


université
de BORDEAUX

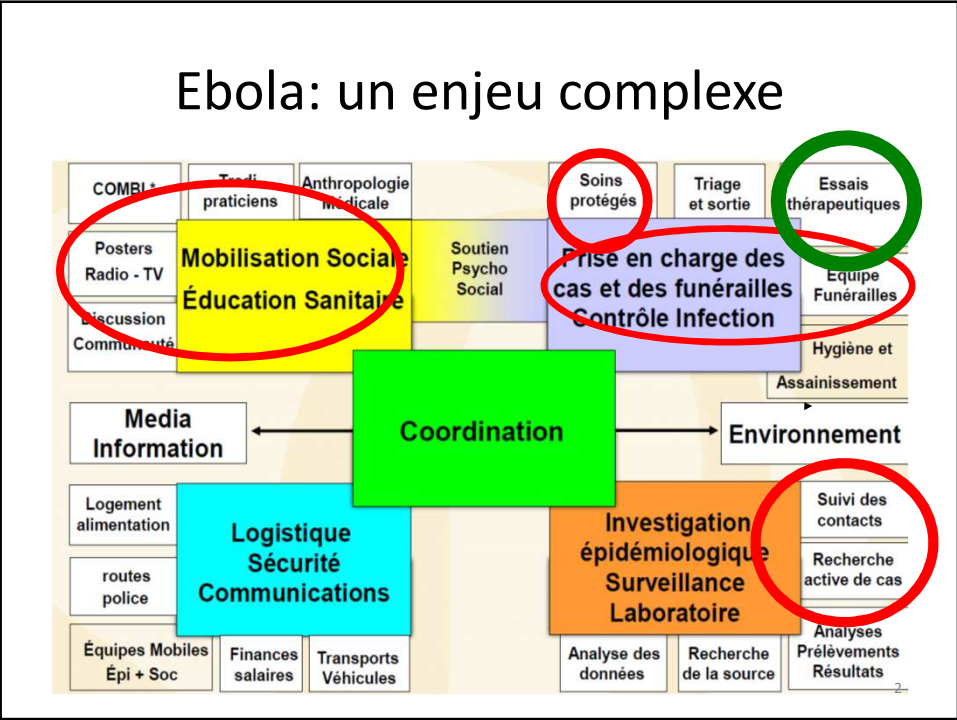
Centre René Labusquière
Médecine et hygiène tropicales



**- Produire de la science en situation de crise -
 Les traitements médicamenteux spécifiques
 de la maladie à virus Ebola en 2016 :
 leçons et perspectives**

**Soutenance du 18 octobre 2016
 Capacité de Médecine tropicale 2015-2016
 Matthieu MECHAIN
 - Denis MALVY-**

1



Réflexion basée sur les faits et l'expérience

Objet et Méthodologie de travail

- Identifier les enjeux et les éléments de la dynamique de la recherche clinique en situation sanitaire extrême Ebola
- Proposer des schémas d'étude innovants et adaptatifs en vue d'épidémies à venir
- Synthèse de la littérature et analyse d'essais thérapeutiques mis en œuvre sur le terrain
- Réflexion globale d'expert

3

Critères de choix d'un candidat à un essai clinique Ebola

Critères

- Disponibilité de données de biosécurité chez l'humain
- Objectivation d'une efficacité contre le virus Ebola in vitro à partir d'études précliniques
- Disponibilité d'un stock suffisant du produit

Candidats

- Zmapp™, 3 anticorps monoclonaux humanisés (administré à titre compassionnel chez des patients atteints de MVE);
- TKM-Ebola, 2 ARN interférents de petite taille;
- Inhibiteurs nucléotidiques : favipiravir ; brincidofovir

4

Recherche en situation sanitaire extrême

Enjeux scientifique et éthique

Mise en opposition de deux postures

- Repérer le plus rapidement possible parmi des traitements non homologués
 - les candidats porteurs de bénéfices prometteurs
 - ceux n'en exprimant aucun ou grevés d'effets défavorables pour les disqualifier
- Etablir le niveau exact d'efficacité et du service rendu d'interventions cliniques
 - démarche de la médecine factuelle et fondée sur les niveaux de preuves

5

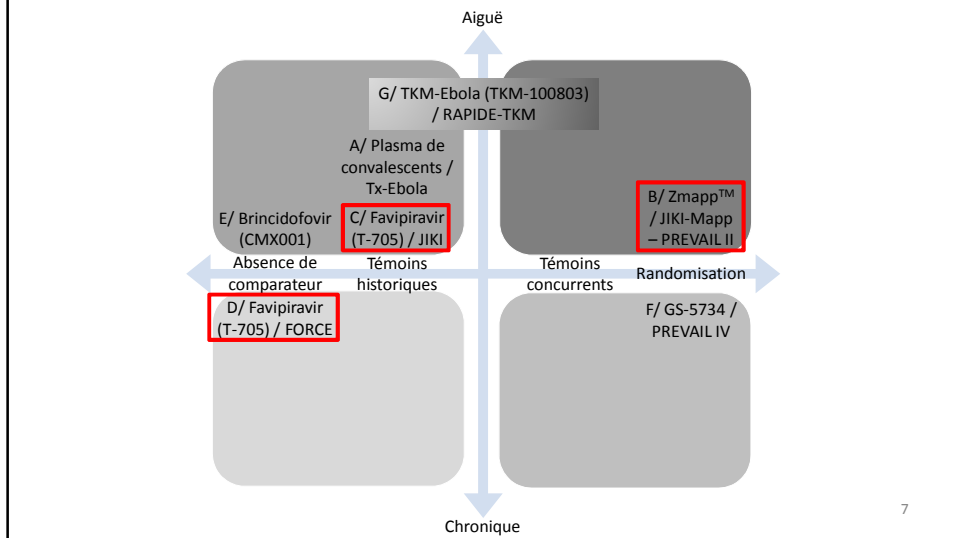
L'expérience du terrain

Schémas d'essais alternatifs

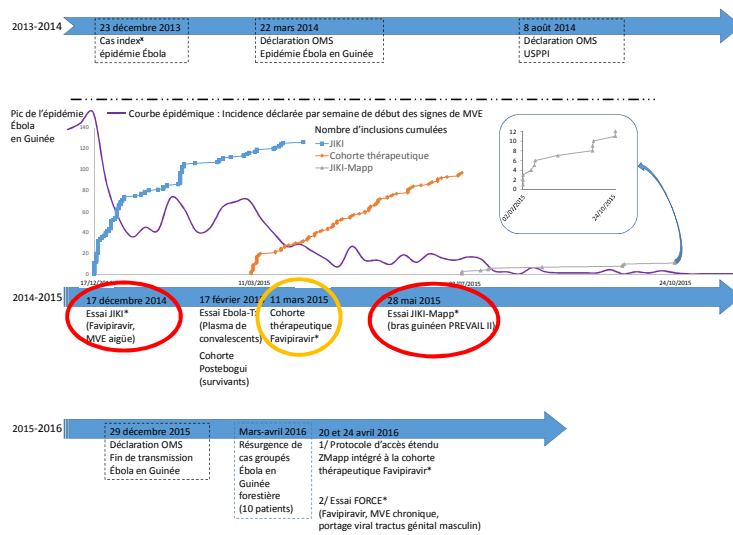
- Essais de preuve de concept avec un seul bras ouvert utilisant un bras témoin dit historique,
 - patients pris en charge dans les sites d'investigation au cours des semaines précédant le début de l'essai
- Déclinaison de la randomisation par un schéma alternatif pragmatique ou adaptatif
 - recours à un comparateur témoin inaugural et inclusion dans des bras « intervention » successifs
 - application d'analyses intermédiaires répétées dites séquentielles

6

Diagramme des principaux essais cliniques d'évaluation de stratégies thérapeutiques



Agenda des principaux essais cliniques



Evénements épidémiologiques intercurrents : OMS : Organisation Mondiale de la Santé; USPPi : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale; MVE : Maladie à virus Ebola

* Méliandou, bec de Guécékéou, Guinée forestière * Evaluation de médicaments expérimentaux de la MVE opérée sous mandat ou promotion de l'INSERM

Source de la courbe épidémique Ebola, 2014-2015 : Sitrep n° 623 du 29 décembre 2015 ; Pr René Migliani, coordination nationale Ebola, Guinée

Essai JIKI

- Dans un contexte de:
 - Maladie létale à >60%, sans traitement spécifique connu, contagieuse
 - Centres de soins « d'exception » (isolement et soins)
 - Tensions, rumeurs
- Essai non randomisé
- D'un traitement expérimental: favipiravir à « forte dose »
- Chez des personnes (enfant >1 an et adultes) en phase aigue de maladie à Ebola

JIKI Study Group, PLOS MED 2016⁹

Essai JIKI Ct et témoins historiques

	JIKI				Groupe témoin historique 3 mois avant essai			
	Inclus		Décédés		Admis		Décédés	
	n	(% des inclus /colonne)	n	(% des inclus /ligne)	n	(% des admis /colonne)	n	(% des admis /ligne)
Toute valeur de Ct*	69	(100)	33	(48)	478	(100)	272	(57)
Ct < 20	28	(42)	26	(93)	232	(48)	197	(85)
Ct ≥ 20	39	(58)	6	(15)	246	(52)	75	(30)
20 ≤ Ct < 25	24	(36)	6	(25)	154	(32)	57	(37)
Ct ≥ 25	15	(22)	0	(0)	92	(20)	18	(20)

* Intégrant 2 données de Ct manquantes à l'inclusion

10

Essai JIKI quels apports?

- Pas de conclusion définitive sur l'efficacité du favipiravir (preuve de concept)
- Preuve de la faisabilité et l'acceptabilité de la démarche de recherche clinique en situation extrême
- Construction d'un partenariat avec la communauté, les ONG et les soignants.

11

‘Il est possible de randomiser’ ‘on a le droit de ne pas randomiser’

- Quand: à ce moment, lors de cette épidémie
- Pour quelle perspective: la recherche du fait en vue de la décision (homologation de l'agent)
- Comment (*to bridge the gap*): l'acceptation du comparateur non actif (SOC densifié en vue du meilleur bénéfice) à porter en période inter-épidémique
- Qui: la considération des populations particulières et l'administration de l'information

12

Leçons en période inter-épidémique

- Conciliation entre priorité de soins et impératif de la recherche et d'interventions construites dans la perspective de l'évidence scientifique en situation sanitaire extrême
- Résultat négatif disqualifiant rapidement un candidat aux pré-requis faussement prometteurs = acquis notable de la recherche au cours de l'épidémie

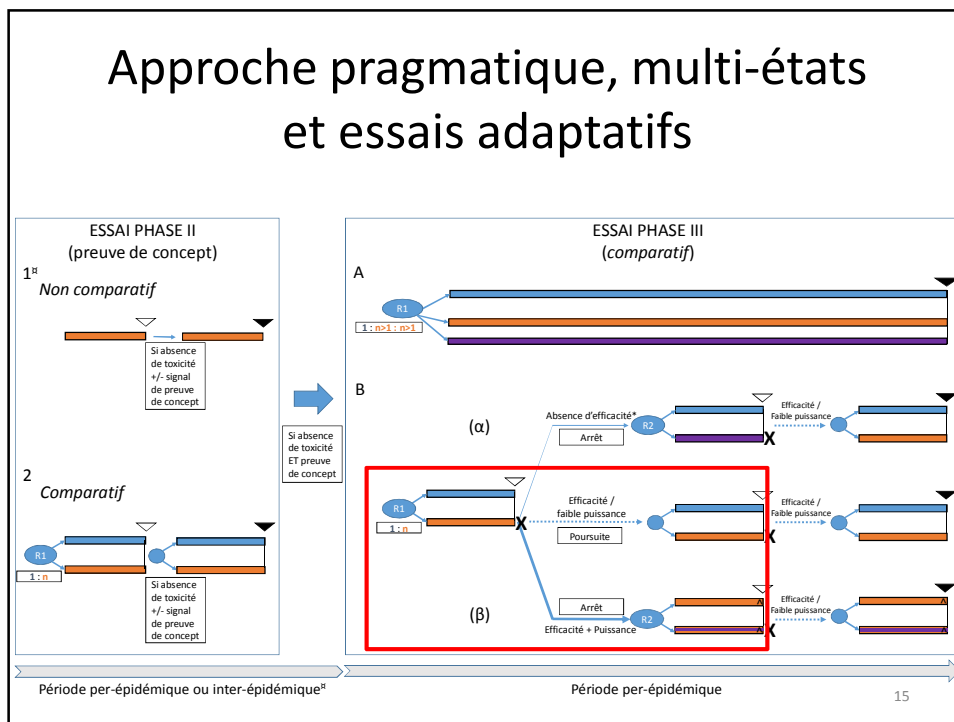
13

Perspectives per et inter-épidémiques

- Argument de la recherche de preuve (homologation de l'agent)
- Attractivité déclarée de la taille d'effectif
- Significativité statistique et significativité logique (non recevabilité de la preuve de l'absence)
- Innovation méthodologique (schéma des essais) et enjeux éthique à l'heure inter-épidémique

14

Approche pragmatique, multi-états et essais adaptatifs



Conclusion

Période inter-épidémique

- Temps d'anticipation intégrant enjeu scientifiques et éthiques
- Approche interdisciplinaire évolutive et intégrée au soin
- Guidée par la réalité du terrain
- Partagée entre soignants nationaux et internationaux, décideurs, investigateurs, patients et communautés affectées.

- Merci pour votre attention

université
de BORDEAUX

Centre René Labusquière
Médecine et hygiène tropicales

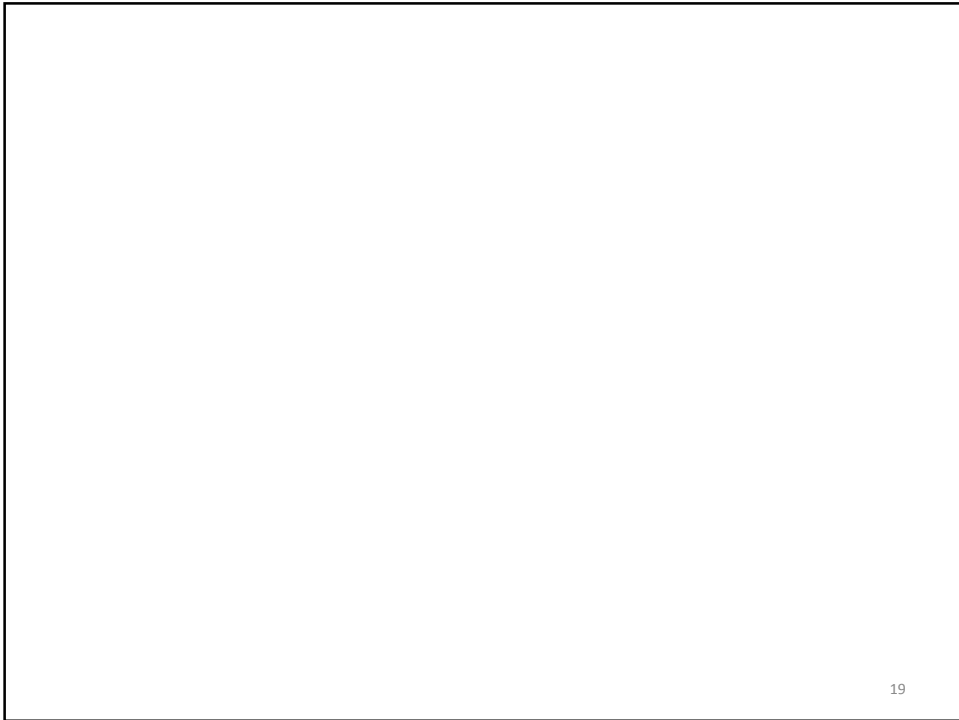
CHU
Hospices de
Bordeaux

Professeur D. Hély
Responsable pédagogique
et Directeur du Centre
dms@med.univ-bordeaux.fr

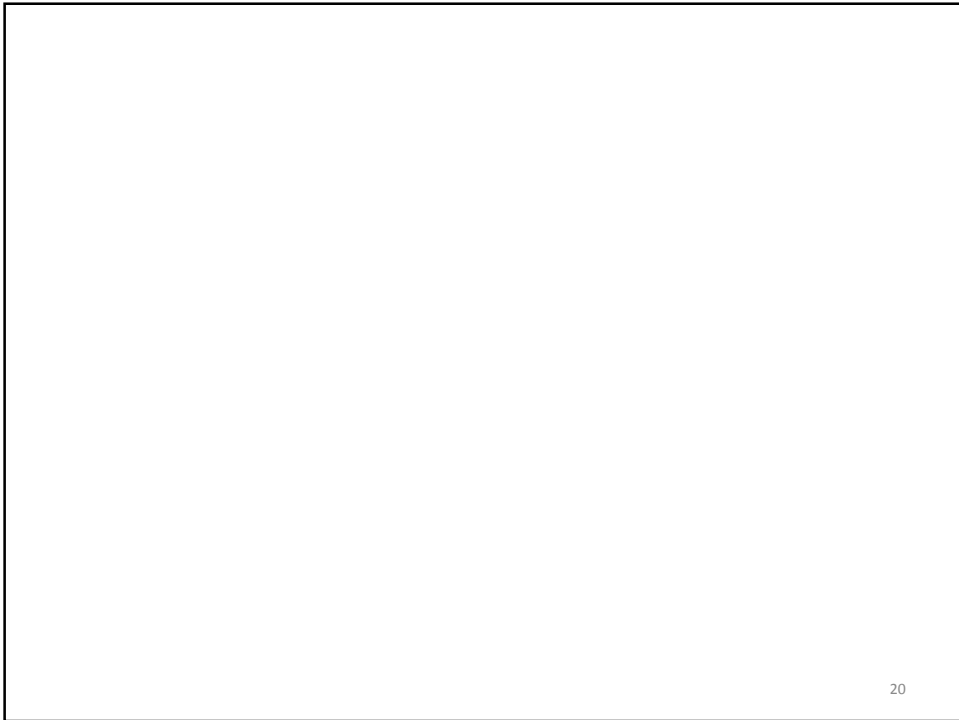
Professeur M. Kienle
Co-responsable
pédagogique
mkienle@gmail.com

tropEd
Directeur D. Guisnier
Coordinateur pédagogique
Pays de l'océan indien
trop.ed@univ-bordeaux.fr

Médecine M. Estégar
Administrateur et Gestion
des enseignements
mest@med.univ-bordeaux.fr



19



20

Essai JIKI

- Dans un contexte de:
 - Maladie létale à >60%, sans traitement spécifique connu, contagieuse
 - Centres de soins « d'exception » (isolement et soins)
 - Tensions, rumeurs
- Essai non randomisé
- D'un traitement expérimental: favipiravir à « forte dose »
- Chez des personnes (enfant >1 an et adultes) en phase aigue de maladie à Ebola

JIKI Study Group, PLOS MED 2016²¹

Essai JIKI



‘Il est possible de randomiser’ ‘on a le droit de ne pas randomiser’

- Quand: à ce moment, lors de cette épidémie
- Pour quelle perspective: la recherche du fait en vue de la décision (homologation de l’agent)
- Comment (*to bridge the gap*): l’acceptation du comparateur non actif (SOC densifié en vue du meilleur bénéfice) à porter en période inter-épidémique
- Qui: la considération des populations particulières et l’administration de l’information

23

Quand: Le moment et le contexte

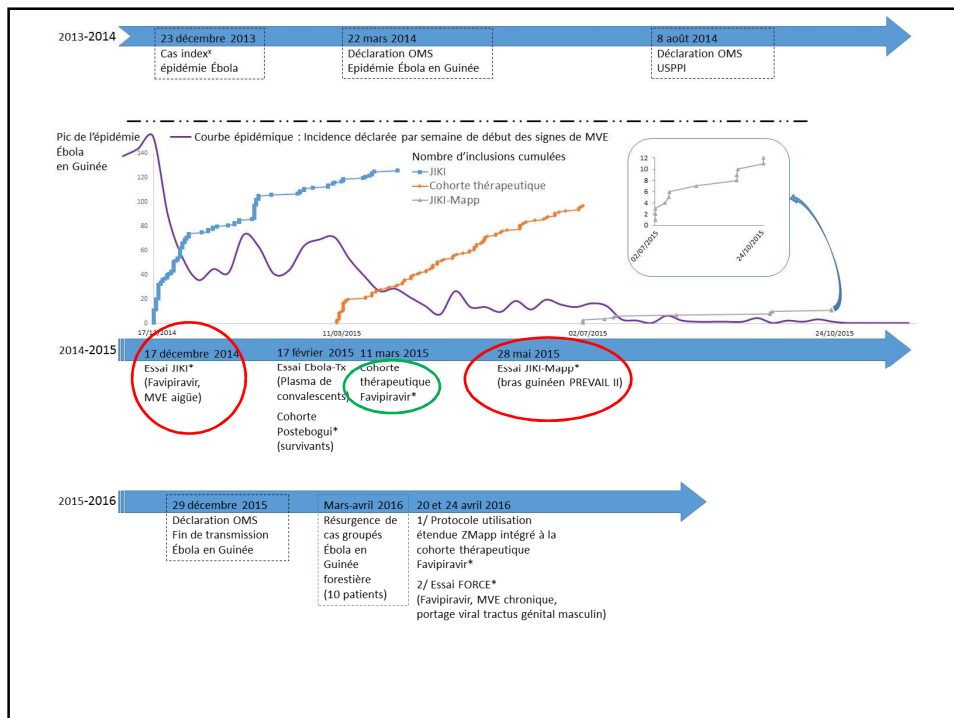
- Les enjeux liés au statut de l’agent expérimental et la preuve-de-concept
- Le bénéfice de la ‘disqualification’
- La réalité du terrain lors de cette crise épidémique
- L’adhésion des équipes des centres de soin
- Les deux facettes des ‘rumeurs’

24

Challenges of Design in Guinea, September 2014

- 1. Randomization questionable while providing the best level of evidence, may not always be possible**
 - High number of patients from same village/ family arriving simultaneously
 - Patients terrified by the expanding epidemic and high mortality rate
 - Rumors and distrust in Ebola Treatment Units: RCT might lead patient to refuse to seek care
 - 2. Urgent need for early and rapid triage of treatments**
 - Ebola mortality in Guinea was 60% in adults
 - Favipiravir had an excellent reported safety profile
- **Historically controlled, single-arm, proof-of-concept trial**
- triangular test
 - pre-trial mortality recorded in same ETC

25

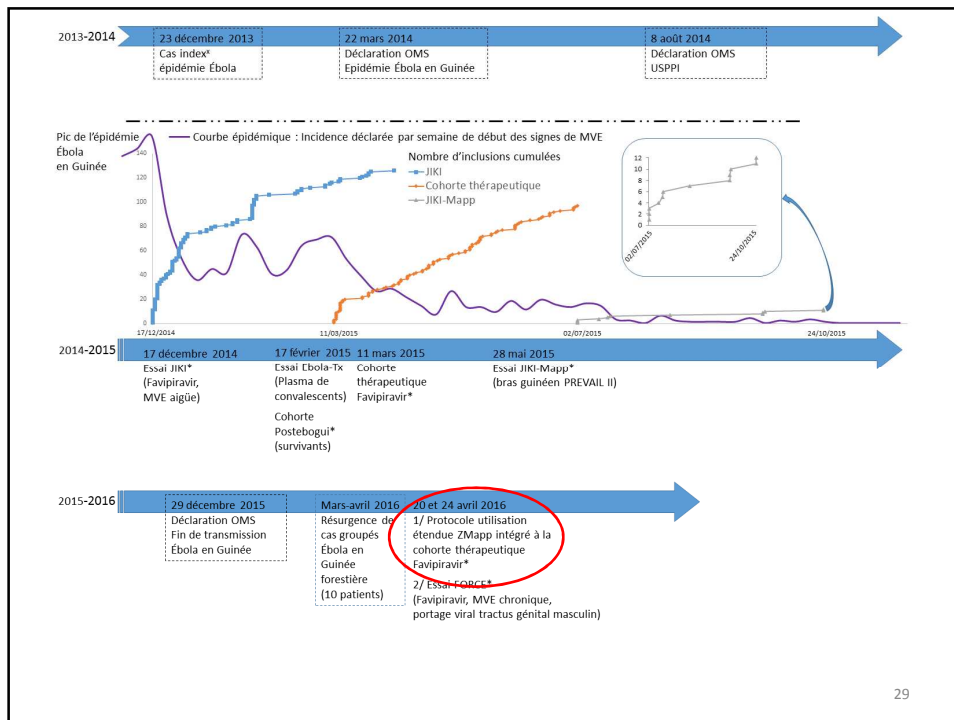


Avec quelle perspective per et inter-épidémique

- L'argument de la recherche de preuve (homologation de l'agent)
- L'attractivité déclarée de la taille d'effectif
- Significativité statistique et significativité logique (non recevabilité de la preuve de l'absence)
- Innovation méthodologique (schéma des essais) et enjeux éthique à l'heure inter-épidémique

27

28



Qui: la considération des populations particulières et l'administration de l'information

- Populations particulières ou vulnérables et médicament 'prometteur'
 - Le statut du soignant infecté dans le cadre de son activité dans le centre de soin
 - Le statut des enfants en bas âge et de même fratrie
- Les équipes des centres de soin comme premiers représentants de la communauté et garants de l'information et de l'adhésion
- L'évidence et le pivot: le 'droit' de l'accès à la recherche clinique et son intégration au projet de soin

JIKI trial : Methods (1)

- **Objective:** study efficacy of high-dose favipiravir in decreasing mortality in humans with EVD
- **Design:** non-comparative, “proof-of-concept”, phase II trial
- **Inclusion criteria:**
 - Age ≥ 1 year and weight ≥ 10 kg, informed consent, able to take oral medications
 - Positive EBOV PCR test (RT-PCR, Altona Diagnostics RealStar Ebolavirus RT-PCR Kit 1.0)
 - “cycle threshold”(Ct) value is inversely proportional to viral load :
Ct=20 equivalent to 10^8 copies/ml; +3 cycles equivalent to -1 log
- **Treatment**
 - **Favipiravir**, Toyama Chemical Co., Ltd. Orally administered 200 mg tablets.
 - Dose computed to get similar exposure than in mice experiment (*Oesterreich et al., Antivir Res, 2014*) using population PKPD modelling
 - **Adults** (*Mentre et al., Lancet Infect Dis 2015*) :
 - Day 0 (inclusion): H0: 2400 mg; H8: 2400 mg; H16: 1200 mg
 - Day 1 to Day 9: 1200 mg bid
 - **Children** (*Frange et al., Lancet 2015*) : according to body weight

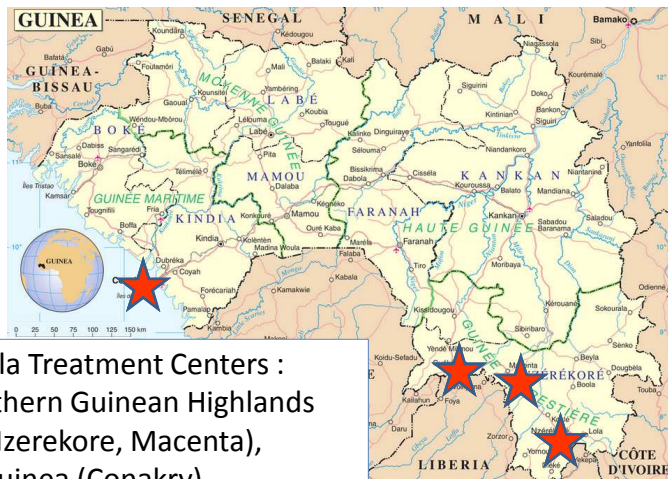
JIKI trial : Methods (2)

- **Primary outcome:** mortality
- **Secondary outcomes:**
 - Grade 3-4 adverse events
 - Evolution of EBOV plasma RNA and infectious loads
 - Trough concentrations of favipiravir
 - EBOV genetic micro-diversity (including resistance mutations)
- **Analysis:**
 - **Reference: Pre-trial mortality** (MSF/EMLab database, Sept 15- Dec 14, 2015), with **same team, same procedures and same laboratory: 55%**
 - **Stratification variables:** Age and time since symptom onset: < 72h vs. ≥ 72h
- **Sample size:**
 - Recruitment continues until 60 participants with <72h symptom duration are included



Settings and teams

- **Partners:** Inerm, MSF, ALIMA, Pasteur, EMLab, B-FAST, French Red Cross, French Army Health Service



Settings: 4 Ebola Treatment Centers :

- 3 in the southern Guinean Highlands (Gueckedou, Nzerekore, Macenta),
- 1 in coastal Guinea (Conakry)

PREVAIL II: A Randomized Controlled Trial of ZMapp™ in Acute Ebola Virus Infection

by: Richard T. Davey, Jr. on behalf of the Multi-National PREVAIL II Study Teams in Liberia, Sierra Leone, Guinea, France, Canada, and the United States



* *Partnership for Research on Ebola Virus in Liberia*

35

Purpose: To determine the safety and potential efficacy of ZMapp™ in patients diagnosed with acute EBV infection in a randomized, controlled trial comparing ZMapp™ plus optimized standard-of-care (oSOC) to oSOC alone.

Design: patients diagnosed with EBV infection by polymerase chain reaction (PCR) were randomized 1:1 to receive either: 3 infusions of 50 mg/kg ZMapp™ 3 days apart plus oSOC (combination arm) or oSOC alone (control arm).

Primary endpoint: Mortality at Day 28.

N Engl J Med 2016 (to be published October 2016)

36



REACTION!



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

A Case of Severe Ebola Virus Infection Complicated by Gram-Negative Septicemia

Benno Krauels, M.D., Dominic Wichmann, M.D., Petra Emmerich, Ph.D., Jonas Schmidt-Chanasit, M.D., Geraldine de Heer, M.D., Stefan Kluge, M.D., Abdourahmane Sow, M.D., Thomas Renné, M.D., Ph.D., Stephan Günther, M.D., Ansgar W. Lohse, M.D., Marilyn M. Addo, M.D., Ph.D., and Stefan Schmiedel, M.D.

SUMMARY

Ebola virus disease (EVD) developed in a patient who contracted the disease in Sierra Leone and was airlifted to an isolation facility in Hamburg, Germany, for treatment. During the course of the illness, he had numerous complications, including septicemia, respiratory failure, and encephalopathy. Intensive supportive treatment consisting of high-volume fluid resuscitation (approximately 10 liters per day in the first 72 hours), broad-spectrum antibiotic therapy, and ventilatory support resulted in full recovery without the use of experimental therapies. Discharge was delayed owing to the detection of viral RNA in urine (day 30) and sweat (in the last assessment on day 40) by means of polymerase-chain-reaction (PCR) assay, but the last positive culture was identified in plasma on day 14 and in urine on day 26. This case shows the challenges in the management of EVD and suggests that even severe EVD can be treated effectively with routine intensive care.

