

**PROTOCOLE D'ÉTUDE CLINIQUE**

<b>Titre de l'étude :</b>	Un essai clinique randomisé, en double aveugle et à groupes parallèles pour évaluer la sécurité de la moxidectine par rapport à l'ivermectine chez les personnes vivant dans des zones endémiques à l'onchocercose et chez les personnes vivant dans des zones endémiques à l'onchocercose présentant un niveau élevé de co-endémicité de la filariose lymphatique et recevant un traitement concomitant avec l'albendazole.			
<b>Sponsor :</b>	Medicines Development for Global Health Level 1, 18 Kavanagh Street Southbank, Victoria 3006, Australia			
<b>Numéro de protocole :</b>	MDGH-MOX-3002			
<b>Moniteur Médical :</b>	Dr Jolanta Airey Médecin consultant en développement clinique SJA Consulting Services, Australie [REDACTED]			
<b>Version/Date du protocole :</b>	<b>Version actuelle :</b>	Finale v03 (y compris les amendements 1 et 2)	<b>Date :</b>	15 Déc 2022
	<b>Version antérieure :</b>	Finale v02 (y compris l'amendement 1)	<b>Date :</b>	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 l'Autorité de Régulation (AR) et les Comités d'Éthique (CE) dans au moins un des pays et sites conduisant l'étude, 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, et l'AR et la 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 produit de recherche peut être administré.

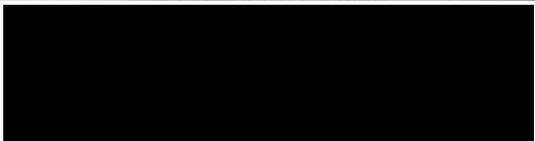
**CONFIDENTIEL**

**PAGE DE SIGNATURE DU SPONSOR**

**Un essai clinique randomisé, en double aveugle et à groupes parallèles pour évaluer la sécurité de la moxidectine par rapport à l'ivermectine chez les personnes vivant dans des zones endémiques à l'onchocercose et chez les personnes vivant dans des zones endémiques à l'onchocercose présentant un niveau élevé de co-endémicité de la filariose lymphatique et recevant un traitement concomitant avec l'albendazole.**

**Numéro de protocole : MDGH-MOX-3002**

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

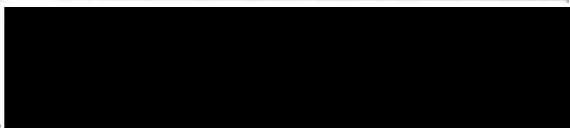
	
Nom (en caractères d'imprimerie)	Signature
	23 Dec 2022
	Date (jj mmm aaaa)

**CONFIDENTIEL**

**DECLARATION 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
	21 Feb 2023
	Date (jj mmm aaaa)

**CONFIDENTIEL**

**SYNOPSIS DE L'ÉTUDE**

<b>Protocole n° :</b>	MDGH-MOX-3002
<b>Titre de l'étude :</b>	Un essai clinique randomisé, en double aveugle et à groupes parallèles pour évaluer la sécurité de la moxidectine par rapport à l'ivermectine chez les personnes vivant dans des zones endémiques à l'onchocercose et chez les personnes vivant dans des zones endémiques à l'onchocercose présentant un niveau élevé de co-endémicité de la filariose lymphatique et recevant un traitement concomitant avec l'albendazole.
<b>Produits de recherche :</b>	Zones endémiques à l'onchocercose : moxidectine, ivermectine (sans ou avec placebo pour maintenir l'aveugle).  Zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la filariose lymphatique (FL) : moxidectine, ivermectine (sans ou avec placebo pour maintenir l'aveugle), albendazole (en ouvert).
<b>Indication :</b>	Onchocercose.
<b>Phase de développement :</b>	3b
<b>Groupes de traitement :</b>	Deux groupes de traitement par zone endémique : Zones endémiques à l'onchocercose : 1. Moxidectine 8 mg par voie orale le Jour 0 ; 2. Traitement à l'ivermectine avec environ 150 microgramme/kilogramme ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) par voie orale, déterminé en fonction de la taille au Jour 0.  Zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL : 1. Moxidectine 8 mg par voie orale avec 400 mg d'albendazole concomitant par voie orale au Jour 0 ; 2. Traitement à l'ivermectine avec environ 150 microgramme/kilogramme ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) par voie orale, déterminé en fonction de la taille avec 400 mg d'albendazole concomitant par voie orale au Jour 0.  La randomisation et l'attribution des traitements se feront dans un rapport de 4:1 avec une stratification par la densité des microfilaires cutanées ( $<20$ mf/mg de peau contre $\geq 20$ mf/mg de peau) d' <i>Onchocerca volvulus</i> ( <i>O. volvulus</i> ) lors de la pré-sélection et par site. Chaque site d'étude recrutera des participants venant d'une seule catégorie de zones endémiques. Les dispositions de randomisation seront mises en place indépendamment au sein de chaque site d'étude. Ainsi un participant ne peut être randomisé que pour recevoir un traitement à la moxidectine ou à l'ivermectine en monothérapie, ou un traitement à la moxidectine plus albendazole ou à l'ivermectine plus albendazole en thérapies combinées selon la zone endémique de participation.
<b>Objectifs principaux :</b>	Évaluer et comparer la sécurité d'une dose unique de 8 milligrammes (mg) de moxidectine avec une dose unique d'ivermectine d'environ 150 microgrammes/kilogramme ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) chez les personnes habitants dans les zones endémiques à l'onchocercose et, séparément, chez les personnes habitants dans les zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL et recevant un traitement concomitant avec l'albendazole.

**CONFIDENTIEL**

<b>Critère principal :</b>	Incidence et sévérité des Événements Indésirables survenant après le traitement (Treatment Emergent Adverse Events – TEAEs)
<b>Objectifs secondaires :</b>	Comparer la sécurité d'une dose unique de moxidectine par rapport à une dose unique d'ivermectine regroupée quelles que soient les zones endémiques (monothérapie et thérapies combinées regroupées mais présentées séparément pour la moxidectine et l'ivermectine) tant qu'une évaluation qualitative montre que les groupes sont suffisamment similaires pour permettre une interprétation de l'analyse groupée.
<b>Conception de l'étude :</b>	Randomisé, à double aveugle, contrôle actif, groupes parallèles
<b>Nombre de participants:</b>	Environ 12 500 Environ 50% des participants seront recrutés dans des zones endémiques à l'onchocercose et 50% dans des zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL.
<b>Durée de l'étude/ participant :</b>	Environ 4 mois.
<b>Nombre de sites :</b>	Au moins deux
<b>Critères d'inclusion :</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obtention d'un consentement éclairé écrit, ou d'un assentiment avec le consentement écrit des parents ou du tuteur.</li> <li>2. Densité connue des microfilaries de la peau d'<i>O. volvulus</i> <math>\geq 0</math> microfilaire/mg de peau</li> <li>3. Résidant dans une zone d'onchocercose endémique.</li> <li>4. Âge <math>\geq 12</math> ans.</li> <li>5. Toutes les participantes en capacité de procréer doivent s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception jusqu'à 3 mois après l'administration du produit de recherche (Mois 3).</li> </ol>
<b>Critères d'exclusion :</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Grossesse ou allaitement.</li> <li>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.</li> <li>3. Prise d'ivermectine ou de diéthylcarbamazine (DEC) par voie orale dans les 30 jours avant le bilan initial.</li> <li>4. Prise d'un traitement avec un agent expérimental dans les 30 jours (ou 5 demi-vies, si elles sont plus longues) précédant l'administration prévue du produit de recherche.</li> <li>5. Allergie connue ou suspectée à l'ivermectine ou à la moxidectine ou à leurs excipients, et, dans les zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL, allergie connue ou suspectée à l'albendazole et à ses excipients.</li> <li>6. Les activités planifiées ou en cours déclarées par le participant pendant la période d'étude qui rendraient peu probable sa disponibilité pour des examens de suivi.</li> <li>7. Infection à <i>Loa loa</i></li> </ol>
<b>Procédures de l'étude :</b>	<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>La prise de traitement de l'étude sera directement observée.</p> <p>Les participants seront évalués pour les événements indésirables (EIs) (type, incidence, sévérité, gravité, dates de début et de fin, et relation avec le traitement) quotidiennement pendant 5 jours (Jour 1 - Jour 5).</p>

CONFIDENTIEL

	<p>Les événements indésirables signalés entre le Jour 6 et le Mois 3 à l'équipe de l'étude ou aux établissements de soins de santé locaux où l'étude est menée seront collectés.</p> <p>Consultez le calendrier des évaluations (<a href="#">Tableau 1</a>).</p>
<b>Analyses spécialisées :</b>	<p>L'évaluation des densités de microfilières cutanées pour chaque participant sera basée sur deux biopsies cutanées (une à chaque crête iliaque) obtenues lors de la pré-sélection. Les échantillons seront pesés, immergés dans une solution saline physiologique pendant au moins 8 heures et les microfilières émergentes seront comptées par un personnel de laboratoire qualifié à l'aide d'un microscope inversé.</p>
<b>Taille de l'échantillon :</b>	<p>Cette taille d'échantillon et ce rapport de randomisation fourniront des données de sécurité pour environ 10 000 expositions à la moxidectine et 2500 expositions à l'ivermectine, ce qui donne une probabilité d'environ 0,99 et 0,71 de détecter au moins un événement indésirable avec un taux naturel réel de 5/10000, respectivement en supposant que les expositions sont indépendantes.</p> <p>En supposant que 50% des expositions à la moxidectine et à l'ivermectine sont issues de participants venant de zones endémiques à l'onchocercose et 50% de participants venant de zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL et recevant un traitement concomitant avec l'albendazole, les 5000 expositions à la moxidectine et 1250 expositions à l'ivermectine par zone endémique donnent une probabilité d'environ 0,92 et 0,46 de détecter au moins un événement indésirable avec un taux naturel réel de 5/10000 (0.0005), respectivement, en supposant que les expositions soient indépendantes.</p>
<b>Analyses statistiques :</b>	<p>Le taux d'incidence des Événements Indésirables survenant après le traitement (Treatment Emergent Adverse Events – TEAEs) chez les participants sera résumé par système organique et par terme préféré pour les groupes de traitement contenant la moxidectine par rapport à l'ivermectine par zone endémique séparément, puis pour les groupes de traitement contenant la moxidectine par rapport à l'ivermectine regroupés quelles que soient les zones endémiques.</p> <p>En outre, au sein de chaque groupe de traitement, les TEAE seront classés par sévérité, évaluation par le médecin de la relation avec le produit de recherche, TEAE graves et TEAE entraînant le décès ou l'arrêt de l'étude et le moment du début. Des analyses stratifiées par densité de microfilières cutanées à la pré-sélection, par âge et par sexe seront effectuées.</p> <p>TEAE d'intérêt peuvent être analysés plus en détail par le calcul d'intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les taux d'incidence des participants et/ou par les méthodes Kaplan-Meier pour évaluer le délai d'apparition des premiers événements et/ou le délai de résolution.</p> <p>L'analyse des paramètres de sécurité analysera les participants en fonction du traitement réel qu'ils ont reçu.</p>
<b>Évaluation en parallèle lors de la pré-sélection</b>	<p>Lors de la pré-sélection dans quelques villages dans au moins une zone géographique d'étude, une formulation prête à l'emploi du pansement à la diéthylcarbamazine (DEC) introduit par le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest pour la surveillance de l'infection présente à <i>O. volvulus</i> (DEC-Patch), sera appliquée sur la peau pendant une période de 24 heures. La réaction diagnostique de la peau sous le DEC-Patch et les EIs attribuables seront enregistrés avant l'administration du produit de recherche. La réaction diagnostique de la peau et les EIs attribuables au DEC-Patch seront analysés par rapport à la densité des microfilières cutanées à la pré-sélection.</p>

CONFIDENTIEL

<b>Examen par le Comité de suivi et de surveillance des données :</b>	<p>Un Comité de Suivi et de Surveillance des Données (Data Safety Monitoring Board, DSMB) procédera à des examens réguliers des événements indésirables graves (EIGs) signalés au cours du premier mois suivant le traitement, afin de conseiller le Sponsor sur la poursuite du recrutement. Un examen supplémentaire des données par le Comité sera organisé une fois qu'environ 1000 participants auront complété les 3 mois de suivi dans les zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité avec la FL. Cet examen inclura toutes les données disponibles à ce moment-là.</p> <p>Dès que des données sur l'exposition et la sécurité des enfants de moins de 12 ans seront disponibles dans le cadre de l'étude MDGH-MOX-1006, une étude pharmacocinétique pour identifier une dose pédiatrique, et que le DSMB aura identifié une dose pour les enfants de moins de 12 ans, le DSMB formulera une recommandation sur l'inclusion des enfants de moins de 12 ans dans cette étude et/ou dans d'autres études. Cette recommandation déclenchera un amendement au protocole à soumettre aux autorités réglementaires et aux comités d'éthique pour réduire la limite d'âge inférieure pour l'inclusion dans cette étude.</p>
---	--

Tableau 1: Calendrier des évaluations

	Pré-sélection	Bilan initial		Période de suivi		Retrait prématuré
	J30- à J1	J-1 à J0	J0	Quotidien J1 à J5 <sup>eg</sup>	M3 Fin d'étude (+/-1M)	
Consentement / Assentiment écrit	X					
Démographie	X					
Antécédents médicaux et affections concomitantes	X					
Médicaments antérieurs et concomitants	X	X <sup>f</sup>		X	X	X
Examen physique complet	X					
Taille	X					
Poids	X					
Test urinaire de grossesse <sup>a</sup>	X	X <sup>f</sup>			X	X
Évaluation de la Loase <sup>b</sup>	X					
Test aux antigènes circulants à la filariose <sup>c</sup>	X					
Test nocturne pour quantifier microscopiquement par filtration la microfilarémie <sup>c,d</sup>	X					
Biopsies cutanées	X					
Détermination de l'éligibilité	X	X				
Application et évaluation du DEC-Patch <sup>e</sup>	X	X				
Examen physique ciblé		X <sup>f</sup>		X	X	X
Évaluation des événements indésirables	X	X	X	X	X	X
Randomisation	X					
Administration du produit de recherche			X			

Abréviations : J : jour ; M : mois ; FL : Filariose Lymphatique

<sup>a</sup> Pour les femmes et filles en capacité de procréer qui bénéficieront aussi de conseils sur la contraception.

<sup>b</sup> Si le participant a vécu ou travaillé ou travaille encore de temps en temps dans une zone où la loase est endémique ou s'il signale des symptômes compatibles avec une infection à *Loa loa* tels que des antécédents de ver oculaire.

<sup>c</sup> Seulement dans les zones avec un niveau élevé co-endémicité de la FL.

<sup>d</sup> Seulement pour les participants positifs aux antigènes circulants à la filariose.

<sup>e</sup> Dans quelques villages uniquement. Si le DEC-Patch est appliqué le Jour -1, l'évaluation des réactions cutanées et des EI aura lieu le Jour 0 avant l'administration du produit de recherche.

<sup>f</sup> Un examen physique ciblé et une revue des traitements concomitants si > 3 jours, et un test de grossesse seulement si > 1 jour, se sont écoulés depuis la pré-sélection (Screening).

<sup>g</sup> Les participants recevront quotidiennement la visite d'un membre de l'équipe de l'étude et seront interrogés sur la présence d'EIs. Des médicaments pour la gestion des symptômes seront mis à leur disposition, selon les besoins

CONFIDENTIEL

# 1 TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>9</b>
<b>1</b>	<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>17</b>
2.1	ONCHOCERCOSE ET FILARIOSE LYMPHATIQUE	17
2.2	TRAITEMENT ACTUEL ET BESOINS NON SATISFAITS	18
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	Sécurité Pharmacologique	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
2.3.2.2.3	Aperçu de la sécurité chez les personnes atteintes de filariose lymphatique	26
2.3.2.3	Efficacité clinique	27
2.3.2.3.1	Onchocercose	27
2.3.2.3.2	Filariose Lymphatique	28
2.4	APERÇU DE L'ETUDE	29
2.4.1	Justification de la conception	30
2.4.2	Population d'étude et localisation	30
2.4.3	Évaluation pendant la pré-sélection d'un outil d'identification de l'infection à <i>O. volvulus</i>	31
<b>3</b>	<b>LES OBJECTIFS ET LES CRITERES D'EVALUATION</b>	<b>33</b>
3.1	OBJECTIFS	33
3.1.1	Objectifs principaux	33
3.1.2	Objectifs secondaires	33
3.2	CRITERES D'ÉVALUATION	33
3.2.1	Critère principal d'évaluation	33
3.3	ÉVALUATION DU DEC-PATCH LORS DE LA PRE-SELECTION	33
<b>4</b>	<b>CONCEPTION DE L'ÉTUDE</b>	<b>34</b>
4.1	CONCEPTION DE L'ETUDE	34
4.2	REGIMES DE TRAITEMENT	34
4.3	NOMBRE DE PARTICIPANTS ET RANDOMISATION	34
4.4	SITES D'ETUDE	34
4.5	DUREE DE L'ETUDE POUR CHAQUE PARTICIPANT	34
4.6	DUREE ESTIMEE DE L'ETUDE	34
<b>5</b>	<b>ENGAGEMENT AVANT L'ÉTUDE</b>	<b>35</b>
5.1	MOBILISATION DE LA COMMUNAUTE	35
5.2	COORDINATION ET COLLABORATION AVEC LE SYSTEME LOCAL DE SANTE	35
5.2.1	Programme national pour les maladies tropicales négligées (pour la lutte contre l'onchocercose et la filariose lymphatique ainsi que leur élimination)	35
5.2.2	Programmes de santé maternelle/santé reproductive/planification familiale (ou équivalent selon le pays)	35
5.2.3	Établissements de soins de santé locaux	35
5.2.4	Les membres des villages impliqués dans la mise en œuvre des mesures de santé publique	36
5.3	INFORMATIONS AUX MEDIAS LOCAUX	37

**CONFIDENTIEL**

5.4	CONSULTATIONS AVEC LES CHEFS RELIGIEUX, LES CHEFS DE VILLAGE, NOTABLES ET ANCIENS .....	37
5.5	CONSULTATION DES MEMBRES DES COMMUNAUTES.....	37
5.5.1	Caractéristiques culturelles et socio-économiques de la population dans laquelle les participants seront recrutés.....	37
5.5.2	Réunions communautaires .....	37
<b>6</b>	<b>POPULATION DES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE.....</b>	<b>39</b>
6.1	RECRUTEMENT ET RETENTION DES PARTICIPANTS .....	39
6.2	CONSENTEMENT ECLAIRE ET ASSENTIMENT ECLAIRE AVEC LE CONSENTEMENT DES PARENTS OU TUTEURS .....	39
6.3	CRITERES D'ELIGIBILITE .....	41
6.3.1	Critères d'inclusion.....	41
6.3.2	Critères d'exclusion.....	41
6.4	AUTRES CONSIDERATIONS D'ELIGIBILITE .....	41
6.4.1	Femmes enceintes et allaitantes .....	42
6.4.2	Infection à <i>Loa loa</i> .....	43
6.5	ORIENTATION DES PERSONNES NON ELIGIBLES POUR LA PARTICIPATION AUX ETUDES .....	43
6.6	NOUVELLE PRE-SELECTION .....	44
<b>7</b>	<b>CALENDRIER DES ÉVALUATIONS ET DES PROCÉDURES .....</b>	<b>45</b>
7.1	CALENDRIER DES EVALUATIONS DE L'ETUDE .....	45
7.2	FENETRES DES VISITES .....	45
7.3	PROCEDURES DE L'ETUDE.....	45
7.3.1	Pré-sélection (du Jour -30 au Jour -1) .....	45
7.3.2	Randomisation et préparation des produits de recherche .....	46
7.3.3	Évaluation de base et confirmation de l'éligibilité (Jour - 1 à 0).....	46
7.3.4	Administration des produits de recherche (Jour 0) .....	46
7.3.5	Évaluations quotidiennes après l'administration du produit de recherche (Jours 1 à 5).....	46
7.3.6	Visite de fin d'étude (Mois 3).....	47
7.3.7	Examen de retrait en cas de retrait prématuré ou de fin d'étude prématurée.....	47
7.4	DETAILS DES EVALUATIONS PREVUES .....	47
7.4.1	Démographie .....	48
7.4.2	Antécédents médicaux, affections concomitantes et médicaments antérieurs et concomitants.....	48
7.4.3	Examen physique .....	48
7.4.4	Poids et taille.....	48
7.4.5	Test de grossesse.....	48
7.4.6	Quantification de la densité des microfilaries cutanées .....	49
7.4.7	Diagnostic de l'infection à <i>Loa loa</i> .....	49
7.4.8	Détection des antigènes circulant à la filariose.....	49
7.4.9	Quantification des microfilaries de la FL .....	49
7.4.10	Signes vitaux.....	50
7.4.11	Collecte et traitement des échantillons biologiques .....	50
7.4.12	DEC-Patch (évaluation lors de la pré-sélection) .....	50
<b>8</b>	<b>PRODUIT DE RECHERCHE .....</b>	<b>51</b>
8.1	RANDOMISATION ET ALLOCATION DES TRAITEMENTS .....	51
8.2	L'AVEUGLE .....	51
8.3	LEVÉE DE L'AVEUGLE .....	51
8.4	FORMULATION .....	52
8.5	FOURNITURE, EMBALLAGE ET ÉTIQUETAGE, STOCKAGE ET MANIPULATION.....	53
8.5.1	Moxidectine et Ivermectine .....	53
8.5.2	Albendazole .....	53
8.6	DOSAGE ET ADMINISTRATION .....	53
8.6.1	Moxidectine.....	53

CONFIDENTIEL

8.6.2	Ivermectine .....	54
8.6.3	Albendazole .....	54
<b>8.7</b>	<b>PREPARATION ET COMPTABILITE .....</b>	<b>54</b>
<b>8.8</b>	<b>EXPEDITION DU PRODUIT DE RECHERCHE .....</b>	<b>55</b>
8.8.1	Moxidectine et Ivermectine .....	55
8.8.2	Albendazole .....	55
<b>9</b>	<b>LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS .....</b>	<b>56</b>
<b>9.1</b>	<b>EXIGENCES ALIMENTAIRES PARTICULIERES.....</b>	<b>56</b>
<b>9.2</b>	<b>MEDICAMENTS CONCOMITANTS INTERDITS.....</b>	<b>56</b>
<b>9.3</b>	<b>PRODUITS DE RECHERCHE AUTORISES .....</b>	<b>56</b>
<b>10</b>	<b>ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET LEUR GESTION .....</b>	<b>58</b>
<b>10.1</b>	<b>ÉVALUATIONS DE LA SECURITE .....</b>	<b>58</b>
<b>10.2</b>	<b>ÉVENEMENTS INDESIRABLES .....</b>	<b>58</b>
10.2.1	Définition d'un événement indésirable .....	58
10.2.2	Évaluation de la sévérité des événements indésirables et de la relation avec le produit de recherche.....	59
10.2.3	Notification des événements indésirables.....	59
<b>10.3</b>	<b>ÉVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES.....</b>	<b>60</b>
10.3.1	Définition .....	60
10.3.2	Clarification de la définition et de la terminologie des événements indésirables graves .....	60
10.3.3	Exigences en matière de notification des événements indésirables graves .....	61
10.3.3.1	Notification des EIGs au Sponsor .....	61
10.3.3.2	Notification des EIGs à l'AR et au CE .....	62
<b>10.4</b>	<b>SUIVI DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ET NON GRAVES .....</b>	<b>62</b>
<b>10.5</b>	<b>PRECAUTIONS A PRENDRE POUR LE TRAITEMENT A LA MOXIDECTINE OU A L'IVERMECTINE ET LE TRAITEMENT CONCOMITANT AVEC L'ALBENDAZOLE. ....</b>	<b>63</b>
10.5.1	Effets indésirables associés à la moxidectine ou à l'ivermectine.....	63
10.5.1.1	Effets indésirables cliniques, ophtalmologiques et/ou systémiques .....	63
10.5.1.2	Œdème et aggravation de l'onchodermite chez les personnes atteintes d'onchodermite hyperréactive (Sowda).....	64
10.5.1.3	Encéphalopathie chez les personnes co-infectées par le <i>Loa loa</i> .....	64
10.5.1.4	Données comparatives sur les événements indésirables après un traitement à la moxidectine et à l'ivermectine .....	65
10.5.2	Effets Indésirables associés avec l'albendazole .....	65
10.5.3	Risques pendant la grossesse.....	67
<b>10.6</b>	<b>DECLARATION DES GROSSESSES ET SUIVI DES GROSSESSES .....</b>	<b>67</b>
<b>10.7</b>	<b>RISQUES LIES AUX PROCEDURES D'ETUDE NON UTILISEES DE FAÇON ROUTINIERE DANS LE DOMAINE DES SOINS DE SANTE .....</b>	<b>68</b>
10.7.1	Les biopsies cutanées exsangues .....	68
10.7.2	DEC-Patch .....	69
<b>11</b>	<b>LES AVANTAGES POTENTIELS POUR LES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE .....</b>	<b>70</b>
<b>12</b>	<b>EXAMEN DU COMITE DE SUIVI ET DE SURVEILLANCE DES DONNÉES .....</b>	<b>71</b>
<b>13</b>	<b>L'ACHÈVEMENT DE L'ÉTUDE POUR UN PARTICIPANT OU SON RETRAIT ET LE SUIVI .....</b>	<b>72</b>
<b>13.1</b>	<b>ACHEVEMENT DE L'ÉTUDE POUR LE PARTICIPANT .....</b>	<b>72</b>
<b>13.2</b>	<b>RETRAIT PREMATURE DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>72</b>
13.2.1	Critères de retrait prématuré de l'étude .....	72
13.2.2	Suivi des participants qui se retirent ou ayant été retirés de l'étude par l'investigateur.....	72
<b>13.3</b>	<b>REMPLACEMENT DES PARTICIPANTS RETIRES .....</b>	<b>73</b>
<b>13.4</b>	<b>SUSPENSION TEMPORAIRE DE LA CONDUITE DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>73</b>
<b>13.5</b>	<b>FIN PREMATUREE DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>73</b>

CONFIDENTIEL

13.6	FIN PREMATUREE DE LA CONDUITE D'UNE ETUDE SUR UN SITE D'ETUDE EN PARTICULIER .....	73
<b>14</b>	<b>L'ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>75</b>
14.1	CRITERE PRINCIPAL D'EVALUATION .....	75
14.2	TAILLE DE L'ECHANTILLON .....	75
14.3	RANDOMISATION ET RAPPORT DE RANDOMISATION .....	76
14.4	POPULATION D'ANALYSE .....	76
14.5	COMPARABILITE DES GROUPES .....	76
14.6	METHODES D'ANALYSE DES DONNEES .....	76
14.7	PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE .....	77
14.7.1	Analyse statistique du critère principal d'évaluation .....	77
14.7.2	Analyse de la disposition des participants, des données démographiques et de la densité de microfilières cutanées lors de la pré-sélection.....	77
14.7.3	Analyse d'autres données relatives à la sécurité .....	77
14.7.4	Traitement des données manquantes .....	77
14.7.5	Analyse intermédiaire .....	78
14.7.6	Analyses complémentaires pour éclairer les directives et les politiques d'intervention .....	78
14.7.6.1	Analyses de la sécurité de la moxidectine et de l'ivermectine .....	78
14.7.6.2	Évaluation du DEC-Patch pendant la pré-sélection.....	78
14.7.7	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.....	78
14.7.8	Mise à jour des plans d'analyses statistiques au vu de l'impact potentiel de conflits armés sur la conduite de l'étude et sur les données. ....	78
<b>15</b>	<b>LES ASPECTS ÉTHIQUES.....</b>	<b>80</b>
15.1	DECLARATION D'HELSINKI ET REGLEMENTS APPLICABLES .....	80
15.2	APPROBATION DE LA CONDUITE DES ETUDES PAR LES AUTORITES DE REGULATION ...	80
15.3	APPROBATION DU COMITE D'ETHIQUE .....	80
15.4	RAPPORTS AUX AR ET AUX CE .....	80
15.5	MODIFICATIONS DU PROTOCOLE.....	80
15.6	CAPACITE DU SITE D'ETUDE.....	81
15.7	ÉQUIPE DE L'ETUDE .....	81
15.8	LANCEMENT DE L'ETUDE .....	81
15.9	CONSENTEMENT ET ASSENTIMENT ECLAIRES AVEC LE CONSENTEMENT DES PARENTS OU TUTEUR.....	81
15.9.1	Considérations lors de l'élaboration des documents d'information des participants.....	82
15.9.2	Dispositions relatives au consentement éclairé et à l'assentiment avec le consentement des parents ou tuteur par des personnes analphabètes .....	82
15.9.3	Dispositions relatives au consentement éclairé des mineurs avec le consentement éclairé des parents ou tuteur.....	83
15.10	INFORMATIONS DESTINEES AUX PARTICIPANTS A L'ETUDE EN CAS D'APPARITION DE NOUVELLES DONNEES AU COURS DE LEUR PARTICIPATION A L'ETUDE.....	83
15.11	INFORMATIONS DESTINEES AUX PARTICIPANTS A L'ETUDE SUR LES "DECOUVERTES FORTUITES" (INCIDENTAL FINDINGS) .....	83
15.12	RISQUES LIES AUX PROCEDURES D'ETUDE.....	84
15.13	RISQUES LIES AUX PRODUITS DE RECHERCHE.....	84
15.14	COMPENSATION AUX PARTICIPANTS POUR LE TEMPS CONSACRE A L'ETUDE ET LES COUTS ENCOURUS POUR LE TRAITEMENT D'UN EI DANS UN ETABLISSEMENT LOCAL DE SANTE .....	84
15.15	SECURITE DES PARTICIPANTS SE RETIRANT PREMATUREMENT DE L'ETUDE.....	85
15.16	VOLUME DE SANG PRELEVE.....	85

**CONFIDENTIEL**

<b>15.17</b>	CONFIDENTIALITE DES DOCUMENTS DE L'ESSAI ET DES DOSSIERS DES PARTICIPANTS .....	85
<b>15.18</b>	ASSURANCE POUR L'ESSAI CLINIQUE .....	85
<b>15.19</b>	PROPRIETE ET UTILISATION FUTURE DES SPECIMENS BIOLOGIQUES RESTANT APRES LA REALISATION DES EXAMENS REQUIS PAR LE PROTOCOLE .....	86
<b>15.20</b>	MAXIMISER LES PRODUITS DE L'ETUDE POUR AMELIORER LES OUTILS ET LES STRATEGIES DE CONTROLE ET D'ELIMINATION DE L'ONCHOCERCOSE, LA FILARIOSE LYMPHATIQUE ET D'AUTRES MALADIES TROPICALES NEGLIGEEES.....	86
15.20.1	Utilisation des microfaires <i>O. volvulus</i> et <i>W. bancrofti</i> .....	86
15.20.2	Utilisation de l'urine restante .....	88
<b>15.21</b>	DISPOSITION POUR LES PLAINTES.....	88
<b>15.22</b>	PROPRIETE DES DONNEES DE L'ETUDE .....	88
<b>15.23</b>	ACTIVITES D'APRES ETUDE.....	88
15.23.1	Rapports d'après étude aux AR et aux CE .....	88
15.23.2	Informations d'après étude à propos de l'étude aux participants.....	88
15.23.3	Rapports d'après étude aux autres parties prenantes .....	88
<b>15.24</b>	ACCES A LA MOXIDECTINE APRES L'ETUDE .....	88
<b>15.25</b>	DISPOSITIONS POUR LA CONDUITE DE L'ETUDE PENDANT LA PANDEMIE DE LA COVID-19 .....	89
<b>16</b>	<b>DOCUMENTATION DE L'ÉTUDE, ECRFS ET TENUE DES REGISTRES.....</b>	<b>91</b>
<b>16.1</b>	DOCUMENTS SOURCES .....	91
<b>16.2</b>	FORMULAIRES ELECTRONIQUES DE RAPPORT DE CAS ET GESTION DES DONNEES.....	91
<b>16.3</b>	DOSSIERS DE L'INVESTIGATEUR ET CONSERVATION DES DOCUMENTS.....	92
<b>17</b>	<b>LE SUIVI, L'AUDIT ET L'INSPECTION DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>93</b>
<b>17.1</b>	ACCES AUX DOCUMENTS SOURCES .....	93
<b>17.2</b>	SUIVI DE L'ETUDE (MONITORING) .....	93
<b>17.3</b>	AUDITS ET INSPECTIONS .....	93
<b>18</b>	<b>CONDUITE DE L'ÉTUDE RELATIVE A LA DEMANDE D'INVESTIGATION D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT AUPRES DE LA FDA DES ÉTATS-UNIS.....</b>	<b>95</b>
<b>18.1</b>	RAPPORT A LA FDA DES ÉTATS UNIS PENDANT L'ETUDE .....	95
<b>18.2</b>	RAPPORT A LA FDA DES ÉTATS UNIS APRES L'ETUDE .....	95
<b>19</b>	<b>PUBLICATIONS .....</b>	<b>96</b>
<b>20</b>	<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>97</b>
<b>21</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>105</b>
<b>21.1</b>	ANNEXE 1: ÉCHELLE DE CLASSIFICATION DE LA TOXICITE DES EVENEMENTS INDESIRABLES .....	105
<b>21.2</b>	ANNEXE 2: RESUME DES MODIFICATIONS DU PROTOCOLE .....	124
<b>22</b>	<b>PIÈCES JOINTES .....</b>	<b>125</b>
<b>22.1</b>	PIECE JOINTE : INFORMATIONS SPECIFIQUES A CHAQUE PAYS.....	125

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Calendrier des évaluations .....	8
Tableau 2 : Abréviations et acronymes .....	15
Tableau 3: Événements indésirables survenant après le traitement survenus chez > 10 % des patients atteints d'onchocercose traités à la moxidectine dans l'étude ONCBL60801 (phase III) .....	26
Tableau 4: Événements indésirables survenant après traitement rapportés durant les 3 premiers mois après le traitement à la moxidectine plus albendazole ou l'ivermectine plus albendazole chez des personnes avec la FL dans l'étude NG1.1.Mox LF en cours en Côte d'Ivoire. ....	27
Tableau 5: Effet du traitement avec la moxidectine ou l'ivermectine et de l'albendazole concomitante sur la microfilarémie des participants de l'étude NG1.1.Mox_LF avec des taux initiaux (pré-traitement) sanguins nocturnes de mf $\geq$ 40 mf/mL et qui étaient présents lors du suivi à 12-mois après le traitement.....	29
Tableau 6: Composants des comprimés de moxidectine .....	52

**CONFIDENTIEL**

Tableau 7: Composants des comprimés d'ivermectine .....	52
Tableau 8: Programme de traitement à l'ivermectine en fonction de la taille .....	54
Tableau 9: Évaluations de la sévérité des événements indésirables pour les événements non inclus dans le tableau DAIDS .....	59
Tableau 10: Évaluation de l'imputabilité aux produits de recherche.....	59
Tableau 11: Els très fréquent ( $\geq 1/10$ ) et fréquent ( $\geq 1/100$ à $<1/10$ ) rapports dans les 5-7 premiers jours après traitement par un placebo, l'albendazole seul, l'ivermectine seule ou l'albendazole + ivermectine chez les personnes avec des taux microfilaires de la FL détectables .....	66

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Densités de microfilaires cutanées 1, 6, 12 et 18 mois après une dose unique d'ivermectine (-AD) et après une dose unique de moxidectine (EH)- dans l'étude de phase III par zone d'étude et densité de microfilaires cutanées avant traitement.....	28
Figure 2 : Aperçu du flux des participants après le consentement ou l'assentiment éclairé avec le consentement des parents ou tuteur.....	40

**Tableau 2 : Abréviations et acronymes**

<b>Abréviation</b>	<b>Terme</b>
%	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
µmol	micromole
ACF	Antigène Circulant à la Filariose
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Administration de Masse de Médicaments
APOC	Programme africain de lutte contre l'onchocercose (1995-2015)
AR	L'autorité réglementaire, l'unité gouvernementale chargée d'autoriser et de superviser l'utilisation des produits de recherche
BPC	Bonnes pratiques cliniques (GCP : Good Clinical Practice)
CE	Comité d'éthique
CFR	Code of Federal Regulations (Code des règlements fédéraux)
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
cm	centimètres
CYP	Cytochrome
DAIDS	Division du SIDA
DEC	Diéthylcarbamazine
DSMB	Data Safety Monitoring Board (Comité de Suivi et de Surveillance des Données)
DTRF	Dispositif de Test Rapide à la Filariose (Filariasis Test Strip)
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
ELISA	Test d'immuno-absorption lié à des enzymes
FL	Filariose Lymphatique
FDA États Unis	Food and Drug Administration des États Unis d'Amérique (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
GABA	acide gamma aminobutyrique
h	Heure
HIPAA	Loi de 1996 sur la portabilité et la responsabilité de l'assurance maladie
IC	Intervalle de confiance (CI : confidence interval)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques applicables aux produits pharmaceutiques à usage humain)
IND	Investigational New Drug (nouveau médicament expérimental)
kg	kilogramme
LD <sub>50</sub>	Dose létale de 50 %.
MDGH	Medicines Development for Global Health (Développement de médicaments pour la santé mondiale)
MdSP	Ministère de la Santé publique de la République démocratique du Congo
mf	Microfilaires
mg	milligramme
mL	millilitre
MTN	Maladies Tropicales Négligées (Neglected Tropical Diseases – NTD)
N	Nombre

**CONFIDENTIEL**

<b>Abréviation</b>	<b>Terme</b>
NDA	New Drug Application (demande de nouveau médicament)
<i>O. volvulus</i>	<i>Onchocerca volvulus</i>
OCP	Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest
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
PAS	Plan d'analyse statistique (Statistical Analysis Plan, SAP)
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
PICF	Participant information document and informed consent and assent forms (Document d'information du participant et formulaires de consentement et d'assentiment éclairé)
PK	Pharmacocinétique
QT	de l'onde Q cardiaque à l'onde T
RDC	République Démocratique du Congo
SNC	Système Nerveux Central
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction (Effet indésirable grave et inattendu)
$t_{1/2}$	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
<i>W. bancrofti</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>

**CONFIDENTIEL**

## 2 INTRODUCTION

Cette étude était originellement planifiée pour être conduite dans des zones endémiques à l'onchocercose uniquement. Cet amendement ajuste le protocole pour permettre que l'étude soit également conduite dans des zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la Filariose Lymphatique (LF).

Dans les zones endémiques à l'onchocercose uniquement, les participants seront randomisés pour recevoir soit la moxidectine, soit l'ivermectine. Dans les zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la Filariose Lymphatique (LF), les participants seront randomisés pour recevoir soit la moxidectine, soit l'ivermectine et recevront tous un traitement concomitant avec l'albendazole, un médicament recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans l'administration de masse de médicaments (AMM) pour le control de la FL comme problème de santé publique.

Toutes les informations applicables à tous les domaines de l'étude sont fournies dans la partie principale de ce document. Les informations relatives aux exigences des autorités réglementaires (AR) ou des comités d'éthique (CE) qui sont spécifiques à un pays, ainsi que les informations spécifiques à zone géographique de l'étude sont fournies en [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

### 2.1 Onchocercose et Filariose Lymphatique

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'OMS ([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 onchocercarienne 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 de 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 liées à l'onchocercose ([Herricks et al. 2017](#)). Dans l'étude sur le fardeau mondial des maladies de 2016, elle a été identifiée comme

CONFIDENTIEL

la principale MTN ayant le plus grand fardeau en termes 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.

Comme l'onchocercose, la FL est une MTN parasitaire grave, débilitante et stigmatisante. La FL est causée par l'helminthe *Wuchereria bancrofti* prévalent mondialement et, dans le Sud et Sud-Est de l'Asie, également par *Brugia malayi* et par *B. timori*. Elle est reconnue comme un important problème de santé publique par l'OMS (World Health Organization, 2022). La FL est listée par la FDA comme une des MTNs pour laquelle de nouveaux traitements sont recherchés (United States Food and Drug Administration, 2020).

La FL est endémique dans l'Afrique sub-Saharienne et également en Amérique Centrale, en Méditerranée orientale et dans les pays du Pacifique occidental. En 2020, 863 millions de personnes étaient considérées comme étant à risque d'être infectées, y compris 339 millions en Afrique (World Health Organization/Organisation Mondiale de la Santé, 2021). Il y a un large chevauchement des zones endémiques à l'onchocercose et à la FL (Cano et al., 2014) ainsi qu'à celles de la loase, ce qui impacte les stratégies d'intervention (World Health Organization, 2017, 2015, 2012).

Les larves parasitaires sont transmises à l'homme par des piqûres de moustiques (*Culex spp*, *Anopheles spp*, *Mansonia spp*, *Aedes spp*). Les larves se transforment en vers adultes matures (macrofilaires) qui vivent dans le système lymphatique afférent et/ou dans les nodules lymphatiques. Ils créent des anomalies lymphatiques qui peuvent entraîner des signes lymphatiques bien nommés incluant l'hydrocèle, le lymphœdème et l'éléphantiasis. La réponse immunitaire engendrée par les parasites morts ou mourant contribue à la pathologie y compris le développement de l'éléphantiasis. Les microfilaries produits par les vers adultes sont présents également dans le sang et représentent le réservoir de transmission par les vecteurs. Il est estimé que les signes cliniques visibles atteignent environ 30-40% de ceux infectés par la maladie (Nutman, 2013).

L'étude sur le fardeau mondial des maladies de 2013 estimait que la FL est la cinquième MTN ayant le plus grand fardeau en terme principale d'années vécues avec handicap (Herrick et al., 2017). L'étude sur le fardeau mondial des maladies de 2016, incluait la FL parmi les 10 causes principales ayant un impact sur les années vécues avec handicap en Timor-Leste, Guinée-Bissau, Mali, Sao-Tomé e Principe (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 et en Côte d'Ivoire, 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,

CONFIDENTIEL

parmi les 50,4 millions de personnes nécessitant une administration de masse de médicament (AMM) ([World Health Organization 2018](#)). En 2020, 14.3 millions de personnes ont reçu de l'ivermectine parmi les 50.8 millions de personnes estimées qui nécessitaient une AMM en RDC et 14.3 millions de personnes ont reçu de l'ivermectine parmi les 19.2 millions de personnes estimées qui nécessitaient une AMM en Côte d'Ivoire ([World Health Organization, 2021a](#)).

Des évaluations épidémiologiques par examen microscopique de biopsies cutanées et des études d'impact sur la santé menées par le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC, 1995 à 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 *O. volvulus* ([Coffeng et al. 2014](#), [Tekle et al. 2016](#)). L'analyse de la prévalence microfilair et des données des charges microfilaires dans la communauté de 53 districts sanitaires en Côte d'Ivoire est arrivée à une conclusion identique ([Koudou et al., 2018](#)).

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 ([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](#)). En utilisant une définition des sujets répondants comme ceux ayant < 20% de la densité des microfilaires cutanées avant traitement au Mois 6 et  $\leq$  40% de la densité des microfilaires cutanées avant traitement au Mois 12, 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 ([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](#)).

Depuis le lancement du programme mondial d'élimination de la filariose lymphatique en 2000, l'objectif a été, et reste actuellement, celui d'éliminer la FL comme problème de santé publique ([World Health Organization, 2020a](#)). Dans les pays co-endémiques à l'onchocercose, la stratégie de diminution de la transmission est basée sur une AMM

**CONFIDENTIEL**

annuelle avec 150-200 µg/kg d'ivermectin + 400 mg d'albendazole (World Health Organization, 2017). La contribution de l'albendazole dans l'AMM annuelle pour l'élimination de la FL comme problème de santé publique a longtemps été controversée (Critchley et al., 2005; Macfarlane et al., 2019; Tisch et al., 2005). Cependant ces analyses étaient basées sur les effets sur les microfilaries dans des études avec dose unique qui pourraient ne pas constituer une méthode appropriée pour évaluer la contribution aux effets de l'AMM. Des études évaluant l'effet de traitement biannuel avec l'albendazole seul sur  $\geq 3$  ans ont montré une réduction annuelle de la prévalence chez les personnes avec des antigènes circulant à la filariose (ACF) et des microfilaries ainsi que de la densité moyenne géométrique microfilaries à la FL (Pion et al., 2022, 2020, 2017). Le traitement biannuel avec l'albendazole seul est un élément de la stratégie provisoire de l'OMS pour l'élimination de la FL dans des zones co-endémiques à la loase où l'utilisation de l'ivermectine est prohibée due au risque de réactions indésirables graves à l'ivermectine chez les individus ayant une microfilarémie à la *Loa loa* (World Health Organization, 2015, 2012).

Le fait que la progression vers l'élimination de la FL comme problème de santé publique avec une AMM annuelle a été plus lente qu'initialement prévue a stimulé la recherche de traitements plus efficaces. Cela a conduit à l'inclusion d'AMM avec l'ivermectine + albendazole + diéthylcarbamazine dans les directives de l'OMS pour des contextes précis dans des pays qui ne sont pas endémiques à l'onchocercose (World Health Organization, 2017). L'utilisation de la diéthylcarbamazine dans les pays où l'onchocercose est endémique n'est pas incluse dans la directive de l'OMS à cause des préoccupations liées à la sécurité de l'administration du diéthylcarbamazone par voie orale chez les personnes avec des taux élevés de microfilaries *O. volvulus* (Awadzi et Gilles, 1992; Francis et al., 1985).

L'approbation par la US FDA de la moxidectine en 2018 pour le traitement de *O. volvulus* a conduit des chercheurs et bailleurs de fonds autres que ceux anciennement associés avec UNICEF/UNDP/World Bank/ OMS Programme Spécial pour la Recherche et la Formation dans le domaine des Maladies Tropicales (OMS/TDR) à s'intéresser à dans l'évaluation de la moxidectine pour son potentiel à accélérer les progrès vers l'élimination de la FL comme problème de santé publique, en particulier dans les pays endémiques à l'onchocercose.

Le premier essai clinique de la moxidectine pour la FL est actuellement en cours en Côte d'Ivoire (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410406>, numéro de protocole NG1.1.Mox\_LF), sponsorisé par la Washington University School of Medicine (US). Les données préliminaires suggèrent que la combinaison thérapeutique moxidectine avec l'albendazole est supérieure à la combinaison thérapeutique ivermectine avec l'albendazole pour éliminer les microfilaries de la FL pour au moins 12 mois. Si des études ultérieures d'efficacité confirment ce résultat et si un profil de sécurité compatible avec une AMM pour les zones endémiques à la FL ou les zones co-endémiques à l'onchocercose et la FL est démontré, la moxidectine a le potentiel pour remplacer l'ivermectine comme le traitement de choix pour l'élimination de la FL en Afrique.

### 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 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

CONFIDENTIEL

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 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](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf)).

La présente étude est une étude de sécurité à dose unique à grande échelle, basée sur des discussions avec l'OMS et fait partie d'un programme d'étude avec MDGH en tant que Sponsor. Deux autres études seront également menées en Afrique dans le cadre de ce programme. Ces études répondent aux engagements pris par MDGH auprès de la FDA des États-Unis et comprennent : une étude de sécurité et d'efficacité des doses annuelles ou semestrielles de moxidectine ou d'ivermectine pour le traitement de l'onchocercose chez les personnes de 12 ans et plus (MDGH-MOX-3001, étude 3001) et une étude pédiatrique pour déterminer la dose de moxidectine dans chez les enfants de 4 à 11 ans (MDGH-MOX-1006, étude 1006, en préparation). En conséquence, ces deux études sont menées dans le cadre d'une demande d'investigation d'un nouveau médicament de la FDA des États Unis. Pour plus d'informations, voir les Sections 15.23 et 18.

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](http://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 Sécurité Pharmacologique

La sécurité pharmacologique 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 ( $\mu M$ ) (6,4  $\mu g$ /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 démontré aucun potentiel cancérigène 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 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.

**CONFIDENTIEL**

### 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/ABCG2 (Perez et al. 2009). La moxidectine a eu une 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 messager 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, qui soutient l'approbation initiale réglementaire de la moxidectine pour le traitement de l'onchocercose, comprend à ce jour huit essais cliniques complétés à 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).

Une étude supplémentaire de phase II de la moxidectine pour le traitement de la gale a été complétée par MDGH. De surcroît, des études avec la moxidectine, seule ou en combinaison avec d'autres médicaments, sponsorisées par d'autres organisations, pour les géohelminthiases et la strongyloïdose ont été réalisées. Pour plus d'information, veuillez-vous référer à la brochure de l'investigateur.

### 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.

**CONFIDENTIEL**

## 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 microfilaires, les EIs courants observés sont les signes et symptômes associés à la mort des microfilaires, 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 microfilaires morts 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 microfilaires 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 sur le traitement 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 survenus chez > 10 % des participants de phase III traités à la moxidectine par rapport aux participants traités à l'ivermectine sont résumés 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 survenus 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 <sup>a</sup>	623 (64)	257 (52)
Maux de tête	566 (58)	267 (54)
Lymphocytopénie*	470 (48)	215 (44)
Tachycardie <sup>b</sup>	382 (39)	148(30)
Tachycardie orthostatique <sup>c</sup>	333 (34)	130 (26)
Tachycardie non orthostatique <sup>d</sup>	179 (18)	57 (12)
Eruption <sup>e</sup>	358 (37)	103 (21)
Douleurs abdominales <sup>f</sup>	305 (31)	173 (35)
Hypotension <sup>g</sup>	289 (30)	125 (25)
Hypotension orthostatique <sup>h</sup>	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)

<sup>a</sup> Comprend les "myalgies", "arthralgies", "douleurs musculosquelettiques", "douleurs" et "douleurs dorsales".

<sup>b</sup> Comprend "augmentation de la fréquence cardiaque orthostatique", "syndrome de tachycardie orthostatique posturale", "augmentation de la fréquence cardiaque" et "tachycardie sinusale".

<sup>c</sup> Comprend "augmentation de la fréquence cardiaque orthostatique" et "syndrome de tachycardie orthostatique posturale".

<sup>d</sup> Comprend "augmentation du rythme cardiaque", "tachycardie" et "tachycardie sinusale".

<sup>e</sup> Comprend "éruption cutanée", "éruption papulaire" et "urticaire".

<sup>f</sup> Comprend les "douleurs abdominales", les "douleurs abdominales hautes" et les "douleurs abdominales basses".

<sup>g</sup> Comprend "hypotension orthostatique", "baisse de la pression artérielle orthostatique", "baisse de la pression artérielle", "baisse de la pression artérielle moyenne", "hypotension".

<sup>h</sup> 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 après le traitement (survenant au cours des 180 premiers jours suivant l'administration de la dose sont présentés dans la brochure de l'investigateur.

### 2.3.2.2.3 Aperçu de la sécurité chez les personnes atteintes de filariose lymphatique

Le Tableau 4 montre les événements indésirables survenant après le traitement (TEAE) rapportés durant les 3 premiers mois après le traitement à la moxidectine ou l'ivermectine chez des personnes avec la FL dans une étude en cours en Côte D'ivoire (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410406>, numéro de protocole NG1.1.Mox\_LF). L'étude examine la sécurité et l'effet sur la microfilarémie de la FL et sur d'autres paramètres d'efficacité de la moxidectine ou de l'ivermectine administrées à des personnes de façon concomitante avec de l'albendazole, ou à de l'albendazole et du diéthylcarbamazine.

Aucuns événements indésirables (EI) graves reliés au traitement ni EI de grade 3 ou 4 ont été reportés à ce jour.

**CONFIDENTIEL**

**Tableau 4: Événements indésirables survenant après traitement rapportés durant les 3 premiers mois après le traitement à la moxidectine plus albendazole ou l'ivermectine plus albendazole chez des personnes avec la FL dans l'étude NG1.1.Mox LF en cours en Côte d'Ivoire.**

TEAE survenant durant les 3 premiers mois après le traitement	8 mg moxidectine + 400 mg albendazole N = 40	200 µg/kg ivermectine + 400 mg albendazole N = 41
Type d'EI	n (%)	n (%)
Douleur musculo-squelettique	11 (28%)	5 (12%)
Maux de tête	4 (10%)	9 (22%)
Prurit	6 (15%)	1 (2%)
Diarrhée	3 (8%)	5 (12%)
Vertiges	1 (3%)	5 (12%)
Douleur abdominale	3 (8%)	6 (15%)
Nausée	0	2 (5%)
Fatigue	2 (5%)	1 (2%)
Toux	1 (3%)	2 (5%)

TEAE = Événements indésirables survenant après traitement; EI = Évènement Indésirable

Notez que les critères d'évaluation de sévérité dans cette étude n'étaient pas identiques aux critères d'évaluation utilisés dans les études de la moxidectine chez les volontaires sains ou chez les patients infectés à l'*O. volvulus* (Awadzi et al., 2014, ; Opoku et al., 2018)

### 2.3.2.3 Efficacité clinique

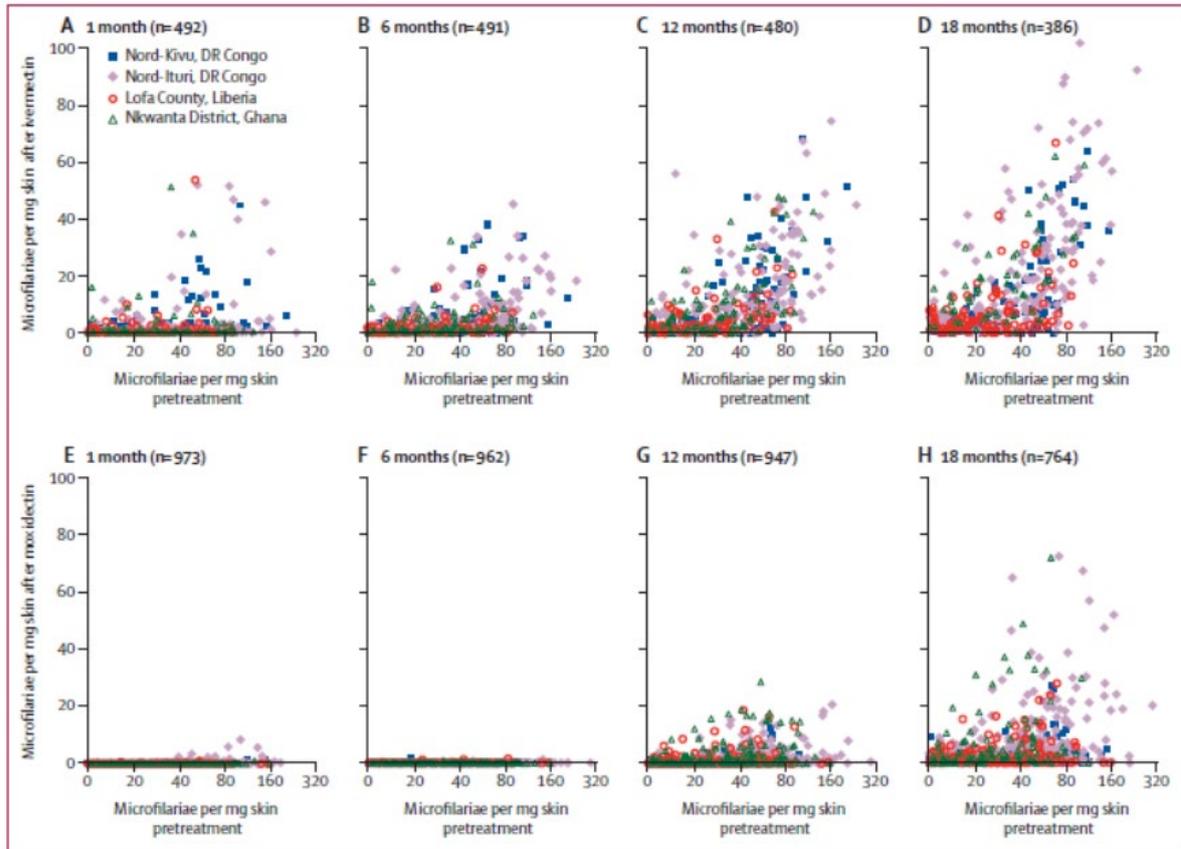
#### 2.3.2.3.1 Onchocercose

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, disponibles sur [www.fda.gov/drugsatfda](http://www.fda.gov/drugsatfda)). Les densités de microfilaries cutanées étaient également significativement plus faibles dans le groupe traité à la moxidectine que dans le groupe traité à l'ivermectine à chaque autre temps d'évaluation post-traitement dans cette étude (Figure 1).

CONFIDENTIEL

**Figure 1: Densités de microfilaries cutanées 1, 6, 12 et 18 mois après une dose unique d'ivermectine (-AD) et après une dose unique de moxidectine (EH)- 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.

### 2.3.2.3.2 Filariose Lympatique

Seules des données préliminaires d'efficacité sont disponibles pour l'étude actuellement en cours en Côte d'Ivoire (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410406>, numéro de protocole NG1.1.Mox\_LF). Les données obtenues jusqu'à ce jour pour des personnes avec  $\geq 40$  FL mf/ml de sang (Tableau 5) suggèrent que la moxidectine réduit la microfilarémie de la FL plus efficacement et pour plus longtemps que l'ivermectine.

**CONFIDENTIEL**

**Tableau 5: Effet du traitement avec la moxidectine ou l'ivermectine et de l'albendazole concomitante sur la microfilarémie des participants de l'étude NG1.1.Mox\_LF avec des taux initiaux (pré-traitement) sanguins nocturnes de mf  $\geq$ 40 mf/mL et qui étaient présents lors du suivi à 12-mois après le traitement**

	<b>8 mg moxidectine + 400 mg albendazole</b>	<b>200 µg/kg ivermectine + 400 mg albendazole</b>
Nombre de participants avec des données de suivi à 12-mois/Nombre traités	19/24	25/28
Nombre de participants microfilarémiques 12-mois après le traitement	1 (5.2%)	17 (68%)
Taux initiaux de microfilaires pour ceux qui ont des données de suivi à 12-mois ; médiane (intervalle)	149 (42 - 695)	408 (73 - 1091)
Taux microfilaires à 12-mois ; médiane (intervalle)	0 (0 - 8)	16 (0 - 755)

## 2.4 Aperçu de l'étude

L'onchocercose est endémique principalement dans les zones rurales de l'Afrique subsaharienne. Étant donné les capacités du système de santé dans ces régions et le fait qu'il n'existe pas de diagnostic approprié à grande échelle pour l'infection patente ou pré-patente à *O. volvulus*, la stratégie de contrôle et d'élimination de l'onchocercose est désormais basée sur l'AMM. L'AMM exige que le profil de sécurité d'un médicament soit établi chez les personnes non infectées, ainsi que chez les personnes infectées qui ont besoin de traitement.

Comme résumé ci-dessus et dans la Brochure de l'investigateur, le profil des EIs signalés dans les études de phase II et III parmi les 1016 personnes infectées par *O. volvulus* traitées avec 8 mg de moxidectine était similaire au profil des 539 personnes infectées par *O. volvulus* traitées avec la dose d'ivermectine utilisée lors de l'administration de masse d'ivermectine (environ 150 µg/kg). Les données de sécurité des 228 volontaires sains qui ont reçu entre 8 mg et 36 mg de moxidectine ont montré que la moxidectine est bien tolérée chez les individus non infectés par *O. volvulus*.

Cette étude est conçue pour augmenter de manière significative la base de données sur les EIs survenant chez les personnes infectées par *O. volvulus* ainsi que chez les personnes non infectées après un traitement avec une dose unique de 8 mg de moxidectine par rapport à l'ivermectine. Elle est menée sur la base de discussions avec le département des maladies tropicales négligées de l'OMS afin de fournir à l'OMS et aux ministères de la santé des pays endémiques à l'onchocercose, davantage de données de sécurité pour leurs décisions sur l'inclusions de l'administration de masse de moxidectine dans les directives et les politiques des programmes de contrôle et d'élimination de l'onchocercose.

Deux autres études sont en cours pour étayer ces décisions et en vue des engagements pris par MDGH envers la FDA des États Unis:

- (a) Une étude de la sécurité et de l'efficacité de trois traitements annuels et cinq traitements semestriels à la moxidectine ou à l'ivermectine de personnes infectées par *O. volvulus*, âgées de 12 ans et plus (MDGH-MOX-3001, étude 3001). L'étude 3001 est menée pour fournir à l'OMS et aux ministères de la santé des pays endémiques une meilleure estimation des avantages relatifs des stratégies d'AMM annuelles et semestrielles de la moxidectine ou d'ivermectine pour progresser vers l'élimination de l'onchocercose, que ce que la modélisation peut fournir' (Turner et al. 2015)
- b) Une étude pharmacocinétique et sur la sécurité pédiatrique visant à déterminer une dose de moxidectine pour les enfants de 8 à 11 ans et de 4 à 7 ans (MDGH-MOX-1006, étude 1006).

**CONFIDENTIEL**

Les participants à l'étude dans les zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL recevront une dose unique concomitante de 400 mg d'albendazole avec la moxidectine ou l'ivermectine. C'est la dose d'albendazole recommandée par l'OMS pour l'élimination de la FL comme problème de santé publique.

L'albendazole est fournie sur la base des faits suivants : (a) il n'y a aucune donnée sur les effets de la moxidectine seule sur la microfilarémie de la FL ; et (b) bien que l'effet d'une dose unique d'albendazole sur la FL n'est pas sans controverse, l'efficacité a été démontré pour des doses répétées avec albendazole ce dont les personnes situées dans des zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL avec des programmes d'AMM bien établis ne devraient pas en être privées. La collecte de données de sécurité sur la moxidectine administrée de façon concomitante à de l'albendazole dans des zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL fournira à l'OMS et aux ministères de la santé des données de sécurité qui informeront leurs décisions sur l'utilisation potentielle de la moxidectine en combinaison avec l'albendazole pour l'élimination de la FL.

#### 2.4.1 Justification de la conception

Cette étude est une étude randomisée, en double aveugle, à contrôle actif, à groupes parallèles, visant à minimiser les biais dans l'attribution des traitements et la déclaration des EIs par les participants, ainsi que l'enregistrement et l'évaluation des EIs par le personnel de l'étude.

La randomisation à la moxidectine et à l'ivermectine dans un rapport de 4 :1 a été choisie pour maximiser les données sur les EIs après le traitement à la moxidectine tout en permettant un contrôle concomitant avec l'ivermectine.

Chaque site d'étude recrutera des participants venant d'une seule catégorie de zones endémiques. Au sein de chaque site, la randomisation sera stratifiée par la densité des microfilières cutanées (<20 mf/mg de peau contre  $\geq$ 20 mf/mg de peau) lors de la pré-sélection car la fréquence et la sévérité de certaines réactions de Mazzotti dépendent fortement de la densité des microfilières cutanées avant traitement (Opoku et al. 2018).

Chaque site recevra son propre lot de listes de randomisation, ce qui réduira au minimum les facteurs confondants pour les événements indésirables concomitants survenant localement et non liés à l'administration du produit de recherche (voir Section 8.1, Section 14.3).

#### 2.4.2 Population d'étude et localisation

Il est prévu que la population étudiée soit aussi représentative que possible de la population participant à l'AMM sur la base des données de sécurité actuellement disponibles. Par conséquent, l'inclusion de personnes infectées par *O. volvulus* et de personnes non infectées, ainsi que de personnes n'ayant jamais reçu d'ivermectine et de personnes ayant déjà reçu de l'ivermectine est autorisée, et les personnes avec ou sans infection au *W. bancrofti* sont éligibles.

Les personnes ne seront pas éligibles uniquement si elles répondent à des critères incompatibles avec le résumé des caractéristiques du produit approuvé par la FDA des États Unis pour la moxidectine avec une exception : les personnes sans preuve d'infection à *O. volvulus*, déterminées par examen microscopique des biopsies cutanées exsangues, sont éligibles.

Les critères d'exclusion comprennent la grossesse, l'allaitement, réticence à utiliser la contraception, l'infection à *Loa loa*, des affections concomitantes qui, selon l'avis de l'investigateur, entraîne un risque sanitaire excessif ou compromettraient l'évaluation de la réponse à l'ivermectine ou à la moxidectine, ou si elles signalent des activités en cours ou prévues qui rendraient improbable leur participation aux examens de suivi prévus. Pour plus

CONFIDENTIEL

de détails sur la justification des critères d'éligibilité, voir les Sections 6.3 et 6.4. Le résumé des caractéristiques du produit pour la moxidectine est disponible sur [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf) et le résumé des caractéristiques du produit pour l'ivermectine sur [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/s/stromectol/stromectol\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf), <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>. Le résumé des caractéristiques du produit pour l'Albendazole est disponible sur <https://extranet.who.int/pqweb/WHOPAR/nt005>.

L'étude devrait être menée dans au moins deux régions différentes d'Afrique, idéalement deux pays différents. Des informations spécifiques à la zone d'étude et au pays sont fournies en [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

### 2.4.3 Évaluation pendant la pré-sélection d'un outil d'identification de l'infection à *O. volvulus*

Alors que les pays s'acheminent vers l'élimination de l'onchocercose, des outils sont nécessaires pour déterminer la prévalence résiduelle de l'infection et pour surveiller la réémergence potentielle de la transmission après l'arrêt de l'AMM.

La seule méthode actuellement disponible pour identifier une infection actuelle (patente) consiste à prélever des morceaux de peau (biopsies cutanées exsangues) et à les examiner, par microscopie ou par amplification en chaîne par polymérase, pour détecter la présence de parasites *O. volvulus* ou d'acide désoxyribonucléique (ADN), respectivement. La biopsie cutanée exsangue pour examen microscopique est la méthode standard pour la recherche sur l'efficacité des médicaments. Elle a également été utilisée par l'APOC et les pays endémiques à l'onchocercose pour déterminer la prévalence résiduelle de l'infection dans les zones ayant subi sur une longue période une distribution de masse d'ivermectine comme au Burundi, en République centrafricaine, au Tchad, en République du Congo, en République démocratique du Congo, en Éthiopie, au Liberia, au Malawi, au Nigeria, en Tanzanie et en Ouganda (Tekle et al. 2016). Cependant, la biopsie cutanée exsangue est une méthode laborieuse et longue, qui convient à la recherche mais pas à une utilisation à grande échelle par les programmes d'élimination de l'onchocercose.

La détection des anticorps contre l'antigène OV16 d'*O. volvulus* par le test ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), recommandé dans les directives actuelles de l'OMS pour l'arrêt de l'AMM et vérifier l'élimination de l'onchocercose humaine (World Health Organization, 2016), ne peut pas faire la distinction entre l'infection patente et l'infection passée. Les discussions se poursuivent sur la précision des différents ELISA et du test de diagnostic rapide actuellement disponible.

Le Programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) a introduit un patch préparé *ad hoc* à partir de diéthylcarbamazine (DEC) dans une lotion cutanée (OCP-patch) comme test de diagnostic sûr, non invasif et spécifique pour la surveillance de l'infection par *O. volvulus* (Toe et al. 2000, World Health Organization and Onchocerciasis Control Programme in West Africa 2002). L'inconvénient du OCP-patch est la préparation *ad hoc* (dispersion du DEC dans une lotion, qui est ensuite appliquée sur un morceau de papier filtre, qui est fixé à la peau avec un sparadrap), une procédure à forte intensité de main-d'œuvre pour une utilisation à grande échelle (World Health Organization and Onchocerciasis Control Programme in West Africa 2002). En outre, ni la concentration en DEC, ni l'homogénéité de la lotion, ni une quantité standardisée de lotion sur le papier filtre ne peuvent être garanties.

À la demande de l'OCP et de l'APOC, l'OMS/TDR a géré le développement d'un patch prêt à l'emploi avec un contenu DEC standardisé (DEC-Patch) fabriqué selon les bonnes pratiques

CONFIDENTIEL

actuelles de fabrication. Une étude clinique menée sur 30 personnes infectées par *O. volvulus* a montré que le DEC-Patch était aussi sensible et plus sûr que le OCP-patch (Diawara et al. 2009, Awadzi et al. 2015). Dans une grande étude épidémiologique de terrain, le DEC-Patch a été appliqué sur 2283 individus. Bien que tous ne soient pas revenus pour la lecture de 24 heures, aucune réaction cutanée n'a été identifiée chez les personnes qui l'ont fait (nombre non spécifié), ce qui est cohérent avec le fait qu'aucune microfilaire n'a été détectée dans les biopsies de peau et suggérant ainsi que le DEC-Patch a une spécificité élevée (Diawara et al. 2009, Awadzi et al. 2015). Suite à la recommandation du Comité Consultatif Technique de l'APOC, l'OMS a conclu un accord juridique avec le fabricant (Lohmann Therapie Systeme, Andernach, Allemagne) pour fabriquer le DEC-Patch pour l'OMS. Lohmann Therapie Systeme fournit le DEC-Patch à l'OMS au prix coûtant, mais ne le met pas à disposition sur le marché.

Le Comité consultatif technique de l'APOC a également recommandé une évaluation à grande échelle du patch dans différentes zones présentant différents niveaux d'endémicité (Awadzi et al. 2015).

Le grand nombre de personnes examinées dans le cadre de cette étude offre une excellente occasion de mettre en œuvre cette recommandation. Par conséquent, il est prévu d'administrer le DEC-Patch pendant la pré-sélection des individus pour cette étude dans quelques villages. Le DEC-Patch sera retiré et les données sur les événements indésirables et la réaction cutanée diagnostique sous la zone du patch seront collectées avant que le produit de recherche ne soit administré aux individus jugés éligibles pour l'étude.

### **3 LES OBJECTIFS ET LES CRITERES D'ÉVALUATION**

#### **3.1 Objectifs**

##### **3.1.1 Objectifs principaux**

Les objectifs principaux de cette étude sont d'évaluer et de comparer la sécurité d'une dose unique de 8 milligrammes (mg) de moxidectine avec une dose unique d'environ 150 microgrammes/kilogramme ( $\mu\text{g} / \text{kg}$ ) d'ivermectine chez les personnes habitant dans les zones endémiques à l'onchocercose et, séparément, chez les personnes habitant dans les zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL et recevant un traitement concomitant avec l'albendazole.

##### **3.1.2 Objectifs secondaires**

Comparer la sécurité d'une dose unique de moxidectine par rapport à une dose unique d'ivermectine regroupée quelles que soient les zones endémiques (monothérapie et thérapies combinées regroupées mais présentées séparément pour la moxidectine et l'ivermectine) tant qu'une évaluation qualitative montre que les groupes sont suffisamment similaires pour permettre une interprétation de l'analyse groupée.

#### **3.2 Critères d'Évaluation**

##### **3.2.1 Critère principal d'évaluation**

Le principal critère d'évaluation de cette étude est le taux d'incidence des TEAE chez les participants.

#### **3.3 Évaluation du DEC-Patch lors de la pré-sélection**

Les objectifs de l'évaluation complémentaire sont d'évaluer :

- La sécurité du DEC-Patch ; et
- Le diagnostic de la réaction cutanée sous le DEC-Patch par rapport à la présence de microfilaires cutanées déterminée par la biopsie cutanée exsangue.

Elle sera fondée sur les critères d'évaluation suivants :

- Le taux d'incidence des événements indésirables attribuables au DEC-Patch (évalué avant l'administration de la moxidectine ou de l'ivermectine) chez les participants.
- L'intensité de la réaction cutanée diagnostique sous le DEC-Patch.

## 4 CONCEPTION DE L'ÉTUDE

### 4.1 Conception de l'étude

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, à contrôle actif, multicentrique et à groupes parallèles.

### 4.2 Régimes de traitement

Dans les zones endémiques à l'onchocercose :

Les participants seront randomisés aléatoirement sur l'un des deux régimes de traitement suivants :

1. Moxidectine à dose unique : 8 mg par voie orale le Jour 0.
2. Ivermectine à dose unique : environ 150 µg/kg par voie orale administrée le Jour 0.

Dans les zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL :

Les participants seront randomisés aléatoirement sur l'un des deux régimes de traitement suivants :

1. Moxidectine 8 mg par voie orale avec 400 mg d'albendazole concomitant par voie orale le Jour 0 ;
2. Traitement à l'ivermectine avec environ 150 microgramme/kilogramme (µg/kg) par voie orale, déterminé en fonction de la taille avec 400 mg d'albendazole concomitant par voie orale au Jour 0.

Pour maintenir l'étude en aveugle, tous les participants recevront quatre gélules contenant de la moxidectine, ou de l'ivermectine ou un placebo (Section 8.2).

### 4.3 Nombre de participants et randomisation

Environ 12 500 participants éligibles seront randomisés selon un ratio de 4:1 pour recevoir le traitement à la moxidectine ou à l'ivermectine, respectivement à travers les deux catégories de zones endémiques. Idéalement, chaque zone de recrutement randomisera un nombre similaire de participants. Des quotas ou des plafonds de randomisation préétablis par zone de recrutement ne sont pas prévus (Section 8.1).

### 4.4 Sites d'étude

Voir Section 22.1 ; [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

### 4.5 Durée de l'étude pour chaque participant

La durée de l'étude pour chaque participant est d'environ 4 mois, dont environ 1 mois pour la pré-sélection et 3 mois pour le suivi.

### 4.6 Durée estimée de l'étude

Initialement il était prévu que la durée totale de l'étude, du début à la fin, soit d'environ 19 mois, dont environ 12 mois pour le recrutement, 4 mois pour la pré-sélection, le traitement et le suivi post-traitement, et 3 mois pour l'analyse des données et la rédaction des rapports.

Il est maintenant prévu que le recrutement dure approximativement 36 mois.

## **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 étude(s) sur la moxidectine prévues dans la région.

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

- Les autorités gouvernementales et les membres du parlement provincial et national représentant la région dans laquelle les participants seront recrutés, s'il y a lieu ;
- La Société civile (par exemple, associations de différents groupes professionnels, religieux, organisations non gouvernementales locales de développement) ;
- Les autorités sanitaires, y compris les programmes de contrôle et d'élimination de l'onchocercose et, le cas échéant, de la FL ;
- Programmes de santé maternelle et infantile/santé reproductive/planification familiale (ou équivalent selon le pays).
- Le personnel des établissements de soins de santé locaux;
- Personnel local des organisations non gouvernementales soutenant les programmes de soins de santé et d'onchocercose et, le cas échéant, de FL ;
- Personnel des journaux locaux, des stations de radio et des médias sociaux (médias locaux) ;
- Les chefs traditionnels et les autres notables ou anciens des villages, les chefs religieux
- Les habitants des villages dans lesquels il est prévu de recruter les participants à l'étude (Section 5.5 ; [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#)).

### **5.2 Coordination et collaboration avec le système local de santé**

#### **5.2.1 Programme national pour les maladies tropicales négligées (pour la lutte contre l'onchocercose et la filariose lymphatique ainsi que leur élimination)**

La conduite de cette étude se fera en concertation avec le programme national de contrôle et d'élimination de l'onchocercose (et de la FL lorsque les zones d'étude sont co-endémiques).

#### **5.2.2 Programmes de santé maternelle/santé reproductive/planification familiale (ou équivalent selon le pays)**

Cette étude sera menée en consultation avec les programmes de santé maternelle/santé reproductive/planification familiale (ou équivalent selon le pays), afin que les contraceptifs proposés aux participants soient cohérents avec ceux offerts par ces programmes. Cela garantira également que les messages de l'étude sur la contraception seront cohérents avec les messages de ces programmes.

#### **5.2.3 Établissements de soins de santé locaux**

Une collaboration sera établie avec tous les établissements de soins de santé locaux que les participants 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 local de santé ;

**CONFIDENTIEL**

- (2) Les résultats obtenus lors 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 dans les 3 mois suivant l'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) ;
- (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 dans les 3 mois suivant l'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 6.1 et 15.9). 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 Les membres des villages impliqués dans la mise en œuvre des mesures de santé publique**

Une collaboration sera établie avec les villageois qui sont impliqués dans la mise en œuvre des mesures de santé publique dans leur village, y compris, mais sans s'y limiter, avec les distributeurs d'ivermectine sous directives communautaires pour le contrôle et l'élimination de l'onchocercose.

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 de l'étude ou les établissements de soins de santé locaux lorsqu'ils manifestent des EIs en dehors des visites prévues de l'équipe de l'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 villageois déjà impliqués dans la facilitation de la mise en œuvre des mesures de santé publique dans leurs villages (et/ou ceux qui sont disposés et sélectionnés par la communauté pour servir de PFE) peut être inférieur au nombre de PFE nécessaire. En fonction des résultats des discussions avec les chefs et les anciens ou notables du village et 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.

**CONFIDENTIEL**

### 5.3 Informations aux médias locaux

Des informations seront fournies au personnel des médias locaux (nouvelles locales en ligne ou imprimées, radio et/ou médias sociaux) afin de s'assurer qu'ils disposent d'informations correctes sur la recherche clinique en général et sur la ou les études sur la moxidectine 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 les 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, notables et anciens

Conformément aux coutumes locales, l'information des chefs et des notables et anciens ; des villages, 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 l'étude prévue 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 villageoise (ou les réunions avec les sous-groupes) seront obtenus auprès des chefs et des anciens 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

Les caractéristiques culturelles et socio-économiques de la population au sein de laquelle les participants seront recrutés sont indiquées dans la [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

#### 5.5.2 Réunions communautaires

Après approbation du protocole 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, PICF) par le Comité Éthique (CE) et l'Agence Réglementaire (AR) du pays ainsi que le CE de l'OMS (Section [15.2](#); Section [15.3](#) ; Section [15.9](#)) et en consultation avec les chefs de village et les notables et anciens (Section [5.4](#), deux réunions communautaires seront organisées dans les villages où il est prévu de recruter des participants, auxquelles seront invités les villageois d'âge  $\geq 12$  ans.

L'objectif de la première réunion sera d'informer les villageois sur l'onchocercose, les stratégies actuelles de lutte contre l'onchocercose, les informations déjà disponibles sur la moxidectine, le plan et la justification de la réalisation de cette étude et les exigences pour la conduite de l'étude. Les détails fournis sur l'étude 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 d'étude peuvent être menées en toute confidentialité ;
- Sélection des membres de la communauté déjà impliqués dans la mise en œuvre des mesures du système de santé publique et éventuellement d'autres membres de la communauté désireux d'être PFE (Section 5.2.4), c'est-à-dire pour servir d'intermédiaire pour les questions, suggestions ou plaintes que les participants peuvent préférer ne pas s'adresser directement à l'équipe d'étude, rappeler aux villageois les visites de suivi à venir, aider les villageois à contacter l'équipe de l'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 des détails de l'étude et en discuter avec eux ;
- 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 seront recrutés, une deuxième réunion communautaire sera organisée à laquelle seront à nouveau invités les villageois d'âge  $\geq 12$  ans. Les objectifs de cette deuxième réunion communautaire seront les suivants

- Informer les participants et discuter avec eux de tous les détails 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 et les membres de l'équipe de l'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

La [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#) fournit des détails sur les zones d'étude sélectionnées et la Section 5 fournit des détails sur les activités qui précéderont le recrutement des participants.

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.

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 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 de l'équipe de l'étude 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 tuteurs

Les principes régissant l'obtention du consentement éclairé et de l'assentiment éclairés des mineurs avec le consentement de leurs parents ou tuteurs (ci-après dénommés "consentement/assentiment éclairé") sont décrits à la Section 15.9.

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.

Dans un site en RDC (Ituri), le recrutement pour cette étude sera initialement effectué en même temps que le recrutement pour l'étude évaluant l'efficacité et la sécurité de multiples traitements annuels et semestriels avec la moxidectine et l'ivermectine (étude 3001, Section 2.4). Les dispositions spéciales pour le recrutement concomitant sont indiquées dans la [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#) Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays pour la RDC et dans le protocole de l'étude 3001.

Après approbation de l'étude par les AR et les CE concernés, l'équipe chargée de l'étude organisera les réunions communautaires décrites à la Section 5.5.2.

La 2<sup>ème</sup> réunion à laquelle seront invités les villageois d'âge  $\geq$  de 12 ans et à laquelle participeront les témoins que la communauté a choisi lors de la première réunion, constitue la première étape du recrutement :

- La Section du document d'information des participants approuvé, conçue pour cette 2<sup>ème</sup> réunion communautaire, sera lue et discutée dans la langue locale paragraphe par paragraphe. Cela permettra aux participants de bénéficier des réponses aux questions qu'ils posent ;

CONFIDENTIEL

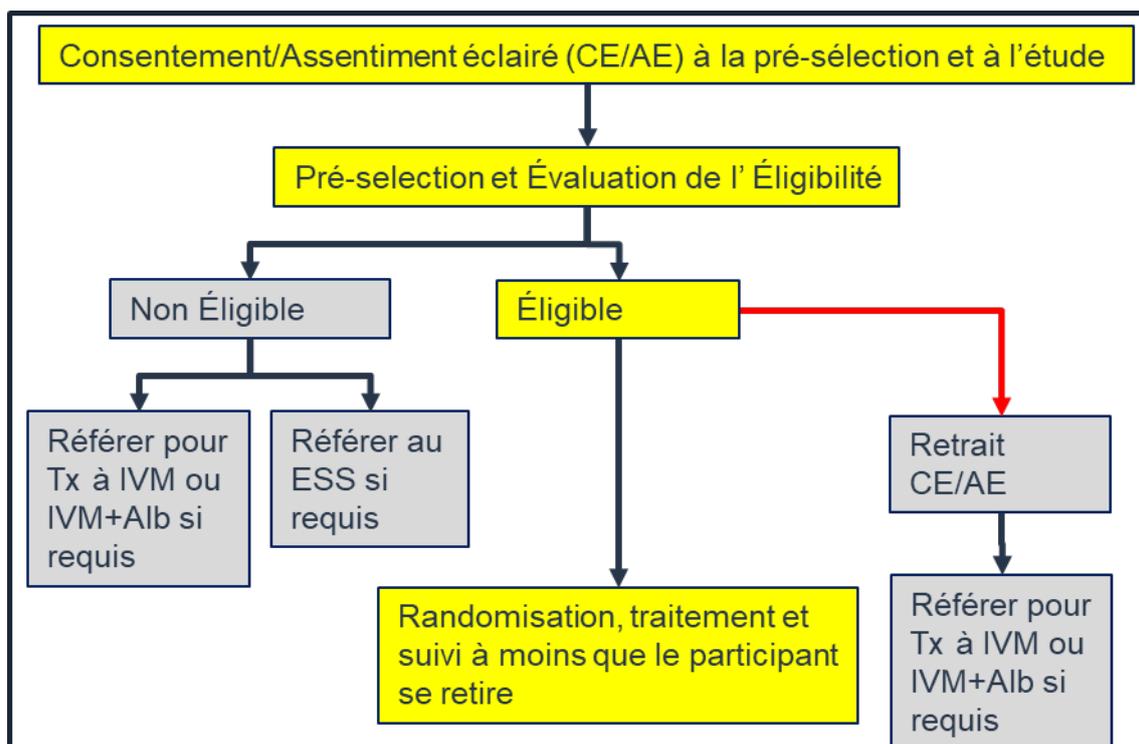
- Les participants à la réunion seront ensuite invités à contacter les membres de l'équipe de l'étude pour obtenir des informations complémentaires et discuter en présence du témoin sélectionné s'ils sont intéressés par une participation ;
- Ceux qui continuent à être intéressés à participer après avoir eu suffisamment de temps pour examiner les informations de l'étude et disent 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 et de l'étude en présence du témoin sélectionné (Section 5.5.2, Section 15.9.1). 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 tuteur(s) avant qu'ils puissent donner leur consentement 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 leur paraphe) et daté le consentement et l'assentiment éclairés écrits 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.

Les résultats de la pré-sélection seront présentés à chaque personne (et aux parents ou tuteur, le cas échéant). Le cas échéant, les raisons pour lesquelles ils ne sont pas éligibles à l'étude seront discutées avec eux et ils seront référés vers le système local de soins de santé si nécessaire (Section 6.5, Figure 2).

**Figure 2 : Aperçu du flux des participants après le consentement ou l'assentiment éclairé avec le consentement des parents ou tuteur**



**CONFIDENTIEL**

ESS = Établissements de soins de santé locaux ; IC/IA = Consentement éclairé et assentiment éclairé avec consentement des parents ou tuteur ; IVM = Ivermectine ; Tx = traitement

### 6.3 Critères d'éligibilité

Les participants 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 avec le consentement écrit des parents ou du tuteur.
2. Densité connue des microfilaries d'*O. volvulus* de  $\geq 0$  microfilaire/mg de peau
3. Résidant dans une zone endémique à l'onchocercose.
4. Âge  $\geq 12$  ans.
5. Toutes les participantes en capacité de procréer doivent s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception jusqu'à 3 mois après l'administration du produit de recherche (Mois 3).

Après identification d'une dose pour les enfants de 8 à 11 ans et de 4 à 7 ans dans l'étude pédiatrique (Section 2.4) et sur recommandation du DSMB (Section 12) et approbation de la modification du protocole et des documents d'information correspondants par l'AR responsable et le CE, l'âge inférieur d'inclusion peut être réduit pour inclure les enfants de 8 à 11 ans et de 4 à 7 ans. Pour les enfants de 4 à 11 ans, les biopsies cutanées exsangues seront facultatives, c'est-à-dire que ces enfants et leurs parents choisiront s'ils veulent que des biopsies cutanées exsangues soient prises et confirmeront leur choix lors de l'assentiment et du consentement des parents ou tuteur.

#### 6.3.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion à 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 ou de diéthylcarbamazine (DEC) par voie orale dans les 30 jours précédant le bilan initial.
4. Prise d'un traitement avec un agent expérimental au cours des 30 derniers jours (ou 5 demi-vies, la plus longue des deux périodes étant retenue) avant l'administration prévue du produit de recherche.
5. Allergie connue ou suspectée à l'ivermectine ou à la moxidectine ou à leurs excipients, et, dans les zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL, allergie connue ou suspectée à l'albendazole et à ses excipients (Section 8.4).
6. Les activités planifiées ou en cours déclarées par le participant pendant la période d'étude qui rendraient peu probable sa disponibilité pour des examens de suivi.
7. Infection à *Loa loa*.

### 6.4 Autres considérations d'éligibilité

Afin d'évaluer toute incidence potentielle 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 15.6).

**CONFIDENTIEL**

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

De surcroît, comme les études chez les animaux ont montré des signes de tératogénicité de l'albendazole chez les rats et les lapins et qu'aucune étude adéquate de l'albendazole chez la femme enceinte n'a été conduite, l'albendazole ne doit être utilisé chez les femmes enceintes que s'il n'y a aucune autre alternative et que le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel sur le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate pendant et après la fin du traitement à l'albendazole ([World Health Organization, 2021b](#)).

Par conséquent, les jeunes filles et les femmes en capacité de procréer doivent se soumettre à un test de grossesse (Section 7.4.5) et doivent s'engager à utiliser une méthode fiable de contraception jusqu'à 3 mois après l'administration du produit de recherche. Les femmes en âge de procréer qui se retirent de l'étude dans les trois mois suivant l'administration du produit de recherche doivent être informées qu'elles doivent éviter de tomber enceintes jusqu'à 3 mois après l'administration du produit de recherche.

Toutes les femmes en âge 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 local de santé maternelle ou reproductive ou de planification familiale (ou équivalent selon le pays). 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 de santé maternelle, reproductive, ou de planification familiale (selon le pays) 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 au Mois 3.

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.

CONFIDENTIEL

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

Les concentrations en albendazole et sulfoxide d'albendazole, son métabolite actif, ont été reporté en quantité faible dans le lait maternelle humain. Il n'y a aucune notification d'événements indésirables chez l'enfant allaité et il n'y a aucune information sur les effets sur la production de lait. Les bénéfices de l'allaitement sur le développement et la santé de l'enfant doivent être pris en compte en même temps que le besoin clinique de la mère de recevoir de l'albendazole ainsi que les effets indésirables potentiels sur l'enfant de l'albendazole ou de la maladie sous-jacente de la mère (Albenza Prescribing Information, 2019)

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, les zones d'étude sélectionnées pour cette étude ne sont pas co-endémiques au *Loa loa*. Les personnes seront interrogées sur leur exposition aux zones endémiques au *Loa loa*. Les personnes qui déclarent avoir vécu ou avoir travaillé ou travaillant encore de temps en temps dans des zones endémiques de *Loa loa* ou qui présentent des symptômes suggérant une infection par le *Loa loa* (par exemple, antécédant d'un "ver oculaire") seront soumises à un dépistage pour la loase (Sections 7.3.1 et 7.4.7).

#### **6.5 Orientation des personnes non éligibles pour la participation aux études**

Les personnes identifiées comme infectées par *O. volvulus* selon la biopsie cutanée exsanguine mais ne remplissant pas les conditions requises ou ne souhaitant pas participer à cette étude recevront des informations de référence vers le système de santé local ou vers le Programme de lutte contre l'onchocercose 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 cycle de traitement à l'ivermectine sous directives communautaires.

Les personnes identifiées comme infectées par *W. bancrofti* selon les taux détectables d'ACF ou les symptômes de la FL mais ne remplissant pas les conditions requises ou ne souhaitant pas participer à cette étude recevront des informations de référence vers le système de santé local ou vers le programme de lutte contre la FL pour traitement à l'ivermectine plus albendazole ou seront conseillés de participer à la campagne d'AMM.

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

**CONFIDENTIEL**

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 des Visites

La visite du bilan initial doit avoir lieu dans les 30 jours suivant la pré-sélection.

Les évaluations des jours 1 à 5 après l'administration du produit de recherche doivent avoir lieu aux jours spécifiés.

Il existe une fenêtre de plus ou moins un mois pour la visite du troisième mois.

### 7.3 Procédures de l'étude

Les procédures de l'étude à mener pour chaque personne participant à l'étude sont énumérées ci-dessous. Les résultats seront consignés dans les dossiers 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 de l'assentiment écrit pertinent. 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 dossiers 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, 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 préexistantes ou antécédents chirurgicaux, et antécédents potentiels d'infection par *Loa loa* comme ver de l'œil) ;
- Traitements antérieurs et concomitants (Section [9](#)) ;
- Un examen physique complet (Section [7.4.3](#)) ;
- Poids et taille corporels (Section [7.4.4](#)) ;
- Un test urinaire de grossesse pour les femmes et les filles en capacité de procréer (Section [7.4.5](#)) ;
- Un frottis sanguin calibré pour la détermination de l'infection à *Loa loa* chez les personnes qui ont 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 [7.4.7](#)) ; et
- Collecte de deux biopsies cutanées exsanguines (une de chaque crête iliaque) pour l'évaluation de la densité des microfilaires cutanées (Section [7.4.6](#)).
- Évaluation des EIs (Section [10](#)) ;
- Dans les zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL et avec une administration mandatée par le protocole de 400 mg d'albendazole :

CONFIDENTIEL

- Collecte de sang par piqûre au doigt pour la détermination de la présence d'ACF (Section 7.4.8).
  - Collecte de sang veineux la nuit pour les individus positifs aux ACF pour une évaluation de la microfilarémie de la FL (Section 7.4.9)
- Lorsque l'évaluation complémentaire du DEC-Patch est effectuée : Application du DEC-Patch, retrait environ 24 heures plus tard, évaluation de la peau sous la zone du DEC-Patch et évaluation des événements indésirables (Section 7.4.12).

### 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)

- Lorsque l'évaluation complémentaire du DEC-Patch est effectuée et que le DEC-Patch est appliqué uniquement le Jour -1 : le retrait du patch et l'évaluation de la peau sous la zone du DEC-Patch et l'évaluation des événements indésirables auront lieu le Jour 0 avant l'administration du produit de recherche (Section 7.4.12)

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 de 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 7.4.5) ; 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 EIs (Section 10) ;
  - Revue des traitements concomitants (Section 9).

### 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, à l'exception de l'albendazole qui sera reçu et comptabilisé par l'équipe de l'étude soumise à l'aveugle comme décrit dans la Section 8.7

### 7.3.5 Évaluations quotidiennes après l'administration du produit de recherche (Jours 1 à 5)

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

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

CONFIDENTIEL

- Examen physique ciblé (basé sur les symptômes) (Section 7.4.3).

Si le participant ressent une gêne ou des signes et 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 établissement 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 Visite de fin d'étude (Mois 3)

Chaque participant sera évalué au Mois 3 ( $\pm$  1 mois).

Les évaluations suivantes seront effectuées comme indiqué et documenté dans les dossiers sources et le eCRF :

- Évaluation des EIs (Section 10) ;
- Évaluation des traitements concomitants (Section 9) ;
- Un examen physique ciblé (basé sur les symptômes) (Section 7.4.3) ; et
- Test urinaire de grossesse pour les femmes et les filles en capacité de procréer (Section 7.4.5)

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

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

Les membres de l'équipe de l'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 aussi près que possible de 3 mois après l'administration du produit de recherche afin de permettre l'évaluation des événements indésirables liés au produit de recherche (pour plus d'information sur la justification de cet examen, voir Section 13.2.2), ou à un autre moment choisi par le participant, et comprendre les éléments suivants

- 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) ; et
- Test urinaire de grossesse pour les femmes et les filles en capacité de procréer (Section 7.4.5).

Cet examen de retrait sera également effectué en cas de fin prématurée de l'étude pour tous les participants qui n'ont pas encore fait l'objet d'une évaluation au troisième mois (Sections 13.5 et 13.6).

## 7.4 Détails des évaluations prévues

Les résultats de toutes les évaluations seront consignés dans les dossiers sources. Dans les dossiers sources (Section 16.1), les participants seront identifiés par leur code de participant ainsi que par leurs initiales et/ou leur nom.

**CONFIDENTIEL**

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 seront identifiés uniquement par leur code de participant, et non par leur nom ou leurs initiales, afin de garantir la confidentialité des participants.

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

Vous trouverez ci-dessous le détail des 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 les antécédents 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 médicaments 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 potentiel d'infection 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 toutes les autres visites, un examen physique ciblé sera effectué selon les indications cliniques, référé par 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).

Les signes et symptômes de l'onchocercose identifiés lors de la collecte d'antécédents médicaux ou de l'examen physique qui s'aggravent ou réapparaissent après le traitement doivent également être déclarés comme des EI (voir la Section 10 pour plus de détails).

#### **7.4.4 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.

#### **7.4.5 Test de grossesse**

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

La grossesse ne nécessite pas de 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.

Si le participant a donné son consentement ou assentiment éclairé à cet effet, l'urine restante de ces échantillons peut être conservée congelée pour une utilisation future potentielle (sections 15.19 et 15.20.2 et Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays)

#### 7.4.6 Quantification de la densité des microfilaries cutanées

Deux biopsies cutanées exsangues seront effectuées (une à la crête iliaque gauche et une à la crête iliaque droite) à l'aide d'une pince cornéoscléral 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 utilisés 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 microfilaries qui ont émergé de la biopsie cutanée exsangue seront comptés dans chaque puits à l'aide d'un microscope inversé. Lors de la pré-sélection, la moyenne mf/mg des deux biopsies de peau sera calculée pour déterminer la strate de randomisation des participants (< 20 mf/mg de peau vs. ≥ 20 mf/mg de peau, Section 8.1)

Les microfilaries seront conservées dans l'alcool après avoir été comptés, pour un usage ultérieur (Section 15.19).

Si des microfilaries 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.

#### 7.4.7 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 ver oculaire ou d'autres symptômes suggérant une infection par le *Loa loa* subiront un test de dépistage 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 du doigt à l'aide d'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 microfilaries de *Loa loa* présentes sur la lame seront comptées à un grossissement de 100x.

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

#### 7.4.8 Détection des antigènes circulant à la filariose

Dans les zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL, 75 µL de sang obtenu par piqûre au doigt sera prélevé pour tester les antigènes anti-FL en utilisant un dispositif de test rapide à la filariose Alere (DTRF). Tous les lots de DTRF utilisés seront soumis à un contrôle de qualité utilisant un antigène control positif. Tous les tests seront réalisés et lus après 10 minutes en accord avec les instructions du fabricant.

#### 7.4.9 Quantification des microfilaries de la FL

5 mL de sang veineux d'individus positifs pour les ACF sera obtenu entre 21:30 et 02:00 quand le nombre de microfilaries de la FL est au maximum dans le sang. Deux aliquotes, séparément, seront passés à travers un filtre avec un diamètre de pore de 5 µm et le filtre lavé deux fois avec de l'eau distillée pour enlever l'hémoglobine du sang. Chaque filtre sera placé sur une lame de microscope et laissé sécher durant la nuit. Un filtre sera teinté au Giemsa et le nombre de microfilaire compté sous microscope. Le deuxième filtre sera stocké sec jusqu'à ce que l'investigateur approuve le compte obtenu avec le premier filtre et confirme que l'utilisation du deuxième filtre n'est pas nécessaire.

CONFIDENTIEL

Les filtres non-utilisés pour la quantification microfilaires de la FL seront préservés pour une utilisation future (Sections 15.19 et 15.20).

#### 7.4.10 Signes vitaux

Si la mesure des signes vitaux est indiquée, ils doivent être mesurés après que le participant a été en position semi-assise pendant 5 minutes et enregistrés avec les unités suivantes :

- Température du corps (degrés Celsius [ $^{\circ}\text{C}$ ]) ;
- Fréquence respiratoire (nombre de mouvements respiratoires par minute) ;
- La fréquence du pouls (nombre de battements par minute) ; et
- Tension artérielle (millimètres de mercure [ $\text{mmHg}$ ]).

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

#### 7.4.11 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 (Prevention and Control of Infection - PCI) 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 directrices du pays. Le traitement de tous les échantillons biologiques sera conforme aux 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 parasites *O. volvulus* et des restes d'urine des tests de grossesse, voir les Sections 15.19 et 15.20 et [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

#### 7.4.12 DEC-Patch (évaluation lors de la pré-sélection)

Après avoir nettoyé la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à brûler à 70 % et l'avoir laissée sécher, on applique le DEC-Patch sur la crête iliaque en exerçant une légère pression pendant 10 secondes, puis on fixe le DEC-Patch avec un sparadrap.

Le patch sera retiré après environ 24 heures et la peau sous le patch sera examinée pour la réaction cutanée diagnostique. L'intensité de la réaction cutanée sera notée selon les critères décrits par Awadzi et al. ([Awadzi et al., 2015](#)) par deux lecteurs indépendants. Si les deux lecteurs ne sont pas d'accord, chaque score sera enregistré dans les dossiers sources et les lecteurs examineront la réaction conjointement et le score convenu sera documenté dans les dossiers sources. Tous les scores seront enregistrés dans le eCRF.

Au moment de la lecture de la réaction cutanée, les participants seront interrogés sur les EIs qu'ils ont manifestés depuis l'application du DEC-Patch, et sur le détachement éventuel du patch et, le cas échéant, sur le moment approximatif de ce détachement. Les EIs seront classés et évalués en fonction de leur relation avec l'application du DEC-Patch selon les critères décrits à la Section 10.2.2.

Pour plus d'informations, voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

## 8 PRODUIT DE RECHERCHE

Dans cette étude, les produits de recherche sont la moxidectine et l'ivermectine, avec ou sans placebo et l'albendazole.

### 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 à la moxidectine et à l'ivermectine, reflétant l'allocation de traitement 4:1 prévue pour cette étude (Section 4.3).

Chaque site d'étude recrutera des participants venant d'une seule catégorie de zones endémiques.

La randomisation sera stratifiée à chaque site par la densité des microfilaries de la peau ( $< 20$  mf/mg de peau ou  $20 \geq$ mf/mg de peau) lors de la pré-sélection. Chaque site aura son propre lot de listes de randomisation. En fonction de la taille de l'aire géographique sur laquelle un site particulier recrutera des participants, une stratification supplémentaire par un critère de définition de la zone géographique approprié (par exemple aire de santé ou district sanitaire) peut être introduite pour ce site.

Au sein de chaque site, les personnes jugées éligibles à la participation à 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 strate de densité de microfilaries cutanées exsangues lors de la pré-sélection (et l'aire de santé, le cas échéant). 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 en ce qui concerne la moxidectine et l'ivermectine. Pour maintenir l'aveugle, chaque participant recevra quatre gélules correspondantes préparées par un personnel en aveugle autorisé à délivrer des médicaments par la législation nationale, et qui ne participera pas à l'évaluation des participants. Ni les participants ni le personnel impliqué dans leur suivi ou l'examen des échantillons des participants ne sauront quel traitement a été administré à un participant à l'étude.

### 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 ou le 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.

**CONFIDENTIEL**

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 sur 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.

L'investigateur doit informer le Sponsor ou le Moniteur Médical par courriel au [sae@medicinesdevelopment.com](mailto: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 6](#).

**Tableau 6: 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 du [Tableau 7](#).

**Tableau 7: 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).

**CONFIDENTIEL**

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

Pour les zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la filariose lymphatique, les comprimés d'albendazole seront achetés à la pharmacie nationale. La notice d'information fournira des informations sur la quantité de principe actif et les excipients.

## **8.5 Fourniture, emballage et étiquetage, stockage et manipulation**

### **8.5.1 Moxidectine et Ivermectine**

Le produit de recherche sera fourni par le Sponsor sous forme de moxidectine 2 mg en gélules, d'ivermectine 3 mg en gélules ou de gélules 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 gélules ne doivent pas être congelées ou stockées à des températures supérieures à 30°C. Les excursions de température sont autorisées jusqu'à 30°C pendant une période maximale de 12 mois.

L'étiquetage des flacons contenant de la moxidectine en gélules, de l'ivermectine en gélules ou des gélules 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 ».

### **8.5.2 Albendazole**

Les comprimés d'albendazole seront achetés à la pharmacie nationale.

## **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 traitement à la moxidectine ne dépend pas du poids ou de la taille des participants.

Les participants randomisés à la moxidectine recevront quatre gélules de moxidectine.

**CONFIDENTIEL**

### 8.6.2 Ivermectine

L'ivermectine est fournie sous forme de comprimés de 3 mg et le traitement est basé sur le poids (150 µg/kg) conformément aux résumés des caractéristiques du produit (disponibles sur <http://edenbridgepharma.com/Ivermectin%20PI.pdf>).

Cependant, le traitement basé sur le poids est difficile à appliquer lors de l'administration de masse d'ivermectine et l'APOC a fourni des conseils aux programmes des pays endémiques de l'onchocercose sur les critères de traitement basés sur la taille (Tableau 8) (World Health Organization and African Programme for Onchocerciasis Control 1998). Pour obtenir des données de sécurité après un traitement à l'ivermectine avec un dosage comparable à celui utilisé par les programmes de contrôle et d'élimination, ces critères seront utilisés dans cette étude.

**Tableau 8: Programme de traitement à l'ivermectine en fonction de la taille**

Taille	Nombre de gélules avec des comprimés d'ivermectine de 3 mg (selon les directives de l'APOC)	Nombre de gélules placebo pour maintenir l'aveugle
90 cm à 119 cm	1	3
120 cm à 139 cm	2	2
140 cm à 159 cm	3	1
> 159 cm	4	0

### 8.6.3 Albendazole

Tous les participants vivant dans des zones endémiques à l'onchocercose présentant un niveau élevé de co-endémicité de la FL recevront 400 mg d'albendazole.

## 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 de recherche correspondant à son allocation de traitement randomisée sera préparé.

La date de préparation du produit de recherche, 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**

### **8.8.1 Moxidectine et Ivermectine**

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 dans le pays de l'étude ait été reçu par le Sponsor et que ce dernier ait confirmé que toutes les autorisations pertinentes et les exigences du Sponsor en matière de documentation pour l'étude ont été respectées. L'expédition du produit de recherche 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.

### **8.8.2 Albendazole**

Les comprimés d'Albendazole 400 mg ne seront pas expédiés par le sponsor, mais plutôt seront achetés à la pharmacie nationale adéquate.

## 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 depuis la visite ou le contact précédent.

Tous les traitements concomitants, y compris les médicaments traditionnels ainsi que les interventions traditionnelles ou religieuses (telles que l'exorcisme spirituel), doivent être enregistrés dans la Section appropriée des dossiers sources et 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 Médicaments 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 l'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 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 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 du virus Ebola.

Le vaccin contre le virus Ebola rVSVΔGP-ZEBOV-GP (ERVEBO, Merck&Co, Inc.) a été préqualifié par l'OMS ([World Health Organization 2020b](#)) et a reçu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments en novembre 2019 ([European Medicines Agency 2020](#)) .

La vaccination en anneau avec rVSVΔGP-ZEBOV-GP est déployée à grande échelle par le Ministère de la Santé publique (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 Ebola consistant en une dose d'Ad26.ZEBOV suivie d'une dose de MVA-BN-Filo et sont en cours d'évaluation accélérée. Le MdSP a autorisé l'utilisation de ce vaccin dans le cadre d'une étude de phase III au Nord-Kivu en RDC (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04152486>). Si cette étude ou des études ultérieures, ou le déploiement de ce vaccin autorisé par le MdSP en RDC, soit mis en œuvre dans la zone où MDGH-MOX-3002 est mené, les participants peuvent recevoir ce vaccin.

**CONFIDENTIEL**

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.

Pour les autres pays dans lesquels l'étude 3002 sera menée, les mêmes dispositions s'appliqueront en cas d'épidémie de maladie à virus Ébola et si le ministère de la santé du pays a approuvé le déploiement de vaccins contre la maladie à virus Ébola en dehors ou dans le cadre d'un essai clinique.

La vaccination sera documentée dans les documents source 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, l'interrogatoire des participants pour détecter les EIs, traitements concomitants (pharmacologiques ou non-pharmacologiques), et tout examen cliniquement indiqué (par exemple, les signes vitaux).

### 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 ou s'aggravent à la suite de procédures prescrites par le protocole (par exemple, à la suite de biopsies cutanées) sont également des EI.

Les EIs, 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 EI par l'ICH, tout nouvel événement ou toute exacerbation d'une affection préexistante ou complication résultant d'une procédure prescrite par le protocole et survenant après le consentement/assentiment éclairé écrit jusqu'à l'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 ou l'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) ; et
- Surdosage du produit de recherche ou de médicament concomitant sans aucun signe ni symptôme, sauf si le participant est hospitalisé en observation.

CONFIDENTIEL

### 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 l'administration du 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 classification du DAIDS, les grades présentés dans le [Tableau 9](#) doivent être appliqués.

**Tableau 9: Évaluations 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 10](#)).

**Tableau 10: 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 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 de l'étude au cours des visites de suivi du protocole, ou les visites ad hoc à la demande d'un participant,

**CONFIDENTIEL**

doivent être déclarés à partir de la date du consentement et de l'assentiment éclairé écrit jusqu'au 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 (administrée avec ou sans albendazole): 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 et 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 dûs 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.

**CONFIDENTIEL**

"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.

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, quelle qu'en soit la durée. Cette hospitalisation peut durer une nuit ou non. Elle n'inclut pas la présentation 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 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.

Les sites d'étude seront dotés 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 pour les participants 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
- Envoyez le formulaire "Rapport d'événement indésirable grave" dûment rempli, par courriel, au bureau de sécurité de MDGH ([sae@medicinesdevelopment.com](mailto: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, envoyez également des copies des rapports d'hospitalisation, des rapports d'autopsie et d'autres documents 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 survenant jusqu'à la dernière visite de l'étude ou 3 mois après le 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 aux autorités réglementaires. Toutes les informations supplémentaires demandées doivent être envoyées de manière anonyme et avec le code du participant inclus.

**CONFIDENTIEL**

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.

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 la 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 dans la brochure de l'investigateur pour la moxidectine et résumés des caractéristiques du produit de l'ivermectine (disponibles sur [www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/s/stromectol/stromectol\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf) ; <http://edenbridgepharma.com/ivermectin%20PI.pdf>).

Comme les notices d'information approuvées par les agences réglementaires nationales pour l'albendazole ne contiennent pas en principe d'indication pour son utilisation dans la FL et comme le résumé des caractéristiques du produit par l'OMS ([World Health Organization, 2021b](#)) décrit des informations sur les EIs pour des indications thérapeutiques variées, l'information sur l'albendazole à considérer comme de référence est celle qui est présentée dans le [Tableau 11](#) dans la section [10.5.2](#) du protocole.

#### **10.3.3.2 Notification des EIGs à l'AR et au CE**

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 EI 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 troisième mois.

Si un participant se retire prématurément de l'étude, les EIs continueront à être collectés jusqu'à 3 mois après la 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 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 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 le 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.

**CONFIDENTIEL**

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 feront l'expérience après le Jour 5 de 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 et le traitement concomitant avec l'albendazole.**

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](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/stromectol/stromectol_pi.pdf) ; <http://edenbridgepharma.com/livermectin%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](mailto:Drugs@FDA) ; [www.fda.gov/drugsatfda](http://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 microfilaraires 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

**CONFIDENTIEL**

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 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 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 lymphocytopenie, la neutropénie et l'augmentation des alanine aminotransférase

(ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), gamma-glutamyl transférase (GGT) et lactate déshydrogénase (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](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](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, les zones géographiques 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 7.4.7).

#### **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](http://www.fda.gov/drugsatfda)) ou la brochure de l'investigateur.

#### **10.5.2 Effets Indésirables associés avec l'albendazole**

L'albendazole est un dérivé benzimidazole. Il est pauvrement absorbé (<5%) à partir du système gastro-intestinal. L'absorption est augmentée de manière très significative par l'ingestion d'un repas fortement gras. La concentration plasmatique d'albendazole est également très faible voir indétectable car l'albendazole est rapidement converti en sulfoxide, son métabolite actif. La concentration plasmatique en albendazole sulfoxide atteint son maximum environ 2-5 heures après l'administration et a une demi-vie plasmatique de 8-12 heures. Après l'administration d'une dose unique de 200 à 300 mg d'albendazole (approximativement 10 mg/kg), les propriétés pharmacocinétiques de l'albendazole sulfoxide chez les enfants de 6-13 ans sont similaires à celles des adultes qui ont mangé (World Health Organization, 2021b).

Les médicaments pour lesquels des interactions avec l'albendazole ont été rapportées incluent la dexaméthasone, le praziquantel et la cimétidine (augmentation possible de la concentration plasmatique en albendazole sulfoxide), et le ritonavir, la phénitoïne, la carbamazépine et le phénobarbital (réduction possible de la concentration plasmatique en albendazole sulfoxide).

Aucune interaction médicamenteuse avec l'ivermectine n'est reportée dans le rapport d'évaluation publique de l'OMS (World Health Organization, 2021b). La métabolisation de l'albendazole en albendazole sulfoxide se fait par l'intermédiaire du cytochrome P450, principalement le CYP3A4 (Rawden et al., 2000). Bien que la moxidectine ait engendré des acides ribonucléiques messagers de la CYP3A4 et une activité enzymatique *in vitro*, une étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a montré aucune interaction cliniquement significative (Sections 2.3.1.3 et 2.3.2.1). Par conséquent, une interaction médicamenteuse entre la moxidectine et l'albendazole n'est pas attendue.

A travers les indications thérapeutiques multiples exigeant des traitements courts avec l'albendazole et sur la base des données d'essais cliniques et de surveillance après mise-sur-le-marché, les EIs fréquents ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ) étaient les symptômes gastro-intestinaux (p. ex. douleur abdominale et épigastrique, nausée, vomissement). Il n'y a aucun EI très fréquent ( $\geq 1/10$ ) inclus dans le résumé des caractéristiques de l'OMS (World Health Organization, 2021b).

Des données plus pertinentes sur la sécurité de l'albendazole sont disponibles dans une revue des EIs collectés à partir de plusieurs études évaluant l'efficacité et la sécurité d'un placebo, d'albendazole, de l'ivermectine, et de l'ivermectine plus albendazole (ainsi que le diéthylcarbamazine et le diéthylcarbamazine + albendazole). Ces études ont été financées par le programme filariose de l'OMS pour identifier des stratégies efficaces et sûres pour éliminer la FL comme problème de santé publique. Les EIs collectés durant les 5-7 premiers jours de surveillance active pour les EIs après le traitement par un placebo, l'albendazole seul, l'ivermectine seule ou l'albendazole + ivermectine chez les personnes avec des taux microfilaires de la FL détectables sont présentés dans le [Tableau 11](#) (Horton et al., 2000).

**Tableau 11: EIs très fréquent ( $\geq 1/10$ ) et fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ) rapports dans les 5-7 premiers jours après traitement par un placebo, l'albendazole seul, l'ivermectine seule ou l'albendazole + ivermectine chez les personnes avec des taux microfilaires de la FL détectables**

Effet Indésirable	Placebo	400 mg Albendazole n/N (%)	200 µg/kg Ivermectine n/N (%)	200 µg/kg ivermectine + 400 mg albendazole n/N (%)
Douleur musculaire	11/143 (7.7)	11/188 (5.9)	24/120 (20.0)	37/169 (21.9)
Céphalée	24/143 (16.8)	31/188 (16.5)	46/120 (28.3)	57/169 (33.7)
Fièvre	18/143 (12.6)	28/202 (13.9)	43/134 (32.1)	56/183 (30.6)
Vomissement	12/143 (8.4)	9/188 (4.8)	14/129 (11.7)	12/169 (7.1)
Diarrhée	15/143 (10.5)	20/185 (10.8)	11/120 (9.2)	11/142 (7.7)
Étourdissement	10/143 (7.0)	18/202 (8.9)	22/134 (16.4)	23/183 (12.6)
Douleur abdominale	35/143 (24.5)	53/202 (26.2)	33/134 (24.6)	43/183 (23.5)
Faiblesse	13/143 (9.1)	10/199 (5.0)	16/134 (11.9)	25/156 (16.0)
Passages de vers	9/73 (12.3)	11/119 (9.2)	14/68 (20.6)	17/76 (22.4)
Douleur corporelle	NR	1/14 (7.1)	2/14 (14.3)	7/14 (50.0)
Douleur de poitrine	NR	0/17 (0)	5/14 (35.7)	2/41 (4.9)
Toux	9/73 (12.3)	15/122 (12.3)	19/68 (27.9)	30/103 (29.1)
Frissons	NR	0/3 (0)	NR	4/27 (14.8)
Palpitations	NR	0/14 (0)	0/14 (0)	2/14 (14.3)
Douleur à la taille	NR	5/14 (35.7)	3/14 (21.4)	5/14 (35.7)
Nombre avec EIs multiples	38/143 (26.6)	57/188 (30.3)	48/120 (40.0)	69/174 (39.7)
Nombre avec EI unique	15/143 (10.5)	20/188 (10.6)	13/120 (10.8)	27/174 (15.5)
Nombre sans EI	90/143 (62.9)	111/188 (59.0)	59/120 (49.2)	73/174 (42.0)

NR = donnée non rapportée dans Horton et al. Tableau 3 (Horton et al., 2000).

EI = Évènement Indésirable

L'EI le plus fréquent collecté chez les personnes sans taux détectables de microfilaires de la FL durant la surveillance active pour les EIs 5-7 jours après le traitement était la 'faiblesse', rapporté dans 7/514 (1.4%), 13/712 (1.8%), 20/697 (3.3%) et 20/710 (2.8%) des personnes traitées avec placebo, l'albendazole seul, l'ivermectine seule ou l'albendazole + ivermectine, respectivement.

La comparaison de la fréquence des EIs chez les personnes avec ou sans taux détectables de microfilaires de la FL et de celle des EIs chez les personnes avec des taux détectables de microfilaires de la FL traitées avec des programmes de traitements différents mènent à la conclusion que le profil d'EI de l'ivermectine + albendazole est dominé par des réactions dues aux effets de l'ivermectine sur les microfilaires. L'addition d'albendazole n'augmente

**CONFIDENTIEL**

pas la fréquence et l'intensité des EIs comparées au traitement avec l'ivermectine seule car l'albendazole n'a pas d'effet sur les microfilaires (Horton et al., 2000).

Une des études initiée par l'OMS a examiné l'efficacité et la sécurité de l'ivermectine + albendazole et le placebo chez des mâles co-infectés avec *W. bancrofti*  $\geq 100$  mf/ml et *O. volvulus*  $\geq 5$  mf/biopsie cutanée et celles de l'ivermectine + albendazole et albendazole seul dans un petit nombre de mâles avec *W. bancrofti*  $\geq 100$  mf/ml (Makunde et al., 2003). Le nombre de personnes dans chaque groupe de traitement (entre 7 et 13) donne une probabilité  $\leq 0.12$  de détecter au moins un EI avec une fréquence vraie de 1/100 et par conséquent aucune conclusion regardant la sécurité relative de l'ivermectine + albendazole chez les personnes co-infectées avec *O. volvulus*/*W. bancrofti* ne peut être faite.

Les EIs principaux observés après administration de la moxidectine à des personnes infectées avec *O. volvulus* sont des manifestations du système immunitaire réagissant aux effets de la moxidectine sur les microfilaires (Réaction de Mazzotti, Section 2.3.2.2.2). Etant donné que l'albendazole n'a pas d'effet sur les microfilaires de l'onchocercose, il n'est pas attendu que le traitement concomitant avec l'albendazole chez les personnes randomisées pour recevoir la moxidectine va augmenter de façon significative le risque pour les participants de l'étude.

L'administration d'albendazole ne provoque pas de réactions indésirables sévères et/ou d'événements indésirables graves chez les personnes avec des taux élevés de microfilaires de la loase. Des AMM biannuelle avec albendazole est actuellement recommandée par l'OMS pour l'élimination de la FL dans les zones co-endémiques avec *Loa loa* (World Health Organization, 2017).

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

Les études animales ont montré des cas de tératogénicité chez les rats et les lapins et il n'y a aucune étude adéquate et contrôlée de l'utilisation de l'albendazole chez la femme enceinte. Albendazole ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il n'y a aucune autre alternative et si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en capacité de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et après la fin du traitement avec l'albendazole (World Health Organization, 2021b).

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 7.4.5 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 sa partenaire tombe enceinte pendant la période de l'étude.

CONFIDENTIEL

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 une dose de 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 du produit de recherche 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 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 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 l'administration du produit de recherche, à condition 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 seule procédure d'étude non utilisée dans les soins de santé de routine est la biopsie cutanée.

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 biopsies était la méthode standard utilisée par le Programme de lutte contre l'onchocercose en 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 guérissent en quatre à huit jours sans aucune intervention. Par conséquent, on s'attend à ce que la plupart des sites de biopsie cutanée soient guéris à la fin des cinq visites quotidiennes effectuées par un membre de l'équipe de l'étude après l'administration du produit de recherche (Section 7.3.5). Si ce n'est pas le cas, 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 de l'étude ou un établissement local de santé s'ils ont besoin de soins médicaux (Sections 5.2.3 et 15.14).

**CONFIDENTIEL**

### 10.7.2 DEC-Patch

La DEC est un microfilaricide et provoque une forte réaction inflammatoire (réaction de Mazzotti) autour des microfilaires. Après l'application d'un pansement (patch) contenant du DEC, le DEC pénètre dans le tissu sous-cutané sous le patch. Si des microfilaires sont présentes sous la zone du patch, la réaction inflammatoire entraîne une réaction cutanée diagnostique sous le patch.

Une autre réaction de Mazzotti que les personnes infectées par *O. volvulus* peuvent présenter après l'application du patch est la démangeaison autour de la zone du patch (Toe et al. 2000, World Health Organization and Onchocerciasis Control Programme in West Africa 2002).

L'étude clinique comparant l'OCP-Patch et le DEC-Patch utilisés dans cette étude (Section 2.4.3) chez 30 personnes infectées par *O. volvulus* a montré que les réactions de Mazzotti autres que la réaction cutanée diagnostique autour de la zone du patch (démangeaison) étaient moins fréquentes et de plus courte durée après le DEC-Patch que l'OCP-Patch (Awadzi et al. 2015). Diawara et ses collègues (Diawara et al. 2009) n'ont pas signalé d'événements indésirables après l'application du DEC-Patch chez 2283 personnes chez lesquelles aucune microfilaire n'a été détectée dans la peau. Cependant, un nombre non spécifié de personnes n'étaient pas revenues pour l'évaluation de la réaction du DEC-Patch 24 heures après l'application.

Le DEC oral était l'un des médicaments de choix pour le traitement et le contrôle de l'onchocercose. Son utilisation a été abandonnée parce que les réactions de Mazzotti peuvent être graves chez les personnes fortement infectées, y compris l'aggravation de la déficience oculaire et la cécité, et l'ivermectine est devenue disponible comme alternative efficace et sûre.

Awadzi *et al* ont discuté en détail de la probabilité de réactions graves de Mazzotti chez les personnes très fortement infectées qui ont reçu le DEC-Patch. Ils ont examiné et comparé

- (a) la quantité de DEC dans le DEC-Patch (5,4 mg, gamme de spécifications de fabrication : 4,6 - 6,2 mg), la lente pénétration de la DEC dans la peau (0,3 mg, 1,1 mg et 3 mg après 3, 8 et 24 heures), ainsi que la demi-vie de la DEC d'environ 9-10 heures, par rapport aux doses utilisées pendant le traitement oral (dose unique de 100 mg, doses totales de 100 - 6000 mg, doses quotidiennes de par exemple 3 mg/kg/jour pendant 7 jours),
- (b) la courbe dose-réponse de la DEC pour les réductions de la densité des microfilaires cutanées par rapport à la quantité maximale de DEC systémiquement disponible après l'administration du DEC-Patch,
- (c) l'absence d'impact du DEC-Patch sur la densité de microfilaires cutanées à environ 1 cm de la zone du patch, et
- (d) le nombre maximal de microfilaires sous la zone couverte par le DEC-Patch qui pourraient être tuées chez les personnes très fortement infectées (2000 microfilaires par biopsie) par rapport à la quantité maximale de microfilaires qui seraient tuées après un traitement DEC oral chez les personnes ayant de faibles densités de microfilaires cutanées (1 microfilaire/biopsie) chez qui aucune réaction dangereuse de Mazzotti n'a été signalée.

Sur la base de ces considérations et de ces comparaisons, il est très peu probable que des réactions graves de Mazzotti se produisent, même chez des personnes extrêmement infectées qui ont reçu le DEC-Patch (Awadzi et al. 2015).

## 11 LES AVANTAGES POTENTIELS POUR LES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE

La participation à l'étude devrait apporter un bénéfice direct aux personnes atteintes d'une infection à *O. volvulus*, car tous les participants recevront un traitement contre l'onchocercose. D'après les données de l'étude de phase III, les avantages directs attendus comprennent la réduction de la densité des microfilaries de la peau et, le cas échéant, des microfilaries vivantes dans les chambres antérieures des yeux. La réduction des microfilaries 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 microfilaries dans la peau et dans les yeux. Selon les résultats préliminaires d'une petite étude actuellement en cours en Côte d'Ivoire qui compare l'efficacité et la sécurité de la moxidectine + albendazole avec l'ivermectine + albendazole chez des personnes positives à la FL, il est attendu qu'une participation dans cette étude entraînera une réduction des taux de microfilaries de *W. bancrofti* chez les personnes avec une microfilarémie.

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 pourra présenter au programme local de contrôle et d'élimination de l'onchocercose (ou de la FL) 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, des investigateurs et des équipes 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 de 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, l'étude évaluant la sécurité et l'efficacité des traitements annuels et semestriels à la moxidectine ou à l'ivermectine (étude 3001, menée en Ituri, RDC), et 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 a été organisé après qu'approximativement 1000 participants aient complété les 3 mois de suivi après le traitement.

Un examen supplémentaire des données par le DSMB sera organisé après qu'environ 1000 participants auront terminé la période de suivi de 3 mois dans les zones endémiques à l'onchocercose avec des taux élevés de co-endémicité à la FL. Cet examen inclura toutes les données disponibles à ce moment-là.

Le DSMB examinera tous les EIGs déclarés au cours du premier mois suivant l'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 de l'essai auront été menées à bien.

Tous les EIs ou EIGs encore en cours à la visite de fin d'étude (Mois 3, Section 7.3.6) ou, pour les personnes se retirant/retirées ou ayant été retiré prématurément, l'examen de sortie en cas de retrait prématuré ou de fin prématurée de l'étude (Section 7.3.7), seront suivis conformément à la Section 10.4.

### **13.2 Retrait prématuré de l'étude**

#### **13.2.1 Critères de retrait prématuré de l'étude**

Les participants ont le droit de se retirer 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 leurs parents ou tuteur pour les mineurs) conformément aux informations figurant dans le document d'information du participant approuvé par le CE (Section 5.1 et Section 15.9).

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

Le Sponsor et l'investigateur discuteront et conviendront si le retrait de l'étude peut également être nécessaire en cas de violation du protocole (par exemple, échec ou incapacité persistante du participant à être disponible pour des visites de suivi).

#### **13.2.2 Suivi des participants qui se retirent ou ayant été retirés de l'étude par l'investigateur**

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 au participant son accord pour un examen de retrait prématuré (Section 7.3.7) aussi proche que possible de la période de suivi de 3 mois prévue, comme convenu avec l'ex participant, pour surveiller les 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 7.3.7) 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 non résolu, et (b) obtenir une caractérisation aussi complète que possible du profil de sécurité du médicament à l'étude.

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 la résolution devrait être effectué.

Le cas échéant, l'impossibilité de joindre le participant, la raison du retrait (y compris l'inconnu ou le refus du participant de la fournir), le refus du participant à l'examen de sortie

**CONFIDENTIEL**

ou, le cas échéant, le suivi d'un 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 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 et, en particulier, la poursuite du traitement, peuvent être temporairement suspendues par le Sponsor, ou sur recommandation de l'investigateur ou du DSMB, en fonction de l'identification des EIs qui nécessitent un examen plus approfondi avant 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. Les AR et les CE seront informés de la suspension, de sa justification et de la résolution des préoccupations.

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 extérieures à l'étude, y compris des communications de la FDA des États Unis). La conduite de l'étude se poursuivra 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 de la CE responsable ; et/ou
- Violation importante des BPC qui compromet les droits et la sécurité des participants ou la capacité à atteindre l'objectif principal de l'étude sur tous les sites.

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 EI 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.

### **13.6 Fin prématurée de la conduite d'une étude sur un site d'étude en particulier**

La conduite de l'étude peut être interrompue sur un site particulier si l'investigateur ou le personnel du site se trouve en violation significative des accords contractuels ou des BPC ou n'est pas en mesure d'assurer une exécution adéquate de l'étude.

Chaque investigateur a le droit de demander l'arrêt de l'étude sur son site s'il considère que cela est dans le meilleur intérêt de la sécurité des participants actuels et futurs potentiels participants ou s'il estime qu'il est impossible de terminer l'étude comme le prévoient le protocole et les BPC. Le Sponsor informera le DSMB et les autres investigateurs de l'étude

**CONFIDENTIEL**

aussi tôt que possible de cette demande, afin de permettre une évaluation dans le contexte de la conduite sur d'autres sites et de l'étude dans son ensemble.

Le Sponsor et l'investigateur concerné doivent se consulter avant de prendre la décision de mettre fin prématurément à la conduite de l'étude et s'entendre sur une procédure de résiliation pour garantir, par exemple, la protection de la sécurité des participants (suivi des EIs en cours), la destruction du produit de recherche conformément aux exigences réglementaires et le stockage de toute la documentation de l'étude de manière à préserver la confidentialité des participants.

## 14 L'ANALYSE STATISTIQUE

Cet essai est une étude randomisée, en double aveugle et à groupes parallèles, qui compare la sécurité d'une dose unique de moxidectine (8 mg) ou d'ivermectine (environ 150 µg/kg) pour le contrôle et l'élimination de l'onchocercose.

Après les évaluations du bilan initial, la randomisation et le traitement, les participants seront suivis pendant 3 mois.

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

Chaque site d'étude recrutera des participants venant d'une seule catégorie de zone endémique. Bien que l'attribution de la moxidectine ou de l'ivermectine se fera grâce à un procédé de randomisation (Section 8.1), l'administration d'albendazole au jour 0 sera dépendante de la zone endémique. Les participants aux sites situés dans les zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL devront recevoir une administration concomitante d'albendazole (400 mg) au Jour 0. En revanche, les participants des sites situés dans les zones endémiques à l'onchocercose mais sans taux élevés de co-endémicité à la FL ne recevront pas d'albendazole en administration concomitante au jour 0.

Comme chaque participant selon sa zone endémique de participation ne peut être randomisé que soit à la moxidectine, soit à l'ivermectine en monothérapie ou soit à la moxidectine, soit à l'ivermectine en traitement combiné avec l'albendazole, les analyses statistiques principales seront conduites séparément pour chaque zone endémique.

Toutefois, des résumés des données agrégées de sécurité pour les groupes de traitement contenant de la moxidectine par rapport à l'ivermectine regroupés quelles que soient les zones endémiques seront produits. Pour ces analyses regroupées, il est noté que l'étendue des informations que ces analyses vont fournir sur la comparaison de la sécurité entre la moxidectine et l'ivermectine va dépendre de la similarité des profils de sécurité observés à la fois avec et sans l'exposition concomitante à l'albendazole. Bien qu'il ne soit pas prévu de tester formellement les effets d'interactions entre les expositions à la moxidectine et à l'ivermectine et les expositions concomitantes à l'albendazole sur l'incidence et la sévérité des EIs, si une revue des données de sécurité observées suggère l'existence d'interactions potentielles, des analyses supplémentaires *ad hoc* pour permettre l'évaluation et l'interprétation des données pertinentes seront réalisées. L'interprétation des interactions potentielles tiendra aussi compte du fait que des différences de populations connues ou inconnues dans chaque zone endémique, autre que l'administration concomitante d'albendazole, pourraient être des facteurs contributifs.

### 14.1 Critère principal d'évaluation

Le principal critère d'évaluation est le taux d'incidence des Événements Indésirables survenant après le traitement TEAEs, c'est-à-dire les événements indésirables survenant ou s'aggravant après l'exposition au produit de recherche.

### 14.2 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon d'environ 12 500 et le rapport de randomisation fourniront des données de sécurité pour environ 10 000 expositions à la moxidectine et 2 500 expositions à l'ivermectine, ce qui donne une probabilité d'environ 0,99 et 0,71 de détecter au moins un événement indésirable avec un taux naturel réel de 5/10000, respectivement, en supposant que les expositions sont indépendantes.

CONFIDENTIEL

En supposant que 50% des expositions à la moxidectine et à l'ivermectine sont issus de participants venant de site(s) dans les zones endémiques à l'onchocercose et 50% de participants venant de site(s) dans les zones endémiques à l'onchocercose avec des taux élevés de co-endémicité à la FL recevant un traitement concomitant à l'albendazole, les 5000 expositions à la moxidectine et 1250 expositions à l'ivermectine par catégorie de zone endémique donne une probabilité d'environ 0,92 et 0,46 de détecter au moins un EI avec un taux naturel réel de 5/10000 (0.0005), respectivement, en supposant que les expositions soient indépendantes.

### **14.3 Randomisation et rapport de randomisation**

Chaque site d'étude recrutera des participants venant d'une seule catégorie de zone endémique. Pour chaque site, les participants seront randomisés selon un ratio de 4:1 pour la moxidectine et l'ivermectine, soit en monothérapie, soit en combinaison avec l'albendazole selon la zone endémique, stratifié par la densité des microfilaries cutanées lors de la pré-sélection (Section 8.1).

Le rapport de randomisation de 4:1 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 d'après ivermectine dans la même population au cours de la même période.

Chaque site aura son propre lot de listes de randomisation. En fonction de la taille de l'aire géographique dans laquelle un site particulier recrutera des participants, une stratification supplémentaire par un critère de définition de l'aire géographique appropriée peut être introduite pour ce site. 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 de l'étude clinique.

### **14.4 Population d'analyse**

L'analyse de l'ensemble des données de sécurité est définie comme l'ensemble des participants randomisés exposés au produit de recherche et sera la seule population analysée. Les participants seront analysés en fonction du produit de recherche effectivement reçu, quel que soit le groupe de randomisation.

### **14.5 Comparabilité des groupes**

Étant donné qu'il s'agit d'une étude randomisée, on s'attend à ce que les groupes de traitement soient équilibrés par rapport aux facteurs de pronostic connus et inconnus.

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

### **14.6 Méthodes d'analyse des données**

Des résumés des données agrégées seront fournis par groupe de traitement et par zone endémique (moxidectine/ivermectine ou moxidectine avec administration concomitante d'albendazole/ ivermectine avec administration concomitante d'albendazole) une fois l'étude complétée dans chaque zone endémique séparément. Des résumés des données agrégées pour les groupes de traitement contenant de la moxidectine par rapport à l'ivermectine regroupés quelles que soient les zones endémiques seront aussi produits une fois l'étude complètement terminée. Des listings des données de l'étude seront également incluses.

**CONFIDENTIEL**

L'analyse statistique sera descriptive ; cependant, si les valeurs p sont présentées, sauf indication contraire, toutes les valeurs p seront bilatérales. L'ajustement pour les comparaisons multiples 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. Tout changement apporté au plan d'analyse statistique finalisé sera documenté. Les écarts par rapport aux analyses statistiques prévues dans le PAS seront identifiés et décrits dans le rapport d'étude clinique.

## **14.7 Plan d'Analyse Statistique**

### **14.7.1 Analyse statistique du critère principal d'évaluation**

L'incidence des TEAE chez les participants sera résumée par système organique et par terme préféré comme définie en Sections 14 et 14.6 dans l'ensemble, et puis par zone endémique.

Les TEAE seront classés selon la sévérité, l'évaluation par le médecin de la relation avec le produit de recherche, TEAE graves et TEAE entraînant la mort ou le retrait de l'étude.

Les TEAE clés d'intérêt peuvent être analysés plus en détail par le calcul d'un IC à 95% pour les taux d'incidence chez les participants et/ou en utilisant les méthodes Kaplan-Meier pour évaluer le délai de survenu des premiers événements et/ou le délai de résolution. En outre, pour les principaux TEAE, des taux ajustés en fonction de l'exposition peuvent être fournis.

Le TEAE seront également résumé par âge et par sexe des participants et par densité de microfilières cutanées en utilisant les strates de randomisations. En plus, si faisable, d'autres catégories de la densité microfilaire cutanée initiale seront utilisées. Des résumés des données agrégées seront aussi fournis par moment de l'étude si pertinent.

Des listings de tous les TEAE seront produites.

### **14.7.2 Analyse de la disposition des participants, des données démographiques et de la densité de microfilières cutanées lors de la pré-sélection**

Des tableaux récapitulatifs descriptifs seront fournis pour l'ensemble de l'étude et par zone endémique (comme décrit dans les Sections 14 et 14.6) résumant la répartition des participants par traitement reçu, y compris tous les participants randomisés indépendamment de l'exposition au produit de recherche, ainsi que les raisons du retrait prématuré de l'étude.

Les statistiques démographiques et les statistiques récapitulatives des antécédents médicaux seront également fournies globalement et par zone endémique, par traitement et globalement, ainsi que par la densité microfilaire cutanée initiale. Des résumés des données agrégées seront aussi fournis par moment de l'étude si pertinent.

### **14.7.3 Analyse d'autres données relatives à la sécurité**

D'autres données pertinentes sur la sécurité analysées comprendront les traitements concomitants et l'issue de la grossesse. Les événements indésirables avant l'exposition au produit de recherche seront répertoriés. Des résumés statistiques seront également fournis globalement et par zone endémique (comme décrits dans les sections 14 et 14.6), par traitement et globalement, ainsi que par la densité microfilaire cutanée initiale. Des résumés des données agrégées seront aussi fournis par moment de l'étude si pertinent.

### **14.7.4 Traitement des données manquantes**

À l'exception des dates partielles de début et de fin de l'EI et des traitements concomitants, aucune imputation ne sera effectuée. L'imputation des dates partielles d'EIs et de traitements concomitants sera faite pour classer un EI ou un traitement comme ayant commencé ou

**CONFIDENTIEL**

ayant été pris avant ou après le traitement, respectivement. Les détails des algorithmes d'imputation seront fournis dans le PAS.

#### **14.7.5 Analyse intermédiaire**

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

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.

#### **14.7.6 Analyses complémentaires pour éclairer les directives et les politiques d'intervention**

##### **14.7.6.1 Analyses de la sécurité de la moxidectine et de l'ivermectine**

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. 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.

##### **14.7.6.2 Évaluation du DEC-Patch pendant la pré-sélection**

La population d'analyse pour l'évaluation complémentaire comprendra tous les individus chez qui le DEC-Patch a été appliqué.

La proportion d'individus sera résumée selon la présence et l'étendue de la réaction cutanée (scores) sous le DEC-Patch dans son ensemble et selon la présence de microfilaries et les densités de microfilaries.

L'incidence des EIs chez les participants commençant après l'application du DEC-Patch et enregistrée au moment du retrait du patch sera résumée par système organique et terme préféré et par la présence de microfilaries et de densités de microfilaries.

De plus amples détails seront fournis dans un PAS spécifique. Étant donné que les données pertinentes sont obtenues avant l'administration du produit de recherche et que leur analyse ne nécessite pas de lever l'aveugle, l'analyse peut être effectuée avant l'achèvement et la levée de l'aveugle de l'étude.

##### **14.7.7 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 quelles déviations de protocole, tels que les traitements 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.

##### **14.7.8 Mise à jour des plans d'analyses statistiques au vu de l'impact potentiel de conflits armés sur la conduite de l'étude et sur les données.**

Contrairement au COVID-19, la possibilité de conflits armés qui pourraient avoir comme conséquence la fuite de participants des zones de l'étude ou l'impossibilité pour des membres de l'équipe de l'étude ou des participants de se rejoindre pour des visites n'a pas été anticipée. En conséquence, les formulaires électroniques de rapport de cas (eCRF) n'incluent pas une page spécifique permettant de noter ces informations et elles sont documentées dans les sections commentaires du eCRF. Avant la levée de l'aveugle, la mesure selon laquelle cette méthode de capture de l'information permet d'extraire de la base de données des informations permettant d'identifier des évaluations de sécurité manquées ou conduites en dehors des fenêtres d'évaluation permises par le protocole à cause de conflits

**CONFIDENTIEL**

armés sera évaluée. Les plans d'analyse statistiques seront ensuite modifiés, si nécessaire, pour refléter des approches complémentaires ou dument modifiées pour les 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 les autorités de régulation**

Ce protocole, les documents utilisés pour informer les participants potentiels 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 aux CE compétents. En outre, ils seront soumis au comité d'éthique de l'OMS.

Avant le début de l'étude, l'approbation des CE en 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 réuni 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 (Sections 13.5 et 13.6), des nouvelles données qui pourraient avoir une incidence sur leur décision de continuer à participer à l'étude (Section 15.10) et les résultats de l'étude (Section 15.23) seront également soumis à l'approbation des CE avant d'être utilisés.

### **15.4 Rapports aux AR et aux CE**

Les rapports aux AR et aux CE seront soumis comme demandé par les 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 ces changements administratifs.

**CONFIDENTIEL**

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 et aux CE. 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**

Les détails sont fournis en [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

### **15.7 Équipe de l'étude**

Les détails sont fournis en [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

### **15.8 Lancement de l'étude**

L'étude ne peut être lancée qu'après approbation par l'AR et les CE 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 EI 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 1) et les exigences et formulaires de déclaration des EIG (Section 10.3.3), les exigences et les formulaires de déclaration et de suivi de la grossesse (Section 10.6), les dossiers de formation de l'équipe de l'étude et le registre des autorisations et délégations de l'étude (Authorization and Delegation Log). Cette vérification comprendra l'examen des CVs des membres de l'équipe de l'étude et des copies de leurs qualifications ou diplômes pour confirmer que les membres de l'équipe de l'étude remplissent les conditions requises par la loi du pays où l'étude est menée 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, comptage des microfilaires).

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 si le pays est francophone.

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 et assentiment éclairés avec le consentement des parents ou tuteur**

Il incombe à l'investigateur d'obtenir le consentement éclairé écrit (ou l'assentiment des mineurs avec le consentement 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

**CONFIDENTIEL**

risques prévus de l'étude dans la langue locale (voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#)) et dans une formulation qu'ils peuvent comprendre. L'investigateur doit également expliquer aux potentiels participants 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 le PICF approuvé par les CE pour informer les participants potentiels à l'étude et pour documenter le consentement et l'assentiment éclairés écrits.

Les informations sur l'étude seront fournies et le consentement éclairé ou l'assentiment écrit avec le consentement des parents ou tuteur sera obtenu par un médecin. Si le médecin ne parle pas la langue locale, un autre membre de l'équipe de l'étude qui parle la langue locale doit être présent pour servir d'interprète. Les membres de l'équipe de l'étude autorisés à informer les participants de l'étude et à obtenir le consentement éclairé ou l'assentiment écrit avec le consentement 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 la pré-sélection ou autre procédure de l'étude (Section 6.1).

Les formulaires d'information et de consentement et l'assentiment dans la langue du protocole et dans la ou les langues locales des populations d'étude prévues (voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#)) seront inclus séparément dans les soumissions à l'AR et aux CE. Une version finale approuvée de ces documents sera conservée dans les dossiers de l'étude et devra être utilisée dans les discussions de consentement et d'assentiment éclairé 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 des 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 niveau de connaissance de la population dans les zones géographiques de recrutement pour s'assurer qu'elle est familière avec des concepts spécifiques ou que les concepts peu familiers sont expliqués ou présentés dans un langage compréhensible pour les potentiels participants (pour plus d'information voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#)).

### **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 (voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#)). 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 éclairé et à l'assentiment des personnes analphabètes et alphabètes ne soient perçus comme insultants ou comme un manque de respect, il a été décidé qu'un témoin alphabète serait requis pour tous les participants.

**CONFIDENTIEL**

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, un paraphe 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 ou 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 au consentement éclairé des mineurs avec le consentement éclairé des parents ou tuteur**

Un assentiment éclairé avec le 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 faits 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 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 avait signé lorsqu'il était mineur ou sur un formulaire séparé, selon la préférence de l'investigateur.

### **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 PDCF 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 PDCF 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 notables et anciens 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 PDCF 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" ('anticipable', 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"

**CONFIDENTIEL**

(‘unanticipable’, 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).

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 d'*O. volvulus* ou de la FL ou des restes d'urine dans le cadre de recherches visant à améliorer les outils et les stratégies de contrôle et d'élimination de l'onchocercose et d'autres MTNs (Sections 15.19, 15.20). Le Sponsor a mis au point un processus qui permet que les scientifiques qui mènent les recherches sur les restes de parasites *O. volvulus* ou de la FL et les restes d'urine puissent alerter le Sponsor de 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 l'importance clinique éventuelle de la découverte imprévisible. Ce processus garantit également que l'anonymat du participant soit préservé. Les découvertes imprévisibles ne seront communiquées au participant que si cette communication est approuvée par le CE dans le pays de résidence du participant 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 potentiels participants sont informés qu'il est peu probable que la recherche sur leurs parasites *O. volvulus* ou de la FL ou sur leurs urines 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. La section 10.5 inclut aussi cette information sur l'albendazole.

### **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. La section 10.5 inclut aussi cette information sur l'albendazole.

### **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 les évaluations de l'étude avec le salaire quotidien moyen de la population dans laquelle les participants sont recrutés (voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#)). 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, pendant lesquels les réactions à l'effet microfilaricide de la moxidectine ou de l'ivermectine commencent et se

**CONFIDENTIEL**

résolvent généralement (Section 10.5), un membre de l'équipe de l'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 soin 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 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, ou, pour les zones avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL, au traitement par l'albendazole.

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 se retirant prématurément de l'étude**

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

### **15.16 Volume de sang prélevé**

Le sang (0,06 ml) sera prélevé uniquement en cas de suspicion d'infection à *Loa loa* (Section 6.4.2 et Section 7.4.7).

Dans les zones endémiques à l'onchocercose avec un niveau élevé de co-endémicité de la FL, 0,075 mL de sang sera prélevé pour déterminer la présence d'ACF (Section 7.4.8). 5 mL de sang veineux sera prélevé chez les personnes positive aux ACF pour une quantification des microfilaires de la FL (Section 7.4.9).

### **15.17 Confidentialité des documents de l'essai 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 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 les essais cliniques, 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, y compris l'évaluation du DEC-Patch. Cette assurance fournira également une protection financière aux

**CONFIDENTIEL**

personnes responsables de l'examen et de l'approbation du protocole d'étude et de sa réalisation.

La police d'assurance sera fournis aux AR et aux CE selon les besoins 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 (microfilaires d'*O. volvulus*, microfilaires de *W. bancrofti*, urine) seront la propriété conjointe de l'organisation de l'investigateur (voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#)) 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.

L'organisation de l'investigateur 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 du pays d'où viennent les spécimens 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 d'urine, voir la Section 15.20.

### **15.20 Maximiser les produits de l'étude pour améliorer les outils et les stratégies de contrôle et d'élimination de l'onchocercose, la filariose lymphatique et d'autres maladies tropicales négligées**

#### **15.20.1 Utilisation des microfilaires *O. volvulus* et *W. bancrofti***

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'AMM 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'AMM 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 que dans une seule aire lorsque les critères d'arrêt sont remplis dans toute l'aire géographique d'une "aire de transmission", et pour

**CONFIDENTIEL**

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'AMM a été arrêtée, les pays ont besoin d'outils pour délimiter les aires de transmission.

Les données sur la prévalence de la FL dans les zones qui ont stoppé l'AMM pour la FL suggèrent que des outils pour déterminer les zones de transmissions seront aussi utiles pour aider les pays à décider de stopper l'AMM pour la FL (Hedtke et al. 2020).

La recherche d'un tel outil est actuellement en cours par l'intermédiaire de l'OMS /TDR (Hedtke et al. 2020). La recherche vise également un outil permettant au programme 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 de 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 chercheurs 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 d'accélérer considérablement les progrès vers les outils ciblés par l'OMS/TDR et comprend le financement de la préservation et de l'expédition de parasites pour cette recherche. Une fois le comptage des microfaires cutanées terminé, les microfaires seront conservées dans de l'alcool et expédiées au Dr Grant (Section 7.4.6). Si le filtre avec les microfaires de la FL sauvegardé n'est pas requis pour la quantification, il pourrait être envoyé au Dr Grant (Section 7.4.9). 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.

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 (FRRRC 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 FRRRC (FR3), directeur du River Blindness Genome Project (1997-2005), coordinateur de l'Organisation mondiale de la Santé Filariasis Genome Project (1994-2005), 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.à.d. ceux qui ont fourni les échantillons à FR3.

#### CONFIDENTIEL

## 15.20.2 Utilisation de l'urine restante

Pour les dispositions concernant la conservation des restes d'urines des tests de grossesse et l'utilisation future pour la recherche, voir [Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays](#).

## 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 de transmettre leurs plaintes ou suggestions à l'équipe de l'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 de l'étude, un membre de l'équipe de l'étude donnera une suite à leurs plaintes. Le membre de l'équipe de l'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 du Partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (EDCTP) conclu par MDGH et l'institution de l'investigateur principal.

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 (voir Section 18).

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 aux AR et aux CE

Une fois l'analyse des données terminée, un rapport synthèse sera fourni aux 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 activités futures prévues. Ce document d'information approuvé par les CE servira de base pour informer les participants (et les autres habitants de leurs villages intéressés) sur l'étude.

À ce moment-là, les participants seront également informés s'ils ont reçu de la moxidectine ou de l'ivermectine.

### 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 aux programmes de contrôle et d'élimination de l'onchocercose et de la FL des pays où cette étude est menée, au projet spécial 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 dans d'autres pays. Par conséquent, la moxidectine ne peut pas être fournie après l'étude à la population des zones d'étude ou ailleurs sans l'approbation de l'AR par le biais de

l'enregistrement de la moxidectine dans ces pays, ou 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", des médicaments approuvés par des autorités réglementaires strictes telles que la FDA des États Unis, actuellement pilotée par l'OMS avec principalement des pays africains (<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 dans les pays où cette étude est menée, 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 la demande appropriée avec l'autorisation et les plans de mise en œuvre et de pharmacovigilance du ministère de la Santé ou de l'AR.

### **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 de l'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,
- 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.

**CONFIDENTIEL**

Les détails des mesures à prendre au cours des différentes activités sont fournis dans la Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays. 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 Documents 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), 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 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 de l'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 de l'étude sont en quarantaine).

Le logiciel eCRF développé par CliniOps est conforme au code américain des réglementations fédérales pour les dossiers électroniques et les signatures électroniques (21 CFR Part 11) et à la loi américaine sur la portabilité et la responsabilité de l'assurance maladie (HIPAA) 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 de l'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 l'exhaustivité et la cohérence interne des données. Chaque opération effectuée est suivie par

**CONFIDENTIEL**

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.

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 les correspondances, les PICF approuvés et les formulaires de consentement et d'assentiment 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 ceux-ci 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 documents eSource ou source 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 documents 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 représentant du Sponsor, parleront couramment l'anglais et la langue parlée par les membres de l'équipe de l'étude et 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, les 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 d'autres données pertinentes, les dossiers de randomisation et de dispensation des produits de recherche) à condition que la confidentialité des participants soit maintenue comme l'exigent les BPC de l'ICH.

Il incombera aux moniteurs 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 les moniteurs pour s'assurer que tout problème détecté au cours de leurs 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 l'anglais et la langue de l'équipe de l'étude, 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 des 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 RELATIVE A LA DEMANDE D'INVESTIGATION D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT AUPRES DE LA FDA DES ÉTATS-UNIS**

MDGH a ouvert une demande d'investigation d'un nouveau médicament 126876 auprès de la FDA des États Unis 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).

Cette étude ne sera pas menée dans le cadre de cette IND, mais comme 'étude étrangères'

### **18.1 Rapport à la FDA des États Unis pendant l'étude**

Comme l'exige l'IND, MDGH fournira à la FDA des États Unis des rapports annuelles sur les données de sécurité de cette étude.

### **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 en appui d'une demande de mise à jour des informations de prescription de la moxidectine aux États Unis avec des données comparatives sur la sécurité de la moxidectine et de l'ivermectine. 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](http://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 dans un pays, 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 les investigateurs et le Sponsor. Les publications faisant état de l'analyse des données acquises sur un site individuel doivent être précédées de la publication des données de tous les sites analysés conformément aux analyses statistiques prévues dans le présent protocole. Les publications et/ou les présentations à l'initiative des investigateurs 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 déterminés 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 :

Pour EDCTP : "cette recherche fait partie du programme EDCTP2 soutenu par l'Union européenne (subvention NUMÉRO RIA2017NCT-1843)".

Pour le Luxembourg Institute of Health : "cette recherche a été co-financée par le Luxembourg National Research Fund (FNRn°INTER/EDCTP/19/14338294/MiniMox/Vaillant)".

Pour la Fondation Bill & Melinda Gates : "Ce [document/publication/présentation/rapport] est basé sur une recherche financée par la Fondation Bill & Melinda Gates. Les résultats et les conclusions contenues dedans sont ceux des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les positions ou les stratégies de la Fondation Bill & Melinda Gates".

**CONFIDENTIEL**

## 20 RÉFÉRENCES

African Programme for Onchocerciasis Control, **2015**. WHO/MG/15.20. Report of the consultative meetings on strategic options and alternative treatment strategies for accelerating onchocerciasis elimination in Africa. WHO/MG/15.20.

African Programme for Onchocerciasis Control, World Health Organization, **1998**. Community-directed treatment with ivermectin: a practical guide for trainers of community-directed distributors. [WWW Document]. URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275546>

Albenza Prescribing Information, **2019**. Albenza Prescribing Information [WWW Document]. URL [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/020666s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020666s012lbl.pdf) (accessed 9.24.22)

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. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2005.05.006>

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. <https://doi.org/10.1179/000349804225003442>

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. <https://doi.org/10.1179/000349804225003253>

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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002953>

Awadzi, K., N. O. Opoku, S. K. Attah, J. K. Lazdins-Helds and A. C. Kuesel. Diagnosis of *O. volvulus* infection via skin exposure to diethylcarbamazine: clinical evaluation of a transdermal delivery technology-based patch. *Parasit Vectors* **2015**, 8, 515. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1122-9>

Awadzi, K., Gilles, H.M. Diethylcarbamazine in the treatment of patients with onchocerciasis. *Br J Clin Pharmacol* **1992**, 34, 281-8.

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. Is *O. volvulus*

CONFIDENTIEL

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. *62<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASHTM 2013)*. **2013**, Washington, USA.

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. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(08\)70099-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(08)70099-9)

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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000072>

Cano, J., Rebollo, M.P., Golding, N., Pullan, R.L., Crellen, T., Soler, A., Hope, L.A., Lindsay, S.W., Hay, S.I., Bockarie, M.J., Brooker, S.J. The global distribution and transmission limits of lymphatic filariasis: past and present. *Parasit Vectors* **7** **2014**, 466. <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0466-x>

Coffeng, L. E., W. A. Stolk, H. G. Zoure, J. L. Veerman, K. B. Agblewonu, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002032>

Coffeng, L. E., W. A. Stolk, H. G. Zoure, J. L. Veerman, K. B. Agblewonu, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002759>

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. <https://doi.org/10.1177/0091270003257456>

Critchley, J., Addiss, D., Ejere, H., Gamble, C., Garner, P., Gelband, H., Review, G.I.F. Albendazole for the control and elimination of lymphatic filariasis: systematic review. *Trop Med Int Health* **2005**, 10, 818–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2005.01458.x>

Diawara, L., M. O. Traore, A. Badji, Y. Bissan, K. Doumbia, S. F. Goita, L. Konate, K. Mounkoro, M. D. Sarr, A. F. Seck, L. Toe, S. Touree and J. H. Remme. Feasibility of onchocerciasis elimination with ivermectin treatment in endemic foci in Africa: first evidence from studies in Mali and Senegal. *PLoS Negl Trop Dis* **2009**, 3(7), e497. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000497>

European Medicines Agency 2020. Ervebo; European Medicines Agency. **2020**. Retrieved 20 January 2020, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo#authorisation-details%20%20-section>,.

Francis, H., Awadzi, K., Ottesen, E.A. The Mazzotti reaction following treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine: clinical severity as a function of infection intensity. *Am J Trop Med Hyg* **1985**, 34, 529–36.

Geary, T. G. and Y. Moreno. Macrocyclic lactone anthelmintics: spectrum of activity and mechanism of action. *Curr Pharm Biotechnol* **2012**, 13(6), 866-872.

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. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01282>

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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005424>

Horton, J., Witt, C., Ottesen, E.A., Lazdins, J.K., Addiss, D.G., Awadzi, K., Beach, M.J., Belizario, V.Y., Dunyo, S.K., Espinel, M., Gyapong, J.O., Hossain, M., Ismail, M.M., Jayakody, R.L., Lammie, P.J., Makunde, W., Richard-Lenoble, D., Selve, B., Shenoy, R.K., Simonsen, P.E., Wamae, C.N., Weerasooriya, M.V. An analysis of the safety of the single dose, two drug regimens used in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitology* **2000**, 121, S147–S160. <https://doi.org/10.1017/s0031182000007423>

Kim, Y. E., J. H. Remme, P. Steinmann, W. A. Stolk, J. B. ROUNGOU 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003664>

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. <https://doi.org/10.1111/cts.12583>

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. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0415>

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. <https://doi.org/10.1128/aac.00311-11>

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. <https://doi.org/10.1177/2160763x11432508>

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

CONFIDENTIEL

oral midazolam pharmacokinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* **2014**, 3(2), 151-157. <https://doi.org/10.1002/cpdd.81>

Koudou, B.G., Kouakou, M.-M., Ouattara, A.F., Yeo, S., Brika, P., Meite, A., Aba, E., King, C.L., Kouakou, R., Weil, G.J., Fischer, P.U. Update on the current status of onchocerciasis in Côte d'Ivoire following 40 years of intervention: Progress and challenges. *Plos Negl Trop Dis* **2018**, 12, e0006897. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006897>

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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16151-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16151-5)

Macfarlane, C.L., Budhathoki, S.S., Johnson, S., Richardson, M., Garner, P. Albendazole alone or in combination with microfilaricidal drugs for lymphatic filariasis. *Cochrane Db Syst Rev* **2019**, CD003753. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003753.pub4>

Makunde, W.H., Kamugisha, L.M., Massaga, J.J., Makunde, R.W., Savael, Z.X., Akida, J., Salum, F.M., Taylor, M.J. Treatment of co-infection with bancroftian filariasis and onchocerciasis: a safety and efficacy study of albendazole with ivermectin compared to treatment of single infection with bancroftian filariasis. *Filaria J* **2003**, 2, 15. <https://doi.org/10.1186/1475-2883-2-15>

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 Macrocytic Lactones. *Macrocytic 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001883>

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. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001261>

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.

Nolan, T. J. and J. B. Lok. Macrocytic lactones in the treatment and control of parasitism in small companion animals. *Curr Pharm Biotechnol* **2012**, 13(6), 1078-1094.

Nutman, T.B. Insights into the Pathogenesis of Disease in Human Lymphatic Filariasis. *Lymphat Res Biol* **2013**, 11, 144-148. <https://doi.org/10.1089/lrb.2013.0021>

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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32844-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32844-1)

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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60942-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60942-8)

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. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.02.009>

Pion, S.D.S., Chesnais, C.B., Weil, G.J., Louya, F., Boussinesq, M., Missamou, F. Impact of Semi-Annual Albendazole on Lymphatic Filariasis and Soil-Transmitted Helminth Infection: Parasitological Assessment after 14 Rounds of Community Treatment. *Am J Trop Med Hyg* **2022** 106, 729–731. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0731>

Pion, S.D.S., Chesnais, C.B., Awaca-Uvon, N.P., Vlaminck, J., Abdou, A., Kunyu-Shako, B., Simuna, G.K., Tambwe, J.-P., Weil, G.J., Boussinesq, M. The impact of four years of semiannual treatments with albendazole alone on lymphatic filariasis and soil-transmitted helminth infections: A community-based study in the Democratic Republic of the Congo. *Plos Negl Trop Dis* **2020**, 14, e0008322. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008322>

Pion, S.D.S., Chesnais, C.B., Weil, G.J., Fischer, P.U., Missamou, F., Boussinesq, M. Effect of 3 years of biannual mass drug administration with albendazole on lymphatic filariasis and soil-transmitted helminth infections: a community-based study in Republic of the Congo. *Lancet Infect Dis* **2017**, 17, 763–769. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30175-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30175-5)

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. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.05.004>

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. <https://doi.org/10.1179/000349802125000718>

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.

Rawden, H.C., Kokwaro, G.O., Ward, S.A., Edwards, G. Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* **2000**, 49, 313–22.

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. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803678-5.00206-x>

CONFIDENTIEL

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. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.06.018>

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. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0160-7>

Tisch, D.J., Michael, E., Kazura, J.W. Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* **2005**, 5, 514–523. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70192-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70192-4)

Toe, L., A. G. Adjami, B. A. Boatman, C. Back, E. S. Alley, N. Dembele, P. G. Brika, E. Pearlman and T. R. Unnasch. Topical application of diethylcarbamazine to detect onchocerciasis recrudescence in west Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2000**, 94(5), 519-525.

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. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.12.003>

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. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0779-4>

United States Food and Drug Administration. Tropical Disease Priority Review Voucher Program; United States Food and Drug Administration. **2020**. Retrieved 22 September 2022, from <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/tropical-disease-priority-review-voucher-program>.

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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32154-2)

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. <https://doi.org/10.1007/s10158-016-0190-7>

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. <https://doi.org/10.1017/s0031182005008218>

World Health Organization. Onchocerciasis. **2022** [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis> (accessed 9.2.22).

World Health Organization. Elimination of human onchocerciasis: progress report, 2020 – Élimination de l'onchocercose humaine: rapport de situation, 2020. *Weekly Epidemiological Record* **2021a**, 96, 557.

World Health Organization. WHOPAR NT005 Albendazole 400mg Tablet Cipla Ltd India. **2021b** [WWW Document]. URL <https://extranet.who.int/pqweb/WHOPAR/nt005> (consulté 9.25.22).

World Health Organization. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. **2020a** [WWW Document]. URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338565>

World Health Organization. WHO Prequalified Vaccines. **2020b** [WWW Document]. URL [https://extranet.who.int/gavi/PQ\\_Web/Default.aspx?nav=1](https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/Default.aspx?nav=1).

World Health Organization. Progress report on the elimination of human onchocerciasis, 2017-8. *Weekly Epidemiological Record* **2018**, 47, 501-516.

World Health Organization. Guideline: alternative mass drug administration regimens to eliminate lymphatic filariasis. **2017** [WWW Document]. URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259381>

World Health Organization. Guidelines for stopping Mass Drug Administration and verifying elimination of human onchocerciasis. **2016** [WWW Document]. URL <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510011>

World Health Organization. Report of the WHO Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases, Geneva Switzerland, 21 - 22 April 2015. **2015** [WWW Document]. URL [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/strategic-and-advisory-group-on-neglected-tropical-diseases-\(stag-ntds\)/eighth-ntd-stag-report-2015.pdf?sfvrsn=5737a040\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/strategic-and-advisory-group-on-neglected-tropical-diseases-(stag-ntds)/eighth-ntd-stag-report-2015.pdf?sfvrsn=5737a040_2&download=true).

World Health Organization. Provisional strategy for interrupting lymphatic filariasis transmission in loiasis-endemic countries: report of the meeting on lymphatic filariasis, malaria and integrated vector management, Accra, Ghana, 5-9 March 2012. **2012** [WWW Document]. URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75139> .

World Health Organization. Guidelines for the safe transport of infectious substances and diagnostic specimens. **1997**. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63564>

World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Global programme to eliminate lymphatic filariasis: progress report, 2020 – Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique: rapport de situation, 2020. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire* **2021**, 96, 497–508.

World Health Organization and Onchocerciasis Control Programme in West Africa. Epidemiological surveillance: diethyl-carbamazine patch method. **2002**. [WWW Document]. URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275542>.

CONFIDENTIEL

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.  
[https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(03\)00172-3](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(03)00172-3)

## 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
<b>Major Clinical Conditions: Cardiovascular</b>				
<b>Arrhythmia</b> (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
<b>Blood Pressure Abnormalities <sup>1</sup></b> <b>Hypertension</b> (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 <sup>th</sup> to < 99 <sup>th</sup> percentile + 5 mmHg adjusted for age, height, and gender (systolic and/or diastolic)	≥ 99 <sup>th</sup> 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
<b>Hypotension</b>	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
<b>Cardiac Ischemia or Infarction</b> <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

<sup>1</sup> 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

**CONFIDENTIEL**

PARAMETER	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Heart Failure</b>	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)
<b>Hemorrhage</b> (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
<b>Prolonged PR Interval or AV Block</b> <i>Report only one</i> <i>&gt; 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 <sup>nd</sup> degree AV block	Type II 2 <sup>nd</sup> degree AV block <u>OR</u> Ventricular pause $\geq$ 3.0 seconds	Complete AV block
<i><math>\leq</math> 16 years of age</i>	1 <sup>st</sup> degree AV block (PR interval $>$ normal for age and rate)	Type I 2 <sup>nd</sup> degree AV block	Type II 2 <sup>nd</sup> degree AV block <u>OR</u> Ventricular pause $\geq$ 3.0 seconds	Complete AV block
<b>Prolonged QTc Interval<sup>2</sup></b>	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)
<b>Thrombosis or Embolism</b> <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)
<b>Dermatologic</b>				
<b>Alopecia</b> (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
<b>Bruising</b>	Localized to one area	Localized to more than one area	Generalized	NA

<sup>2</sup> As per Bazett's formula.

PARAMETER	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Cellulitis</b>	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)
<b>Hyperpigmentation</b>	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
<b>Hypopigmentation</b>	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
<b>Petechiae</b>	Localized to one area	Localized to more than one area	Generalized	NA
<b>Pruritus<sup>3 3</sup></b> (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
<b>Rash</b> <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
<b>Endocrine and Metabolic</b>				
<b>Diabetes Mellitus</b>	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)

<sup>3</sup> 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
<b>Gynecomastia</b>	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
<b>Hyperthyroidism</b>	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)
<b>Hypothyroidism</b>	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)
<b>Lipoatrophy<sup>4</sup></b>	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
<b>Lipohypertrophy<sup>5</sup></b>	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
<b>Gastrointestinal</b>				
<b>Anorexia</b>	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)

<sup>4</sup> Definition: A disorder characterized by fat loss in the face, extremities, and buttocks.

<sup>5</sup> Definition: A disorder characterized by abnormal fat accumulation on the back of the neck, breasts, and abdomen.

**CONFIDENTIEL**

PARAMETER	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Ascites</b>	No symptoms	Symptoms <u>AND</u> Intervention indicated (e.g., diuretics, therapeutic paracentesis)	Symptoms recur or persist despite intervention	Life-threatening consequences
<b>Bloating or Distension</b> <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
<b>Cholecystitis</b>	NA	Symptoms <u>AND</u> Medical intervention indicated	Radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences (e.g., sepsis, perforation)
<b>Constipation</b>	NA	Persistent constipation requiring regular use of dietary modifications, laxatives, or enemas	Obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (e.g., obstruction)
<b>Diarrhea</b> ≥ 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)
<b>Dysphagia or Odynophagia</b> <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
<b>Gastrointestinal Bleeding</b>	Not requiring intervention other than iron supplement	Endoscopic intervention indicated	Transfusion indicated	Life-threatening consequences (e.g., hypotensive shock)
<b>Mucositis or Stomatitis</b> <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
<b>Nausea</b>	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)
<b>Pancreatitis</b>	NA	Symptoms with hospitalization not indicated	Symptoms with hospitalization indicated	Life-threatening consequences (e.g., circulatory failure, hemorrhage, sepsis)
<b>Perforation</b> (colon or rectum)	NA	NA	Intervention indicated	Life-threatening consequences
<b>Proctitis</b>	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)
<b>Rectal Discharge</b>	Visible discharge	Discharge requiring the use of pads	NA	NA
<b>Vomiting</b>	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)
<b>Musculoskeletal</b>				
<b>Arthralgia</b>	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
<b>Arthritis</b>	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
<b>Myalgia</b> (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	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Osteonecrosis</b>	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
<b>Osteopenia<sup>6</sup></b> ≥ 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
<b>Osteoporosis<sup>66</sup></b> ≥ 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
<b>Neurologic</b>				
<b>Acute CNS Ischemia</b>	NA	NA	Transient ischemic attack	Cerebral vascular accident (e.g., stroke with neurological deficit)
<b>Altered Mental Status</b> (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
<b>Ataxia</b>	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

<sup>6</sup> 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
<b>Cognitive, Behavioral, or Attentional Disturbance</b> (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
<b>Developmental Delay</b> <i>&lt; 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
<b>Headache</b>	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
<b>Neuromuscular Weakness</b> (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
<b>Neurosensory Alteration</b> (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
<b>Seizures New Onset Seizure</b> <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	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	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)
<b>Pre-existing Seizure</b>	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)
<b>Syncope</b>	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
<b>Pregnancy, Puerperium, and Perinatal</b>				
<b>Stillbirth</b> (report using mother's participant ID) <i>Report only one</i>	NA	NA	Fetal death occurring at ≥ 20 weeks gestation	NA
<b>Preterm Birth</b> (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
<b>Spontaneous Abortion or Miscarriage<sup>7</sup></b> (report using mother's participant ID) <i>Report only one</i>	Chemical pregnancy	Uncomplicated spontaneous abortion or miscarriage	Complicated spontaneous abortion or miscarriage	NA
<b>Psychiatric</b>				
<b>Insomnia</b>	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
<b>Psychiatric Disorders</b> (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

<sup>7</sup> Definition: A pregnancy loss occurring at < 20 weeks gestational age.

**CONFIDENTIEL**

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		
<b>Suicidal Ideation or Attempt</b> <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
<b>Respiratory</b>				
<b>Acute Bronchospasm</b>	Forced expiratory volume in 1 second or peak flow reduced to $\geq 70$ 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
<b>Dyspnea or Respiratory Distress</b> <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)
<b>Sensory</b>				
<b>Hearing Loss</b> $\geq 12$ 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)
<b>Tinnitus</b>	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
<b>Uveitis</b>	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)
<b>Vertigo</b>	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
<b>Visual Changes</b> (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)
<b>Systemic</b>				
<b>Acute Allergic Reaction</b>	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
<b>Chills</b>	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
<b>Cytokine Release Syndrome<sup>8</sup></b>	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)
<b>Fatigue or Malaise</b> <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
<b>Fever</b> (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
<b>Pain<sup>9</sup></b> (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
<b>Serum Sickness<sup>10</sup></b>	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)
<b>Underweight<sup>11</sup></b> <i>&gt; 5 to 19 years of age</i>	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
<i>2 to 5 years of age</i>	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
<i>&lt; 2 years of age</i>	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

<sup>8</sup> Definition: A disorder characterized by nausea, headache, tachycardia, hypotension, rash, and/or shortness of breath.

<sup>9</sup> For pain associated with injections or infusions, see the *Site Reactions to Injections and Infusions* section

<sup>10</sup> Definition: A disorder characterized by fever, arthralgia, myalgia, skin eruptions, lymphadenopathy, marked discomfort, and/or dyspnea.

<sup>11</sup> 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/](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/](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
<b>Unintentional Weight Loss</b> (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)
<b>Urinary</b>				
<b>Urinary Tract Obstruction</b>	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
<b>Site Reactions to Injections and Infusions</b>				
<b>Injection Site Pain or Tenderness</b> <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
<b>Injection Site Erythema or Redness<sup>12</sup></b> <i>Report only one &gt; 15 years of age</i>	2.5 to < 5 cm in diameter <u>OR</u> 6.25 to < 25 cm <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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)

<sup>12</sup> 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
$\leq 15$ years of age	$\leq 2.5$ 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)
<b>Injection Site Induration or Swelling</b> <i>Report only one &gt; 15 years of age</i>	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $> 15$ years of age	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $> 15$ years of age	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $> 15$ years of age	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $> 15$ years of age
$\leq 15$ years of age	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $\leq 15$ years of age	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $\leq 15$ years of age	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $\leq 15$ years of age	Same as for <b>Injection Site Erythema or Redness</b> , $\leq 15$ years of age
<b>Injection Site Pruritus</b>	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 $\geq 48$ hours treatment	Generalized itching causing inability to perform usual social & functional activities	NA
<b>Laboratory Values</b>				
<b>Acidosis</b>	NA	pH $\geq 7.3$ to $< LLN$	pH $< 7.3$ without life-threatening consequences	pH $< 7.3$ with life-threatening consequences
<b>Albumin, Low</b> (g/dL; g/L)	3.0 to $< LLN$ 30 to $< LLN$	$\geq 2.0$ to $< 3.0$ $\geq 20$ to $< 30$	$< 2.0$ $< 20$	NA
<b>Alkaline Phosphatase, High</b>	1.25 to $< 2.5$ x ULN	2.5 to $< 5.0$ x ULN	5.0 to $< 10.0$ x ULN	$\geq 10.0$ x ULN
<b>Alkalosis</b>	NA	pH $> ULN$ to $\leq 7.5$	pH $> 7.5$ without life-threatening consequences	pH $> 7.5$ with life-threatening consequences
<b>ALT or SGPT, High</b> <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	$\geq 10.0$ x ULN
<b>Amylase (Pancreatic) or Amylase (Total), High</b> <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	$\geq 5.0$ x ULN
<b>AST or SGOT, High</b> <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	$\geq 10.0$ x ULN

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Bicarbonate, Low</b> (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
<b>Bilirubin Direct Bilirubin<sup>13</sup>, High</b> > 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
<b>Total Bilirubin, High</b> > 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
<b>Calcium, High</b> (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
<b>Calcium (Ionized), High</b> (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
<b>Calcium, Low</b> (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
<b>Calcium (Ionized), Low</b> (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
<b>Cardiac Troponin I, High</b>	NA	NA	NA	Levels consistent with myocardial infarction or unstable angina as defined by the local laboratory
<b>Creatine Kinase, High</b>	3 to < 6 x ULN	6 to < 10x ULN	10 to < 20 x ULN	≥ 20 x ULN
<b>Creatinine, High</b> 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

<sup>13</sup> 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.

**CONFIDENTIEL**

PARAMETER	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Creatinine Clearance<sup>14</sup> or eGFR, Low</b> <i>*Report only one</i>	NA	< 90 to 60 ml/min or ml/min/1.73 m <sup>2</sup> <b>OR</b> 10 to < 30% decrease from participant's baseline	< 60 to 30 ml/min or ml/min/1.73 m <sup>2</sup> <b>OR</b> 30 to < 50% decrease from participant's baseline	< 30 ml/min or ml/min/1.73 m <sup>2</sup> <b>OR</b> ≥ 50% decrease from participant's baseline or dialysis needed
<b>Glucose</b> (mg/dL; mmol/L) <b>Fasting, High</b>	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
<b>Nonfasting, High</b>	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
<b>Glucose, Low</b> (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
<b>Lactate, High</b>	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
<b>Lipase, High</b>	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
<b>Lipid Disorders</b> (mg/dL; mmol/L) <b>Cholesterol, Fasting, High</b> ≥ 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
<b>LDL, Fasting, High</b> ≥ 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
<b>Triglycerides, Fasting, High</b>	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
<b>Magnesium<sup>15</sup> Low</b> (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

<sup>14</sup> Use the applicable formula (i.e., Cockcroft-Gault in mL/min or Schwartz, MDRD, CKD-Epi in mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Sites should choose the method defined in their study and when not specified, use the method most relevant to the study population.

<sup>15</sup> To convert a magnesium value from mg/dL to mmol/L, laboratories should multiply by 0.4114.

**CONFIDENTIEL**

PARAMETER	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Phosphate, Low</b> (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
<b>Potassium, High</b> (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
<b>Potassium, Low</b> (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
<b>Sodium, High</b> (mEq/L; mmol/L)	146 to < 150 146 to < 150	150 to < 154 150 to < 154	154 to < 160 154 to < 160	≥ 160 ≥ 160
<b>Sodium, Low</b> (mEq/L; mmol/L)	130 to < 135 130 to < 135	125 to < 130 125 to < 130	121 to < 125 121 to < 125	≤ 120 ≤ 120
<b>Uric Acid, High</b> (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
<b>Absolute CD4+ Count, Low</b> (cell/mm <sup>3</sup> ; 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
<b>Absolute Lymphocyte Count, Low</b> (cell/mm <sup>3</sup> ; cells/L) > 5 years of age (not HIV infected)	600 to < 650 0.600 x 10 <sup>9</sup> to < 0.650 x 10 <sup>9</sup>	500 to < 600 0.500 x 10 <sup>9</sup> to < 0.600 x 10 <sup>9</sup>	350 to < 500 0.350 x 10 <sup>9</sup> to < 0.500 x 10 <sup>9</sup>	< 350 < 0.350 x 10 <sup>9</sup>
<b>Absolute Neutrophil Count (ANC), Low</b> (cells/mm <sup>3</sup> ; cells/L) > 7 days of age	800 to 1,000 0.800 x 10 <sup>9</sup> to 1.000 x 10 <sup>9</sup>	600 to 799 0.600 x 10 <sup>9</sup> to 0.799 x 10 <sup>9</sup>	400 to 599 0.400 x 10 <sup>9</sup> to 0.599 x 10 <sup>9</sup>	< 400 < 0.400 x 10 <sup>9</sup>
2 to 7 days of age	1,250 to 1,500 1.250 x 10 <sup>9</sup> to 1.500 x 10 <sup>9</sup>	1,000 to 1,249 1.000 x 10 <sup>9</sup> to 1.249 x 10 <sup>9</sup>	750 to 999 0.750 x 10 <sup>9</sup> to 0.999 x 10 <sup>9</sup>	< 750 < 0.750 x 10 <sup>9</sup>
≤ 1 day of age	4,000 to 5,000 4.000 x 10 <sup>9</sup> to 5.000 x 10 <sup>9</sup>	3,000 to 3,999 3.000 x 10 <sup>9</sup> to 3.999 x 10 <sup>9</sup>	1,500 to 2,999 1.500 x 10 <sup>9</sup> to 2.999 x 10 <sup>9</sup>	< 1,500 < 1.500 x 10 <sup>9</sup>

CONFIDENTIEL

PARAMETER	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>Fibrinogen, Decreased</b> (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
<b>Hemoglobin<sup>16</sup>, Low</b> (g/dL; mmol/L) <sup>17</sup> ≥ 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
<b>INR, High</b> (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
<b>Methemoglobin</b> (% hemoglobin)	5.0 to < 10.0%	10.0 to < 15.0%	15.0 to < 20.0%	≥ 20.0%
<b>PTT, High</b> (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
<b>Platelets, Decreased</b> (cells/mm <sup>3</sup> ; cells/L)	100,000 to < 125,000 100.000 x 10 <sup>9</sup> to < 125.000 x 10 <sup>9</sup>	50,000 to < 100,000 50.000 x 10 <sup>9</sup> to < 100.000 x 10 <sup>9</sup>	25,000 to < 50,000 25.000 x 10 <sup>9</sup> to < 50.000 x 10 <sup>9</sup>	< 25,000 < 25.000 x 10 <sup>9</sup>

<sup>16</sup> 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).

<sup>17</sup> 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	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
	MILD	MODERATE	SEVERE	POTENTIALLY LIFE-THREATENING
<b>PT, High</b> (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
<b>WBC, Decreased</b> (cells/mm <sup>3</sup> ; cells/L) > 7 days of age	2,000 to 2,499 <i>2.000 x 10<sup>9</sup> to 2.499 x 10<sup>9</sup></i>	1,500 to 1,999 <i>1.500 x 10<sup>9</sup> to 1.999 x 10<sup>9</sup></i>	1,000 to 1,499 <i>1.000 x 10<sup>9</sup> to 1.499 x 10<sup>9</sup></i>	< 1,000 < <i>1.000 x 10<sup>9</sup></i>
≤ 7 days of age	5,500 to 6,999 <i>5.500 x 10<sup>9</sup> to 6.999 x 10<sup>9</sup></i>	4,000 to 5,499 <i>4.000 x 10<sup>9</sup> to 5.499 x 10<sup>9</sup></i>	2,500 to 3,999 <i>2.500 x 10<sup>9</sup> to 3.999 x 10<sup>9</sup></i>	< 2,500 < <i>2.500 x 10<sup>9</sup></i>
<b>Glycosuria</b> (random collection tested by dipstick)	Trace to 1+ or ≤ 250 mg	2+ or > 250 to ≤ 500 mg	> 2+ or > 500 mg	NA
<b>Hematuria</b> (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
<b>Proteinuria</b> (random collection tested by dipstick)	1+	2+	3+ or higher	NA

CONFIDENTIEL

## **21.2 Annexe 2: Résumé des modifications du protocole**

Le résumé des modifications du protocole est fourni dans un document séparé et conservé dans le dossier principal de l'essai.

## **22 PIÈCES JOINTES**

### **22.1 Pièce jointe : Informations spécifiques à chaque pays**