



---

**Notes de la Consultation sur le contrôle de l'utilisation en situation d'urgence  
d'interventions thérapeutiques non homologuées pour le traitement  
de la maladie à virus Ebola (MVE)**

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a convoqué un groupe d'experts indépendants le 17 mai 2018 dans le but d'évaluer les thérapeutiques expérimentales contre la maladie à virus Ebola (MVE), au regard de la flambée épidémique actuelle en République démocratique du Congo.

Experts :

Comité : D<sup>r</sup> Edward Cox (Chair), D<sup>re</sup> Annick Antierens, D<sup>r</sup> Sina Bavari, D<sup>re</sup> Gail Carson, D<sup>r</sup> Marco Cavaleri, D<sup>r</sup> Rick Davey, D<sup>r</sup> Robert Fowler, Prof. Stephan Guenther, Prof. Stuart Nichol, D<sup>r</sup> Tim O'Dempsey, Prof. Ross Upshur, *Prof. Jean-Jacques Muyembe,\* Prof. Steve Ahuka Mundeke,\* D<sup>r</sup> Daniel Bausch\** (\*Absent lors de la consultation mais a examiné la déclaration avant qu'elle soit finalisée).

Pour de nombreux agents pathogènes, il n'existe aucune intervention efficace avérée. Pour certains d'entre eux, des interventions ont donné des résultats prometteurs en termes d'innocuité et d'efficacité en laboratoire et sur des modèles animaux pertinents mais elles n'ont pas encore été évaluées chez l'être humain. En temps normal, ces interventions sont testées dans le cadre d'essais cliniques pouvant générer des données fiables concernant l'innocuité et l'efficacité. Cependant, dans un contexte de flambée épidémique caractérisée par une mortalité élevée, il peut être éthiquement souhaitable d'offrir aux patients, à titre individuel, des interventions expérimentales d'urgence, hors essai clinique. L'OMS a élaboré un cadre éthique intitulé : utilisation contrôlée en situation d'urgence d'interventions non homologuées (Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions : MEURI<sup>1</sup>). Celui-ci a établi les critères qui suivent pour pouvoir envisager le recours à des interventions expérimentales hors essai clinique :

- 1) il n'existe aucun traitement à l'efficacité prouvée ;
- 2) il n'est pas possible d'initier immédiatement des essais cliniques ;
- 3) il existe des données préliminaires obtenues en laboratoire ou sur des modèles animaux, montrant l'efficacité et l'innocuité ; le recours à des interventions hors essai clinique a été proposé par un comité scientifique consultatif qualifié sur la base d'une analyse risques-bénéfices favorable.
- 4) les autorités nationales compétentes, ainsi qu'un comité d'éthique ayant les qualifications requises, ont approuvé une telle utilisation ;

---

<sup>1</sup> <http://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/> Chapitre 9 MEURI



- 5) des moyens adéquats sont disponibles pour assurer que le risque peut être réduit autant que possible ;
- 6) le consentement éclairé du patient est obtenu ; et
- 7) l'utilisation en situation d'urgence de l'intervention non homologuée est surveillée et les résultats sont documentés et transmis rapidement à la communauté médicale et scientifique.

Dans ce cadre et dans le contexte de la flambée épidémique actuelle d'Ebola Zaïre en République démocratique du Congo avec un taux de létalité élevé, l'OMS a organisé une consultation d'experts pour évaluer les informations et les données disponibles sur les interventions thérapeutiques expérimentales pour le traitement de la maladie à virus Ebola (MVE). Le but était d'examiner si les informations disponibles répondent aux critères du cadre MEURI pour appuyer l'accès, hors essai clinique, à des thérapeutiques expérimentales pour le traitement de la MVE au cours de la flambée actuelle. Les membres du comité ont reçu un cadre d'évaluation des éléments disponibles pour étayer leur prise de décisions.

Le résumé concis des délibérations essentielles du comité d'expert comporte les points énumérés ci-après. Le comité a noté que les éléments disponibles pour ces intervention thérapeutiques expérimentales étaient, en général, bien en dessous du niveau habituel pour formuler des recommandations. Les membres du comité étaient libres d'exprimer leurs points de vue et les opinions contraires ont été écoutées avec attention.

- ZMapp (cocktail d'anticorps monoclonaux) – Les données disponibles, incluant les données d'un essai contrôlé randomisé du ZMapp chez des patients atteints de MVE, fournissent des renseignements de très grande qualité sur l'utilisation de ce produit dans le cadre MEURI ; le comité a évalué que les bénéfices l'emportent sur les risques.
- Remdésivir (GS-5734) (médicament antiviral) – Les données disponibles plaident pour son utilisation dans le cadre MEURI ; il est cependant nécessaire d'étudier le Remdésivir dans le cadre d'essais cliniques appropriés afin d'en évaluer les bénéfices et les risques pour le traitement de la MVE.
- REGN3470-3471-3479 (cocktail d'anticorps monoclonaux) – Les données sont très prometteuses et plaident pour une utilisation dans le cadre MEURI lorsque le ZMapp ou le Remdésivir ne sont pas disponibles. Cependant, il doit y avoir des efforts concertés pour étudier le REGN3470-3471-3479 dans le cadre d'essai cliniques appropriés.



- Favirpiravir (médicament antiviral) – Les experts ont discuté des données<sup>2</sup> disponibles et ils ont noté une grande incertitude sur le bénéfice apporté aux patients ayant la MVE. Il est important de procéder à des essais cliniques pour établir si ce médicament est vraiment bénéfique aux patients. On envisagera le cadre MEURI pour ce médicament si le ZMapp, le Remdésivir ou le REGN 3470-3471-3479 ne sont pas disponibles. Le choix de la posologie<sup>3</sup> complique l'administration de ce médicament pour traiter la MVE.
- Examen de mAb 114 (anticorps monoclonal) – Le mAb114 en est encore à un stade très préliminaire de son développement. Les données initiales (limitées) semblent prometteuses, mais des données supplémentaires d'essais cliniques sont nécessaires avant d'en recommander l'utilisation dans le cadre MEURI.
- Le comité a affirmé l'importance d'avancer les essais cliniques appropriés le plus rapidement possible. L'OMS est en train d'élaborer des conceptions d'essais cliniques pour évaluer une, deux ou plusieurs interventions thérapeutiques expérimentales et évaluer celles qui sont bénéfiques pour les patients atteints de MVE. L'OMS et ses partenaires communiquent activement avec les fabricants de produits ainsi qu'avec les autorités nationales pour accélérer la mise en place d'essais cliniques.

Les évaluations du comité d'expert sont basées sur les données disponibles au 17 mai 2018.

Les patients recevront les interventions thérapeutiques dans le cadre MEURI seulement après avoir obtenu l'approbation des autorités nationales compétentes, incluant l'approbation d'un comité d'éthique qualifié, et après consentement éclairé du patient. Dans toutes les situations où un produit expérimental est utilisé dans le cadre MEURI, un suivi adéquat sera mis en place pour protéger la sécurité des patients dans la mesure où l'efficacité et la innocuité des produits utilisés ne sont pas encore établis. Une collecte standardisée, robuste et transparente des données cliniques est impérative. Les données individuelles obtenues grâce à ce processus doivent être agrégées et communiquées d'une manière transparente et rapide.

L'OMS travaille activement avec les autorités de la République démocratique du Congo pour enrayer la flambée épidémique actuelle d'Ebola et réduire autant que possible les pertes en vies humaines. Tous les partenaires impliqués reconnaissent que la situation peut changer et l'OMS révisera ces points à la lumière des nouvelles informations disponibles dans le futur ou de l'évolution de la situation épidémiologique en République démocratique du Congo.

---

<sup>2</sup> Au total plus de 200 patients ayant la MVE ont été traités avec le Favirpiravir, la plupart aux doses de l'essai JIKI. Les modèles comportaient des témoins historiques et des études observationnelles rétrospectives.

<sup>3</sup> Le schéma posologique requis est incertain à la suite des publications indiquant des concentrations plasmatiques faibles dans l'essai JIKI. De nouvelles études de posologies devront donc être menées pour évaluer les concentrations et la tolérance à des doses plus élevées.



Si besoin est, le comité sera convoqué lorsque de nouvelles données disponibles pourront conduire à modifier la présente évaluation.

Pour chaque médicament, les résumés sont repris ci-dessous :

### **ZMapp**

La plupart des experts se sont accordés sur le fait que les données disponibles indiquent une supériorité des bénéfiques par rapport aux risques. Certains experts ont noté que l'essai PREVAIL II :

- a fourni les données de meilleure qualité à ce jour en termes d'efficacité ; il n'a cependant pas atteint les objectifs fixés pour le recrutement des patients ;
- a atteint une probabilité a posteriori de 91,2 % de la supériorité du ZMapp associé aux traitements standard par rapport aux traitements standard seuls, mais ce résultat reste en deçà des 97,5% de probabilité exigée pour établir cette supériorité.

Quelques défis ont cependant été soulignés :

- le besoin d'une chaîne du froid ;
- le besoin d'un approvisionnement suffisant ;
- les ressources requises pour administrer le médicament aux patients nécessitent un engagement majeur (exemple : perfusions longues, présence de personnel).

### **Remdésivir (GS-5734)**

Parmi les points soulevés :

- il y a moins de données disponibles sur l'innocuité du GS-5734 par rapport au ZMapp, et aucune donnée sur l'efficacité, hormis quelques expériences anecdotiques ;
- le conditionnement préclinique est suffisamment robuste mais on n'a pas établi avec certitude dans quelle mesure les données disponibles à partir des modèles animaux de l'infection permettent de prédire l'efficacité du GS-5734 chez l'être humain atteint de MVE ;
- l'importance du contrôle des transaminases (ALT/AST) pour réduire au maximum le risque et l'incertitude concernant la capacité sur le terrain de suivre ces dosages à l'heure actuelle. Les membres du comité ont exprimé l'espoir que cette capacité de suivi se renforce prochainement.



### **REGN3470-3471-3479**

- Les résultats sur modèle animal de l'infection à virus Ebola sont très prometteurs et semblables à ceux observés avec le ZMapp.
- Les données d'une étude en phase 1 sur l'innocuité chez l'être humain sont encore limitées, mais les résultats montrent que le médicament est généralement bien toléré.
- Un traitement très prometteur pour la poursuite des études.

### **Flavipiravir**

- Sur la base des données disponibles, il y a une grande incertitude sur le bénéfice du Flavipiravir dans le traitement de la MVE.
- La présentation orale nécessite moins de moyens pour l'administration du médicament aux patients que les produits intraveineux.

### **mAb 114**

- Le produit est à un stade préliminaire de son développement.
- Les données obtenues sur le modèle animal de l'infection à virus Ebola montrent des résultats prometteurs.
- La première étude de phase 1 vient juste de commencer et les résultats ne sont pas encore disponibles.

### **Évaluation des conflits d'intérêts**

Les formulaires de déclaration de conflit d'intérêts de tous les participants ont été reçus et examinés. Les intérêts suivants ont été déclarés :

1. Ross Upshur a été conseiller pour MSF et Santé Canada, participant dans « Compassionate Access Pilot project » et « Senior Fellow with GE2P2 Global Independent Bioethics Advisory Committee ». Ces déclarations n'ont pas été jugées comme conflictuelles.
2. Stephan Guenther a reçu des fonds publics (Commission européenne, Allemagne) pour la recherche sur l'efficacité et l'innocuité du Favipiravir. Il l'a annoncé verbalement durant la téléconférence, sans que cela soit jugé comme significativement conflictuel.



### **Liste des experts indépendants**

Prof. Steve Ahuka Mundeke  
Chef du Département de virologie  
Institut National de la Recherche Biomédicale (INRB)  
Kinshasa, Democratic Republic of Congo

D<sup>re</sup> Annick Antierens,  
Strategic Advisor, Medical Department  
Médecins sans frontières Operational Centre  
Brussels, Belgium

D<sup>r</sup> Daniel Bausch  
Director, UK Public Health Rapid Support Team (UK PHRST)  
Public Health England/London School of Hygiene and Tropical Medicine  
London, United Kingdom

D<sup>r</sup> Sina Bavari,  
Chief Scientific Officer and Scientific Director  
US Army Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID)  
Fort Detrick, Maryland, United States of America

D<sup>re</sup> Gail Carson,  
Consultant in Infectious Diseases  
Honorary Consultant Public Health England  
University of Oxford, United Kingdom

D<sup>r</sup> Marco Cavaleri,  
Head of Anti-infectives and Vaccines  
European Medicines Agency  
London, United Kingdom

D<sup>r</sup> Edward Cox,  
Director Office of Antimicrobial Products  
Center for Drug Evaluation and Research  
U.S. Food and Drug Administration  
Silver Spring, Maryland, United States of America

D<sup>r</sup> Richard T. Davey.  
Deputy Clinical Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)  
National Institutes of Health, Department of Health and Human Services  
Bethesda, Maryland, United States of America



Prof. Robert Fowler  
Professor, Department of Medicine and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine  
University of Toronto, Canada

Prof. Stephan Guenther  
Head of Department of Virology  
Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine  
Hamburg, Germany

Prof. Jean-Jacques Muyembe Tamfum  
Directeur Général  
Institut National de la Recherche Biomédicale (INRB)  
Kinshasa, Democratic Republic of Congo

Prof. Stuart Nichol  
Chief Molecular Biology Section, Special Pathogens Branch  
Centers for Disease Control (CDC)  
Atlanta, Georgia, USA

D<sup>r</sup> Tim O'Dempsey  
Senior Clinical Lecturer  
Liverpool School of Tropical Medicine  
Liverpool, United Kingdom

Prof. Ross Upshur  
Head, Division of Clinical Public Health & Scientific Director, Bridgepoint Collaboratory for  
Research and Innovation  
Department of Family and Community Medicine and Dalla Lana School of Public  
University of Toronto, Canada