



## Aspects thérapeutiques de la MVE, quoi de neuf ?



1-2- Pr C. Rapp

<sup>1</sup> American Hospital of Paris

<sup>2</sup>Service des maladies infectieuses et tropicales

Hôpital militaire Bégin, Saint-Mandé

Président de la Société de Médecine des voyages





## Anti-Ebola therapy for patients with Ebola virus disease: a systematic review

*Lee et al. BMC Infectious Diseases (2019) 19:376*

### ❑ Quel est l'état des connaissances ?

- En 2014, l'OMS autorise l'utilisation de thérapeutiques expérimentales dans le cadre de la MVE
- Plusieurs pistes : Anticorps monoclonaux, plasma de convalescent, antiviraux dont favipiravir ...
- En Mai 2018, l'OMS publie une liste des candidats potentiels : Zmapp, Remdesivir, MAb114 et REGN, favipiravir
- En 2018, en RDC, utilisation à visée compassionnelle du MAb114
- En France, avis du HCSP en novembre 2018



❑ Objectifs : revue des molécules testées sur les animaux et chez les hommes

❑ Méthodes :

• 35 études ou case reports

Studies included in systematic review  
(n=35)

- Randomized clinical trial (n=1)
- Nonrandomized intervention study or cohort study (n=8)
- Case series (n=9)
- Case reports (n=17)

• 31 études sur le terrain utilisant 21 thérapeutiques



### ❑ Résultats :

- 1377 patients inclus (4,8 %)
- Une seule étude randomisée utilisant le Zmapp sur le terrain montre un signal prometteur

ZMapp  
PREVAIL II Writing  
group, 2016 [24]

Liberia, Sierra Leone,  
Guinea, USA (11 centres)

ZMapp 50 mg/kg IV  
every 3 days (n = 36)

Standard care<sup>a</sup> (n = 35)

(mortality, 22% vs. 37%; 95% confidence interval for risk difference, – 36 to 7%)

- *TKM, Brincidofovir, Interférons et favipiravir, artesunate-amodiaquine et plasma ?*
- Etude en cours en RDC, MAb114, remdesivir, REGN vs Zmapp dans le bras contrôle  
> 300 patients inclus
- Nouvel avis HCSP 2019 : choix complexe

## MVE et arsenal thérapeutique 2019 ?

	Zmapp	MAB114	REGN-EB3
<b>Laboratoire</b>	Mapp Biopharmaceutical	NIAID	Regeneron Pharmaceuticals
<b>Composition</b>	3 Ac monoclonaux chimériques (humain/souris) produits par génie génétique à partir d'une espèce de tabac	1 seul Ac dérivé du sang d'un survivant de MEV lors de l'épidémie de 1995 à Kikwit en RDC	3 Ac monoclonaux humains produits sur des cellules CHO
<b>Forme et Voie d'administration</b>	Solution Flacon de 5ml dosé à 20mg/ml – <b>Voie IV</b>	Lyophilisat – flacon de 400mg à reconstituer <b>Voie IV</b>	Solution aqueuse Flacon de 20mL (dosé à 50mg/mL) <b>Voie IV</b>
<b>Conservation</b>	-20°C à -5°C	Entre 2 et 8°C	Entre 2 et 8°C
<b>Posologie Durée de perfusion</b>	50 mg/kg à J1, J4 et J7 <b>4h</b>	<b>50mg/kg dose unique 30- 60 mn</b>	<b>150mg/kg dose unique 2h</b>
<b>Données cliniques</b>	Essai PREVAIL II <sup>5</sup> 36 patients exposés Essai non concluant du fait d'un manque de puissance	Essai Phase 1 volontaire sain <sup>6</sup> 18 sujets exposés	Essai Phase 1 volontaire sain <sup>7</sup> 18 sujets exposés
<b>Données compassionnelles selon OMS<sup>8</sup></b>	OUI	OUI	OUI
<b>Données de tolérance</b>	Essentiellement réactions liées à la perfusion pouvant être atténuées par une réduction de la vitesse d'injection.	Réactions légères (malaise, myalgie, céphalées, nausées, frissons, douleurs articulaires,... )	Céphalées dose dépendantes résolutive en quelques heures à 2j Myalgies
<b>Grossesse et Fertilité</b>	Pas de données		
<b>Population pédiatrique</b>	Qqs cas d'utilisation compassionnelle Posologie identique à l'adulte	Pas de données Posologie identique à l'adulte	Pas de données Posologie identique à l'adulte
<b>Insuffisance hépatique /rénale</b>	Pas de données mais pas d'impact attendu compte tenu du métabolisme des Ac		

	Remdesivir (GS-5734)	Favipiravir
<b>Laboratoire</b>	Gilead Sciences	Toyama/Fujifilm
<b>Composition</b>	Inhibiteur de l'ARN polymérase	Inhibiteur de l'ARN polymérase
<b>Forme et Voie d'administration</b>	Lyophilisat – 150mg dans un flacon de 50 MI	Cp à 200mg voie orale
<b>Posologie</b>	200 mg* (ou 5 mg/kg chez les enfants <40 kg) à J1, puis 100 mg/j (ou 2.5 mg/kg/j chez les enfants < 40 kg) de J2 à J10, pouvant être prolongé jusqu'à J14. <b>Perfusion 1h</b> * Dose à J1 différente dans programme MEURI =150mg	<b>A définir (étude FAVIDOSE prévue)</b>
<b>Données cliniques</b>	2 Etudes de phase 1 chez VS (n=78 exposés) et en dose unique (n=16 exposés) Etude PREVAIL IV <sup>9</sup> en cours (survivants – 38/60 inclus)	Essai JIKI <sup>11</sup> conduit en Guinée lors de l'épidémie 2014-2015 chez 126 patients infectés par le virus Ebola
<b>Données compassionnelles selon OMS</b>	OUI	OUI
<b>Données de tolérance</b>	Aug de transaminases + /- aug TP Rein organe cible	Effets gastro-intestinaux, hépatiques, hyperuricémie, risque potentiel d'allongement du QT
<b>Grossesse et fertilité</b>	Pas d'effet dans les études de reproduction et d'impact sur la fertilité mâle	Tératogène – toxique sur la fertilité
<b>Population pédiatrique</b>	1 cas publié <sup>10</sup> Posologie chez l'enfant < 40kg : 5mg/kg par voie IV en dose de charge à J1 suivi une injection quotidienne de remdesivir à 2.5mg/kg pendant 9 à 13 jours	Posologies basées sur le poids corporel (voir essai JIKI)
<b>Insuffisance hépatique /rénale</b>	Pas de données ; pas d'adaptation de dose recommandée par le laboratoire	Données très limitées Possibilité de majoration de la toxicité compte tenu du métabolisme Vigilance renforcée

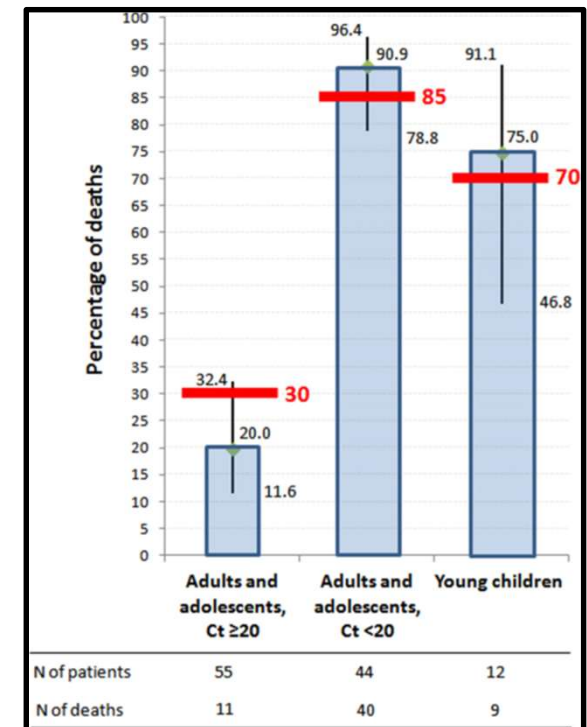


Laboratory Findings, Compassionate Use of Favipiravir,  
and Outcome in Patients With Ebola Virus Disease,  
Guinea, 2015—A Retrospective Observational Study

*Kerber R. et al, JID 2019*

□ Quel est l'état des connaissances ?

- Favipiravir utilisée à Bégin sur un cas rapatrié en septembre 2014
- Etude JIKI en Guinée, 126 patients
  - ➔ Absence d'efficacité
  - ➔ Dosage sub-optimal



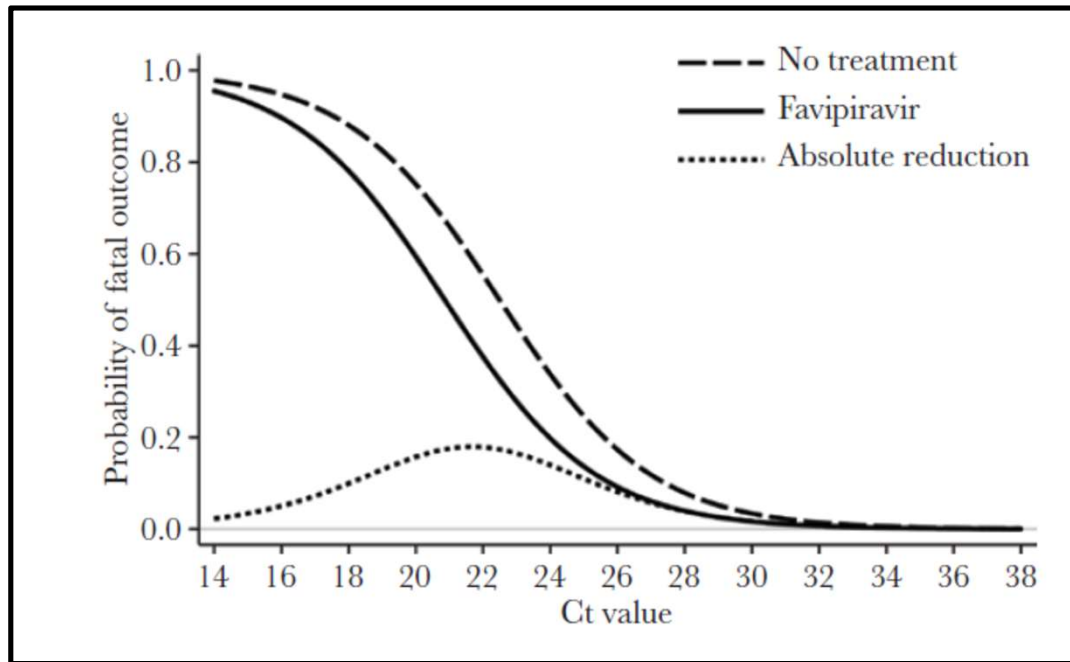


- ❑ Objectifs : Evaluer l'efficacité du favipiravir dans la MVE
  
- ❑ Méthodes : Etude rétrospective en Guinée dans cadre des MEURI
  - 183 patients inclus, schéma favipiravir identique à l'étude JIKI
  - Recueil virémie EBOV et 13 paramètres biologiques
  - Analyse univariée et multivariée par régression logistique (association entre la létalité et la virémie, l'âge et le traitement par faviparivir
  - Analyse Kaplan Meier de la durée de survie

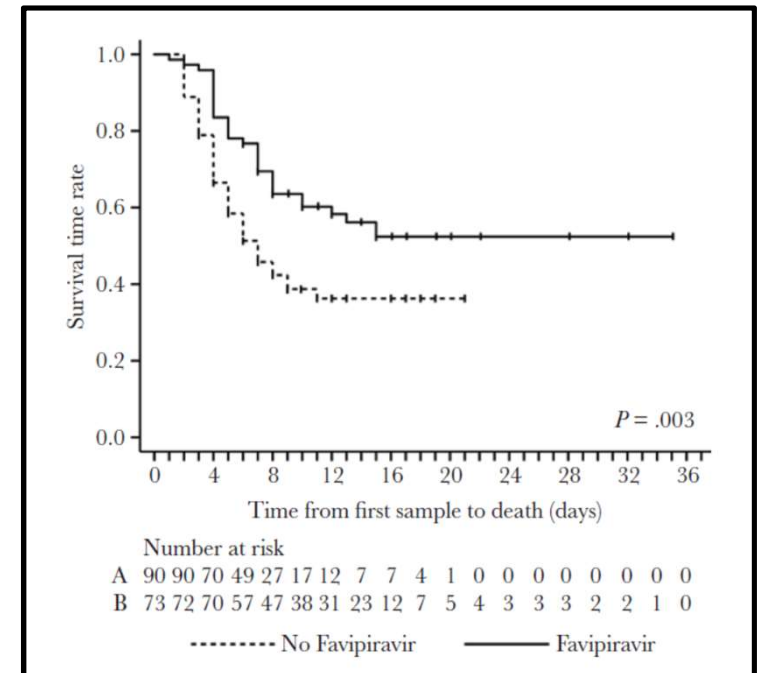


❑ Résultats :

- Létalité 42 % vs 58,8 chez les non traités,  $p=0.053$  en univariée
- En multivariée : absence d'efficacité significative



Kaplan Meier: survie prolongée sous tt







## Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease

*François Lamontagne, Robert A Fowler, Neill K Adhikari, Srinivas Murthy, David M Brett-Major, Michael Jacobs, Timothy M Uyeki, Constanza Vallenias, Susan L Norris, William A Fischer 2nd, Thomas E Fletcher, Adam C Levine, Paul Reed, Daniel G Bausch, Sandy Gove, Andrew Hall, Susan Shepherd, Reed A Siemieniuk, Marie-Claude Lamah, Rashida Kamara, Phiona Nakyeune, Moses J Soka, Ama Edwin, Afeez A Hazzan, Shevin T Jacob, Mubarak Mustafa Elkarsany, Takuya Adachi, Lynda Benhadj, Christophe Clément, Ian Crozier, Armando Garcia, Steven J Hoffman, Gordon H Guyatt*

*Lancet 2018; 391: 700–08*

### ❑ Quel est l'état des connaissances ?

- Le traitement symptomatique est un élément déterminant pour réduire la létalité de la MVE (ex humanitaires rapatriés 18 % vs terrain > 40 % dans les CTE)
- En 2014 : recommandations OMS et ONG ...
- En France, RPMO Ebola pilotées par le COREB publiées en 2018



- ❑ Objectifs : Déterminer un cadre consensuel pour le SOC pour la prise en charge en CTE
  
- ❑ Méthodes :
  - Groupe de travail multidisciplinaire (34 personnes)
  
  - Gradation des recommandations

## MVE et recommandations cliniques?

- Utile pour la prise en charge sur le terrain
- Utile pour le recueil épidémiologique
- Base de réflexion pour les pays du Nord

Recommendation	Population	Intervention	Comparator	Outcomes	Strength of recommendation	Confidence*	Comment
1 Oral rehydration	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease	Administration of oral rehydration solution in adequate amount	Non-standardised rehydration	Mortality; transmission of Ebola virus to health workers	Strongly in favour	Moderate	Rating increased because of large effect size
2 Parenteral administration of fluids	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease who are unable to drink or who have inadequate oral intake	Parenteral administration of fluids	No parenteral administration of fluids	Mortality; transmission of Ebola virus to health workers	Strongly in favour	Moderate	Rating increased because of large effect size
3 Systematic monitoring and charting of vital signs and volume status	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease	Systematic frequent monitoring and charting of vital signs and volume status, at least three times per day	No monitoring and charting	Mortality; transmission of Ebola virus to health workers	Strongly* in favour	Low	Rating decreased because of inconsistency and indirectness
4 Serum biochemistry	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease	Measurement and charting of serum biochemistry (eg, electrolytes, glucose, and blood gas) with correction of abnormalities when clinically necessary	No measurement or charting of serum biochemistry or correction of abnormalities	Mortality; transmission of Ebola virus to health workers	Strongly in favour	Low	NA
5 Staffing ratio	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease	Higher intensity clinician care of patients, with Ebola treatment unit ratio of $\geq 1$ clinician at the bedside per 4 patients, including the following considerations: patient assessment $\geq 3$ times per day, continuous (24 h per day) presence of personnel inside the Ebola treatment unit to allow prompt recognition of and reaction to acute changes in condition	Appreciably lower intensity clinician care, not including elements above	Mortality; transmission of Ebola virus to health workers	Strongly in favour	Moderate	Rating increased because of evidence of a dose-response in observational data
6 Communication with family and friends	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease	Facilitating communication with family and friends while isolated in the Ebola treatment unit	Not facilitating communication with family and friends while isolated in the Ebola treatment unit	Psychological distress; Ebola virus transmission to family and friends	Conditionally in favour	Low	NA
7 Analgesic therapy	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease who are in pain	Use of analgesic therapy sufficient to control pain, including parenteral opioids if necessary	No pain medication	Pain; adverse effects of analgesic medications	Strongly in favour	High	NA
8 Antibiotics	Patients with suspected, probable, or confirmed Ebola virus disease with high severity of illness	Prompt administration of broad-spectrum antibiotics	No administration of broad-spectrum antibiotics	Mortality; transmission of Ebola virus to health workers; adverse effects of antibiotics; antibiotic resistance	Strongly in favour	Moderate	Rating increased because of large effect but decreased for indirectness

NA= not applicable. \*Confidence is based on the quality of the evidence for main outcome.



Preliminary results on the efficacy of rVSV-ZEBOV-GP Ebola vaccine using the ring vaccination strategy in the control of an Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo: an example of integration of research into epidemic response.

- Vaccin rVSV-ZEBOV - GP, une dose, efficace et bien tolérée
- Recommandé par OMS depuis 2017 (SAGE)
- AMM Européenne depuis 2018
- Etude conduite par OMS, INRB et institutions de RDC
- Résultats préliminaires de Mai 2018 au 25 Mars 2019

- 679 anneaux et 776 cas investigués ( 82 %)
- 100754 sujets tracés dont 91492 ont été vaccinés (90 %)

Figure 1: Number of confirmed EVD cases by the national surveillance system of DRC, number of cases included in the ring vaccination and, number of cases among vaccinated individuals.

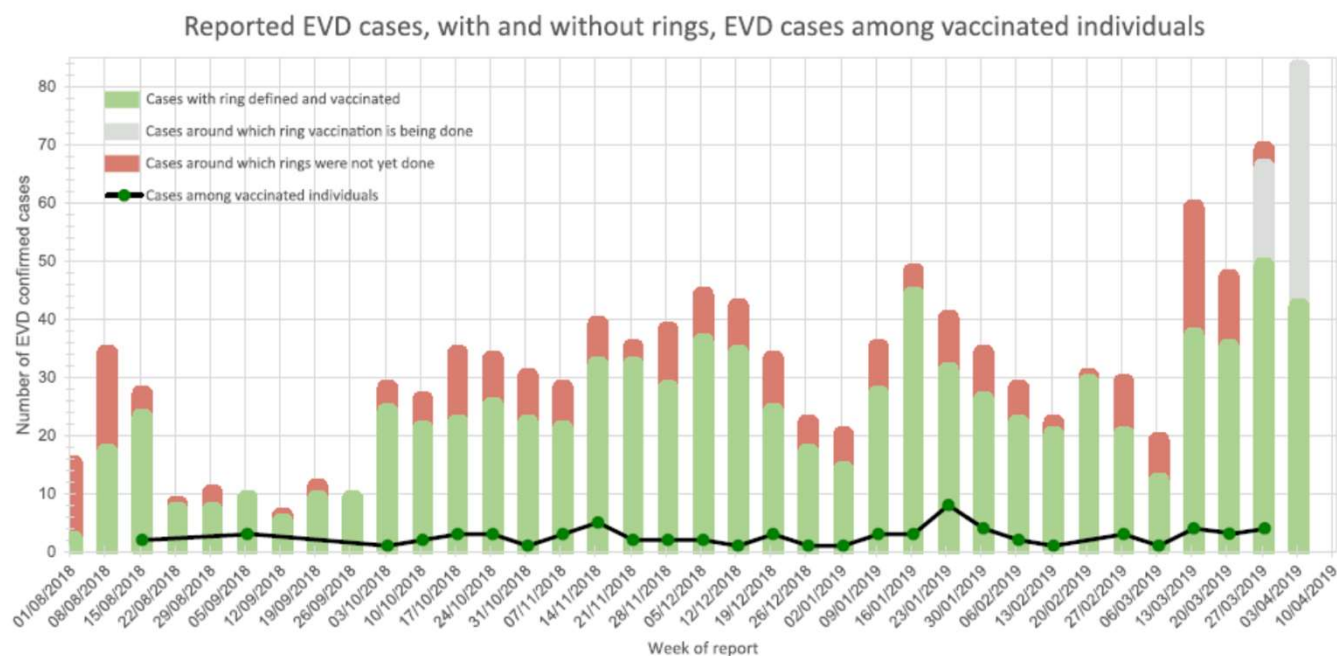


Table 1. Baseline characteristics of index cases and rings (August 1, 2018 to March 25, 2019).

<b>Index cases used to define rings<sup>Φ</sup></b>	
Age in years	28 (16 - 38)
Women	350/658 (53%)
Time from symptom onset to confirmation of the index case of EVD	6 (3 - 8)
Time from symptom onset to start of ring vaccination	7 (3 - 10)
<b>Rings characteristics</b>	
Number of people in ring	104 (59 - 157)
Number of people in healthcare workers clusters	123 (68 - 252)
Number of people in targeted geographic areas	440 (320 - 559)
Number of people vaccinated	93965
Age in years	28 (17 - 40)
Women	39651 (42%)
No detailed contact information (no consent)	2449 ( 3%)
Contact of contact	68279 (73%)
Contact	22298 (24%)
High-risk contact	8123 ( 9%)

- 71 cas de MVE parmi les 93965 vaccinés vs 880 chez les NV
- 3 /4 chez contacts à haut - risque
- Efficacité estimée à 97,5 % [95,8 - 98,5]

Table 2: Distribution of all confirmed EVD cases among all eligible, consented, and vaccinated people at risk

	Confirmed EVD cases among all eligible, consented and, vaccinated people at risk		
	Onset of symptoms <10 days after vaccination	Onset of symptoms ≥10 days after vaccination	All cases among vaccinated people
Number of EVD cases (rings with EVD cases)	56 (45)	15 (15)	71 (60)
<b>Type of contact with index case</b>			
Contact of contact	5	2	7
Non high-risk contact	1	0	1
High-risk contact <sup>δ</sup>	48	6	54
Healthcare worker	2	7	9
<b>Clinical Outcome</b>			
Death (rings with EVD cases)	9 (9)	0 (0)	9 (9)
Alive	39	15	54
Illness ongoing <sup>λ</sup>	8	0	8



- Ces résultats préliminaires confirment les premiers résultats d'efficacité vis vis de la MVE
- La stratégie de vaccination en ceinture est fonctionnelle, couverture vaccinale 90 %
- Efficacité vis à vis de la létalité ( absence de décès chez les vaccinés qui développent la maladie après 10 jours)
- Prévention des cas tertiaires efficace (seuls 2 contacts de contacts infectés)
- Apport majeur dans la lutte contre MVE