

Toute publication officielle de l'étude dans laquelle l'apport du personnel du Sponsor dépasse celui de la surveillance conventionnelle sera considérée comme une publication conjointe de l'investigateur et du personnel approprié du Sponsor. Les auteurs seront déterminée d'un commun accord conformément aux recommandations de l'International Committee of Medical Journal Editors. Des auteurs supplémentaires seront convenus avant la soumission à la revue.

Les présentations orales ou écrites ou les publications mentionneront "cette recherche fait partie du programme EDCTP2 soutenu par l'Union européenne (subvention NUMÉRO RIA2017NCT-1843)".

20 RÉFÉRENCES

2001/20/EC. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. **2008**.

Ardelli, B. F., S. B. Guerriero and R. K. Prichard. Genomic organization and effects of ivermectin selection on *Onchocerca volvulus* P-glycoprotein. *Mol Biochem Parasitol* **2005**, 143(1), 58-66.

Arena, J. P., K. K. Liu, P. S. Paress, E. G. Frazier, D. F. Cully, H. Mrozik and J. M. Schaeffer. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *J Parasitol* **1995**, 81(2), 286-294.

Awadzi, K., S. K. Attah, E. T. Addy, N. O. Opoku, B. T. Quartey, J. K. Lazdins-Helds, K. Ahmed, B. A. Boatman, D. A. Boakye and G. Edwards. Thirty-month follow-up of sub-optimal responders to multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* **2004a**, 98(4), 359-370.

Awadzi, K., D. A. Boakye, G. Edwards, N. O. Opoku, S. K. Attah, M. Y. Osei-Atweneboana, J. K. Lazdins-Helds, A. E. Ardrey, E. T. Addy, B. T. Quartey, K. Ahmed, B. A. Boatman and E. W. Soumbeiy-Alley. An investigation of persistent microfilaridermias despite multiple treatments with ivermectin, in two onchocerciasis-endemic foci in Ghana. *Ann Trop Med Parasitol* **2004b**, 98(3), 231-249.

Awadzi, K., N. O. Opoku, S. K. Attah, J. Lazdins-Helds and A. C. Kuesel. A randomized, single-ascending-dose, ivermectin-controlled, double-blind study of moxidectin in *Onchocerca volvulus* infection. *PLoS Negl Trop Dis* **2014**, 8(6), e2953.

Bakajika, D., E. Kanza, H. Howard, N. Opoku, J. L. Tchatchu, K. Kataliko, M. Kwapor, S. K. Attah, M. Vaillant, P. L. Olliaro, C. M. Halleux and A. C. Kuesel (2013). Is *O. volvulus* suboptimal response to ivermectin a result of selection under ivermectin pressure? Insights from a study comparing ivermectin and moxidectin in areas without prior ivermectin mass treatment. 62nd Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASHTM 2013). Washington, USA.

Bakajika, D., E. M. Kanza, N. O. Opoku, H. M. Howard, G. L. Mambandu, A. Nyathirombo, M. M. Nigo, K. K. Kennedy, S. L. Masembe, M. Mumbere, *et al.* "Effect of a single dose of 8 mg moxidectin or 150 µg/kg ivermectin on *O. volvulus* skin microfilariae in a randomized trial: Differences between areas in the Democratic Republic of the Congo, Liberia and Ghana and impact of intensity of infection," *PLoS Neglected Tropical Diseases* **2022**, 16(4), p. e0010079. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010079>.

Basanez, M. G., S. D. Pion, E. Boakes, J. A. Filipe, T. S. Churcher and M. Boussinesq. Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2008**, 8(5), 310-322.

Bourguinat, C., S. D. Pion, J. Kamgno, J. Gardon, B. O. Duke, M. Boussinesq and R. K. Prichard. Genetic selection of low fertile *Onchocerca volvulus* by ivermectin treatment. *PLoS Negl Trop Dis* **2007**, 1(1), e72.

CONFIDENTIEL

Coffeng, L. E., W. A. Stolk, H. G. Zoure, J. L. Veerman, K. B. Agblewonus, M. E. Murdoch, M. Noma, G. Fobi, J. H. Richardus, D. A. Bundy, D. Habbema, S. J. de Vlas and U. V. Amazigo. African Programme For Onchocerciasis Control 1995-2015: model-estimated health impact and cost. *PLoS Negl Trop Dis* **2013**, 7(1), e2032.

Coffeng, L. E., W. A. Stolk, H. G. Zoure, J. L. Veerman, K. B. Agblewonus, M. E. Murdoch, M. Noma, G. Fobi, J. H. Richardus, D. A. Bundy, D. Habbema, S. J. de Vlas and U. V. Amazigo. African programme for onchocerciasis control 1995-2015: updated health impact estimates based on new disability weights. *PLoS Negl Trop Dis* **2014**, 8(6), e2759.

Cotreau, M. M., S. Warren, J. L. Ryan, L. Fleckenstein, S. R. Vanapalli, K. R. Brown, D. Rock, C. Y. Chen and U. S. Schwertschlag. The antiparasitic moxidectin: safety, tolerability, and pharmacokinetics in humans. *J Clin Pharmacol* **2003**, 43(10), 1108-1115.

European Medicines Agency. (2020). Ervebo; European Medicines Agency. Retrieved 20 January 2020, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo#authorisation-details%20%20-section>,.

Geary, T. G. and Y. Moreno. Macrocyclic lactone anthelmintics: spectrum of activity and mechanism of action. *Curr Pharm Biotechnol* **2012**, 13(6), 866-872.

Guderian, R. H. Effects of nodulectomy in onchocerciasis in Ecuador. *Trop Med Parasitol* **1988**, 39 Suppl 4, 356-357.

Hedtke, S. M., A. C. Kuesel, K. E. Crawford, P. M. Graves, M. Boussinesq, C. L. Lau, D. A. Boakye and W. N. Grant. Genomic Epidemiology in Filarial Nematodes: Transforming the Basis for Elimination Program Decisions. *Frontiers in genetics* **2020**, 10, 1282-1282.

Herricks, J. R., P. J. Hotez, V. Wanga, L. E. Coffeng, J. A. Haagsma, M.-G. Basáñez, G. Buckle, C. M. Budke, H. Carabin, E. M. Fèvre, T. Fürst, Y. A. Halasa, C. H. King, M. E. Murdoch, K. D. Ramaiah, D. S. Shepard, W. A. Stolk, E. A. Undurraga, J. D. Stanaway, M. Naghavi and C. J. L. Murray. The global burden of disease study 2013: What does it mean for the NTDs? *PLOS Neglected Tropical Diseases* **2017**, 11(8), e0005424.

Kim, Y. E., J. H. Remme, P. Steinmann, W. A. Stolk, J. B. Rongou and F. Tediosi. Control, elimination, and eradication of river blindness: scenarios, timelines, and ivermectin treatment needs in Africa. *PLoS Negl Trop Dis* **2015**, 9(4), e0003664.

Kinrade, S. A., J. W. Mason, C. R. Sanabria, C. R. Rayner, J. M. Bullock, S. H. Stanworth and M. T. Sullivan. Evaluation of the Cardiac Safety of Long-Acting Endectocide Moxidectin in a Randomized Concentration-QT Study. *Clin Transl Sci* **2018**, 11(6), 582-589.

Korth-Bradley, J. M., V. Parks, S. Chalon, I. Gourley, K. Matschke, K. Cailleux, S. Fitoussi and L. Fleckenstein. The effect of a high-fat breakfast on the pharmacokinetics of moxidectin in healthy male subjects: a randomized phase I trial. *Am J Trop Med Hyg* **2012**, 86(1), 122-125.

Korth-Bradley, J. M., V. Parks, S. Chalon, I. Gourley, K. Matschke, S. Gossart, P. Bryson and L. Fleckenstein. Excretion of moxidectin into breast milk and pharmacokinetics in healthy lactating women. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**, 55(11), 5200-5204.

CONFIDENTIEL

Korth-Bradley, J. M., V. Parks, A. Patat, K. Matschke, P. Mayer and L. Fleckenstein. Relative Bioavailability of Liquid and Tablet Formulations of the Antiparasitic Moxidectin. *Clin Pharmacol Drug Dev* **2012**, 1(1), 32-37.

Korth-Bradley, J. M., V. Parks, F. Wagner, S. Chalon, I. Gourley, K. Matschke, S. Gossart, S. L. Ripp and L. Fleckenstein. Effect of moxidectin on CYP3A4 activity as evaluated by oral midazolam pharmacokinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* **2014**, 3(2), 151-157.

Little, M. P., L. P. Breitling, M. G. Basáñez, E. S. Alley and B. A. Boatin. Association between microfilarial load and excess mortality in onchocerciasis: an epidemiological study. *The Lancet* **2004**, 363(9420), 1514-1521.

Mancebo, O. A., J. H. Verdi and G. M. Bulman. Comparative efficacy of moxidectin 2% equine oral gel and ivermectin 2% equine oral paste against *Onchocerca cervicalis* (Railliet and Henry, 1910) microfilariae in horses with naturally acquired infections in Formosa (Argentina). *Vet Parasitol* **1997**, 73(3-4), 243-248.

Martin, R. J., A. P. Robertson and A. J. Wolstenholme. Mode of Action of the Macrocyclic Lactones. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy* **2002**.

Menez, C., J. F. Sutra, R. Prichard and A. Lespine. Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in *Mdr1ab* (-/-) mice and effects on mammalian GABA(A) channel activity. *PLoS Negl Trop Dis* **2012**, 6(11), e1883.

Michalski, M. L., K. G. Griffiths, S. A. Williams, R. M. Kaplan and A. R. Moorhead. The NIH-NIAID Filariasis Research Reagent Resource Center. *PLoS Negl Trop Dis* **2011**, 5(11), e1261.

Monahan, C. M., M. R. Chapman, D. D. French and T. R. Klei. Efficacy of moxidectin oral gel against *Onchocerca cervicalis* microfilariae. *J Parasitol* **1995**, 81(1), 117-118.

Murdoch, M. E., R. J. Hay, C. D. Mackenzie, J. F. Williams, H. W. Ghalib, S. Cousens, A. Abiose and B. R. Jones. A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis. *Br J Dermatol* **1993**, 129(3), 260-269.

Nolan, T. J. and J. B. Lok. Macrocyclic lactones in the treatment and control of parasitism in small companion animals. *Curr Pharm Biotechnol* **2012**, 13(6), 1078-1094.

Opoku, N. O., D. K. Bakajika, E. M. Kanza, H. Howard, G. L. Mambandu, A. Nyathirombo, M. M. Nigo, K. Kasonia, S. L. Masembe, M. Mumbere, K. Kataliko, J. P. Larbelee, M. Kpawor, K. M. Bolay, F. Bolay, S. Asare, S. K. Attah, G. Olipoh, M. Vaillant, C. M. Halleux and A. C. Kuesel. Single dose moxidectin versus ivermectin for *Onchocerca volvulus* infection in Ghana, Liberia, and the Democratic Republic of the Congo: a randomised, controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet* **2018**, 392(10154), 1207-1216.

Osei-Atweneboana, M. Y., J. K. Eng, D. A. Boakye, J. O. Gyapong and R. K. Prichard. Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy of ivermectin in endemic communities in Ghana: a two-phase epidemiological study. *Lancet* **2007**, 369(9578), 2021-2029.

Perez, M., A. G. Blazquez, R. Real, G. Mendoza, J. G. Prieto, G. Merino and A. I. Alvarez. In vitro and in vivo interaction of moxidectin with BCRP/ABCG2. *Chem Biol Interact* **2009**, 180(1), 106-112.

Pion, S. D., L. Grout, J. Kamgno, H. Nana-Djeunga and M. Boussinesq. Individual host factors associated with *Onchocerca volvulus* microfilarial densities 15, 80 and 180 days after a first dose of ivermectin. *Acta Trop* **2011**, 120 Suppl 1, S91-99.

Pion, S. D., J. Kamgno, N. Demanga and M. Boussinesq. Excess mortality associated with blindness in the onchocerciasis focus of the Mbam Valley, Cameroon. *Ann Trop Med Parasitol* **2002**, 96(2), 181-189.

Prost, A. Le diagnostic de l'onchocercose. Revue critique des méthodes en usage. *Médecine Tropicale* **1987**, 38(5), 519-532.

Prost, A. and J. Vaugelade. [Excess mortality among blind persons in the West African savannah zone]. *Bull World Health Organ* **1981**, 59(5), 773-776.

Remme, J. H. F., B. A. Boatman and M. Boussinesq. Helminthic Diseases: Onchocerciasis and Loiasis A2. *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)* **2017**, 576-587.

Steingrimsson, J. A., D. F. Hanley and M. Rosenblum. Improving precision by adjusting for prognostic baseline variables in randomized trials with binary outcomes, without regression model assumptions. *Contemp Clin Trials* **2017**, 54, 18-24.

Stitt, L. E., J. B. Tompkins, L. A. Dooley and B. F. Ardelli. ABC transporters influence sensitivity of *Brugia malayi* to moxidectin and have potential roles in drug resistance. *Exp Parasitol* **2011**, 129(2), 137-144.

Sullivan, M. T. and A. C. Kuesel (2018). Moxidectin to FDA approval. Onchocerciasis Research Network Meeting, Kampala, Uganda.

Tekle, A. H., H. G. Zoure, M. Noma, M. Boussinesq, L. E. Coffeng, W. A. Stolk and J. H. Remme. Progress towards onchocerciasis elimination in the participating countries of the African Programme for Onchocerciasis Control: epidemiological evaluation results. *Infect Dis Poverty* **2016**, 5(1), 66.

Tompkins, J. B., L. E. Stitt and B. F. Ardelli. *Brugia malayi*: in vitro effects of ivermectin and moxidectin on adults and microfilariae. *Exp Parasitol* **2010**, 124(4), 394-402.

Trees, A. J., S. P. Graham, A. Renz, A. E. Bianco and V. Tanya. *Onchocerca ochengi* infections in cattle as a model for human onchocerciasis: recent developments. *Parasitology* **2000**, 120 Suppl, S133-142.

Turner, H. C., M. Walker, S. K. Attah, N. O. Opoku, K. Awadzi, A. C. Kuesel and M. G. Basanez. The potential impact of moxidectin on onchocerciasis elimination in Africa: an economic evaluation based on the Phase II clinical trial data. *Parasit Vectors* **2015**, 8(1), 167.

United States Food and Drug Administration (2020) *Tropical Disease Priority Review Voucher Program*. Available at: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and->

[research-cder/tropical-disease-priority-review-voucher-program](#) (Accessed: September 22, 2022).

Vos, T., A. A. Abajobir, K. H. Abate, C. Abbafati, K. M. Abbas, F. Abd-Allah, R. S. Abdulkader, A. M. Abdulle, T. A. Abebo, S. F. Abera, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* **2017**, 390(10100), 1211-1259.

WHO Expert Committee on Onchocerciasis. Third Report [meeting held in Geneva from 21 to 29 April 1986]. *World Health Organisation Technical Report Series* **1987**, 752.

Wolstenholme, A. J., M. J. Maclean, R. Coates, C. J. McCoy and B. J. Reaves. How do the macrocyclic lactones kill filarial nematode larvae? *Invert Neurosci* **2016**, 16(3), 7.

Wolstenholme, A. J. and A. T. Rogers. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology* **2005**, 131 Suppl, S85-95.

World Health Organization (1997). Guidelines for the safe transport of infectious substances and diagnostic specimens.

World Health Organization and African Programme for Onchocerciasis Control (2015) *Report of the Consultative Meetings on Strategic Options and Alternative Treatment Strategies for Accelerating Onchocerciasis Elimination in Africa*. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343028> (Accessed: November 30, 2022).

World Health Organization (2016). Guidelines for stopping Mass Drug Administration and verifying elimination of human onchocerciasis.

World Health Organization. Progress report on the elimination of human onchocerciasis, 2017-8. *Weekly Epidemiological Record* **2018**, 47, 501-516.

World Health Organization (2018). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. **Fifty second report**.

World Health Organization. (2020). WHO Prequalified Vaccines. Retrieved 20 January 2020, from https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/Default.aspx?nav=1.

Yates, D. M., V. Portillo and A. J. Wolstenholme. The avermectin receptors of *Haemonchus contortus* and *Caenorhabditis elegans*. *Int J Parasitol* **2003**, 33(11), 1183-1193.

Zisowsky, J., A. Krause and J. Dingemans. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. *Pharmaceutics* **2010**, 2(3), 364-388.

21 ANNEXES

21.1 Annexe 1: Échelle de classification de la toxicité des événements indésirables

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Major Clinical Conditions: Cardiovascular				
Arrhythmia (by ECG or physical examination) <i>Specify type, if applicable</i>	No symptoms <u>AND</u> No intervention indicated	No symptoms <u>AND</u> Non-urgent intervention indicated	Non-life-threatening symptoms <u>AND</u> Non-urgent intervention indicated	Life-threatening arrhythmia <u>OR</u> Urgent intervention indicated
Blood Pressure Abnormalities ¹ Hypertension (with the lowest reading taken after repeat testing during a visit) ≥ 18 years of age	140 to < 160 mmHg systolic <u>OR</u> 90 to < 100 mmHg diastolic	≥ 160 to < 180 mmHg systolic <u>OR</u> ≥ 100 to < 110 mmHg diastolic	≥ 180 mmHg systolic <u>OR</u> ≥ 110 mmHg diastolic	Life-threatening consequences in a participant not previously diagnosed with hypertension (e.g., malignant hypertension) <u>OR</u> Hospitalization indicated
< 18 years of age	> 120/80 mmHg	≥ 95 th to < 99 th percentile + 5 mmHg adjusted for age, height, and gender (systolic and/or diastolic)	≥ 99 th percentile + 5 mmHg adjusted for age, height, and gender (systolic and/or diastolic)	Life-threatening consequences in a participant not previously diagnosed with hypertension (e.g., malignant hypertension) <u>OR</u> Hospitalization indicated
Hypotension	No symptoms	Symptoms corrected with oral fluid replacement	Symptoms <u>AND</u> IV fluids indicated	Shock requiring use of vasopressors or mechanical assistance to maintain blood pressure
Cardiac Ischemia or Infarction <i>Report only one</i>	NA	NA	New symptoms with ischemia (stable angina) <u>OR</u> New testing consistent with ischemia	Unstable angina <u>OR</u> Acute myocardial infarction

¹ Blood pressure norms for children < 18 years of age can be found in: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2011;128;S213; originally published online November 14, 2011; DOI: 10.1542/peds.2009-2107C

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Heart Failure	No symptoms <u>AND</u> Laboratory or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with mild to moderate activity or exertion	Symptoms at rest or with minimal activity or exertion (e.g., hypoxemia) <u>OR</u> Intervention indicated (e.g., oxygen)	Life-threatening consequences <u>OR</u> Urgent intervention indicated (e.g., vasoactive medications, ventricular assist device, heart transplant)
Hemorrhage (with significant acute blood loss)	NA	Symptoms <u>AND</u> No transfusion indicated	Symptoms <u>AND</u> Transfusion of \leq 2 units packed RBCs indicated	Life-threatening hypotension <u>OR</u> Transfusion of $>$ 2 units packed RBCs (for children, packed RBCs $>$ 10 cc/kg) indicated
Prolonged PR Interval or AV Block <i>Report only one</i> <i>> 16 years of age</i>	PR interval 0.21 to $<$ 0.25 seconds	PR interval \geq 0.25 seconds <u>OR</u> Type I 2 nd degree AV block	Type II 2 nd degree AV block <u>OR</u> Ventricular pause \geq 3.0 seconds	Complete AV block
<i>\leq 16 years of age</i>	1 st degree AV block (PR interval $>$ normal for age and rate)	Type I 2 nd degree AV block	Type II 2 nd degree AV block <u>OR</u> Ventricular pause \geq 3.0 seconds	Complete AV block
Prolonged QTc Interval²	0.45 to 0.47 seconds	$>$ 0.47 to 0.50 seconds	$>$ 0.50 seconds <u>OR</u> \geq 0.06 seconds above baseline	Life-threatening consequences (e.g., Torsade de pointes, other associated serious ventricular dysrhythmia)
Thrombosis or Embolism <i>Report only one</i>	NA	Symptoms <u>AND</u> No intervention indicated	Symptoms <u>AND</u> Intervention indicated	Life-threatening embolic event (e.g., pulmonary embolism, thrombus)
Dermatologic				
Alopecia (scalp only)	Detectable by study participant, caregiver, or physician <u>AND</u> Causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Obvious on visual inspection <u>AND</u> Causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	NA	NA
Bruising	Localized to one area	Localized to more than one area	Generalized	NA

² As per Bazett's formula.

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Cellulitis	NA	Non-parenteral treatment indicated (e.g., oral antibiotics, antifungals, antivirals)	IV treatment indicated (e.g., IV antibiotics, antifungals, antivirals)	Life-threatening consequences (e.g., sepsis, tissue necrosis)
Hyperpigmentation	Slight or localized causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Marked or generalized causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	NA	NA
Hypopigmentation	Slight or localized causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Marked or generalized causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	NA	NA
Petechiae	Localized to one area	Localized to more than one area	Generalized	NA
Pruritus^{3 3} (without skin lesions)	Itching causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Itching causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Itching causing inability to perform usual social & functional activities	NA
Rash <i>Specify type, if applicable</i>	Localized rash	Diffuse rash <u>OR</u> Target lesions	Diffuse rash <u>AND</u> Vesicles or limited number of bullae or superficial ulcerations of mucous membrane limited to one site	Extensive or generalized bullous lesions <u>OR</u> Ulceration of mucous membrane involving two or more distinct mucosal sites <u>OR</u> Stevens-Johnson syndrome <u>OR</u> Toxic epidermal necrolysis
Endocrine and Metabolic				
Diabetes Mellitus	Controlled without medication	Controlled with medication <u>OR</u> Modification of current medication regimen	Uncontrolled despite treatment modification <u>OR</u> Hospitalization for immediate glucose control indicated	Life-threatening consequences (e.g., ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic coma, end organ failure)

³ For pruritus associated with injections or infusions, see the *Site Reactions to Injections and Infusions* section

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Gynecomastia	Detectable by study participant, caregiver, or physician <u>AND</u> Causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Obvious on visual inspection <u>AND</u> Causing pain with greater than minimal interference with usual social & functional activities	Disfiguring changes <u>AND</u> Symptoms requiring intervention or causing inability to perform usual social & functional activities	NA
Hyperthyroidism	No symptoms <u>AND</u> Abnormal laboratory value	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> Thyroid suppression therapy indicated	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities <u>OR</u> Uncontrolled despite treatment modification	Life-threatening consequences (e.g., thyroid storm)
Hypothyroidism	No symptoms <u>AND</u> Abnormal laboratory value	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> Thyroid replacement therapy indicated	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities <u>OR</u> Uncontrolled despite treatment modification	Life-threatening consequences (e.g., myxedema coma)
Lipoatrophy⁴	Detectable by study participant, caregiver, or physician <u>AND</u> Causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Obvious on visual inspection <u>AND</u> Causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Disfiguring changes	NA
Lipohypertrophy⁵	Detectable by study participant, caregiver, or physician <u>AND</u> Causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Obvious on visual inspection <u>AND</u> Causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Disfiguring changes	NA
Gastrointestinal				
Anorexia	Loss of appetite without decreased oral intake	Loss of appetite associated with decreased oral intake without significant weight loss	Loss of appetite associated with significant weight loss	Life-threatening consequences <u>OR</u> Aggressive intervention indicated (e.g., tube feeding, total parenteral nutrition)

⁴ Definition: A disorder characterized by fat loss in the face, extremities, and buttocks.

⁵ Definition: A disorder characterized by abnormal fat accumulation on the back of the neck, breasts, and abdomen.

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Ascites	No symptoms	Symptoms <u>AND</u> Intervention indicated (e.g., diuretics, therapeutic paracentesis)	Symptoms recur or persist despite intervention	Life-threatening consequences
Bloating or Distension <i>Report only one</i>	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	NA
Cholecystitis	NA	Symptoms <u>AND</u> Medical intervention indicated	Radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., sepsis, perforation)
Constipation	NA	Persistent constipation requiring regular use of dietary modifications, laxatives, or enemas	Obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (e.g., obstruction)
Diarrhea ≥ 1 year of age	Transient or intermittent episodes of unformed stools <u>OR</u> Increase of ≤ 3 stools over baseline per 24-hour period	Persistent episodes of unformed to watery stools <u>OR</u> Increase of 4 to 6 stools over baseline per 24-hour period	Increase of ≥ 7 stools per 24-hour period <u>OR</u> IV fluid replacement indicated	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)
< 1 year of age	Liquid stools (more unformed than usual) but usual number of stools	Liquid stools with increased number of stools <u>OR</u> Mild dehydration	Liquid stools with moderate dehydration	Life-threatening consequences (e.g., liquid stools resulting in severe dehydration, hypotensive shock)
Dysphagia or Odynophagia <i>Report only one and specify location</i>	Symptoms but able to eat usual diet	Symptoms causing altered dietary intake with no intervention indicated	Symptoms causing severely altered dietary intake with intervention indicated	Life-threatening reduction in oral intake
Gastrointestinal Bleeding	Not requiring intervention other than iron supplement	Endoscopic intervention indicated	Transfusion indicated	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)
Mucositis or Stomatitis <i>Report only one and specify location</i>	Mucosal erythema	Patchy pseudomembranes or ulcerations	Confluent pseudomembranes or ulcerations <u>OR</u> Mucosal bleeding with minor trauma	Life-threatening consequences (e.g., aspiration, choking) <u>OR</u> Tissue necrosis <u>OR</u> Diffuse spontaneous mucosal bleeding

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Nausea	Transient (< 24 hours) or intermittent <u>AND</u> No or minimal interference with oral intake	Persistent nausea resulting in decreased oral intake for 24 to 48 hours	Persistent nausea resulting in minimal oral intake for > 48 hours <u>OR</u> Rehydration indicated (e.g., IV fluids)	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)
Pancreatitis	NA	Symptoms with hospitalization not indicated	Symptoms with hospitalization indicated	Life-threatening consequences (e.g., circulatory failure, hemorrhage, sepsis)
Perforation (colon or rectum)	NA	NA	Intervention indicated	Life-threatening consequences
Proctitis	Rectal discomfort with no intervention indicated	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> Medical intervention indicated	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities <u>OR</u> Operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., perforation)
Rectal Discharge	Visible discharge	Discharge requiring the use of pads	NA	NA
Vomiting	Transient or intermittent <u>AND</u> No or minimal interference with oral intake	Frequent episodes with no or mild dehydration	Persistent vomiting resulting in orthostatic hypotension <u>OR</u> Aggressive rehydration indicated (e.g., IV fluids)	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)
Musculoskeletal				
Arthralgia	Joint pain causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Joint pain causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Joint pain causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling joint pain causing inability to perform basic self-care functions
Arthritis	Stiffness or joint swelling causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Stiffness or joint swelling causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Stiffness or joint swelling causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling joint stiffness or swelling causing inability to perform basic self-care functions
Myalgia (generalized)	Muscle pain causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Muscle pain causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Muscle pain causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling muscle pain causing inability to perform basic self-care functions

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Osteonecrosis	NA	No symptoms but with radiographic findings <u>AND</u> No operative intervention indicated	Bone pain with radiographic findings <u>OR</u> Operative intervention indicated	Disabling bone pain with radiographic findings causing inability to perform basic self-care functions
Osteopenia⁶ ≥ 30 years of age	BMD t-score -2.5 to -1	NA	NA	NA
< 30 years of age	BMD z-score -2 to -1	NA	NA	NA
Osteoporosis⁶ ≥ 30 years of age	NA	BMD t-score < -2.5	Pathologic fracture (e.g., compression fracture causing loss of vertebral height)	Pathologic fracture causing life-threatening consequences
< 30 years of age	NA	BMD z-score < -2	Pathologic fracture (e.g., compression fracture causing loss of vertebral height)	Pathologic fracture causing life-threatening consequences
Neurologic				
Acute CNS Ischemia	NA	NA	Transient ischemic attack	Cerebral vascular accident (e.g., stroke with neurological deficit)
Altered Mental Status (for Dementia, see <i>Cognitive, Behavioral, or Attentional Disturbance</i> below)	Changes causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Mild lethargy or somnolence causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Confusion, memory impairment, lethargy, or somnolence causing inability to perform usual social & functional activities	Delirium <u>OR</u> Obtundation <u>OR</u> Coma
Ataxia	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> No symptoms with ataxia detected on examination	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling symptoms causing inability to perform basic self-care functions

⁶ BMD t and z scores can be found in: Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield.

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Cognitive, Behavioral, or Attentional Disturbance (includes dementia and attention deficit disorder) <i>Specify type, if applicable</i>	Disability causing no or minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> Specialized resources not indicated	Disability causing greater than minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> Specialized resources on part-time basis indicated	Disability causing inability to perform usual social & functional activities <u>OR</u> Specialized resources on a full-time basis indicated	Disability causing inability to perform basic self-care functions <u>OR</u> Institutionalization indicated
Developmental Delay <i>< 18 years of age</i> <i>Specify type, if applicable</i>	Mild developmental delay, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting	Moderate developmental delay, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting	Severe developmental delay, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting	Developmental regression, either motor or cognitive, as determined by comparison with a developmental screening tool appropriate for the setting
Headache	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions <u>OR</u> Hospitalization indicated <u>OR</u> Headache with significant impairment of alertness or other neurologic function
Neuromuscular Weakness (includes myopathy and neuropathy) <i>Specify type, if applicable</i>	Minimal muscle weakness causing no or minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> No symptoms with decreased strength on examination	Muscle weakness causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Muscle weakness causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling muscle weakness causing inability to perform basic self-care functions <u>OR</u> Respiratory muscle weakness impairing ventilation
Neurosensory Alteration (includes paresthesia and painful neuropathy) <i>Specify type, if applicable</i>	Minimal paresthesia causing no or minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> No symptoms with sensory alteration on examination	Sensory alteration or paresthesia causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Sensory alteration or paresthesia causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling sensory alteration or paresthesia causing inability to perform basic self-care functions
Seizures New Onset Seizure <i>≥ 18 years of age</i>	NA	NA	1 to 3 seizures	Prolonged and repetitive seizures (e.g., status epilepticus) <u>OR</u> Difficult to control (e.g., refractory epilepsy)

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
< 18 years of age (includes new or pre-existing febrile seizures)	Seizure lasting < 5 minutes with < 24 hours postictal state	Seizure lasting 5 to < 20 minutes with < 24 hours postictal state	Seizure lasting ≥ 20 minutes <u>OR</u> > 24 hours postictal state	Prolonged and repetitive seizures (e.g., status epilepticus) <u>OR</u> Difficult to control (e.g., refractory epilepsy)
Pre-existing Seizure	NA	Increased frequency from previous level of control without change in seizure character	Change in seizure character either in duration or quality (e.g., severity or focality)	Prolonged and repetitive seizures (e.g., status epilepticus) <u>OR</u> Difficult to control (e.g., refractory epilepsy)
Syncope	Near syncope without loss of consciousness (e.g., pre-syncope)	Loss of consciousness with no intervention indicated	Loss of consciousness <u>AND</u> Hospitalization or intervention required	NA
Pregnancy, Puerperium, and Perinatal				
Stillbirth (report using mother's participant ID) <i>Report only one</i>	NA	NA	Fetal death occurring at ≥ 20 weeks gestation	NA
Preterm Birth (report using mother's participant ID)	Live birth at 34 to < 37 weeks gestational age	Live birth at 28 to < 34 weeks gestational age	Live birth at 24 to < 28 weeks gestational age	Live birth at < 24 weeks gestational age
Spontaneous Abortion or Miscarriage⁷ (report using mother's participant ID) <i>Report only one</i>	Chemical pregnancy	Uncomplicated spontaneous abortion or miscarriage	Complicated spontaneous abortion or miscarriage	NA
Psychiatric				
Insomnia	Mild difficulty falling asleep, staying asleep, or waking up early causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Moderate difficulty falling asleep, staying asleep, or waking up early causing more than minimal interference with usual social & functional activities	Severe difficulty falling asleep, staying asleep, or waking up early causing inability to perform usual social & functional activities requiring intervention or hospitalization	NA
Psychiatric Disorders (includes anxiety, depression, mania, and psychosis)	Symptoms with intervention not indicated <u>OR</u> Behavior causing no or minimal interference with usual social &	Symptoms with intervention indicated <u>OR</u> Behavior causing greater than minimal interference with	Symptoms with hospitalization indicated <u>OR</u> Behavior causing inability to perform usual social & functional activities	Threatens harm to self or others <u>OR</u> Acute psychosis <u>OR</u> Behavior causing inability to perform basic self-care functions

⁷ Definition: A pregnancy loss occurring at < 20 weeks gestational age.

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<i>Specify disorder</i>	functional activities	usual social & functional activities		
Suicidal Ideation or Attempt <i>Report only one</i>	Preoccupied with thoughts of death <u>AND</u> No wish to kill oneself	Preoccupied with thoughts of death <u>AND</u> Wish to kill oneself with no specific plan or intent	Thoughts of killing oneself with partial or complete plans but no attempt to do so <u>OR</u> Hospitalization indicated	Suicide attempted
Respiratory				
Acute Bronchospasm	Forced expiratory volume in 1 second or peak flow reduced to ≥ 70 to $< 80\%$ <u>OR</u> Mild symptoms with intervention not indicated	Forced expiratory volume in 1 second or peak flow 50 to $< 70\%$ <u>OR</u> Symptoms with intervention indicated <u>OR</u> Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Forced expiratory volume in 1 second or peak flow 25 to $< 50\%$ <u>OR</u> Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Forced expiratory volume in 1 second or peak flow $< 25\%$ <u>OR</u> Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise <u>OR</u> Intubation
Dyspnea or Respiratory Distress <i>Report only one</i>	Dyspnea on exertion with no or minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> Wheezing <u>OR</u> Minimal increase in respiratory rate for age	Dyspnea on exertion causing greater than minimal interference with usual social & functional activities <u>OR</u> Nasal flaring <u>OR</u> Intercostal retractions <u>OR</u> Pulse oximetry 90 to $< 95\%$	Dyspnea at rest causing inability to perform usual social & functional activities <u>OR</u> Pulse oximetry $< 90\%$	Respiratory failure with ventilator support indicated (e.g., CPAP, BPAP, intubation)
Sensory				
Hearing Loss ≥ 12 years of age	NA	Hearing aid or intervention not indicated	Hearing aid or intervention indicated	Profound bilateral hearing loss (> 80 dB at 2 kHz and above) <u>OR</u> Non-serviceable hearing (i.e., >50 dB audiogram and $<50\%$ speech discrimination)

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
< 12 years of age (based on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram)	> 20 dB hearing loss at ≤ 4 kHz	> 20 dB hearing loss at > 4 kHz	> 20 dB hearing loss at ≥ 3 kHz in one ear with additional speech language related services indicated (where available) <u>OR</u> Hearing loss sufficient to indicate therapeutic intervention, including hearing aids	Audiologic indication for cochlear implant and additional speech- language related services indicated (where available)
Tinnitus	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities with intervention not indicated	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities with intervention indicated	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	NA
Uveitis	No symptoms <u>AND</u> Detectable on examination	Anterior uveitis with symptoms <u>OR</u> Medical intervention indicated	Posterior or pan-uveitis <u>OR</u> Operative intervention indicated	Disabling visual loss in affected eye(s)
Vertigo	Vertigo causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Vertigo causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Vertigo causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling vertigo causing inability to perform basic self-care functions
Visual Changes (assessed from baseline)	Visual changes causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Visual changes causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Visual changes causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling visual loss in affected eye(s)
Systemic				
Acute Allergic Reaction	Localized urticaria (wheals) with no medical intervention indicated	Localized urticaria with intervention indicated <u>OR</u> Mild angioedema with no intervention indicated	Generalized urticaria <u>OR</u> Angioedema with intervention indicated <u>OR</u> Symptoms of mild bronchospasm	Acute anaphylaxis <u>OR</u> Life-threatening bronchospasm <u>OR</u> Laryngeal edema
Chills	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	NA

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Cytokine Release Syndrome⁸	Mild signs and symptoms <u>AND</u> Therapy (i.e., antibody infusion) interruption not indicated	Therapy (i.e., antibody infusion) interruption indicated <u>AND</u> Responds promptly to symptomatic treatment <u>OR</u> Prophylactic medications indicated for ≤ 24 hours	Prolonged severe signs and symptoms <u>OR</u> Recurrence of symptoms following initial improvement	Life-threatening consequences (e.g., requiring pressor or ventilator support)
Fatigue or Malaise <i>Report only one</i>	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Incapacitating symptoms of fatigue or malaise causing inability to perform basic self-care functions
Fever (non-axillary temperatures only)	38.0 to < 38.6°C or 100.4 to < 101.5°F	≥ 38.6 to < 39.3°C or ≥ 101.5 to < 102.7°F	≥ 39.3 to < 40.0°C or ≥ 102.7 to < 104.0°F	≥ 40.0°C or ≥ 104.0°F
Pain⁹ (not associated with study agent injections and not specified elsewhere) <i>Specify location</i>	Pain causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Pain causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Pain causing inability to perform usual social & functional activities	Disabling pain causing inability to perform basic self-care functions <u>OR</u> Hospitalization indicated
Serum Sickness¹⁰	Mild signs and symptoms	Moderate signs and symptoms <u>AND</u> Intervention indicated (e.g., antihistamines)	Severe signs and symptoms <u>AND</u> Higher level intervention indicated (e.g., steroids or IV fluids)	Life-threatening consequences (e.g., requiring pressor or ventilator support)
Underweight¹¹ > 5 to 19 years of age	WHO BMI z-score < -1 to -2	WHO BMI z-score < -2 to -3	WHO BMI z-score < -3	WHO BMI z-score < -3 with life-threatening consequences
2 to 5 years of age	WHO Weight-for-height z-score < -1 to -2	WHO Weight-for-height z-score < -2 to -3	WHO Weight-for-height z-score < -3	WHO Weight-for-height z-score < -3 with life-threatening consequences
< 2 years of age	WHO Weight-for-length z-score < -1 to -2	WHO Weight-for-length z-score < -2 to -3	WHO Weight-for-length z-score < -3	WHO Weight-for-length z-score < -3 with life-threatening

⁸ Definition: A disorder characterized by nausea, headache, tachycardia, hypotension, rash, and/or shortness of breath.

⁹ For pain associated with injections or infusions, see the *Site Reactions to Injections and Infusions* section

¹⁰ Definition: A disorder characterized by fever, arthralgia, myalgia, skin eruptions, lymphadenopathy, marked discomfort, and/or dyspnea.

¹¹ WHO reference tables may be accessed by clicking the desired age range or by accessing the following URLs: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/ for participants > 5 to 19 years of age and http://www.who.int/childgrowth/standards/chart_catalogue/en/ for those ≤ 5 years of age.

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
				consequences
Unintentional Weight Loss (excludes postpartum weight loss)	NA	5 to < 9% loss in body weight from baseline	≥ 9 to < 20% loss in body weight from baseline	≥ 20% loss in body weight from baseline <u>OR</u> Aggressive intervention indicated (e.g., tube feeding, total parenteral nutrition)
Urinary				
Urinary Tract Obstruction	NA	Signs or symptoms of urinary tract obstruction without hydronephrosis or renal dysfunction	Signs or symptoms of urinary tract obstruction with hydronephrosis or renal dysfunction	Obstruction causing life-threatening consequences
Site Reactions to Injections and Infusions				
Injection Site Pain or Tenderness <i>Report only one</i>	Pain or tenderness causing no or minimal limitation of use of limb	Pain or tenderness causing greater than minimal limitation of use of limb	Pain or tenderness causing inability to perform usual social & functional activities	Pain or tenderness causing inability to perform basic self-care function <u>OR</u> Hospitalization indicated
Injection Site Erythema or Redness¹² <i>Report only one > 15 years of age</i>	2.5 to < 5 cm in diameter <u>OR</u> 6.25 to < 25 cm ² surface area <u>AND</u> Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	≥ 5 to < 10 cm in diameter <u>OR</u> ≥ 25 to < 100 cm ² surface area <u>OR</u> Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	≥ 10 cm in diameter <u>OR</u> ≥ 100 cm ² surface area <u>OR</u> Ulceration <u>OR</u> Secondary infection <u>OR</u> Phlebitis <u>OR</u> Sterile abscess <u>OR</u> Drainage <u>OR</u> Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Potentially life-threatening consequences (e.g., abscess, exfoliative dermatitis, necrosis involving dermis or deeper tissue)

¹² Injection Site Erythema or Redness should be evaluated and graded using the greatest single diameter or measured surface area.

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
≤ 15 years of age	≤ 2.5 cm in diameter	> 2.5 cm in diameter with $< 50\%$ surface area of the extremity segment involved (e.g., upper arm or thigh)	$\geq 50\%$ surface area of the extremity segment involved (e.g., upper arm or thigh) <u>OR</u> Ulceration <u>OR</u> Secondary infection <u>OR</u> Phlebitis <u>OR</u> Sterile abscess <u>OR</u> Drainage	Potentially life-threatening consequences (e.g., abscess, exfoliative dermatitis, necrosis involving dermis or deeper tissue)
Injection Site Induration or Swelling <i>Report only one > 15 years of age</i>	Same as for Injection Site Erythema or Redness , > 15 years of age	Same as for Injection Site Erythema or Redness , > 15 years of age	Same as for Injection Site Erythema or Redness , > 15 years of age	Same as for Injection Site Erythema or Redness , > 15 years of age
≤ 15 years of age	Same as for Injection Site Erythema or Redness , ≤ 15 years of age	Same as for Injection Site Erythema or Redness , ≤ 15 years of age	Same as for Injection Site Erythema or Redness , ≤ 15 years of age	Same as for Injection Site Erythema or Redness , ≤ 15 years of age
Injection Site Pruritus	Itching localized to the injection site that is relieved spontaneously or in < 48 hours of treatment	Itching beyond the injection site that is not generalized <u>OR</u> Itching localized to the injection site requiring ≥ 48 hours treatment	Generalized itching causing inability to perform usual social & functional activities	NA
Laboratory Values				
Acidosis	NA	pH ≥ 7.3 to $< LLN$	pH < 7.3 without life-threatening consequences	pH < 7.3 with life-threatening consequences
Albumin, Low (g/dL; g/L)	3.0 to $< LLN$ 30 to $< LLN$	≥ 2.0 to < 3.0 ≥ 20 to < 30	< 2.0 < 20	NA
Alkaline Phosphatase, High	1.25 to < 2.5 x ULN	2.5 to < 5.0 x ULN	5.0 to < 10.0 x ULN	≥ 10.0 x ULN
Alkalosis	NA	pH $> ULN$ to ≤ 7.5	pH > 7.5 without life-threatening consequences	pH > 7.5 with life-threatening consequences
ALT or SGPT, High <i>Report only one</i>	1.25 to < 2.5 x ULN	2.5 to < 5.0 x ULN	5.0 to < 10.0 x ULN	≥ 10.0 x ULN
Amylase (Pancreatic) or Amylase (Total), High <i>Report only one</i>	1.1 to < 1.5 x ULN	1.5 to < 3.0 x ULN	3.0 to < 5.0 x ULN	≥ 5.0 x ULN
AST or SGOT, High <i>Report only one</i>	1.25 to < 2.5 x ULN	2.5 to < 5.0 x ULN	5.0 to < 10.0 x ULN	≥ 10.0 x ULN

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Bicarbonate, Low (mEq/L; mmol/L)	16.0 to < LLN 16.0 to < LLN	11.0 to < 16.0 11.0 to < 16.0	8.0 to < 11.0 8.0 to < 11.0	< 8.0 < 8.0
Bilirubin Direct Bilirubin¹³, High > 28 days of age	NA	NA	> ULN with other signs and symptoms of hepatotoxicity.	> ULN with life-threatening consequences (e.g., signs and symptoms of liver failure)
≤ 28 days of age	ULN to ≤ 1 mg/dL	> 1 to ≤ 1.5 mg/dL	> 1.5 to ≤ 2 mg/dL	> 2 mg/dL
Total Bilirubin, High > 28 days of age	1.1 to < 1.6 x ULN	1.6 to < 2.6 x ULN	2.6 to < 5.0 x ULN	≥ 5.0 x ULN
≤ 28 days of age	See Appendix A. Total Bilirubin for Term and Preterm Neonates	See Appendix A. Total Bilirubin for Term and Preterm Neonates	See Appendix A. Total Bilirubin for Term and Preterm Neonates	See Appendix A. Total Bilirubin for Term and Preterm Neonates
Calcium, High (mg/dL; mmol/L) ≥ 7 days of age	10.6 to < 11.5 2.65 to < 2.88	11.5 to < 12.5 2.88 to < 3.13	12.5 to < 13.5 3.13 to < 3.38	≥ 13.5 ≥ 3.38
< 7 days of age	11.5 to < 12.4 2.88 to < 3.10	12.4 to < 12.9 3.10 to < 3.23	12.9 to < 13.5 3.23 to < 3.38	≥ 13.5 ≥ 3.38
Calcium (Ionized), High (mg/dL; mmol/L)	> ULN to < 6.0 > ULN to < 1.5	6.0 to < 6.4 1.5 to < 1.6	6.4 to < 7.2 1.6 to < 1.8	≥ 7.2 ≥ 1.8
Calcium, Low (mg/dL; mmol/L) ≥ 7 days of age	7.8 to < 8.4 1.95 to < 2.10	7.0 to < 7.8 1.75 to < 1.95	6.1 to < 7.0 1.53 to < 1.75	< 6.1 < 1.53
< 7 days of age	6.5 to < 7.5 1.63 to < 1.88	6.0 to < 6.5 1.50 to < 1.63	5.50 to < 6.0 1.38 to < 1.50	< 5.50 < 1.38
Calcium (Ionized), Low (mg/dL; mmol/L)	< LLN to 4.0 < LLN to 1.0	3.6 to < 4.0 0.9 to < 1.0	3.2 to < 3.6 0.8 to < 0.9	< 3.2 < 0.8
Cardiac Troponin I, High	NA	NA	NA	Levels consistent with myocardial infarction or unstable angina as defined by the local laboratory
Creatine Kinase, High	3 to < 6 x ULN	6 to < 10x ULN	10 to < 20 x ULN	≥ 20 x ULN
Creatinine, High Report only one	1.1 to 1.3 x ULN	> 1.3 to 1.8 x ULN OR Increase to 1.3 to < 1.5 x participant's baseline	> 1.8 to < 3.5 x ULN OR Increase to 1.5 to < 2.0 x participant's baseline	≥ 3.5 x ULN OR Increase of ≥ 2.0 x participant's baseline

¹³ Direct bilirubin > 1.5 mg/dL in a participant < 28 days of age should be graded as grade 2, if < 10% of the total bilirubin.

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Creatinine Clearance¹⁴ or eGFR, Low <i>*Report only one</i>	NA	< 90 to 60 ml/min or ml/min/1.73 m ² OR 10 to < 30% decrease from participant's baseline	< 60 to 30 ml/min or ml/min/1.73 m ² OR 30 to < 50% decrease from participant's baseline	< 30 ml/min or ml/min/1.73 m ² OR ≥ 50% decrease from participant's baseline or dialysis needed
Glucose (mg/dL; mmol/L) Fasting, High	110 to 125 6.11 to < 6.95	> 125 to 250 6.95 to < 13.89	> 250 to 500 13.89 to < 27.75	≥ 500 ≥ 27.75
Nonfasting, High	116 to 160 6.44 to < 8.89	> 160 to 250 8.89 to < 13.89	> 250 to 500 13.89 to < 27.75	≥ 500 ≥ 27.75
Glucose, Low (mg/dL; mmol/L) ≥ 1 month of age	55 to 64 3.05 to < 3.55	40 to < 55 2.22 to < 3.05	30 to < 40 1.67 to < 2.22	< 30 < 1.67
< 1 month of age	50 to 54 2.78 to < 3.00	40 to < 50 2.22 to < 2.78	30 to < 40 1.67 to < 2.22	< 30 < 1.67
Lactate, High	ULN to < 2.0 x ULN without acidosis	≥ 2.0 x ULN without acidosis	Increased lactate with pH < 7.3 without life-threatening consequences	Increased lactate with pH < 7.3 with life-threatening consequences
Lipase, High	1.1 to < 1.5 x ULN	1.5 to < 3.0 x ULN	3.0 to < 5.0 x ULN	≥ 5.0 x ULN
Lipid Disorders (mg/dL; mmol/L) Cholesterol, Fasting, High ≥ 18 years of age	200 to < 240 5.18 to < 6.19	240 to < 300 6.19 to < 7.77	≥ 300 ≥ 7.77	NA
< 18 years of age	170 to < 200 4.40 to < 5.15	200 to < 300 5.15 to < 7.77	≥ 300 ≥ 7.77	NA
LDL, Fasting, High ≥ 18 years of age	130 to < 160 3.37 to < 4.12	160 to < 190 4.12 to < 4.90	≥ 190 ≥ 4.90	NA
> 2 to < 18 years of age	110 to < 130 2.85 to < 3.34	130 to < 190 3.34 to < 4.90	≥ 190 ≥ 4.90	NA
Triglycerides, Fasting, High	150 to 300 1.71 to 3.42	>300 to 500 >3.42 to 5.7	>500 to < 1,000 >5.7 to 11.4	> 1,000 > 11.4
Magnesium¹⁵ Low (mEq/L; mmol/L)	1.2 to < 1.4 0.60 to < 0.70	0.9 to < 1.2 0.45 to < 0.60	0.6 to < 0.9 0.30 to < 0.45	< 0.6 < 0.30

¹⁴ Use the applicable formula (i.e., Cockcroft-Gault in mL/min or Schwartz, MDRD, CKD-Epi in mL/min/1.73m²). Sites should choose the method defined in their study and when not specified, use the method most relevant to the study population.

¹⁵ To convert a magnesium value from mg/dL to mmol/L, laboratories should multiply by 0.4114.

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Phosphate, Low (mg/dL; mmol/L) > 14 years of age	2.0 to < LLN 0.65 to < LLN	1.4 to < 2.0 0.45 to < 0.65	1.0 to < 1.4 0.32 to < 0.45	< 1.0 < 0.32
1 to 14 years of age	3.0 to < 3.5 0.97 to < 1.13	2.5 to < 3.0 0.81 to < 0.97	1.5 to < 2.5 0.48 to < 0.81	< 1.5 < 0.48
< 1 year of age	3.5 to < 4.5 1.13 to < 1.45	2.5 to < 3.5 0.81 to < 1.13	1.5 to < 2.5 0.48 to < 0.81	< 1.5 < 0.48
Potassium, High (mEq/L; mmol/L)	5.6 to < 6.0 5.6 to < 6.0	6.0 to < 6.5 6.0 to < 6.5	6.5 to < 7.0 6.5 to < 7.0	≥ 7.0 ≥ 7.0
Potassium, Low (mEq/L; mmol/L)	3.0 to < 3.4 3.0 to < 3.4	2.5 to < 3.0 2.5 to < 3.0	2.0 to < 2.5 2.0 to < 2.5	< 2.0 < 2.0
Sodium, High (mEq/L; mmol/L)	146 to < 150 146 to < 150	150 to < 154 150 to < 154	154 to < 160 154 to < 160	≥ 160 ≥ 160
Sodium, Low (mEq/L; mmol/L)	130 to < 135 130 to < 135	125 to < 130 125 to < 130	121 to < 125 121 to < 125	≤ 120 ≤ 120
Uric Acid, High (mg/dL; mmol/L)	7.5 to < 10.0 0.45 to < 0.59	10.0 to < 12.0 0.59 to < 0.71	12.0 to < 15.0 0.71 to < 0.89	≥ 15.0 ≥ 0.89
Absolute CD4+ Count, Low (cell/mm ³ ; cells/L) > 5 years of age (not HIV infected)	300 to < 400 300 to < 400	200 to < 300 200 to < 300	100 to < 200 100 to < 200	< 100 < 100
Absolute Lymphocyte Count, Low (cell/mm ³ ; cells/L) > 5 years of age (not HIV infected)	600 to < 650 0.600 x 10 ⁹ to < 0.650 x 10 ⁹	500 to < 600 0.500 x 10 ⁹ to < 0.600 x 10 ⁹	350 to < 500 0.350 x 10 ⁹ to < 0.500 x 10 ⁹	< 350 < 0.350 x 10 ⁹
Absolute Neutrophil Count (ANC), Low (cells/mm ³ ; cells/L) > 7 days of age	800 to 1,000 0.800 x 10 ⁹ to 1.000 x 10 ⁹	600 to 799 0.600 x 10 ⁹ to 0.799 x 10 ⁹	400 to 599 0.400 x 10 ⁹ to 0.599 x 10 ⁹	< 400 < 0.400 x 10 ⁹
2 to 7 days of age	1,250 to 1,500 1.250 x 10 ⁹ to 1.500 x 10 ⁹	1,000 to 1,249 1.000 x 10 ⁹ to 1.249 x 10 ⁹	750 to 999 0.750 x 10 ⁹ to 0.999 x 10 ⁹	< 750 < 0.750 x 10 ⁹
≤ 1 day of age	4,000 to 5,000 4.000 x 10 ⁹ to 5.000 x 10 ⁹	3,000 to 3,999 3.000 x 10 ⁹ to 3.999 x 10 ⁹	1,500 to 2,999 1.500 x 10 ⁹ to 2.999 x 10 ⁹	< 1,500 < 1.500 x 10 ⁹

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
Fibrinogen, Decreased (mg/dL; g/L)	100 to < 200 1.00 to < 2.00 <u>OR</u> 0.75 to < 1.00 x LLN	75 to < 100 0.75 to < 1.00 <u>OR</u> ≥ 0.50 to < 0.75 x LLN	50 to < 75 0.50 to < 0.75 <u>OR</u> 0.25 to < 0.50 x LLN	< 50 < 0.50 <u>OR</u> < 0.25 x LLN <u>OR</u> Associated with gross bleeding
Hemoglobin¹⁶, Low (g/dL; mmol/L) ¹⁷ ≥ 13 years of age (male only)	10.0 to 10.9 6.19 to 6.76	9.0 to < 10.0 5.57 to < 6.19	7.0 to < 9.0 4.34 to < 5.57	< 7.0 < 4.34
≥ 13 years of age (female only)	9.5 to 10.4 5.88 to 6.48	8.5 to < 9.5 5.25 to < 5.88	6.5 to < 8.5 4.03 to < 5.25	< 6.5 < 4.03
57 days of age to < 13 years of age (male and female)	9.5 to 10.4 5.88 to 6.48	8.5 to < 9.5 5.25 to < 5.88	6.5 to < 8.5 4.03 to < 5.25	< 6.5 < 4.03
36 to 56 days of age (male and female)	8.5 to 9.6 5.26 to 5.99	7.0 to < 8.5 4.32 to < 5.26	6.0 to < 7.0 3.72 to < 4.32	< 6.0 < 3.72
22 to 35 days of age (male and female)	9.5 to 11.0 5.88 to 6.86	8.0 to < 9.5 4.94 to < 5.88	6.7 to < 8.0 4.15 to < 4.94	< 6.7 < 4.15
8 to ≤ 21 days of age (male and female)	11.0 to 13.0 6.81 to 8.10	9.0 to < 11.0 5.57 to < 6.81	8.0 to < 9.0 4.96 to < 5.57	< 8.0 < 4.96
≤ 7 days of age (male and female)	13.0 to 14.0 8.05 to 8.72	10.0 to < 13.0 6.19 to < 8.05	9.0 to < 10.0 5.59 to < 6.19	< 9.0 < 5.59
INR, High (not on anticoagulation therapy)	1.1 to < 1.5 x ULN	1.5 to < 2.0 x ULN	2.0 to < 3.0 x ULN	≥ 3.0 x ULN
Methemoglobin (% hemoglobin)	5.0 to < 10.0%	10.0 to < 15.0%	15.0 to < 20.0%	≥ 20.0%
PTT, High (not on anticoagulation therapy)	1.1 to < 1.66 x ULN	1.66 to < 2.33 x ULN	2.33 to < 3.00 x ULN	≥ 3.00 x ULN
Platelets, Decreased (cells/mm ³ ; cells/L)	100,000 to < 125,000 100.000 x 10 ⁹ to < 125.000 x 10 ⁹	50,000 to < 100,000 50.000 x 10 ⁹ to < 100.000 x 10 ⁹	25,000 to < 50,000 25.000 x 10 ⁹ to < 50.000 x 10 ⁹	< 25,000 < 25.000 x 10 ⁹

¹⁶ Male and female sex are defined as sex at birth. For transgender participants ≥13 years of age who have been on hormone therapy for more than 6 consecutive months, grade hemoglobin based on the gender with which they identify (i.e., a transgender female should be graded using the female sex at birth hemoglobin laboratory values).

¹⁷ The most commonly used conversion factor to convert g/dL to mmol/L is 0.6206. For grading hemoglobin results obtained by an analytic method with a conversion factor other than 0.6206, the result must be converted to g/dL using appropriate conversion factor for the particular laboratory.

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
PT, High (not on anticoagulation therapy)	1.1 to < 1.25 x ULN	1.25 to < 1.50 x ULN	1.50 to < 3.00 x ULN	≥ 3.00 x ULN
WBC, Decreased (cells/mm ³ ; cells/L) > 7 days of age	2,000 to 2,499 2.000×10^9 to 2.499 x 10 ⁹	1,500 to 1,999 1.500×10^9 to 1.999 x 10 ⁹	1,000 to 1,499 1.000×10^9 to 1.499 x 10 ⁹	< 1,000 < 1.000 x 10 ⁹
≤ 7 days of age	5,500 to 6,999 5.500×10^9 to 6.999 x 10 ⁹	4,000 to 5,499 4.000×10^9 to 5.499 x 10 ⁹	2,500 to 3,999 2.500×10^9 to 3.999 x 10 ⁹	< 2,500 < 2.500 x 10 ⁹
Glycosuria (random collection tested by dipstick)	Trace to 1+ or ≤ 250 mg	2+ or > 250 to ≤ 500 mg	> 2+ or > 500 mg	NA
Hematuria (not to be reported based on dipstick findings or on blood believed to be of menstrual origin)	6 to < 10 RBCs per high power field	≥ 10 RBCs per high power field	Gross, with or without clots <u>OR</u> With RBC casts <u>OR</u> Intervention indicated	Life-threatening consequences
Proteinuria (random collection tested by dipstick)	1+	2+	3+ or higher	NA

CONFIDENTIEL

21.2 Annexe 2 : Aperçu des mesures visant à minimiser le risque de transmission du virus du SARS-CoV-2 pendant la conduite de l'étude basé sur les directives nationales / locales au 30 juin 2020

Objectif principal (Section du protocole)	Population cible	Possibilité de distanciation physique	Informations sur l'éloignement physique ou les mesures à prendre pour réduire le risque de transmission
Dans l'ensemble	Dans l'ensemble		<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les mesures visant à minimiser le risque de transmission de la COVID-19 seront mises en œuvre en coordination et en collaboration avec l'Équipe d'Intervention Rapide COVID-19 & Maladie à Virus Ébola (MVE) de la DPS • Toute communication et engagement communautaire en réponse à la COVID-19 se fera en coordination et collaboration avec l'Équipe d'Intervention Rapide COVID-19 & MVE de la DPS et utilisera leur matériel de communication.
Mobilisation communautaire (sections 5.1, 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.3)	Les autorités gouvernementales ; Les membres des parlements provinciaux et nationaux ; Autorités et personnel des provinces et territoires et des zones de santé	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Au moment où la mobilisation communautaire sera lancée, tous les membres de cette "population cible" auront déjà reçu une éducation sur la COVID-19, et des procédures d'identification des symptômes de la COVID-19 avant d'entrer dans leurs bâtiments auront été mises en place et tout le monde portera un masque. • Les réunions seront organisées de manière à ne pas inclure plus de 20 participants au total (y compris les membres de l'équipe d'étude). • Les bureaux/salles de réunion de la "population cible" auront déjà été aménagés pour l'éloignement physique et des procédures auront été mises en place pour orienter toute personne présentant des symptômes de la COVID-19 vers l'établissement de santé local désigné/équipe COVID-19. • Les documents distribués seront laissés aux participants à la réunion.

Objectif principal (Section du protocole)	Population cible	Possibilité de distanciation physique	Informations sur l'éloignement physique ou les mesures à prendre pour réduire le risque de transmission
	Société civile (par exemple, associations de différents groupes professionnels, religieux, organisations non gouvernementales), Personnel local de personnel des médias locaux	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Au moment où la mobilisation communautaire sera lancée, tous les participants à la réunion auront suivi une formation sur la COVID-19. • Les réunions seront organisées de manière à ne pas inclure plus de 20 participants au total (y compris les membres de l'équipe d'étude). • L'équipe d'étude apportera des thermomètres pour mesurer la température et informera, si nécessaire, les participants sur les exigences liées à la COVID-19. • L'équipe de l'étude interrogera tous les participants à la réunion sur les symptômes des cas suspects de COVID-19 et conseillera à ceux qui répondent à la définition de cas suspect de s'isoler et d'appeler l'équipe responsable de la santé /COVID-19. Ils seront exclus de la réunion. • L'équipe d'étude veillera à ce que tous ceux qui passent ce contrôle se lavent les mains avant d'entrer dans la salle et portent des masques pendant toute la durée de la réunion. • L'équipe d'étude veillera à ce que l'espace de réunion soit aménagé de manière à permettre une distanciation physique. • L'équipe d'étude commencera la réunion par une démonstration sur la manière d'utiliser et de nettoyer correctement les masques en tissu et par un aperçu des directives gouvernementales sur la réduction du risque de transmission du SARS-CoV-2, la détection précoce, l'auto-isollement, les établissements de santé destinés à la COVID-19 et la recherche des contacts. • Les documents distribués seront laissés aux participants à la réunion.

Objectif principal (Section du protocole)	Population cible	Possibilité de distanciation physique	Informations sur l'éloignement physique ou les mesures à prendre pour réduire le risque de transmission
Mobilisation communautaire (sections 5.2.4, 5.4)	Chefs religieux, chefs de villages/communautés, les anciens, Relais Communautaires (RECOs)	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Au moment où la mobilisation communautaire sera lancée, tous les participants à la réunion auront suivi une formation sur COVID-19. • Les réunions seront organisées par village et ne comprendront pas plus de 20 participants, dont pas plus de 10 chefs et anciens (généralement 5), 5 à 7 RECO et environ 3 membres de l'équipe d'étude. • Les réunions seront organisées dans des espaces ouverts, une église ou une école, avec une équipe d'étude qui veillera à ce que les sièges soient disposés de manière à permettre une distanciation physique. • L'équipe d'étude apportera des thermomètres pour mesurer la température. • L'équipe de l'étude interrogera tous les participants à la réunion sur les symptômes des cas suspects de COVID-19 et conseillera à ceux qui répondent à la définition de cas suspect de s'isoler et d'appeler l'établissement de santé responsable (ou l'équipe de l'étude appellera l'établissement de santé/l'équipe COVID-19 en leur nom). Ils seront exclus de la réunion. • L'équipe de l'étude apportera des mégaphones et des masques en tissu pour tous les participants à la réunion, et veillera à ce que de l'eau et du savon (ou des désinfectants pour les mains) soient disponibles pour le lavage des mains au début et à la fin de la réunion. • L'équipe d'étude veillera à ce que tous les participants à la réunion se lavent les mains avant d'entrer dans l'espace de réunion, portent un masque tout au long de la réunion et se lavent les mains à la fin de la réunion. • L'équipe de l'étude commencera la réunion par une démonstration sur la manière d'utiliser et de nettoyer correctement les masques en tissu et un aperçu des directives gouvernementales sur la réduction du risque de transmission du SARS-CoV-2, la détection précoce, l'auto-isolement, les établissements de santé désignés COVID-19 et la recherche des contacts. • Les documents et les masques en tissu distribués seront laissés aux participants à la réunion qui seront invités à apporter le masque aux réunions suivantes.

Objectif principal (Section du protocole)	Population cible	Possibilité de distanciation physique	Informations sur l'éloignement physique ou les mesures à prendre pour réduire le risque de transmission
Consultation des communautés villageoises et fourniture des informations nécessaires aux membres du village pour décider de leur participation à l'étude (Section 5.2.2)	Les habitants du village	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Au moment où la mobilisation communautaire sera lancée, les communautés auront suivi une formation sur COVID-19. • Pendant la durée de la pandémie, les réunions communautaires prévues à la Section 5.2.2 protocole seront précédées d'une réunion avec les chefs de famille afin de leur fournir un bref aperçu des directives gouvernementales sur la réduction du risque de transmission du SARS-CoV-2, la détection précoce, l'auto-isolement, les établissements de santé désignés COVID-19 et la recherche des contacts, la démonstration sur l'utilisation et le nettoyage corrects des masques en tissu et les dispositions à prendre pour les réunions ultérieures avec les membres de leur famille au sujet de l'étude. • Pour plus d'informations, voir les dispositions relatives aux réunions avec les chefs religieux, les chefs de village, les chefs de communauté, les anciens et les RECO. • La 1^{ère} et la 2^{ème} réunion selon la Section 5.2.2 seront organisées de manière à ce que la réunion ne compte pas plus de 20 participants, dont 1 RECO, 1 potentiel témoin alphabétisé (ou sélectionné) et jusqu'à 16 membres de 3-4 familles (et deux ou trois membres de l'équipe d'étude). • Pour plus d'informations, voir les dispositions relatives aux réunions avec les chefs religieux, les chefs de village, les chefs de communauté, les anciens et les RECO.
Consentement et assentiment éclairé / (sections 5.2.2, 15.19)	Les habitants des villages intéressés par la participation à l'étude	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Les réunions entre un membre de l'équipe d'étude (ou un membre de l'équipe d'étude plus un traducteur) et une personne souhaitant donner son consentement éclairé (ou un mineur dont le(s) parent(s)/tuteur souhaite(nt) donner son assentiment et leur consentement éclairé) et le témoin alphabétisé se dérouleront dans un cadre qui permettra une distanciation physique. • Pour plus d'informations, voir les dispositions relatives aux réunions avec les chefs religieux, les chefs de village, les chefs de communauté, les anciens et les RECO. • Tous seront invités à apporter les masques en tissu qui leur ont été fournis lors de la prochaine réunion (visites d'étude).

Objectif principal (Section du protocole)	Population cible	Possibilité de distanciation physique	Informations sur l'éloignement physique ou les mesures à prendre pour réduire le risque de transmission
Toutes les visites d'étude (Section 7.3)	Participants en pré-sélection/étude	Oui/Non	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les membres de l'équipe d'étude porteront des masques et des gants pendant toutes les interactions avec les participants à l'étude. • Les participants (potentiels) seront invités à apporter et à porter les masques en tissu qui leur ont été fournis lors des réunions au cours desquelles ils ont été informés de l'étude. • Du savon et de l'eau (ou des désinfectants pour les mains) seront apportés afin que chaque visite puisse commencer et se terminer par un lavage ou une désinfection des mains. • Les membres du personnel se laveront et se désinfecteront les mains et changeront de gants entre les interactions avec les différents participants. • Les zones où les participants à la pré-sélection/à l'étude peuvent attendre seront mises en place avec un éloignement physique. • Au début de chaque visite d'étude, un membre de l'équipe mesurera la température de tous les participants et leur posera des questions sur les symptômes de la COVID-19, leur conseillera de s'isoler et leur demandera soit d'appeler l'établissement de santé désigné/équipe COVID-19, soit d'appeler cet établissement de santé/cette équipe COVID-19 en leur nom. Si l'établissement de santé/équipe COVID-19 les identifie comme n'étant pas infectés par la COVID-19, la visite d'étude correspondante sera reprogrammée. S'ils sont identifiés comme étant infectés par la COVID-19, les visites d'étude seront organisées après que le personnel de santé publique désigné aura confirmé qu'ils ont été récupérés. • Tous les équipements seront aseptisés entre leur utilisation sur les différents participants.

21.3 Annexe 3 : Résumé des amendements au protocole

Le résumé des modifications apportées au protocole pour l'amendement 3 est fourni ci-après. Le résumé des modifications apportées au protocole pour les amendements 1 et 2 est fourni sous forme de document séparé et conservé dans le dossier principal de l'essai.

JUSTIFICATION DE L'AMENDEMENT DU PROTOCOLE No. 3

Cet amendement réduit la taille de l'échantillon pour MDGH-MOX-3001 pour minimiser l'impact des problèmes de recrutement et permettre l'achèvement en temps opportun de l'étude. La taille initiale de l'échantillon avait été sélectionnée pour permettre d'atteindre les critères secondaires d'évaluation de l'étude et de collecter des données supplémentaires de sécurité pour soutenir l'inclusion de la moxidectine dans les directives de traitement de l'Organisation Mondiale de la Santé. La taille initiale de l'échantillon était beaucoup plus large que nécessaire pour atteindre la puissance requise pour la mesure de l'efficacité. Si l'hypothèse initiale sur l'effet du traitement est conservée, la réduction de la taille de l'échantillon conserve une puissance > 0.95 et la réduction de la taille de l'échantillon à 320 participants n'aura pas d'impact sur les objectifs principaux de l'étude.

Les sections suivantes du protocole ont été modifiées pour refléter cette réduction de la taille de l'échantillon et les changements importants dans les procédures de l'étude.

1. Amendements Administratifs du Protocole

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
Page de titre et les Notes de bas de page	Finale v03 (y compris l'amendement 1 et 2) 30 June 2020	Finale v04 (y compris les amendements 1, 2 et 3) 12 Janvier 2023	Révisé pour refléter le nouveau numéro de version, pour inclure l'amendement numéro 3.
Dans tout le document	Sans objet	Correction des erreurs mineures typographiques et grammaticales. Définition des abréviations lors de la première utilisation, remplacement des mots complets par l'acronyme par la suite et mis à jour du tableau des abréviations et acronymes. Mise à jour des références et de la table de matière au besoin.	Corrections et révisions du texte pour améliorer la lisibilité du document et garantir la cohérence et la précision.

2. Amendments Formel du Protocole (Amendement 3)

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
Synopsis de l'Étude - Critères d'évaluation exploratoires Section 3.2.3 Critères d'évaluation exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> La viabilité et la fertilité des macrofilaires mâles et femelles, telles que déterminées par l'histopathologie après une nodulectomie 12 mois après le dernier traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> La viabilité et la fertilité des macrofilaires mâles et femelles, telles que déterminées par l'histopathologie après une nodulectomie 12 mois après le dernier traitement. Les nodulectomies seront réalisées uniquement si le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements. 	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants avec des nodules palpables, les nodulectomies pour l'histopathologie ne seront réalisées que si le nombre de participants avec des nodules palpables est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements. À ce jour approximativement 4% des participants ont des nodules palpables et tous n'accepteront peut-être pas d'enlever les nodules au Mois 36.
Synopsis Nombre de participants 4.3 Nombre de participants et Randomisation	Environ 1000	Au moins 320	Texte modifié pour refléter la réduction de la taille de l'échantillon pour minimiser l'impact des problèmes de recrutement et permettre l'achèvement en temps opportun de l'étude. Si l'hypothèse initiale sur l'effet du traitement est conservée, la réduction de la taille de l'échantillon n'aura pas d'impact sur les objectifs principaux de l'étude.
Synopsis Analyses spécialisées	La viabilité et la fertilité des macrofilaires dans les nodules excisés seront déterminées par histopathologie.	La viabilité et la fertilité des macrofilaires dans les nodules excisés seront déterminées par histopathologie, à condition que les nodulectomies soient réalisées sur le principe que le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision est considéré comme suffisamment élevé	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants avec des nodules palpables, les nodulectomies pour l'histopathologie ne seront réalisées que si le nombre de participants avec des nodules palpables est considéré comme suffisamment élevé

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
		pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements.	pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements. À ce jour approximativement 4% des participants ont des nodules palpables et tous n'accepteront peut-être pas d'enlever les nodules au Mois 36.
Synopsis Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon et le rapport de randomisation fourniront des données de sécurité pour un total de 3000 expositions à la moxidectine et 1000 expositions à l'ivermectine, ce qui donne une probabilité d'environ 0,95 et 0,63 de détecter au moins un ou plusieurs EIs avec un taux naturel réel de 0,001, respectivement, en supposant que les expositions soient indépendantes. On considère que cela fournit des données suffisantes pour évaluer la sécurité des doses répétées de moxidectine par rapport à l'ivermectine.</p> <p>Cette taille d'échantillon offre une puissance statistique supérieure à 95 % à un niveau alpha bilatéral de 0,05 pour la comparaison du résultat principal, la SMR au Mois 12 (SMR12) dans les groupes de traitement semestriel et annuel à la moxidectine.</p>	<p>La taille totale de l'échantillon de 320 participants et le rapport de randomisation fourniront des données de sécurité pour un total de 960 expositions à la moxidectine et 320 expositions à l'ivermectine, ce qui donne une probabilité d'environ 0,99 et 0,80 de détecter au moins un ou plusieurs EIs avec un taux naturel réel de 0,005, respectivement, en supposant que les expositions soient indépendantes. On considère que cela fournit des données suffisantes pour une évaluation de la sécurité.</p> <p>La taille d'échantillon de 120 participants par groupe de traitement avec la moxidectine offre une puissance statistique à peu près de 90 % à un niveau alpha bilatéral de 0,05 pour la comparaison du résultat principal, la SMR au Mois 12 (SMR12) dans les groupes de traitement semestriel et annuel à la moxidectine.</p>	Texte modifié pour refléter la réduction de la taille de l'échantillon pour minimiser l'impact des problèmes de recrutement et permettre l'achèvement en temps opportun de l'étude. Si l'hypothèse initiale sur l'effet du traitement est conservée, la réduction de la taille de l'échantillon n'aura pas d'impact sur les objectifs principaux de l'étude.
Synopsis Examen du Comité de surveillance et de suivi des données	Un Comité de Surveillance et de Suivi des Données (Data Safety Monitoring Board, DSMB) entreprendra un examen des événements indésirables graves (EIGs) signalés au cours du premier mois suivant chaque cycle de traitement afin de	Un Comité de Surveillance et de Suivi des Données (Data Safety Monitoring Board, DSMB) entreprendra un examen des événements indésirables graves (EIGs) signalés au cours du premier mois suivant chaque cycle de traitement afin de	Texte modifié pour concorder avec le contenu de la section 12 Examen du Comité de surveillance et de suivi des données.

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
	conseiller le Sponsor sur la mise en œuvre du prochain cycle de traitement.	conseiller le Sponsor sur la continuation de l'étude.	
Tableau 1 Calendrier des évaluations	Sans objet	Addition d'une note de bas de tableau: j Si le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements, ou si demandée par les participants;	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants avec des nodules palpables, les nodulectomies pour l'histopathologie ne seront réalisées que si le nombre de participant avec des nodule palpables est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements. Néanmoins les nodulectomies pourraient être également réalisées sur demande des participants.
2.4.3 Justification des évaluations de l'efficacité	L'effet sur la viabilité et l'activité reproductrice des macrofilaires sera étudié par histopathologie, la méthode standard utilisée dans les études cliniques examinant cet effet.	L'effet sur la viabilité et l'activité reproductrice des macrofilaires sera étudié par histopathologie, la méthode standard utilisée dans les études cliniques examinant cet effet, à condition que le nombre d'individus avec des nodules palpables et qui donnent leur accord pour leur excision soit considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements.	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants avec des nodules palpables, les nodulectomies pour l'histopathologie ne seront réalisées que si le nombre de participants avec des nodule palpables est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements. À ce jour approximativement 4% des participants ont des nodules palpables et tous n'accepteront peut-être pas d'enlever les nodules au Mois 36.
4.6 Durée estimée de l'étude	Il est prévu que la durée totale de l'étude, du début à la fin, soit d'environ 50 mois, dont environ 5 mois pour le recrutement, 36 mois pour le traitement et le suivi post-	Il était initialement prévu que la durée totale de l'étude, du début à la fin, soit d'environ 50 mois, dont environ 5 mois pour le recrutement, 36 mois pour le	Texte révisé pour refléter les changements anticipés dans les durées de l'étude suite

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
	traitement, et 9 mois pour l'analyse des données et la rédaction des rapports.	traitement et le suivi post-traitement, et 9 mois pour l'analyse des données et la rédaction des rapports. Sur la base des taux de recrutement à ce jour, la durée de recrutement a été rallongée à environ 24 mois résultant en une durée totale de l'étude estimée à environ 69 mois.	aux taux plus lents que prévu de recrutement.
6.2 Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement des parents ou tuteur	En outre, au Mois 36, les participants présentant des nodules onchocerquiens palpables seront invités à donner leur consentement/assentiment éclairé pour la nodulectomie (Section 6.2.3).	En outre, au Mois 36, et à condition que le nombre de participants avec des nodules palpables soit suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur la base de l'évaluation histopathologique des nodules excisés (Section 7.4.12), les participants présentant des nodules onchocerquiens palpables seront invités à donner leur consentement/assentiment éclairé pour la nodulectomie (Section 6.2.3). Si cela n'est pas le cas, il sera demandé aux participants avec des nodules palpables s'ils souhaitent avoir leurs nodules retirés et, si oui, leur consentement/assentiment éclairé sera documenté.	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants avec des nodules palpables, les nodulectomies pour l'histopathologie ne seront réalisées que si le nombre de participant avec des nodule palpables est considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des quatre groupes de traitements, mais néanmoins les nodulectomies pourraient être également réalisées sur demande des participants.
6.2.3 Consentement éclairé et assentiment éclairé avec le consentement éclairé des parents ou tuteur aux nodulectomies	Toutefois, étant donné que le délai entre le consentement éclairé à la participation à l'étude et les nodulectomies est de 36 mois, des informations détaillées sur la procédure de nodulectomie, ses risques et ses avantages, et sur le fait qu'elle est volontaire, seront fournies aux personnes présentant des nodules onchocerquiens palpables pour demander leur consentement/assentiment éclairé écrit lors de la visite au mois 36.	Toutefois, étant donné que le délai entre le consentement éclairé à la participation à l'étude et les nodulectomies est de 36 mois, des informations détaillées sur la procédure de nodulectomie, ses risques et ses avantages, et sur le fait qu'elle est volontaire, seront fournies aux personnes présentant des nodules onchocerquiens palpables pour demander leur consentement/assentiment éclairé écrit lors de la visite au mois 36, le cas échéant	Texte ajouté pour clarifier que les informations pour les participants et les procédures de consentements seront adaptées aux objectifs relatifs à la nodulectomie, qu'elle soit réalisée pour l'histopathologie ou pour toute autre raison à la demande du participant.

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
		selon les objectifs des nodulectomies (Section 6.2).	
7.3.9 Visite fin d'étude (Mois 36)	Une discussion sera organisée avec les participants présentant des nodules palpables considérés comme onchocerquiens sur la procédure, les risques et les avantages potentiels des nodulectomies volontaires.	Une discussion sera organisée avec les participants présentant des nodules palpables considérés comme onchocerquiens sur la procédure, les risques et les avantages potentiels des nodulectomies volontaires et leurs objectifs (Section 6.2).	Texte ajouté pour clarifier que les informations pour les participants et les procédures de consentements seront adaptées aux objectifs relatifs à la nodulectomie, qu'elle soit réalisée pour l'histopathologie ou pour toute autre raison à la demande du participant.
7.4.12.1 Nodulectomie	Pendant le consentement/assentiment pour la nodulectomie, les participants peuvent désigner les nodules qu'ils ne souhaitent pas faire enlever.	Pendant le consentement/assentiment pour la nodulectomie, les participants peuvent désigner les nodules qu'ils souhaitent faire enlever.	Texte ajouté pour clarifier qu'il sera demandé aux participants d'indiquer les nodules à exciser.
7.4.12.2 Examen histopathologique des nodules excisés	Les nodules excisés seront traités pour l'histopathologie et les tranches seront colorées avec de l'hématoxyline-éosine ou des colorants spécifiques disponibles à ce moment-là.	Les nodules excisés seront traités pour l'histopathologie et les tranches seront colorées avec de l'hématoxyline-éosine ou des colorants spécifiques disponibles à ce moment-là, à condition que les nodulectomies soient réalisées pour comparer les effets des groupes de traitements (Section 6.2).	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants avec des nodules palpables l'histopathologie ne sera réalisée que si les nodulectomies sont faites dans le but de comparer les effets des quatre groupes de traitements.
12 Examen du comité de suivi et de surveillance des données	Le premier examen des données par le DSMB pour cette étude sera organisé après la fin d'une période d'un mois après le premier cycle d'administration du produit de recherche.	Le premier examen des données par le DSMB pour cette étude sera organisé après qu'environ 150 participants aient complété une période d'un mois après le premier cycle d'administration du produit de recherche.	L'organisation de la première réunion du DSMB a été modifiée suite aux taux plus lents que prévu de recrutement.
14.3.2 Viabilité et fertilité des	Sans objet	L'évaluation histologique des nodules sera peut-être réalisée à condition que le nombre d'individus avec des nodules	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification																						
<p>macrofilaires mâles et femelles</p> <p>14.11.2.8 Viabilité et fertilité des macrofilaires mâles et femelles déterminées par l'histopathologie des nodules excisés au Mois 36</p>		<p>palpables et qui donnent leur accord pour leur excision soit considéré comme suffisamment élevé pour permettre des conclusions sur l'effet relatif des groupes de traitements.</p>	<p>avec des nodules palpables l'histopathologie ne sera réalisée que si les nodulectomies sont faites dans le but de comparer les effets des quatre groupes de traitements.</p>																						
<p>14.6 Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille des échantillons par groupe de traitement randomisé est indiquée dans le Tableau 9 et reflète les ratios d'attribution pour chacun des quatre groupes de traitement.</p> <p>Tableau 9: Taille de l'échantillon par groupe de traitement randomisé</p> <table border="1" data-bbox="472 868 976 1171"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Calendrier de traitement</th> <th colspan="2">Groupe de traitement randomisé (N = nombre)</th> </tr> <tr> <th>Moxidectine</th> <th>Ivermectine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Annuel</td> <td>N = 375</td> <td>N = 125</td> </tr> <tr> <td>Semestriel</td> <td>N = 375</td> <td>N = 125</td> </tr> </tbody> </table> <p>La taille des échantillons entre les groupes moxidectine et ivermectine reflétant un rapport de randomisation de 3:1 (Section 14.7) fournira des données de sécurité pour un total de 3000 expositions à la moxidectine et 1000 expositions à l'ivermectine, ce qui donne une probabilité</p>	Calendrier de traitement	Groupe de traitement randomisé (N = nombre)		Moxidectine	Ivermectine	Annuel	N = 375	N = 125	Semestriel	N = 375	N = 125	<p>La taille des échantillons par groupe de traitement randomisé est indiquée dans le Tableau 9 et reflète les ratios d'attribution pour chacun des quatre groupes de traitement.</p> <p>Tableau 9: Taille de l'échantillon par groupe de traitement randomisé</p> <table border="1" data-bbox="1010 868 1514 1171"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Calendrier de traitement</th> <th colspan="2">Groupe de traitement randomisé (N = nombre)</th> </tr> <tr> <th>Moxidectine</th> <th>Ivermectine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Annuel</td> <td>N = 120</td> <td>N = 40</td> </tr> <tr> <td>Semestriel</td> <td>N = 120</td> <td>N = 40</td> </tr> </tbody> </table> <p>La taille des échantillons entre les groupes moxidectine et ivermectine reflétant un rapport de randomisation de 3:1 (Section 14.7) fournira des données de sécurité pour un total de au moins 920 expositions à la moxidectine et 320 expositions à l'ivermectine, ce qui donne</p>	Calendrier de traitement	Groupe de traitement randomisé (N = nombre)		Moxidectine	Ivermectine	Annuel	N = 120	N = 40	Semestriel	N = 120	N = 40	<p>Texte révisé pour refléter la réduction de la taille de l'échantillon pour minimiser l'impact des problèmes de recrutements et permettre l'achèvement en temps opportun de l'étude. Si l'hypothèse initiale sur l'effet du traitement est conservée, la réduction de la taille de l'échantillon n'aura pas d'impact sur les objectifs principaux de l'étude.</p>
Calendrier de traitement	Groupe de traitement randomisé (N = nombre)																								
	Moxidectine	Ivermectine																							
Annuel	N = 375	N = 125																							
Semestriel	N = 375	N = 125																							
Calendrier de traitement	Groupe de traitement randomisé (N = nombre)																								
	Moxidectine	Ivermectine																							
Annuel	N = 120	N = 40																							
Semestriel	N = 120	N = 40																							

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
	<p>d'environ 0,95 et 0,63 de détecter au moins 1 EI avec une fréquence réelle (true background rate) de 0,001, respectivement, en supposant que les expositions sont indépendantes.</p> <p>Les effets estimés du traitement ont été calculés à partir du large essai de phase III à dose unique avec des critères d'inclusion ou d'exclusion similaires (Section 2.3.2.3). Dans cet essai, un "groupe annuel de moxidectine" (N = 977 ; population des participants randomisés) a été inclus dans la conception de l'étude ; cependant, aucun "groupe semestriel de moxidectine" n'a été inclus dans cet essai ou ailleurs. Par conséquent, des taux hypothétiques de SMR12 pour un groupe semestriel de moxidectine utilisant les données de la phase III précédente ont été calculés en supposant que les participants ayant zéro microfilaire au Mois 6 continueraient à avoir zéro microfilaire au Mois 12 avec un traitement semestriel. Le taux hypothétique de SMR12 pour le groupe moxidectine annuel a été estimé à partir des données de la phase III comme tous les participants à la moxidectine n'ayant pas de microfilaires aux mois 6 et 12. Pour les deux estimations, les calculs ont été effectués en imputant la non-réponse pour les participants pour lesquels les données sur les biopsies cutanées exsangues étaient manquantes. Compte tenu de ces hypothèses, les taux hypothétiques de SMR12 pour les groupes de moxidectine</p>	<p>une probabilité d'environ 0,99 et 0,80 de détecter au moins 1 EI avec une fréquence réelle (true background rate) de 0,005, respectivement, en supposant que les expositions sont indépendantes.</p> <p>Les effets estimés du traitement ont été calculés à partir du large essai de phase III à dose unique avec des critères d'inclusion ou d'exclusion similaires (Section 2.3.2.3). Dans cet essai, un "groupe annuel de moxidectine" (N = 977 ; population des participants randomisés) a été inclus dans la conception de l'étude ; cependant, aucun "groupe semestriel de moxidectine" n'a été inclus dans cet essai ou ailleurs. Par conséquent, des taux hypothétiques de SMR12 pour un groupe semestriel de moxidectine utilisant les données de la phase III précédente ont été calculés en supposant que les participants ayant zéro microfilaire au Mois 6 continueraient à avoir zéro microfilaire au Mois 12 avec un traitement semestriel. Le taux hypothétique de SMR12 pour le groupe moxidectine annuel a été estimé à partir des données de la phase III comme tous les participants à la moxidectine n'ayant pas de microfilaires aux mois 6 et 12. Pour les deux estimations, les calculs ont été effectués en imputant la non-réponse pour les participants pour lesquels les données sur les biopsies cutanées exsangues étaient manquantes. Compte tenu de ces hypothèses, les taux hypothétiques de SMR12 pour les groupes de moxidectine</p>	

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
	<p>semestrielle et annuelle ont été estimés à 90% et 43%, respectivement.</p> <p>Compte tenu de ces taux hypothétiques de SMR12 et en supposant que 375 participants répondent aux critères du FAS (tous les participants randomisés exposés à au moins une dose du produit de recherche) dans chacun des deux groupes de moxidectine, la puissance de l'hypothèse principale d'efficacité, comparaison du groupe moxidectine semestriel et du groupe moxidectine annuel par rapport au SMR12, a été estimée à plus de 95% par un test z pour deux proportions indépendantes à un niveau alpha bilatéral de 0,05. Une analyse de sensibilité utilisant la limite inférieure de l'IC de 95% pour l'estimation semestrielle du SMR12 et la limite supérieure de l'IC de 95% pour l'estimation annuelle du SMR12 a également donné une puissance supérieure à 95%. Bien que ces calculs de puissance ne tiennent pas compte de l'ajustement des covariables qui seront incorporées dans l'analyse principale de la SMR12, ils devraient fournir des estimations de puissance raisonnable.</p>	<p>semestrielle et annuelle ont été estimés à 90% et 43%, respectivement.</p> <p>Pour ces taux hypothétiques de SMR12 et avec 120 participants répondant aux critères du FAS (tous les participants randomisés exposés à au moins une dose du produit de recherche) dans chacun des deux groupes de moxidectine, la puissance de l'hypothèse principale d'efficacité, comparaison du groupe moxidectine semestriel et du groupe moxidectine annuel par rapport au SMR12, a été estimée >95% par un test z pour deux proportions indépendantes à un niveau alpha bilatéral de 0,05.</p> <p>Compte tenu de la possibilité d'un effet du traitement moindre que celui dérivé de l'étude de phase III décrite ci-dessus, la puissance statistique a été également calculée pour des taux hypothétiques de SMR12 de 70% et 50% pour le groupe moxidectine semestriel et le groupe moxidectine annuel respectivement. Étant donné ces taux hypothétiques de SMR12, une taille d'échantillon de 120 participants par groupe donne une puissance d'environ 90%. Bien que ces calculs de puissance ne tiennent pas compte de l'ajustement des covariables qui seront incorporées dans l'analyse principale de la SMR12, ils devraient fournir des estimations de puissance raisonnable.</p>	
14.11.2.8 Viabilité et fertilité des	Des statistiques sommaires descriptives seront calculées pour ces paramètres en	Si le nombre de personnes présentant des nodules palpables et acceptant l'excision	Texte ajouté pour préciser qu'en raison de la réduction de la taille de l'échantillon et

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
macrofilaires mâles et femelles déterminées par l'histopathologie des nodules excisés au mois 36	incluant uniquement les participants ayant des données d'évaluation histologique. Les données manquantes ne seront pas imputées.	des nodules est suffisamment élevé pour étayer les conclusions sur l'effet relatif des régimes de traitement, une histopathologie des nodules pourra être effectuée. Des statistiques sommaires descriptives seront calculées pour ces paramètres en incluant uniquement les participants ayant des données d'évaluation histologique. Les données manquantes ne seront pas imputées.	du nombre plus faible que prévu de participants présentant des nodules palpables, une histopathologie ne sera effectuée que si des nodulectomies sont réalisées dans le but de comparer l'effet des quatre régimes de traitement.
15.7 Équipe de l'étude	Le co-investigateur, le Dr M. Mandro, est également originaire de l'Ituri et a mené des études sur l'onchocercose en Ituri. Il a été moniteur clinique de l'étude de phase III sur la moxidectine, en particulier sur le site de l'Ituri. Il a été détaché à cette étude par la DPS Ituri.	Co-investigateur jusqu'au mois de juin 2022, le Dr M. Mandro, est également originaire de l'Ituri et a mené des études sur l'onchocercose en Ituri. Il a été moniteur clinique de l'étude de phase III sur la moxidectine, en particulier sur le site de l'Ituri. Il a été détaché à cette étude par la DPS Ituri. En juin 2022, Dr. M. Mandro a déménagé à Kinshasa pour poursuivre d'autres opportunités professionnelles et a été remplacé par un autre co-investigateur qualifié.	Texte révisé pour refléter un changement de Co-investigateur.
15.20.1 Modélisation du délai d'élimination de l'onchocercose et du rapport coût-efficacité des politiques d'élimination avec l'ivermectine par rapport à celles	Les données relatives aux microfilaires cutanées et les données issues des examens histopathologiques des nodules excisés de cette étude seront combinées avec les données d'autres études sur la moxidectine et l'ivermectine et utilisées pour modéliser à la fois (a) et (b).	Les données relatives aux microfilaires cutanées, si obtenues (Section 6.2) et les données issues des examens histopathologiques des nodules excisés de cette étude seront combinées avec les données d'autres études sur la moxidectine et l'ivermectine et utilisées pour modéliser à la fois (a) et (b).	Texte ajouté pour clarifier que suite à la réduction de la taille de l'échantillon et au nombre plus bas que prévu de participants avec des nodules palpables l'histopathologie ne sera réalisée que si les nodulectomies sont faites dans le but de comparer les effets des quatre groupes de traitements.

Section	Texte Original	Texte Révisé	Raison pour la Modification
basées sur la moxidectine			