

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Fr-Xavier Lescure

Titre : Monkeypox; traitement préventif et curatif

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Infections humaines à monkeypox virus, traitement préventif et curatif

Fr-Xavier Lescure

SMIT Bichat-Claude Bernard, APHP, IAME Inserm 1137,
Université Paris Cité, mission national COREB

- Traitement principalement symptomatique (paracétamol, antihistaminiques si prurit)
PAS D'ANTI-INFLAMMATOIRE
- Pour les lésions : ne pas toucher et couvrir au mieux les éruptions
- Penser aux co-infections si rapport sexuel non protégé : *Chlamydiae trachomatis*, Gonocoque et syphilis. Traitement probabiliste si symptômes évocateurs (ceftriaxone, doxycycline, extencilline)
- Traitement spécifique non encore disponible : à discuter au cas par cas et à réserver aux patients présentant une **forme grave de la maladie** ou chez les patients ayant des facteurs de **risque de forme grave**

Tecovirimat en première intention

- Antiviral inhibant l'activité de la protéine VP37 participant à l'enveloppement viral
- Traitement des infections virales chez les adultes et les enfants > 13kg contre la variole, la variole du singe et la vaccine
- Posologie : 200mg/12h entre 13kg et 25kg ; 400mg/12h entre 25kg et 40kg et 600mg/12h supérieur à 40kg ou forme intraveineuse à partir de 3kg
- Durée : 14 jours à débiter le plus tôt possible après les diagnostic
- Pas recommandé pour les femmes enceintes

❑ Regulatory status:

- Authorized in EU for the treatment of orthopoxvirus associated infections (smallpox, monkeypox, cowpox, vaccinia virus) since January 2022 under exceptional circumstances
- Authorized in US for the treatment of smallpox disease under FDA's Animal Rule since July 2018.
- The evidence for the anticipated antiviral effect in humans comes from the in-vitro and in-vivo nonclinical studies.

❑ Non-clinical efficacy:

- Pivotal studies in cynomolgus macaques infected with monkeypox virus and rabbits infected with rabbitpox virus.
- Early treatment (<6 days post challenge) with tecovirimat for 14 days resulted in statistically significant improvement in survival.

❑ Safety profile:

- Most common AE: headache, nausea, abdominal pain. DDI: repaglinide, midazolam. No data in pregnancy.

❑ Low resistance barrier:

- Amino acid substitutions in the VP37 protein can confer reductions in antiviral activity. No cross resistance with Brincidofovir and no antagonistic effect: suitability for combination therapy.

Brincidofovir en deuxième intention

- Prodrogue du cidofovir, disponible par voie orale (meilleure tolérance rénale que le cidofovir)
- Traitement de la variole chez l'adulte et l'enfant (nouveau-né compris) disponible sous forme de comprimés ou de solution buvable (Tembexa)
- Aucune donnée d'efficacité chez l'homme

□ Regulatory status:

- Approved by FDA in June 2021 under the agency's Animal Rule treatment of human smallpox disease caused by variola virus in adult and pediatric patients, including neonates.
- Not approved in EU.
- Efficacy findings derives from animal studies.
- Safety findings comes from clinical trials for non-smallpox indications (CMV infection in patients who received hematopoietic stem cell transplants).

□ MoA:

- Brincidofovir (lipid conjugate of cidofovir) is an orthopoxvirus nucleotide analog DNA polymerase inhibitor.

□ Posology (adults):

- Oral tablets, 100 mg (suspension available). 200 mg once weekly for 2 doses (on Days 1 and 8).

□ Non-clinical efficacy:

- Efficacy studies were conducted in the rabbitpox model and the mousepox model.
- Early treatment (<6 days post challenge) with brincidofovir resulted in significant improvement in survival relative to placebo.

□ Safety profile:

- Most common AEs are diarrhea, nausea, vomiting. Elevation in hepatic transaminases. Increased risk for mortality when used for longer duration (24 weeks). May cause embryo-fetal toxicity.

Cidofovir en troisième intention

- Antiviral à large spectre, analogue nucléosidique qui inhibe la synthèse d'ADN viral
- Prise en charge d'infections à adénovirus chez les patient immunodéprimés en situation d'impasse thérapeutique et dans le traitement de la papillmatose laryngée et/ou respiratoire basse réfractaire au traitement chirurgical
- Toxicité rénale (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi), hématologique (neutropénie) et potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique
- Pas de preuve établit d'efficacité du cidofovir chez l'homme dans les infections à orthopoxvirus à ce jour

Les immunoglobulines humaines anti-vaccin (VIG) en alternative pour populations particulières

Ces immunoglobulines sont extraites de plasma humain de donneurs sélectionnés en bonne santé qui présentaient des taux élevés d'anticorps dirigés contre le virus de la vaccin.

Les immunoglobulines anti-vaccin VIG disposent d'une AMM uniquement aux États-Unis en 2005

Constituent une alternative pour des populations particulières lorsque le tecovirimat ne peut pas être utilisé : femmes enceintes, jeunes enfants avec poids de moins de 13 kg.

Laboratoire Emergent Biosolutions



- **Regulatory approval** for antivirals for treatment of orthopoxviruses is achievable **based on use of animal** models of infection and **safety/PK/PD data in humans**
- However, since no clinical efficacy data were part of the approvals, it is demanded that in the context of **outbreaks efforts for collecting clinical efficacy and safety data** are in place
- This outbreak represents a case for which **further clinical evidence should be collected**
- **Harmonised data collection for safety and clinical outcome** would represent a desirable starting point in the context of an outbreak such as current one
- **Chances for randomised controlled studies should be considered as well**
- **Especially in low-risk individuals with mild-moderate disease** the feasibility of conducting placebo-controlled studies to determine time to clinical recovery (lesions healing –resolution of signs and symptoms) and viral clearance should be explored



- **For high-risk patients, such as immunocompromised patients, the role of combination therapy** could be investigated for example according to a factorial study design
- Studies aimed at identifying the role of antivirals in the context of **post exposure prophylaxis** (e.g. in addition or as an alternative to vaccination) **could also be considered**
- Studies to determine the **impact of antivirals on vaccines immune response** would be also of relevance in the context of PEP use
- Other **vulnerable groups such as pregnant women and young children should be included as much as possible into clinical studies** - separate cohorts looking primarily at PK and safety could be an alternative option

«La HAS recommande la mise en œuvre d'une **stratégie vaccinale réactive en anneau en post-exposition** avec le **vaccin variole de 3^e génération** uniquement (au vu de son profil de **sécurité**, meilleur que celui des vaccins de 1^{re} et 2^e génération et de son efficacité, administré **idéalement dans les 4 jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard** avec un schéma à **deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés)**, espacées de 28 jours »

Indication :

Les personnes adultes contacts à risque d'exposition au Monkeypox tels que définis par SpF, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle

Personne-contact à risque : « Toute personne ayant eu un **contact physique direct** non protégé **avec la peau lésée ou les fluides biologiques** d'un cas probable ou confirmé symptomatique, quelles que soient les circonstances y compris rapport sexuel, actes de soin médical ou paramédical [...] Toute personne ayant eu un **contact non protégé à moins de 2 mètres pendant 3 heures avec un cas probable ou confirmé symptomatique** (ex. ami proche ou intime, personnes partageant le même lieu de vie sans lien intime, voisin pour un transport de longue durée, personnes partageant le même bureau, acte de soin ou d'hygiène, même classe scolaire, salle de TD universitaire, club de sport pour les sports de contacts, salles de sports, ...). »

La vaccination se fait au cas par cas après un avis infectiologique afin d'évaluer le bénéfice-risque de chaque cas-contact.

→ Vaccination stock d'état = autorisation nécessaire avant vaccination

Imvanex (Europe/France)

**AMM 2013 : immunisation active
contre la variole chez les adultes en
circonstances exceptionnelles**

Jynneos (USA)

**AMM 2019 : prévention de la variole
et du Monkeypox virus**

- Vaccins très proches produits par Bavarian Nordic
- Vaccins vivants **atténués non réplcatifs** (ne peuvent se multiplier dans l'organisme humain), antivarioliques formulés à partir de virus vivant modifié e la vaccine Ankara (MVA)
- **Pas de contre-indication** pour les personnes immunodéprimées
- **Contre-indication à la vaccination** si hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou aux résidus présents à l'état de traces (protéines de poulet, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine)

MONKEYPOX OBSERVATIONAL COHORT

- Chief Investigator: Prof Piero Olliaro - *University of Oxford*
- Principal Investigator – Coordinating Centre (EU): Prof F-Xavier Lescure - *ANRS Maladies infectieuses émergentes*
- Principal Investigator – Coordinating Centre: Prof Alexandra Calmy (Switzerland): *Hôpitaux Universitaires de Genève*
- Principal Investigator – FRANCE: Prof Florence Ader - *CHU Lyon*
- Co-PI – France: Prof Manuel Etienne *CHU Rouen*



UNIVERSITY OF
OXFORD



Study description



- A multi-centre, multi-country observational cohort study to document effects of disease and treatment in patients with laboratory-confirmed monkeypox.
- **Both hospitalised and community cases, adults and children, treated or not treated patients (tecovirimat or other) or with symptomatic medications.**
- Derived from an Expanded Use Protocol currently underway in the Central African Republic by MoH, Institut Pasteur Bangui & University of Oxford.
- Designed in consultation with the European Medicine Agency Emergency Task Force (EMA - ETF)
- In EU/EEA operated through EU-Response network in European Union and under the Ecraid umbrella.

Harmonised and collaborative science



National investigators

Belgium
France
Ireland
Italy
Netherlands
Norway
Portugal
Spain
Switzerland
United Kingdom



Overall coordinating centre and sponsor: University of Geneva

Coordinating centres for

- EU/EEA: ANRS Maladies Infectieuses Emergentes
- Switzerland: and HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève)

Protocol, CRF & other study material
available at:

[Monkeypox Response - ISARIC](#)

All research sites are invited to collaborate and/or use the
open access study materials.

Enrollment Criteria



Design	Observational cohort study
Objectives	<p>To describe clinical and virological outcomes in patients with monkeypox virus disease treated or not treated with tecovirimat (or other antiviral drugs).</p> <p>To describe safety outcomes in patients with monkeypox virus disease treated with tecovirimat (or other antiviral drugs).</p>
Participants	<p>Male and female patients, with:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Laboratory confirmed monkeypox virus disease2. Laboratory confirmation pending, but who are being managed as a presumptive case.
Planned Sample Size	Up to 500 patients (inpatients and outpatients)

Objectives & outcome measures



	Objectives	Outcome Measures
Primary	To describe clinical outcomes in patients with monkeypox virus disease treated or not treated with tecovirimat (or other antiviral drugs).	Time to lesion resolution, defined as the first day on which all lesions are scabbed or desquamated, and absence of any serious complications, up to 14 days post treatment.

Objectives and outcome measures



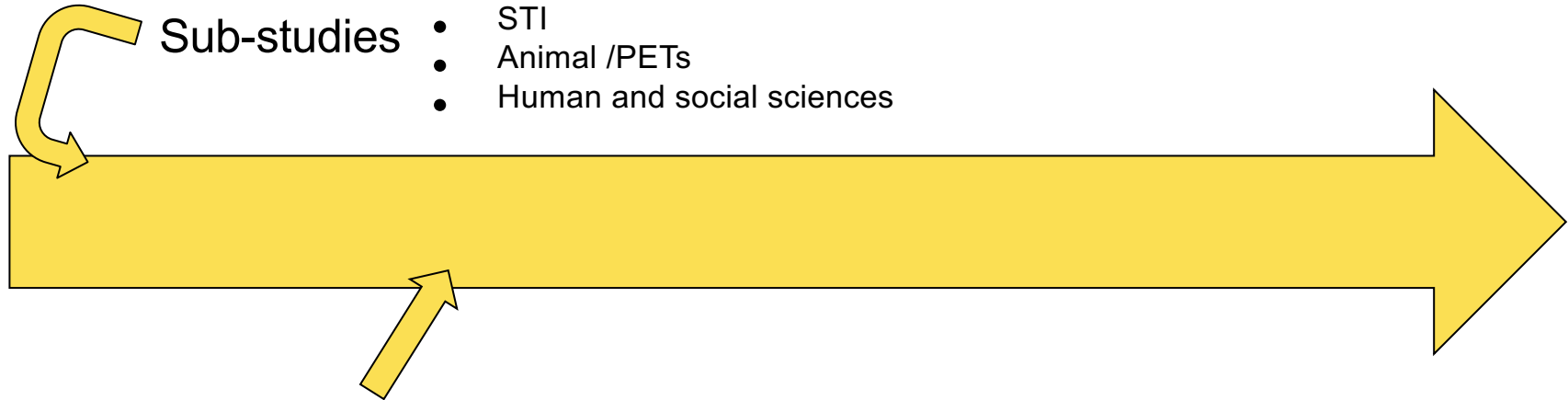
Secondary	To describe clinical outcomes in patients with monkeypox virus disease treated or not treated with tecovirimat (or other antiviral drugs).	<ul style="list-style-type: none">a) Clinical status on day 14 and day 28 according to a four-point ordinal scale (all lesions resolved and no serious complications, active lesions and no serious complications, hospitalised because of a serious complication of monkeypox, and death).a) Evidence of recrudescence or relapse at D60 and D180
	To describe virological outcomes in patients with monkeypox virus disease treated or not treated with tecovirimat (or other antiviral drugs).	<ul style="list-style-type: none">a) Change from baseline in Monkeypox virus DNA levels in throat swabs on days 4, 8, 14 and 28.a) Change from baseline in Monkeypox virus DNA levels in blood on days 4, 8, 14 and 28 (hospitalised patients only).a) Presence of Monkeypox virus DNA in lesion swabs on days 4, 8, 14 and 28.

Perspectives of designing evolution



- Immune response
- Host genetic
- PK-PD
- STI
- Animal /PETs
- Human and social sciences

Sub-studies



Other European countries

- Germany, Greece, Sweden, etc.

Monkey Vax Study



PI :

Liem Binh Luong Nguyen (MD, PhD)

Co-PIs

Pr. Odile Launay (MD, PhD)

Pr. Jade Ghosn (MD, PhD)



Main objective and outcome

Objective

Measure the PEP failure using MVA vaccine after 1 dose

Outcome

Proportion of participants with positive monkeypox PCR within 28 days (in blood, urine, skin lesion or upper respiratory tract)

Secondary objectives and outcomes

Objectives	Outcomes
Immunogenicity	Humoral response (serology and neutralizing) at D ₀ , D ₇ , D ₁₄ , M ₁ , M ₂ , M ₃
Factors associated with failure	Time from exposure to vaccination (<4d, 4-10d, > 10d) Age, Comorbidities
Clinical presentation	Skin lesion and symptoms
Sexually transmitted co-infection at inclusion	HIV, HBV, HCV, Syphilis, Gon/Chlam at inclusion
Reactogenicity	Adverse events (local and general) after each dose
Vaccine hesitancy	Explore the « 3 Cs » components
Vaccine effectiveness	Comparison Not vaccinated vs vaccinated
Transmission	Viral detection in upper respiratory, blood, urine, and if symptoms : skin and genital compartments
Cellular Immunity	Substudy (30 subjects)

Study Design

- **Sponsor : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)**
- **Funding : French Ministry of Health**
- **Cohort study in 10 hospitals across the country, 230 participants**
- **Inclusion criteria**
 - Age 18+
 - Exposure at risk < 14 days, not vaccinatedOR
Vaccinated < 28 days
 - Signed consent form ! Participants already vaccinated can be included !
- **Exclusion criteria**
 - Diagnosed with Monkeypox
 - Contraindication to vaccine

Mesures non médicamenteuses

- **Efficacité du contact tracing?**
- **Difficulté de l'isolement**
- **Campagne d'information concernant la population à risque de transmission**
- **Evènements à venir**

Question majeure

- **Accès des traitements en zone endémique...**

Merci de votre attention

<https://www.coreb.infectiologie.com/fr/former-et-informer-sur-monkeypox-diaporama.html>

Calendrier des évaluations

	J0 ¹	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J21	J28	M3	M6	M
Information/recueil de non opposition	X																			
Données démographiques	X																			
Comorbidités	X																			
Test de grossesse *	X																			
Test de dépistage VIH *	X																			
Examen clinique	X														X		X	X	X	
Auto-évaluations par le patient (questionnaires, événements indésirables si traitement)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Suivi hospitalier*		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ²					
Ecouvillon des lésions	X				X				X						X	X ³	X			
Ecouvillon de gorge	X				X				X						X	X ³	X			
Prélèvement sanguin	X				X				X						X	X ³	X			

*facultatif, 1 inclusion, 2 jusqu'à la sortie d'hôpital (si > J14), 3 si infection persistante à J14

J0 à M6 : temps à compter à partir de l'inclusion dans l'étude ou, le cas échéant, à partir de l'initiation du traitement antiviral

Study Design

	Inclusion	Follow-up					
Visit	V1	V2	V3	V4	V5	V6	VS
Not vaccinated : D0 = inclusion day Already vaccinated : D0 = day of vaccination		7 ± 3 days*	14 ± 3 days*	28 ± 3 days	43 ± 3 days	3 months ± 1 wk	Symptoms
Eligibility criteria	R						
Information and consent	R						
Data collection	SOC	SOC	SOC	SOC	R	R	SOC
Physical exam	SOC	SOC	SOC	SOC	R	R	SOC
Samples							
Blood	R+ STI	R	R	R	R	R	SOC
Throat	R	R	R	R	R	R	SOC
Urine	R	R	R	R	R	R	SOC
Skin + Genital							SOC

SOC : Standard of Care. R : research

*not applicable if already vaccinated before