



---

## SYNOPSIS

Numéro de protocole :

APL2-302

Titre du protocole :

Étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, contrôlée contre comparateur actif visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'APL-2 chez les patients atteints d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)

Numéro de version :

Amendement 3 ; Version 1.0

Médicament expérimental, dose et voie d'administration :

- APL-2
- 1 080 mg deux fois par semaine
  - Ajustement de la dose à 1 080 mg tous les 3 jours, si nécessaire
- Perfusion sous-cutanée

Type et phase de l'étude :

Étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, contrôlée contre comparateur actif.

Nombre de sujets prévus :

Nombre suffisant de patients pour avoir 70 patients randomisés dans les deux groupes de traitement : 35 patients dans le groupe APL-2 et 35 patients dans le groupe éculizumab.

Groupes de traitement :

- Groupe 1 : APL-2
- Groupe 2 : éculizumab

Durée de la participation dans l'étude :

La durée de participation dans l'étude prévue pour chaque sujet est d'un maximum approximatif de 72 semaines, comprenant une période de sélection de 8 semaines, une période de traitement de 52 semaines et une période de suivi de 12 semaines. Il sera proposé aux sujets de participer à une étude d'extension en ouvert à la fin de la période de traitement de 52 semaines ; il ne sera pas requis pour les sujets qui entreront dans l'étude d'extension en ouvert d'effectuer la période de suivi de 12 semaines.

La période de traitement de 52 semaines comprendra une période d'adaptation de 4 semaines (Jour -28 à Jour -1, Jour -28 étant le premier jour de prise d'APL-2), suivie par



---

une période contrôlée randomisée de 16 semaines (Jour 1 à Semaine 16, avec Jour 1 comme jour de randomisation), puis une période APL-2 en ouvert de 32 semaines (Semaine 17 à Semaine 48).

#### Population de l'étude

Patients âgés d'au moins 18 ans atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) qui reçoivent un traitement par éculizumab, mais qui continuent à avoir des taux d'Hb <10,5 g/dL.

#### Justification de l'étude :

Les études de phase 1 ont permis de montrer cliniquement que l'APL-2 fournit une inhibition durable de l'activité hémolytique chez les patients atteints d'HPN n'ayant jamais reçu d'éculizumab (Protocole APL2-CP-PNH-204, Nouvelle-Zélande) et chez les patients recevant de l'éculizumab (Protocole APL-CP0514, États-Unis) qui continuent d'être anémiés (Hb <10.5 g/dL). À ce jour, aucun signe de sécurité empêchant la poursuite du développement n'a émergé des études en cours chez des patients atteints d'HPN. Ainsi, cette proposition d'étude de phase 3 vise à confirmer l'efficacité et la sécurité d'une monothérapie par l'APL-2 pour le traitement de l'HPN.

#### Objectifs et critères d'évaluation de l'étude

##### Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude sont d'établir l'efficacité et la sécurité d'APL-2 comparé à l'éculizumab chez les patients atteints d'HPN qui continuent d'avoir des taux d'Hb <10,5 g/dL malgré le traitement par éculizumab.

##### Critères d'évaluation

##### *Critère d'évaluation principal d'efficacité :*

- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 du taux d'hémoglobine, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée,

##### *Critères d'évaluation secondaires clés d'efficacité :*

- Prévention de la transfusion (Oui/Non), définie comme la proportion de patients qui n'ont pas besoin de transfusion durant l'étude pendant la période contrôlée randomisée
- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 de la numération des réticulocytes, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée
- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 du taux de lactate déshydrogénase (LDH), en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée



- 
- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 du score d'évaluation de la fatigue FACIT Version 4, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée

*Critères d'évaluation secondaires :*

- Réponse de l'hémoglobine en l'absence de transfusions (Oui/Non). La réponse de l'hémoglobine se définit comme une augmentation d'au moins 1 g/dL d'hémoglobine par rapport à la valeur obtenue lors de l'inclusion à la Semaine 16, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée
- Normalisation de la numération des réticulocytes en l'absence de transfusions (Oui/Non). La normalisation de la numération des réticulocytes se définit comme un nombre de réticulocytes inférieur à la limite supérieure de la valeur normale à la Semaine 16
- Normalisation de l'hémoglobine en l'absence de transfusions (Oui/Non). La normalisation de l'hémoglobine se définit comme un taux d'hémoglobine supérieur à la limite inférieure de la valeur normale à la Semaine 16
- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 du taux de bilirubine indirecte, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée
- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 du taux d'haptoglobuline, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée
- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 des scores LASA, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée
- Modification de l'inclusion à la Semaine 16 des scores QLQ-C30, en excluant les données recueillies avant la période contrôlée randomisée
- Nombre d'unités de CGR transfusées durant la période contrôlée randomisée [Jour 1 à Semaine 16 et Semaine 4 à Semaine 16]
- Modification depuis l'inclusion et modification de la Semaine 17 à Semaine 48 du taux d'hémoglobine
- Modification depuis l'inclusion et modification de la Semaine 17 à la Semaine 48 de la numération des réticulocytes
- Modification depuis l'inclusion et modification de la Semaine 17 à la Semaine 48 du taux de lactate déshydrogénase (LDH)
- Modification depuis l'inclusion et modification de la Semaine 17 à la Semaine 48 du score d'évaluation de la fatigue FACIT.
- Modification depuis l'inclusion et modification de la Semaine 17 à la Semaine 48 des scores LASA



- 
- Modification depuis l'inclusion et modification de la Semaine 17 à la Semaine 48 des scores QLQ-C30
  - Nombre d'unités de CGR transfusées durant la période APL-2 en ouvert.

*Critère d'évaluation pharmacocinétique :*

- Concentrations pharmacocinétiques d'APL-2.

*Critères d'évaluation de pharmacodynamie :*

- Modifications de l'inclusion à la Semaine 16 et à la Semaine 48 en pourcentage des globules rouges HPN type II + III opsonisés par C3
- Modifications de l'inclusion à la Semaine 16 et à la Semaine 48 en pourcentage des globules rouges HPN type II + III
- Modifications de l'inclusion à la Semaine 16 et à la Semaine 48 des taux de complément (p. ex. CH50, AH50 et C3)

*Critères d'évaluation de sécurité :*

- Incidence et sévérité des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT).
- Incidence des événements thromboemboliques.
- Modifications par rapport à l'inclusion des paramètres de laboratoire.
- Modifications par rapport à l'inclusion des paramètres ECG.

Des résumés de sécurité seront présentés ; ils couvriront la période d'adaptation ; la période de traitement randomisé de 16 semaines et les 32 semaines de traitement en ouvert, ainsi que la durée totale de l'étude.

Conception de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, contrôlée contre comparateur actif. Un nombre total d'environ 70 patients atteints d'HPN qui reçoivent de l'éculizumab et qui respectent tous les critères d'inclusion et qui ne présentent aucun critère d'exclusion seront randomisés afin de recevoir soit de l'APL-2 soit de l'éculizumab. La période de traitement de l'étude sera constituée de trois parties : une période d'adaptation de 4 semaines, une période contrôlée randomisée de 16 semaines et une période de 32 semaines avec uniquement l'APL-2 en ouvert.

Au cours de la période d'adaptation de 4 semaines (Semaine -4 à Jour -1), tous les sujets recevront deux fois par semaine une dose auto-administrée en sous-cutané d'APL-2 1 080 mg en plus de la dose habituelle de traitement par éculizumab, qui sera continuée telle que prescrite, indépendamment du calendrier des visites de l'étude ou du schéma d'administration d'APL-2 (c.-à-d. que la prise d'éculizumab ne doit pas nécessairement être alignée sur la prise d'APL-2 ou sur les visites de l'étude APL2-302). Au Jour 1, les sujets



recevront leur dose d'APL-2 et pourront recevoir de l'éculizumab en fonction de leur schéma posologique. Les sujets seront ensuite randomisés dans le groupe 1 (APL-2 en monothérapie) ou le groupe 2 (éculizumab en monothérapie). Les sujets dans le Groupe 1 recevront l'APL-2, et les sujets dans le Groupe 2 recevront de l'éculizumab pendant les 16 semaines restantes de la période randomisée contrôlée. Au cours de la période randomisée contrôlée, les sujets retourneront au site clinique aux Semaines 1, 2, 4, 6, 8, 12 et 16 pour des évaluations d'efficacité et de sécurité.

La randomisation sera stratifiée en fonction des valeurs suivantes :

- Nombre de transfusions de CGR au cours des 12 mois précédents le Jour -28 ( $< 4$  ;  $\geq 4$ ) (c.-à-d. le nombre de transfusions indépendamment du nombre d'unités de CGR transfusées)
- Numération des plaquettes lors de la visite de sélection ( $< 100\ 000$  ;  $\geq 100\ 000$ )

La taille de l'échantillon est prévue pour inclure 50 % de patients dans chaque strate (transfusion de CGR  $< 4$ , transfusions de CGR  $\geq 4$ ). L'inclusion de patients avec  $< 4$  transfusions sera limitée à  $\leq 50$  %. Pour permettre un contrôle approprié de la répartition des patients entre les strates, la randomisation sera effectuée de manière centrale.

La période allant de la Semaine 1 à la Semaine 16 est définie comme la période contrôlée randomisée, au cours de laquelle les critères d'évaluation sont évalués.

Une fois la période contrôlée randomisée terminée (fin de la Semaine 16), tous les sujets poursuivront par une période de 32 semaines d'APL-2 en ouvert au cours de laquelle tous les sujets recevront deux fois par semaine une dose d'APL-2 1 080 mg. Au cours de cette période, les sujets retourneront au site clinique aux Semaines 17, 18, 20, 22 et 24, puis ensuite toutes les 4 semaines jusqu'à la Semaine 48 pour des évaluations d'efficacité et de sécurité. Les sujets ayant reçu de l'éculizumab au cours de la période randomisée contrôlée recevront l'APL-2 en plus de l'éculizumab pendant 4 semaines (Semaines 17-20).

Une fois la période de traitement de 52 semaines terminée (Semaine 48), on proposera aux sujets de participer à une étude d'extension en ouvert. Au cas où un sujet ne participerait pas à l'étude d'extension en ouvert, il sortira de l'étude (Semaine 60) et retournera sur site pour 2 visites additionnelles de sécurité à 6 semaines d'intervalle. La fin de l'essai est définie comme le moment où le dernier sujet effectue sa visite de la Semaine 48 et intègre l'étude d'extension sur la sécurité à long terme (ESLT), ou, dans le cas où un sujet choisirait de ne pas intégrer l'étude d'ESLT, comme le moment où le dernier sujet effectue sa visite de sortie de l'étude à la Semaine 60.

Les sujets qui arrêtent le traitement avant la visite de la Semaine 48 seront encouragés à continuer leur participation dans l'étude et retourner au site d'étude pour les procédures liées à l'étude prévues, sauf pour ce qui concerne l'administration d'APL-2. Il est recommandé aux sujets qui interrompent leur participation à l'étude avant la Semaine 48 et

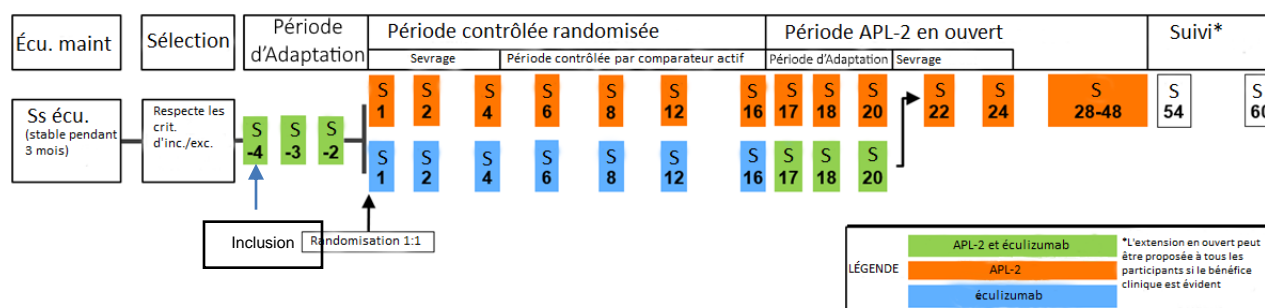


qui sont traités uniquement par l'APL-2, de recevoir au moins une dose d'écilizumab avant d'interrompre l'APL-2.

Un comité de surveillance et de suivi des données indépendant et externe (DSMB) évaluera la progression de l'étude et les données cumulées de sécurité/tolérabilité.

Les sujets ayant échoués aux procédures de sélection ne doivent pas être resélectionnés pour l'étude sauf si cela a été convenu en avance et documenté par écrit avec le promoteur.

## PROFIL DE L'ÉTUDE



Critères d'inclusion :

1. Âgé d'au moins 18 ans
2. Diagnostic primaire de HPN confirmé par cytométrie en flux haute sensibilité
3. Sous traitement par écilizumab. La dose d'écilizumab doit être stable depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection
4. Hb <10,5 g/dL lors de la visite de sélection
5. Numération absolue des réticulocytes > 1,0 x LSN à la visite de sélection
6. Numération des plaquettes >50 000/mm<sup>3</sup> à la visite de sélection
7. Numération absolue des neutrophiles >500/mm<sup>3</sup> à la visite de sélection
8. Vaccination contre *Neisseria meningitidis* types A, C, W, Y et B, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* Type B (Hib) soit dans les 2 ans précédant la prise de traitement au Jour 1, soit dans les 14 jours après l'initiation du traitement par APL-2. Sauf s'il existe des preuves documentées montrant la non-réponse à la vaccination de ces sujets comme démontré par les titres ou si des titres se situant dans les limites locales acceptables peuvent être fournis.
9. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif lors de la visite de sélection et lors de la visite du Jour -28 (période d'adaptation) et doivent accepter d'utiliser les méthodes de contraception définies par le protocole pour la durée de l'étude et 90 jours après leur dernière dose du médicament expérimental



- 
10. Les hommes doivent accepter d'utiliser les méthodes de contraception définies par le protocole et de s'abstenir d'effectuer des dons de sperme pour la durée de l'étude et 90 jours après leur dernière dose du médicament expérimental
  11. Accepter et être en mesure de donner son consentement éclairé
  12. Accepter et être en mesure de s'auto-administrer l'APL-2 (l'administration par un aide-soignant sera autorisée)
  13. Présenter un indice de masse corporelle (IMC)  $\leq 35,0 \text{ kg/m}^2$

Critères d'exclusion :

1. Infection bactérienne active qui ne s'est pas résolue au cours de la semaine précédant le Jour -28 (première dose d'APL-2)
2. Prise de fer, d'acide folique, de vitamine B12 ou d'EPO, sauf en cas de doses stables, au cours des 4 semaines précédant la visite de sélection
3. Déficience héréditaire du complément
4. Antécédents de transplantation de moelle osseuse
5. Antécédents ou présence d'hypersensibilité ou d'une réaction idiosyncrasique aux composés liés au médicament expérimental ou à l'administration SC
6. Participation à tout autre essai portant sur un médicament expérimental ou exposition à tout autre agent expérimental au cours des 30 derniers jours ou d'une période correspondant à 5 demi-vies (la plus longue des deux périodes est prise en compte)
7. Femmes actuellement allaitantes
8. Impossibilité de coopérer ou toute circonstance qui, selon l'opinion de l'investigateur, pourrait augmenter le risque encouru par le sujet s'il participe à l'étude ou perturber les résultats de l'étude.

Cette étude comprend des évaluations de sécurité cardiaque. Les critères d'éligibilité cardiaques suivants sont nécessaires pour éviter de perturber les résultats de sécurité cardiaque :

9. Antécédents ou antécédents familiaux de syndrome du QT long ou de torsades de pointe, syncopes inexpliquées, syncopes dont l'étiologie cardiaque n'est pas corrigée ou antécédents familiaux de mort subite.
10. Infarctus du myocarde, PAC, stent et/ou angioplastie au niveau des artères coronaires ou cérébrales, AVC, chirurgie cardiaque, ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive dans les 3 mois précédents ou angine de poitrine d'une classe supérieure à 2 ou insuffisance cardiaque de classe NYHA >2
11. QTcF > 470 ms, PR > 280 ms
12. Bloc AV de 2e degré Mobitz II, bloc AV 2:1, bloc AV de haut degré ou bloc cardiaque complet, sauf si le patient a un pacemaker implanté ou un défibrillateur cardiaque implantable (DCI) avec capacité de stimulation de secours.



- 
13. Prise d'agents antiarythmiques de classe 1 ou de classe 3, ou de l'arsenic, de la méthadone, de l'ondansétron ou de la pentamidine au moment de la sélection.
  14. Prise de tout autre médicament prolongeant le QTc (voir annexe 4 dans la section 19.4), à une dose stable depuis moins de 3 semaines avant la prise du médicament de l'étude.
  15. Prise prophylactique de ciprofloxacine, d'érythromycine ou d'azithromycine depuis moins d'une semaine avant la première prise du médicament de l'étude (un nouvel ECG de sélection après une semaine de prophylaxie antibiotique avec un QTcF < 470 ms est requis)

Taille de l'échantillon :

Une taille d'échantillon de 64 sujets randomisés (32 dans chaque groupe) fournit une puissance de 90 % (à l'aide d'un test bilatéral avec un niveau de significativité de 5 %) afin d'obtenir une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour le critère d'évaluation principal : modification à la Semaine 16 du taux d'hémoglobine par rapport à l'inclusion. Cela suppose une différence de traitement de 1 g/dL et un écart-type pour le changement par rapport à l'inclusion de 1,2 g/dL. Pour prendre en compte la perte de puissance due aux arrêts prématurés, nous allons essayer de randomiser 70 sujets.

Si l'écart-type atteint 1,4 g/dL, la puissance est réduite à 80 %. Par conséquent, une réévaluation en aveugle de la taille de l'échantillon pourra être effectuée avant la fin du recrutement dans l'étude. Un statisticien à qui l'attribution du traitement sera cachée estimera l'écart-type pour le critère d'évaluation principal et déterminera la taille d'échantillon requise pour conserver la puissance de l'étude. Cette évaluation n'entraînera pas une réduction de la taille de l'échantillon. La taille d'échantillon pour l'étude pourra être augmentée jusqu'à 100 au maximum. Une augmentation qui dépasserait ce maximum nécessiterait un amendement au protocole.

On prévoit que plus de 70 sujets devront entrer dans la période d'adaptation pour arriver à 70 sujets randomisés.

Méthodes statistiques :

Efficacité : toutes les analyses d'efficacité seront analysées avec le groupe en intention de traiter (ITT) qui est défini comme l'ensemble des sujets ayant été randomisés pour le traitement de l'étude au Jour 1.

La référence pour les critères d'évaluation d'efficacité sera prise comme la moyenne des mesures avant le dosage d'APL-2 du Jour -28. Pour éviter l'erreur de type 1, une stratégie fixe d'analyse de séquence sera utilisée. Toutes les analyses seront réalisées au niveau 0,05 suivant l'ordre préétabli. Les critères d'évaluation secondaires clés et les critères secondaires seront évalués de manière hiérarchique après atteinte du seuil de signification pour le critère d'évaluation principal. Dès lors qu'une hypothèse est évaluée comme non significative, toutes les analyses ultérieures ne seront pas vérifiées. Des





estimations seront calculées pour tous les critères d'évaluation secondaires clés et critères secondaires indépendamment du fait qu'une hypothèse soit évaluée comme non significative et évitant l'évaluation d'analyses ultérieures.

### Analyses principales d'efficacité

Le critère d'évaluation principal d'efficacité est la modification de l'inclusion à la Semaine 16 du taux d'Hb. Pour l'analyse primaire, les taux d'Hb manquants seront imputés en utilisant la technique des imputations multiples, en prenant comme supposition que les taux d'Hb sont manquants par hasard. Si un sujet reçoit une transfusion au cours de sa période de traitement, la valeur de l'Hb pré-transfusionnelle (analyse en laboratoire centralisé ou en laboratoire local) sera utilisée dans le calcul du critère d'évaluation principal, en tant que valeur à la Semaine 16.

Pour chaque groupe de données imputé, la modification à la Semaine 16 par rapport à l'inclusion sera calculée puis analysée grâce à une analyse de la covariance (ANCOVA). Les variables de stratification seront incluses en tant que covariables. On inclura l'Hb à l'inclusion en tant que covariable continue. En associant les résultats de ces analyses individuelles, la différence entre les groupes de traitement sera estimée, tout comme son intervalle de confiance à 95 % et sa valeur p.

### Analyses secondaires clés d'efficacité

- 1) La proportion de patients avec prévention de la transfusion (*transfusion avoidance*, TA) est fournie pour les deux groupes de traitement. De plus, la différence de proportion de patients avec TA entre APL-2 et éculizumab et son IC à 95 % seront calculés. Si la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de proportion de patients avec TA entre APL-2 et éculizumab est supérieure à la marge de non-infériorité de -20 %, APL-2 sera alors considéré comme non inférieur à l'éculizumab et le critère d'évaluation suivant sera analysé.
- 2) Les modifications de l'inclusion à la Semaine 16 de la numération des réticulocytes seront analysées à l'aide de la même méthode que celle du critère d'évaluation principal. Si la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les groupes de traitement APL-2 et éculizumab de modification de la numération des réticulocytes depuis l'inclusion est inférieure à la marge de non-infériorité de 10 ( $10^9/L$ ), APL-2 sera alors considéré comme non inférieur à l'éculizumab et le critère d'évaluation suivant sera analysé.
- 3) Les modifications de l'inclusion à la Semaine 16 de LDH seront analysées à l'aide de la même méthode que celle du critère d'évaluation principal. Si la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les groupes de traitement APL-2 et éculizumab de modification depuis l'inclusion de LDH est inférieure à la marge de non-infériorité de 20 (U/L), APL-2 sera alors considéré comme non inférieur à l'éculizumab et le critère d'évaluation suivant sera analysé.



- 
- 4) Les modifications de l'inclusion à la Semaine 16 du score d'évaluation de la fatigue FACIT seront analysées à l'aide de la même méthode que celle du critère d'évaluation principal. Si la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les groupes de traitement APL-2 et éculizumab de modification depuis l'inclusion du score d'évaluation de la fatigue FACIT est supérieure à la marge de non-infériorité de -3, APL-2 sera alors considéré comme non inférieur à l'éculizumab et le critère d'évaluation suivant sera analysé.

Une fois la non-infériorité établie pour les critères d'évaluation secondaires clés, la supériorité sera évaluée pour la prévention des transfusions, les modifications de l'inclusion à la Semaine 16 de la numération des réticulocytes et les modifications de l'inclusion à la Semaine 16 du score d'évaluation de la fatigue FACIT en utilisant une méthode d'analyse fermée avec un seuil de significativité de 0,05.

#### Analyses d'efficacité secondaires

- La supériorité sera évaluée pour les modifications de l'inclusion à la Semaine 16 de LDH
- Pour les critères d'évaluation de réponse binaire, le nombre et le pourcentage de sujets répondants seront ajustés par groupe de traitement et comparés entre les groupes de traitement en utilisant un test du X<sup>2</sup> stratifié Cochran-Mantel Haenszel (CMH) pour les critères d'évaluation de la normalisation de la numération des réticulocytes et de la réponse de l'hémoglobine. La différence en pourcentages entre les traitements et l'intervalle de confiance à 95 % seront établis en utilisant la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen. Les sujets qui reçoivent une transfusion avant la Semaine 16 seront analysés comme non-répondants. Comme les données manquantes peuvent potentiellement biaiser le résultat des analyses statistiques et l'estimation de l'ampleur de l'effet du traitement qui en découle, différentes stratégies dont un certain nombre d'analyses de la sensibilité seront appliquées pour fournir une évaluation équilibrée de l'efficacité du traitement.
- Les critères d'évaluation continus seront analysés à l'aide du même modèle que pour le critère d'évaluation principal d'efficacité

#### Sécurité d'emploi

Toutes les analyses de sécurité d'emploi seront résumées dans le groupe de sécurité d'emploi.

Les événements indésirables (EI) seront codés en utilisant le dictionnaire des EI du Dictionnaire médical des activités réglementaires (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Tous les EI, y compris les EIST seront résumés par discipline médicale, terme privilégié, groupe de traitement pour le nombre de patients et proportion de patients rapportant l'événement. Un résumé similaire sera produit pour les EI



---

prétraitement, les EIG, les EI entraînant l'arrêt du traitement, les EI sévères et les EI liés au produit expérimental. L'intensité des EI et le lien avec le produit expérimental seront résumés pour chaque discipline médicale et terme privilégié par groupe de traitement. Les retraits dus à des EI seront résumés pour chaque système corporel et terme privilégié par groupe de traitement.

Les évaluations cliniques en laboratoire, signes vitaux et ECG seront résumés par groupe de traitement en utilisant les statistiques descriptives adéquates.

#### Analyse intermédiaire

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue pour le critère d'évaluation principal, cependant les données des 16 premières semaines seront reportées une fois que tous les sujets ont terminé leur visite de la Semaine 16 et que la base de données a été nettoyée pour toutes les visites jusqu'à la Semaine 16 comprise.

Par conséquent, une réévaluation en aveugle de la taille de l'échantillon pourra être effectuée avant la fin du recrutement dans l'étude.



## CALENDRIER DES ÉVÉNEMENTS

Période de l'étude	Sélection	Période d'adaptation			Période contrôlée randomisée							Période en ouvert						Suivi
		-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	
Semaine de l'étude	Jusqu'à -12 <sup>P</sup>	-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	54 et 60
Jour de l'étude	Jusqu'à -84	-28	-21	-14	1	14	28	42	56	84	112	119	126	140	154	168	196, 224-336	378 et 420
Visite de l'étude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	23 et 24
Fenêtre de la visite sur site (+/- jours)	N/A	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7
Consentement éclairé	X																	
Données démographiques	X																	
Antécédents médicaux et thrombotiques	X																	
Antécédents transfusionnels		X																
Inclusion/exclusion <sup>A</sup>	X	X <sup>A</sup>																
Vaccinations. <sup>B</sup>		X	X	X		X												
Examen physique. <sup>C</sup>	X	X			X						X						X	X
Électrocardiogramme 12 dérивations. <sup>D</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Administration d'APL-2. <sup>E</sup>		Groupe 1 et 2			Groupe 1							Groupe 1 et 2						
Traitement par éculizumab		Groupe 1 et 2 <sup>N</sup>			Groupe 2 <sup>N</sup>							Groupe 2 <sup>N</sup>						
Médicaments concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesure des signes vitaux <sup>F</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Analyse d'urine	X	X		X	X		X		X	X	X		X	X		X	X	X
Sang. <sup>G</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pharmacocinétique <sup>H</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test des Ac anti-APL-2 <sup>I</sup>		X	X		X						X						X <sup>I</sup>	X



Période de l'étude	Sélection	Période d'adaptation			Période contrôlée randomisée							Période en ouvert						Suivi
		-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	
Semaine de l'étude	Jusqu'à -12 <sup>P</sup>	-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	54 et 60
Jour de l'étude	Jusqu'à -84	-28	-21	-14	1	14	28	42	56	84	112	119	126	140	154	168	196, 224-336	378 et 420
Visite de l'étude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	23 et 24
Fenêtre de la visite sur site (+/- jours)	N/A	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7
Test direct des anticorps (Coombs)	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X
Lactate déshydrogénase	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hématologie et biochimie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Numération des réticulocytes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Haptoglobine	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X
Profil de coagulation <sup>J</sup>		X			X				X		X					X	X <sup>J</sup>	X <sup>J</sup>
Profil du complément (C3, CH50 et AH50)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cytométrie en flux pour HPN et C3	X	X		X	X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X
Hb plasmatique (libre)	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X
Ferritine	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X
Grossesse (B-HCG) ou FSH. <sup>K</sup>	X																	
Génotypage du syndrome de Gilbert <sup>L</sup>	X																	
Test de grossesse urinaire <sup>M</sup>		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Score de fatigue FACIT		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Score LASA		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Questionnaire EORTC QLQ-C30		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Événements indésirables	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispensation du médicament expérimental		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	



Période de l'étude	Sélection	Période d'adaptation			Période contrôlée randomisée							Période en ouvert						Suivi
		-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	
Semaine de l'étude	Jusqu'à -12 <sup>P</sup>	-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	54 et 60
Jour de l'étude	Jusqu'à -84	-28	-21	-14	1	14	28	42	56	84	112	119	126	140	154	168	196, 224-336	378 et 420
Visite de l'étude	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	23 et 24
Fenêtre de la visite sur site (+/- jours)	N/A	2	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7
Restitution du médicament expérimental <sup>o</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

## NOTES :

A. Les données de laboratoire obtenues lors de la sélection seront utilisées en plus des critères d'inclusion/exclusion pour confirmer l'éligibilité du patient le Jour -28.

B. Si nécessaire ; par ex. chez les sujets non préalablement vaccinés, on effectuera une vaccination contre *Neisseria meningitidis* types A, C, W, et B, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* Type B (Hib). Si le/les premier(s) vaccin(s) documenté(s) d'un sujet contre *Neisseria meningitidis* est/sont administré(s) au cours de la Période d'adaptation (Jour -14), un rappel (pour les deux vaccinations) doit être administré au bout de 2 mois. Si une vaccination antipneumococcique est requise pendant la Période d'adaptation, une dose de PCV13 sera administrée au moins deux semaines avant le Jour 1 et une dose de PPSV23 sera administrée au moins 8 semaines plus tard (sauf s'il existe des preuves documentées montrant la non-réponse à la vaccination de ces sujets comme démontré par les titres ou si des titres se situant dans les limites locales acceptables peuvent être fournis).

L'investigateur principal discutera avec le promoteur pour les exigences particulières concernant certains patients.

C. Un examen clinique complet sera effectué à J-28, J1, Semaine 16, Semaine 48 et à la visite de sortie d'étude. Un examen physique à cause de symptômes peut être effectué à d'autres moments, à la discrétion de l'investigateur principal.

D. Des électrocardiogrammes (ECG) 12 dérivations doivent être enregistrés en tripliqué en pré-dose (-45, -30 et -15 minutes) et à 6 heures post-dose à J-28, J1, Semaine 16 et Semaine 48. Des ECG 12 dérivations en tripliqué seront effectués lors de toutes les autres visites (avant la prise de traitement si la prise a lieu durant la visite).

E. Les sujets s'auto-administreront en sous-cutané l'APL-2 deux fois par semaine (ou tous les 3 jours sous réserve d'un ajustement de dose pré-approuvé), après avoir reçu une formation adéquate par une infirmière de recherche clinique ou un autre membre du personnel. Chaque sujet s'administrera l'APL-2 sur le site de l'étude durant la période d'adaptation (Visite 2 à Visite 4) et à la Visite 5 (Jour 1). Pour les sujets randomisés pour recevoir l'APL-2, après la Visite 5 (Jour 1), il convient de s'efforcer pour que le schéma posologique de l'APL-2 du sujet coïncide avec ses visites sur site ; les sujets devraient s'administrer l'APL-2 sur site et accomplir les procédures de l'étude post-administration. Des détails concernant l'administration de l'APL2 durant l'étude se trouvent dans la section **Error! Reference source not found.**



F. Des signes vitaux seront mesurés avant la ponction veineuse et l'ECG, et pour les signes vitaux mesurés en post-dose, la référence de temps sera la durée depuis la fin de l'administration du médicament de l'étude. Une surveillance additionnelle des signes vitaux sera effectuée à J-28, J-25 (visite à domicile ou sur site), J1, Semaine 16 et Semaine 48 (prédose, 30 minutes, 2, 4 et 6 heures post-dose). À toutes les autres visites, si l'APL-2 et/ou l'éculizumab est administré au site d'étude, les signes vitaux seront mesurés en prédose et à 30 minutes post-dose.

G. Les échantillons de sang seront prélevés en prédose (pour les exceptions, se reporter à la section H ci-dessous).

H. À J-28, J1, Semaine 16 et Semaine 48 uniquement, des échantillons de pharmacocinétique seront recueillis en prédose et à 6 heures (+/- 30 minutes) post-dose. Les échantillons de pharmacocinétiques seront prélevés en prédose à toutes les autres visites.

I. Le test des Ac anti-APL-2 ne doit être effectué qu'à la Semaine 32 et à la Semaine 48.

J. Le profil de coagulation ne doit être déterminé qu'à la Semaine 32, la Semaine 48 et la Semaine 60. L'utilisation de réactifs à base de silice doit être évitée pour les bilans de coagulation chez les sujets traités par l'APL-2.

K. B-HCG pour les femmes en âge de procréer ; FSH pour les femmes ménopausées.

L. Échantillon pour le génotypage à obtenir par un test d'écouvillonnage buccal fait lors de la visite de sélection.

M. Un test urinaire de grossesses doit être effectué chez les femmes en âge de procréer avant l'administration au Jour 1.

N. Au Jour 1, les sujets recevront leur dernière dose d'APL-2 et pourront recevoir leur dernière dose d'éculizumab en fonction de leur schéma posologique. Durant la période d'adaptation pour tous les sujets (Visite 2 [Semaine -4] à Visite 4 [Semaine -2]) et pendant la période contrôlée randomisée pour les sujets randomisés pour recevoir l'éculizumab (Visite 5 [Jour 1] à Visite 11 [Semaine 16]), il n'est pas nécessaire que l'éculizumab soit administré le jour d'une visite de l'étude. Des détails concernant l'administration de l'éculizumab durant l'étude se trouvent dans la section **Error! Reference source not found.**

O. La restitution du médicament expérimental ne doit avoir lieu qu'à la Semaine 54, durant la période de suivi.

P. Si une visite de sélection d'un sujet a lieu plus de 28 jours avant l'administration, un bilan hématologique de sélection doit être répété dans les 28 jours qui précèdent l'administration afin de confirmer l'éligibilité du patient (critères d'inclusion 4, 5, 6 et 7).