



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 FEVRIER 2020

vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué **ERVEBO**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la maladie à virus Ebola due au virus Zaïre pour les populations chez lesquelles la vaccination est recommandée.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la stratégie de prévention de la maladie à virus Ebola due au virus Zaïre préconisée par les recommandations nationales en vigueur.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon recommandations nationales en vigueur, le vaccin ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) peut être utilisé dans la cadre de son AMM chez les personnes âgées de 18 ans ou plus, dans les situations suivantes :

- pour les professionnels susceptibles d'être exposés ;
- pour la vaccination post-exposition des sujets contacts à la suite de la déclaration d'un cas sur le territoire national.

Place du médicament

ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre de ces recommandations.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Immunisation active des personnes de 18 ans et plus pour protéger contre la maladie à virus Ebola (MVE) due au virus Ebola Zaïre. ERVEBO doit être utilisé selon les recommandations officielles. »
SMR	Important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées.
ASMR	Compte-tenu de : - l'efficacité vaccinale majeure démontrée de ERVEBO dans la prévention de la maladie à virus Ebola due au virus Zaïre, estimée à 100%, IC95% [63,5% ; 100%], $p = 0,0471$ dans la principale étude disponible, - la réponse au besoin médical apportée dans une maladie généralement mortelle, en tant que premier vaccin à disposer d'une AMM en France dans cette indication, et malgré : - les incertitudes, notamment sur la durée de protection conférée, - les signaux de tolérance qui feront l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance (arthralgies et arthrites, éruptions cutanées, baisse transitoire des globules blancs et risque de transmission du virus vaccinal), la Commission considère que ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) correspond à un médicament de nouveau mécanisme d'action ayant démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de morbi-mortalité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave. ERVEBO apporte ainsi une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la stratégie de prévention de la maladie à virus Ebola due au virus Zaïre préconisée par les recommandations nationales en vigueur.
ISP	ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique de portée internationale.
Place dans la stratégie thérapeutique	ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) peut être utilisé dans la cadre de son AMM chez les personnes âgées de 18 ans ou plus, dans les situations suivantes : - pour les professionnels susceptibles d'être exposés, - pour la vaccination post-exposition des sujets contacts à la suite de la déclaration d'un cas sur le territoire national. La vaccination ne dispense pas du respect strict des mesures barrières et notamment des mesures qui doivent impérativement être suivies par les professionnels lors de la prise en charge d'un cas de MVE et détaillées dans l'avis du HCSP publié en 2020.
Population cible	Le nombre de personnes éligibles à la vaccination en France peut être estimé à une centaine de personnes/an.

Il s'agit d'une demande du laboratoire MSD vaccins pour inscrire la spécialité ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « immunisation active des personnes de 18 ans et plus pour protéger contre la maladie à virus Ebola (MVE) due au virus Ebola Zaïre ».

ERVEBO est un **vaccin vivant atténué recombinant** constitué du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) dans lequel le gène codant la glycoprotéine (GP) d'enveloppe a été substitué par celui du virus Ebola Zaïre. Ainsi, il ne contient pas le virus Ebola entier et n'est donc pas susceptible de transmettre la MVE.

Il s'agit du premier vaccin indiqué dans la prévention de la MVE due au virus Ebola Zaïre. Il dispose depuis le 11 novembre 2019 d'une AMM européenne conditionnelle, renouvelée annuellement jusqu'au 31 juillet 2022. Cette AMM est conditionnée à un rapport périodique des données de sécurité (PSUR) et un contrôle des lots par un laboratoire tiers. Avant utilisation, le vaccin doit être conservé à une température comprise entre -80°C et -60°C.

En France, ce vaccin a été mis à disposition, avant l'obtention de l'AMM, à titre exceptionnel, dans le cadre de l'arrêté du 30 août 2018 modifié par l'arrête du 2 aout 2019, autorisant son utilisation pour les professionnels se rendant dans une zone épidémique et les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE sur le territoire national¹. Pour cette utilisation, la stratégie vaccinale a été définie par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)² qui a préconisé :

1. « Pour tous les professionnels se rendant dans la zone épidémique, en fonction du niveau d'exposition attendu après analyse avec les organisateurs des tâches futures :
 - en cas de risque professionnel élevé ou modéré : de recommander la vaccination, à réaliser en France, au minimum 10 jours et préférentiellement 15 jours avant le déploiement sur zone ;
 - en cas de risque professionnel faible : d'informer et de donner la possibilité d'être vaccinés après avoir évalué avec ces professionnels le risque (comportement personnel et de la population, fonctions exercées, taux d'attaque de l'infection, ...) auquel ils seront exposés, en fonction des possibilités d'anticipation du niveau de risque.

Ces recommandations sont à adapter selon l'intensité de l'épidémie et son niveau de maîtrise en population générale.
2. Pour les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France (ESR), notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ou leurs produits biologiques :
 - de ne pas recourir à une vaccination à titre systématique mais de la rendre accessible aux personnes qui souhaiteraient être vaccinées ;
 - de mettre en place une vaccination réactive, si un cas était rapatrié dans un ESR ;
 - de vacciner immédiatement après un accident d'exposition un sujet n'ayant pas été vacciné (post-exposition) ;
 - d'organiser le système d'approvisionnement de vaccins garantissant la possibilité de vacciner les personnes dans un délai de 24 heures après que la décision de vaccination a été prise.
3. Que, dans tous les cas, outre les rappels sur les modes de transmission et la dangerosité du virus Ebola, la vaccination fasse l'objet :

¹ LegiFrance. JORF n°0181 du 6 août 2019. Arrêté du 2 aout 2019 portant modification de l'arrêté du 30 août 2018 autorisant l'utilisation d'un vaccin pour les professionnels se rendant dans une zone épidémique et les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de maladie à virus Ebola en France. Disponible en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038880896&categorieLien=id>

² Haut Conseil de santé publique. Avis relatif aux mesures préventives par la vaccination contre le virus Ebola des personnes susceptibles d'être en contact avec des patients à risque de transmission. 29 juin et 10 juillet 2018. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=676>

- *d'une information claire et loyale sur le stade de développement du vaccin, l'efficacité vaccinale observée (niveau de protection et durée selon les connaissances actuelles), les possibles effets indésirables ;*
- *de compléments d'informations sur la nécessité d'une observation stricte des mesures barrière indispensables à connaître et à maîtriser pour prévenir les contaminations, la vaccination ne dispensant pas de leur respect, et d'une déclaration de tout accident d'exposition ;*
- *de la mise en place par l'ANSM d'un dispositif spécifique de recueil et de suivi renforcé des événements indésirables immédiats et retardés. »*

A noter que cette spécialité a obtenu la reconnaissance du statut de présumé innovant (décision du bureau de la commission de la Transparence du 3 septembre 2019). Elle fait l'objet d'une procédure d'évaluation anticipée avec un pré-dépôt effectué auprès de la Commission le 11 septembre 2019 soit avant la notification de l'AMM européenne.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

ERVEBO est indiqué pour l'immunisation active des personnes à risque de 18 ans et plus pour protéger contre la maladie à virus Ebola (MVE) causée par le virus Ebola Zaïre.

03 POSOLOGIE

Posologie

Personnes âgées de 18 ans ou plus : une dose (1 mL).

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

De même, la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité d'ERVEBO chez les enfants âgés de 1 à 17 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Le vaccin se conserve congelé entre -80°C et -60°C et doit être sorti du congélateur et décongelé en moins de 4 heures jusqu'à ce qu'aucune particule de glace ne soit visible. Ne pas décongeler le flacon au réfrigérateur car cela ne garantit pas que le flacon soit décongelé en moins de 4 heures. Le flacon décongelé doit ensuite être délicatement retourné à plusieurs reprises avant prélèvement avec la seringue. Le vaccin doit avoir l'aspect d'un liquide incolore à légèrement jaune-brun, sans aucune particule visible. Jeter le vaccin si des particules sont présentes.

ERVEBO doit être administré par voie intramusculaire (IM). Le site privilégié est la région du deltoïde du bras non dominant ou la région antérolatérale supérieure de la cuisse. Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration par voie sous-cutanée ou intradermique.

Couvrir le site d'injection du vaccin ou l'ensemble des vésicules avec un pansement adapté (par exemple tout type de pansement adhésif ou une compresse et du ruban adhésif) qui procure une barrière physique qui protège d'un contact direct. Le pansement peut être retiré quand il n'y a plus de perte de fluide visible.

Le vaccin ne doit être mélangé à aucun autre vaccin ou médicament dans la même seringue.

Interactions avec d'autres vaccins

En l'absence de données disponibles sur l'administration concomitante d'ERVEBO avec d'autres vaccins, l'administration concomitante d'ERVEBO avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.

Il convient également de noter que ce vaccin contient des traces de protéine de riz et qu'il est donc contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à cette protéine.

Le virus Ebola appartient à la famille des Filoviridae et contient 5 espèces différentes : Sudan ebolavirus (SEBOV), Bundibugyo ebolavirus (BEBOV), Tai Forest ebolavirus (TEBOV), Reston ebolavirus (REBOV) et Zaïre ebolavirus (ZEBOV). L'espèce ZEBOV est responsable des cas les plus sévères.

La maladie à virus Ebola (MVE) débute après une période d'incubation comprise entre 2 jours et 21 jours (en moyenne 8 jours) par des signes cliniques peu spécifiques : fièvre, myalgies, asthénie, céphalées, pharyngite. D'autres signes apparaissent ensuite rapidement : vomissements, diarrhée, éruption cutanée, conjonctivite. L'évolution peut alors être favorable chez certains patients ou aller vers une aggravation des symptômes (généralement après 7 à 12 jours) avec la survenue de signes neurologiques à type d'encéphalopathie (troubles de la conscience, agitation, convulsion) et/ou de signes hémorragiques (pétéchies, hémorragie conjonctivale, digestive ou muqueuse). Le taux de létalité moyen est d'environ 50% mais peut varier entre 25% et 90%.

Il semble que l'hôte naturel du virus soit des chauves-souris frugivores de la famille des Pteropodidés. La transmission à l'homme intervient vraisemblablement par contact étroit avec du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques d'animaux infectés (chauves-souris ou autres mammifères, notamment primates non humains). La transmission interhumaine est également possible par contact direct avec les fluides corporels (sang, tissus, salive, selles, vomissements, urines, sueur, sperme, liquide amniotique, larmes...) des personnes atteintes ou par contact avec du matériel souillé (seringues, aiguilles, matériel chirurgical...). Il est aujourd'hui admis qu'il n'existe pas de transmission par voie aérienne cependant des cas de transmission nosocomiales ont été rapportés. Le risque de transmission interhumaine augmente avec la charge virale de la personne atteinte, elle-même corrélée à la symptomatologie clinique. Le risque est donc plus important si cette personne présente des signes de gravité tels que vomissements, diarrhées ou saignements. La contagiosité par contact non sexuel disparaît avec les symptômes chez les survivants. Cependant, le virus peut persister dans les urines pendant plusieurs jours après la disparition de la virémie et de façon très prolongée dans l'humeur aqueuse ou le sperme. Des cas de transmissions sexuelles du virus (d'homme à femme) ont été décrits plus d'un an après la guérison du cas index. Enfin, dans de rares cas, une réactivation virale peut survenir chez un survivant, avec apparition de nouveaux signes cliniques, plusieurs mois après la primo-infection.

Le diagnostic différentiel d'autres maladies infectieuses comme le paludisme, la fièvre typhoïde ou la méningite peut être difficile. Le diagnostic biologique permet de confirmer l'infection par le virus Ebola. Les principales techniques utilisables sont : la détection de l'ARN viral par RT-PCR, la détection des IgM ou IgG spécifiques par des méthodes sérologiques de type ELISA et l'isolement du virus sur culture cellulaire. Les échantillons provenant des patients présentent un risque biologique extrême. En France, le diagnostic de MVE relève de laboratoires spécialisés, habilités à réaliser le diagnostic biologique de MVE par sérologie ou RT-PCR avec un niveau de sécurité adapté.

Identifié en 1976 au Soudan puis isolé pour la première fois au Zaïre, le virus Ebola sévit essentiellement en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest où il a été responsable d'une vingtaine d'épisodes épidémiques, principalement au Soudan, en République Démocratique du Congo (RDC) et au Gabon. La plus importante flambée du virus est survenue en 2014-2016, en Guinée avant de s'étendre au Liberia et à la Sierra Leone, avec plus de 28 000 cas déclarés dont plus de 11 000 décès (soit un taux de létalité d'environ 40%). Au cours de cette épidémie l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fait état de 815 cas répertoriés chez les soignants (majoritairement des

³ Organisation mondiale de la Santé. Maladie à virus Ebola. Disponible en ligne : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>

⁴ Santé publique France. Maladie à virus Ebola. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-d-origine-tropicale/maladie-a-virus-ebola/le-scan/#tabs>

⁵ Ervebo. Public assessment report. 17 October 2019. EMA/606159/2019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ervebo-epar-public-assessment-report_en.pdf

infirmiers) entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 mars 2015 (soit 4% des MVE). Depuis 2018, une nouvelle épidémie touche la RDC avec plus de 3 373 cas dont 2 231 décès déclarés à ce jour. Au 17 août 2019, 154 cas sont survenus chez des soignants contaminés lors de la prise en charge de malades. Le 17 juillet 2019 le comité d'urgence de l'OMS a déclaré que l'épidémie de MVE sévissant en RDC représente une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI), au sens du Règlement Sanitaire international.

Lors des épidémies, les professionnels de santé constituent un groupe à haut risque, particulièrement touché par le virus et pouvant jouer un rôle important dans la transmission secondaire à la population. Trois niveaux de risque (élevé, modéré et faible) ont été définis en fonction du niveau d'exposition pour les soignants exposés en zone d'endémie ainsi que pour les soignants des établissements de santé de référence pouvant être exposés sur le territoire national. Indépendamment de l'excrétion du virus par le patient, le niveau de risque est lié aux moyens de protection et peut donc varier selon les organisations locales.

A l'instar des autres maladies infectieuses, la prévention de la MVE repose sur la sensibilisation aux facteurs de risque de l'infection et l'application des mesures de protection permettant de limiter le risque de transmission. Pour le virus Ebola, ces mesures reposent essentiellement sur :

- la réduction du risque de transmission entre les animaux sauvages (chauves-souris frugivores ou primates) et l'homme,
- la réduction du risque de transmission interhumaine par l'éviction des contacts directs ou rapprochés avec des sujets présentant des symptômes de MVE, le port systématique de gants et d'un équipement de protection individuelle adapté en cas de contact possible avec leurs liquides biologiques, l'application des mesures d'hygiène de base, notamment le lavage systématique des mains à l'eau et au savon et l'inhumation sans risque des défunts,
- la réduction du risque potentiel de transmission sexuelle après la guérison clinique grâce au port du préservatif pendant au moins 12 mois après le début des symptômes,
- les mesures d'endiguement en cas de flambée (identification et suivi des sujets contacts, inhumation rapide et sans risque des défunts, séparation sujets sains/malades, mesures d'hygiène et de protection...).

Actuellement, aucun traitement préventif ou curatif de la MVE ne dispose d'une AMM en Europe. Des antiviraux (notamment remdesivir et favipiravir) et des anticorps monoclonaux (notamment ZMapp) sont en cours de développement en traitements curatif et post-exposition. L'utilisation de ces traitements pour les professionnels de santé français concernés en zone épidémique et en métropole fait l'objet d'une recommandation du HCSP⁶ dont l'actualisation est prévue courant 2020. A noter, que deux vaccins hétérologues Ad26-ZEBOV et MVA-BN-Filo administrés à 56 jours d'intervalle (stratégie prime-boost) sont actuellement en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament (EMA). Deux vaccins sont également autorisés hors de l'Union Européenne : un en Russie (GamEvac-Combi) et un en Chine (Ad5-EBOV).

Compte tenu du caractère de gravité et de contagiosité du virus Ebola ainsi que de l'absence de traitement préventif ou curatif disponible, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prévention de la MVE.

⁶ Haut Conseil de santé publique. Avis relatif aux indications en prophylaxie et en curatif des antiviraux et des anticorps monoclonaux chez les professionnels de santé exposés au virus Ebola. 7 septembre 2018. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=695>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents du vaccin ERVEBO sont les thérapeutiques pouvant être utilisées en prévention de la MVE chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

05.1 Médicament utilisé en prévention des MVE

Aucun médicament ne dispose d'une AMM en France en prévention de la MVE. Deux vaccins hétérologues Ad26-ZEBOV et MVA-BN-Filo administrés à 56 jours d'intervalle (stratégie prime-boost) sont actuellement en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament (EMA). Deux autres vaccins sont également autorisés hors de l'Union Européenne : un en Russie (GamEvac-Combi) et un en Chine (Ad5-EBOV).

Ces médicaments ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents d'ERVEBO.

05.2 Autres mesures préventives des MVE

La prévention et la lutte contre les MVE repose également sur un ensemble de mesure de réduction du risque de transmission (lavage des mains, port de protection adaptée lors de contact avec des personnes ou des animaux pouvant être infectés, cuisson soigneuse des produits issus de ces animaux, port du préservatif en cas de relation sexuelle pendant l'année suivant le diagnostic) et d'endiguement (inhumation rapide et sans risque des personnes décédées, mesures d'isolement...).

► Conclusion

ERVEBO (vaccin vivant contre Ebola Zaïre) est à ce jour le premier et le seul médicament à disposer d'une AMM en France dans la prévention de la MVE. Les mesures préventives non médicamenteuses décrites ci-dessus sont actuellement ses comparateurs cliniquement pertinents

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, l'évaluation de la prise en charge de ERVEBO est en cours dans la plupart des pays dans lequel il dispose d'une AMM.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

ERVEBO (V920) a été développé suite à l'épidémie ayant touché l'Afrique de l'Ouest en 2014-2016. A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données issues des études suivantes (Tableau1) :

- Trois études de phases 2 et 3 d'immunogénicité :
 - o L'étude V920-009 (ou PREVAIL I)⁷, monocentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double aveugle au Libéria chez des adultes ;
 - o L'étude V920-011 (ou STRIVE)⁸, multicentrique, non contrôlée, randomisée (vaccination immédiate versus retardée), réalisée en ouvert en Sierra Leone chez des adultes à haut risque d'exposition au virus Ebola ;
 - o L'étude V920-012⁹, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double aveugle en Espagne, aux Etats-Unis et au Canada chez des adultes sains ;
- Une étude de phase 3 d'efficacité : l'étude V920-010¹⁰ (ou « Ebola Ça Suffit ! ») contrôlée et randomisée par clusters (vaccination immédiate versus vaccination retardée ou absence de vaccination), réalisée en ouvert lors de l'épidémie de Guinée et Sierra Leone en 2015 chez 5 837 personnes selon une stratégie de « vaccination en anneaux »¹¹ ;
- Une étude observationnelle conduite en RDC en 2018 par l'Institut national de la recherche de RDC, l'Institut national de la recherche biomédicale et l'OMS afin d'évaluer l'efficacité du vaccin¹².

Des données françaises recueillies chez les professionnels se rendant dans une zone épidémique vaccinés dans le cadre de l'arrêté du 30 août 2018 sont également disponibles (cf. chapitre Données d'utilisation).

Tableau 1. Principales études cliniques réalisées avec le vaccin ERVEBO

Etude	Phase	Pays	Type d'étude	Population	Schéma vaccinal (effectif)	Résultats présentés
Etudes d'immunogénicité						
V920-009	2	Libéria	Contrôlée, randomisée, double aveugle, monocentrique	> 18 ans	• 1 dose ERVEBO $\geq 2.10^7$ ufp (n=500) • 1 dose placebo (n=500)	MGT (par GP-ELISA et PRNT)
V920-011	2/3	Sierra Leone	Non contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique	> 18 ans à haut risque	1 dose ERVEBO $\geq 2.10^7$ ufp (n=508)	MGT (par GP-ELISA et PRNT)
V920-012	3	USA, Canada, Espagne	Contrôlée, randomisée, double aveugle, multicentrique	> 18 ans	• 1 dose ERVEBO $\geq 2.10^7$ ufp (n=798) • 1 dose ERVEBO $\geq 1.10^8$ ufp (n=266) • 1 dose placebo (n=133)	MGT (par GP-ELISA et PRNT)

⁷ Kennedy SB, Fatorma Bolay, Mark Kieh, et al. Phase 2 Placebo-Controlled Trial of Two Vaccines to Prevent Ebola in Liberia. NEJM. 2017; 377 no 15: 1438-1447.

⁸ Samai M, Seward J, Goldstein S. The Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine Against Ebola: An Evaluation of rVSVΔG-ZEBOV-GP Vaccine Tolerability and Safety During the West Africa Ebola Outbreak. The Journal of Infectious Diseases® 2018;217(S1):S6–15

⁹ Halperin S, Arribas J, Rupp R, et al. Six-Month Safety Data of Recombinant Vesicular Stomatitis Virus–Zaire Ebola Virus Envelope Glycoprotein Vaccine in a Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Study in Healthy Adults. The Journal of Infectious Diseases® 2017;215:1789–98

¹⁰ Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini I. et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). Lancet 2017; 389: 505–18.

¹¹ La stratégie de « vaccination en anneaux » consiste à vacciner toutes les personnes ayant été en contact avec un cas de MVE ainsi que tous leurs contacts.

¹² Organisation Mondiale de la Santé. 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. 2019. Disponible en ligne : <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-ring-vaccination-results-12-april-2019.pdf>

Etude d'efficacité						
V920-010	3	Guinée	Contrôlée et randomisée en anneaux, ouverte	Adultes et enfants	1 dose ERVEBO $\geq 2.10^7$ ufp à J1 ou J2 (n=51 clusters) 1 dose ERVEBO $\geq 2.10^7$ ufp à J21 (n=47 clusters)	Efficacité (cas confirmés de MVE)

ufp : unité formant plaque (la présentation d'ERVEBO disposant d'une AMM est dosée à $\geq 2.10^7$ ufp)

GP-ELISA (Glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay) : évaluation de la liaison de l'immunoglobuline G spécifique à la GP Kikwit ZEBOV purifiée par dosage immuno-enzymatique

PNRT (Plaque Reduction Neutralization Test) : test de neutralisation par réduction des plaques

07.1 Immunogénicité

L'immunité protectrice mise en jeu contre l'infection à virus Ebola demeure mal comprise. A ce jour, **il n'existe pas de corrélats de protection établis dans cette infection et les résultats d'immunogénicité sont détaillés ci-dessous à titre informatif.**

7.1.1 Etudes V920-009 (PREVAIL I), V920-011 (STRIVE) et V920-012

V920-009 (Partenariat pour la Recherche sur les Vaccins Ebola au Libéria, PREVAIL) était une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant évalué l'immunogénicité de candidats vaccins contre Ebola, dont ERVEBO chez 1 000 adultes âgés de 18 ans et plus au Liberia.

V920-011 (Essai en Sierra Leone d'Introduction d'un vaccin Ebola, STRIVE) était une étude de phase 2/3, randomisée, ouverte ayant évalué l'immunogénicité d'ERVEBO chez des adultes âgés de 18 ans et plus travaillant dans des établissements de santé ou menant des activités de première ligne liées à la réponse à Ebola en Sierra Leone. Au total, 8 651 sujets ont été randomisés pour recevoir une vaccination immédiate (dans les 7 jours suivant l'inclusion) ou différée (18 à 24 semaines après l'inclusion) par ERVEBO dont 508 ont contribué à l'évaluation de l'immunogénicité.

V920-012 était une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant évalué l'immunogénicité de deux dosages d'ERVEBO ($\geq 2.10^7$ ufp et $\geq 1.10^8$ ufp) par rapport à un placebo (solution saline normale). Au total, 1 197 sujets sains âgés de 18 à 65 ans ont été inclus aux États-Unis, au Canada et en Espagne.

Les analyses étaient réalisées sur les populations suivantes :

- Etudes 009 et 011 : tous les sujets vaccinés pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et pour lesquels un échantillon de sérum avait été prélevé dans un délai acceptable ;
- Etude 012 : population *per protocole* correspondant à tous les sujets ayant respecté le protocole, vaccinés, séronégatifs au Jour 1 et avec un échantillon de sérum prélevé à un ou plusieurs moments donnés dans des délais acceptables.

Résultats :

Les moyennes géométriques des titres (MGT) mesurées par les tests GP-ELISA et PRNT en post-vaccination ont été augmentées par rapport aux MGT avant vaccination (Tableaux 2 et 3).

Tableau 2. Etudes V92-009, V920-011 et V920-012 - Moyennes géométriques des titres mesurée par GP-ELISA

Etude	Valeur initiale MGT (n) [IC à 95%]	Mois 1 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 6 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 12* MGT (n) [IC à 95%]	Mois 24 MGT (n) [IC à 95%]
V920-009[§]	117,9 (464) [107,9 ; 128,7]	994,7 (475) [915,0 ; 1 081,3]	712,2 (477) [659,4 ; 769,3]	661,4 (475) [613,2 ; 713,4]	Sans objet
V920-011[§]	92,7 (503) [85,3 ; 100,9]	964,3 (443) [878,7 ; 1 058,3]	751,8 (383) [690,6 ; 818,4]	760,8 (396) [697,6 ; 829,8]	Sans objet
V920-012					
Dose ≥ 2.10 ⁷ ufp	<36,11 (696) [<36,11 ; <36,11]	1 262,0 (696) [1 168,9 ; 1 362,6]	1 113,4 (664) [1 029,5 ; 1 204,0]	1 078,4 (327) [960,6 ; 1 210,7]	920,3 [820,4 ; 1 032,3]
Dose ≥ 1.10 ⁸ ufp	<36,11 (210) [<36,11 ; <36,11]	1 291,9 (219) [1 126,9 ; 1 481,2]	1 189,5 (215) [1 036,7 ; 1 364,9]	1 135,5 (116) [934,8 ; 1379,3]	1 009,1 (105) [830,0 ; 1 226,7]
Placebo	<36,11 (124) [<36,11 ; <36,11]	<36,11 (124) [<36,11 ; <36,11]	<36,11 (123) [<36,11 ; <36,11]	<36,11 (65) [<36,11 ; <36,11]	<36,11 (65) [<36,11 ; <36,11]

n = Nombre de sujets ayant contribué à l'analyse ; IC = intervalle de confiance

GP-ELISA = détection des anticorps vaccino-induits anti-GP par technique ELISA (EU/mL)

MGT = moyenne géométrique des titres

*Etude 011 à partir des mois 9-12

§ Les échantillons des études 009 et 011 ont été traités par irradiation gamma pour réduire le risque d'infection par le virus Ebola de type sauvage chez les personnels de laboratoire.

Tableau 3. Etudes V92-009, V920-011 et V920-012 - Moyennes géométriques des titres mesurées par PRNT

Etude	Valeur initiale MGT (n) [IC à 95%]	Mois 1 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 6 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 12* MGT (n) [IC à 95%]	Mois 24 MGT (n) [IC à 95%]
V920-009[§]	<35 (428) [<35 ; <35]	116,8 (477) [106,0 ; 128,8]	76,8 (477) [69,9 ; 84,4]	100,4 (476) [91,4 ; 110,3]	Sans objet
V920-011[§]	<35 (438) [<35 ; <35]	116,0 (437) [105,7 ; 127,4]	95,3 (382) [86,3 ; 105,3]	119,9 (396) [107,9 ; 133,2]	Sans objet
V920-012					
Dose ≥ 2.10 ⁷ ufp	<35 (696) [<35 ; <35]	202,1 (696) [187,9 ; 217,4]	266,5 (664) [274,4 ; 287,0]	271,4 (327) [243,4 ; 302,7]	267,6 (302) [239,4 ; 299,2]
Dose ≥ 1.10 ⁸ ufp	<35 (219) [<35 ; <35]	236,1 (219) [207,4 ; 268,8]	302,1 (215) [265,2 ; 344,1]	323,7 (116) [269,5 ; 388,8]	342,5 (105) [283,4 ; 414,0]
Placebo	<35 (124) [<35 ; <35]	<35 (123) [<35 ; <35]	<35 (123) [<35 ; <35]	<35 (65) [<35 ; <35]	<35 (65) [<35 ; <35]

n = Nombre de sujets ayant contribué à l'analyse ; IC = intervalle de confiance

PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) : test de neutralisation par réduction des plages

MGT = moyenne géométrique des titres

*Etude 011 à partir des mois 9-12

§ Les échantillons des études 009 et 011 ont été traités irradiation gamma pour réduire le risque d'infection par le virus Ebola de type sauvage chez les personnels de laboratoire.

Suite à la vaccination, une séroconversion a été observée chez près de 94% des sujets selon les critères prédéfinis pour le test GP-ELISA¹³ et chez plus de 80% des sujets pour le test PRNT¹⁴. Un an après la vaccination, la séroconversion sur test GP-ELISA a été maintenue chez plus de 80% des sujets et chez plus de 63% des sujets pour le test PRNT. Il convient de noter que certains facteurs et notamment la séropositivité de base ou l'irradiation gamma des échantillons visant à réduire les risques d'infection chez les personnels des laboratoires ont pu impacter la réponse immunitaire au vaccin et expliquer une réponse immunitaire supérieure dans l'étude 012. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue à jour.

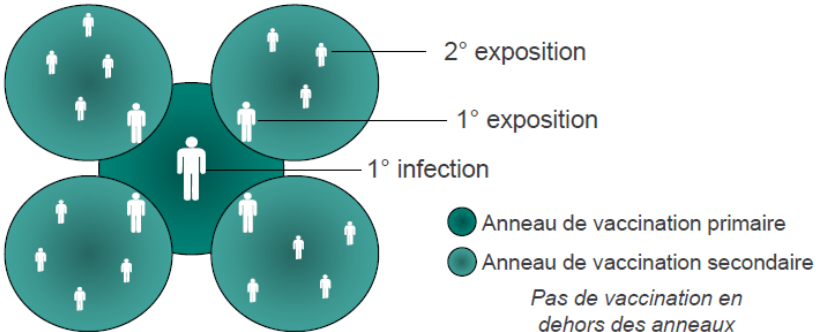
¹³ La séroconversion selon le test GP-ELISA était définie par une augmentation de la concentration en anticorps post-vaccination ≥ 2x la concentration pré-vaccinale et ≥ 200 UE/mL

¹⁴ La séroconversion selon le test PRNT était définie par une augmentation de la concentration en anticorps post-vaccination ≥ 4x la concentration pré-vaccinale

07.2 Efficacité

7.2.1 Etude V920-010 (« Ebola Ça Suffit ! »)

L'étude V920-010¹⁵ (ou « Ebola Ça Suffit ! ») a été réalisée lors de l'épidémie de Guinée et Sierra Leone en 2015 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose d'ERVEBO dans le cadre d'une stratégie de vaccination « en anneaux »¹¹.

Référence	Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini I et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). Lancet 2017; 389: 505–18
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : PACTR20153001057193
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la vaccination immédiate par rapport à la vaccination retardée dans le cadre d'une vaccination « en anneaux » par ERVEBO en termes d'incidence de la MVE.
Type de l'étude	Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée et randomisée par clusters (stratégie de « vaccination en anneaux ») comparant des clusters de vaccination immédiate versus des clusters de vaccination retardée ou absence de vaccination, réalisée en ouvert en Guinée et Sierra Leone. La randomisation était stratifiée sur la localisation (zone urbaine vs rurale) et la taille du cluster (≤ 20 ou > 20 individus).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 23 mars 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20 avril 2016
Principaux critères d'inclusion	Dans le cadre de la stratégie en anneaux, un cluster était défini après confirmation d'un cas de MVE (appelé cas index) et correspondait aux : - <u>Contacts</u> définis comme des individus ayant vécu dans le même foyer que le malade, ou ayant reçu sa visite après l'apparition de symptômes de la maladie, ou ayant été en contact physique avec le corps, des liquides corporels ou du linge lui appartenant ; - <u>Contacts des contacts</u>, définis comme les voisins, les membres de la famille proche et de la famille élargie.  L'identification et le confinement des contacts ainsi que le traitement des cas index étaient réalisées de manière indépendante, par des équipes de surveillance nationales et internationales, selon les directives de l'OMS.
Principaux critères de non inclusion	- Antécédents de MVE ; - Femmes enceintes ou allaitantes ; - Immunodépression ; - Maladie susceptible de nécessiter une hospitalisation ou un alitement au cours de l'étude.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	- Absence de consentement pour la vaccination ; - Absence le jour de la vaccination.

¹⁵ Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini I. et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). Lancet 2017; 389: 505–18.

Schéma de l'étude	R : randomisation (associée au consentement en cas de vaccination immédiate) C : consentement (donné à J0 ou à J21)
Traitements étudiés	Les clusters de contact ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : - <u>Vaccination immédiate (à J1 ou J2)</u> : une dose (2.10^7 ufp) par voie IM - <u>Vaccination différée (à J21)</u> : une dose (2.10^7 ufp) par voie IM Les mesures de contrôle et de soins des infections étaient équivalentes pour tous les clusters.
Critère de jugement principal	Nombre de cas de MVE confirmés en laboratoire. Un cas était défini : - Comme tout cas probable ou suspecté chez un sujet pour lequel un échantillon sanguin était prélevé et des analyses menées en laboratoire confirmaient la présence du virus Ebola ; - <u>OU</u> tout individu décédé probablement infecté par le virus Ebola, chez lequel un échantillon prélevé <i>post-mortem</i> se révélait positif après des analyses en laboratoire menées dans les 48 heures suivant le décès. La confirmation biologique des cas en laboratoire était réalisée par RT-PCR. L'efficacité vaccinale était estimée par la réduction moyenne de l'incidence des cas de MVE entre les clusters randomisés pour une « vaccination immédiate » et ceux randomisés pour une « vaccination différée ».
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement non hiérarchisés :</u> - <u>Nombres de cas probables</u> de MVE, définis comme tout individu identifié comme suspect par un clinicien ou décédé suite à une MVD suspectée et ayant eu un lien épidémiologique avec un cas confirmé ; - <u>Nombres de cas suspects</u> de MVE, définis comme tout individu (vivant ou décédé) ayant eu une fièvre élevée d'apparition soudaine après avoir été en contact avec un cas suspect, probable ou confirmé de MVE ou un animal mort ou malade <u>OU</u> tout individu ayant eu une fièvre élevée soudaine associée à au moins trois des symptômes suivants : céphalées, vomissements, anorexie, diarrhée, léthargie, douleurs d'estomac, douleurs musculaires ou articulaires, difficultés à avaler, difficultés respiratoires ou hoquet <u>OU</u> tout individu ayant des saignements inexpliqués <u>OU</u> toute mort subite inexpliquée ; - <u>Décès</u> ; - Tolérance (cf. chapitre Tolérance).
Taille de l'échantillon	En faisant l'hypothèse d'un taux d'attaque du virus de 2%, d'une efficacité vaccinale de 70% et d'un effectif de 50 personnes par anneaux (sources non précisées), il a été estimé que 95 clusters de chaque type (vaccination immédiate et retardée) étaient nécessaires pour rejeter l'hypothèse nulle (efficacité = 0) avec un test bilatéral, une puissance de 90% et un risque alpha de 5%.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyses des critères de jugement</u> - <u>Analyse intermédiaire</u> Une analyse intermédiaire était prévue après la survenue de 50 événements. La répartition du risque alpha entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale était gérée par la méthode de O'Brien-Fleming avec un seuil fixé à 0,0027 pour l'analyse intermédiaire en vue de potentiellement déclarer l'efficacité le plus précocement possible. Si à la suite de cette analyse intermédiaire, l'hypothèse nulle ne pouvait être rejetée, alors l'étude continuait. - <u>Analyse principale</u> L'analyse principale a été réalisée <i>per protocole</i>. Un modèle de Cox a été utilisé lorsque des cas de MVE étaient survenus. Un test de Fisher a alors été utilisé pour comparer les proportions dans les deux groupes. En l'absence de MVE, un intervalle de confiance à 95% a été calculé en ajustant une distribution β-binomiale aux numérateurs et dénominateurs au niveau du cluster et en utilisant un test de rapport de vraisemblance inversé pour identifier la limite inférieure de 95% pour l'effet du vaccin.

Aucun ajustement n'a été fait pour les comparaisons multiples. Toutes les analyses ont été réalisées en prenant en compte un risque alpha à 5%. Sachant qu'une analyse intermédiaire a été réalisée, le seuil de significativité du test du critère de jugement principal devrait, en théorie, avoir été corrigé pour tenir compte de la répartition du risque alpha global de 5% entre les différentes analyses. Les rapports de résultats et la publication princeps des analyses finales ne mentionnent pas ce seuil corrigé. Toutefois, en utilisant les données du protocole expérimental, il est possible d'estimer la valeur de ce seuil en utilisant une fonction de dépense de Lan Demets selon la méthode d'O'Brien Fleming. Ainsi, d'après les données à disposition, le seuil de significativité auquel les investigateurs devaient comparer le critère de jugement principal lors de l'analyse finale serait 0,0483 (librairie « GroupSeq » 1.3.5 pour R 3.6.2).

Populations d'analyses

L'analyse principale d'efficacité a comparé tous les individus du groupe « vaccination immédiate » versus tous les individus inclus et ayant donné leur consentement à J0 dans le groupe « vaccination différée ».

En complément de cette analyse prédéfinie au protocole, d'autres analyses incluant ou non les populations des différents clusters ont été réalisées pour intégrer les propositions de publications scientifiques et des agences de régulation.

Période d'analyses

Pour tenir compte de la période d'incubation du virus et du délai d'action du vaccin, les cas de MVE survenus moins de 10 jours après la vaccination dans les clusters du groupe « vaccination immédiate » ont été censurés dans l'analyse principale. Les cas de MVE survenus moins de 10 jours après l'inclusion dans les clusters du groupe « vaccination différée » ont également été censurés afin de maintenir la comparabilité des groupes au regard de l'exposition au cas index de MVE.

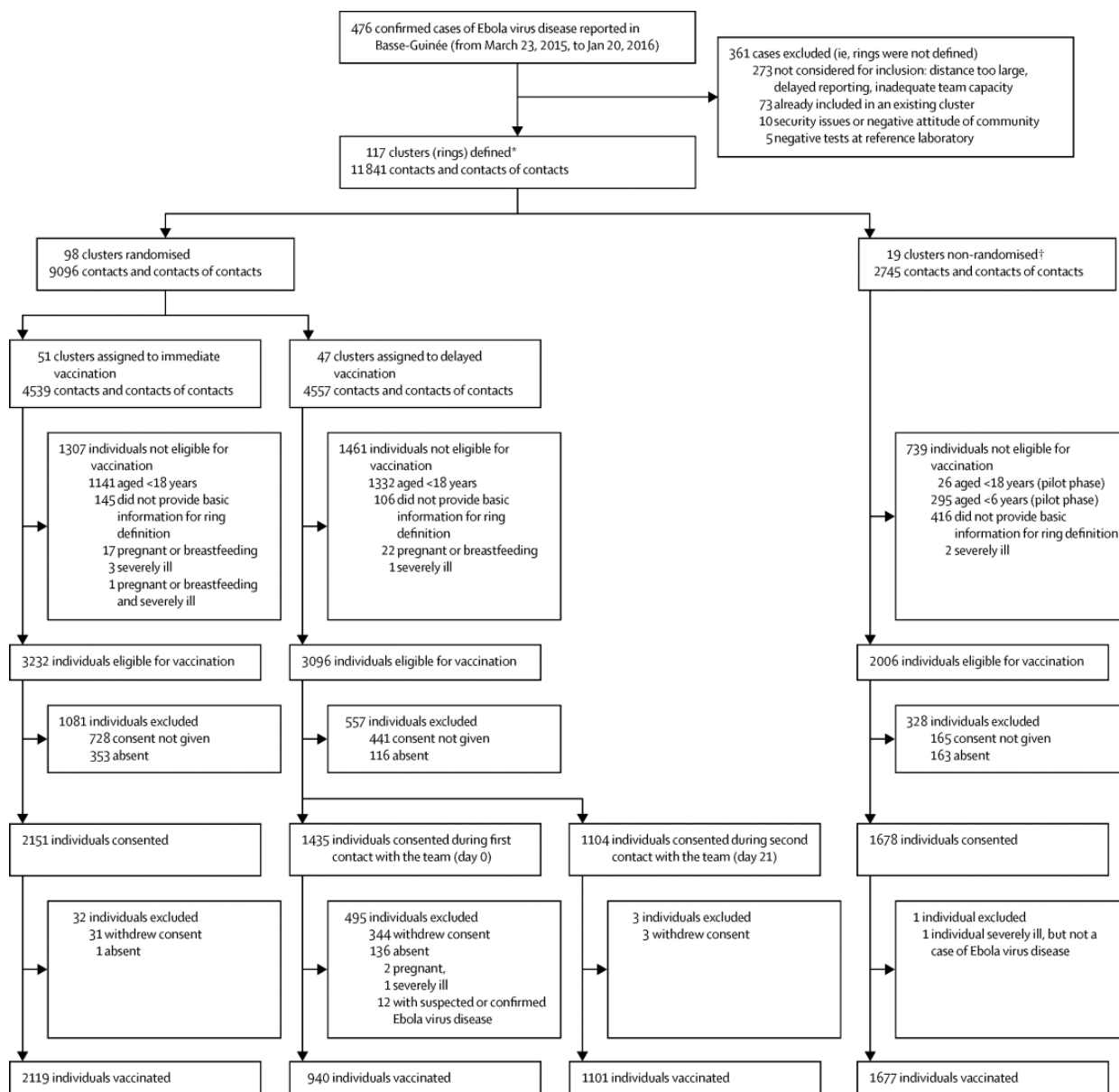
Les individus des clusters du groupe « vaccination différée » ont été censurés administrativement 10 jours après la vaccination. Les individus des clusters du groupe « vaccination immédiate » ont été censurés administrativement à la date de censure du dernier participant des clusters correspondants du groupe « vaccination différée » ou à J84 (fin de la période de suivi), selon le premier événement à survenir.

Résultats :

► Effectifs

Entre le 23 mars 2015 et le 20 janvier 2016, 476 cas de MVE ont été rapportés. Parmi eux, 361 cas n'ont pas été inclus (principalement pour des raisons géographiques ou logistiques) et 117 ont donné lieu à la constitution d'un cluster avec un total de 11 841 individus contacts et contacts de contacts (CCCs). Au total, 98 clusters (9 096 CCCs) ont été randomisés : 51 clusters (4 539 CCCs) dans le groupe « vaccination immédiate » et 47 clusters (4 557 CCCs) dans le groupe « vaccination retardée » (Figure 1).

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude V920-010



Le consentement à J0 a été 20% plus élevé dans le groupe « vaccination immédiate » que dans le groupe « vaccination différée » (2 152 / 3 232 vs 1 435 / 3 096) et pourrait suggérer que les résultats de la randomisation étaient connus au moment du consentement.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge médian était de 35 ans (23 ans pour les clusters non randomisés et 35 ans pour les clusters randomisés) et la majorité des individus était des femmes (60%). Environ 77% des individus des clusters randomisés vivaient en zone rurale contre 47% des individus des clusters non randomisés. Les caractéristiques des clusters randomisés pour recevoir une vaccination immédiate ou retardée étaient globalement comparables (Tableau 4).

Tableau 4. Etude V920-010 - Caractéristiques des clusters à l'inclusion

Caractéristiques	Randomisés		Non randomisés	Total (117 clusters)
	Vaccination immédiate (51 clusters)	Vaccination différée (47 clusters)	Vaccination immédiate (19 clusters)	
Cas index utilisés pour la définition des clusters				
Age médian, années (IQ)	35 (18-43)	35 (27-50)	23 (13-42)	35 (20-47)
Sexe féminin, n/N (%)	27/51 (53%)	31/47 (66%)	12/19 (63%)	70/117 (60%)
Décès au moment de la randomisation, n/N (%)	30/51 (59%)	32/47 (68%)	9/19 (47%)	71/117 (61%)
Délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital ou l'isolement, jours (ET)	3,9 (2,9)	3,8 (2,6)	3,2 (2,4)	3,7 (2,7)
Délai moyen entre l'apparition des symptômes chez le cas index et la randomisation du cluster, jours (ET)	9,7 (5,3)	11 (4,1)	Non applicable	10,3 (4,8)
Caractéristiques du cluster				
Habitation en zone rurale, n/N (%)	39/51 (76%)	36/47 (77%)	9/19 (47%)	84/117 (72%)
Nb médian d'individu par cluster, n (IQ)	80 (64-101)	81 (69-118)	105 (49-185)	83 (66-115)
Nb total d'individus, n	3 232	3 096	2 006	8 334

Nb : nombre ; ET : écart-type ; IQ : intervalle interquartile

Incidence de MVE

Au total, 105 cas de MVE ont été identifiés au cours de l'étude (19 avant la randomisation et 86 après) dont 58 chez des individus vaccinés (de façon immédiate ou retardée, après randomisation ou non) et 47 chez des individus non vaccinés (quel que soit la raison). Le taux d'attaque pour les 10 premiers jours post-randomisation ont été de 0,5% à 0,8% selon les populations considérées. Ces taux ont été similaires pour les groupes « vaccination immédiate » et « vaccination différée ». Aucun cas de MVE n'a été identifié au-delà de 10 jours post-randomisation dans le groupe « vaccination immédiate » contre 16 dans le groupe « vaccination différée » (Tableau 5).

Tableau 5. Etude V920-010 – Incidence des cas confirmés de MVE

	Randomisés		Non randomisés
	Vaccination immédiate (51 clusters)	Vaccination différée (47 clusters)	Vaccination immédiate (19 clusters)
CCCs, n	2 119	3 096	1 677
Taux d'attaque			
Total, n/N (%)	11 / 2 119 (0,5%)	37 / 3 096 (1,2%)	10 / 1 677 (0,6%)
< 10 jours post-randomisation, n/N (%)	11 / 2 119 (0,5%)	21 / 3 096 (0,7%)	10 / 1 677 (0,6%)
≥ 10 jours post-randomisation, n/N (%)	0 / 2 108 (0,0%)	16 / 3 075 (0,5%)	0 / 1 667 (0,0%)

CCCs : contacts et contacts de contacts

L'analyse intermédiaire réalisée sur la base des données disponibles chez 2 014 sujets (0 cas dans 48 clusters) du groupe « vaccination immédiate » et 2 380 sujets (7 cas dans 42 clusters) du groupe « vaccination différée » a permis d'estimer l'efficacité vaccinale à 100% (IC95% [74,4% ; 100%] ; $p = 0,0036$). Compte tenu de la différence du nombre de cas observés entre les deux groupes et du ralentissement des recrutements suite à l'endiguement de l'épidémie, le comité de suivi de l'étude a recommandé d'arrêter la randomisation et de vacciner immédiatement tous les nouveaux sujets éligibles bien que $p = 0,0036$ n'atteigne pas le niveau alpha prédéfini de 0,0027.

Critère de jugement principal (population per protocole)

Au cours de la période d'analyse, aucun cas de MVE n'a été observé parmi les 2 108 sujets éligibles des clusters du groupe « vaccination immédiate » contre 10 cas (dans 4 anneaux : 7 contacts et 3 contacts de contacts) parmi les 1 429 sujets éligibles des clusters du groupe « vaccination différée » ayant donné leur consentement à J0.

Tableau 6. Etude V920-010 – Efficacité préventive sur les MVE dans les anneaux randomisés*

	Analyse principale	Analyses secondaires			
	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus vaccinés de façon différée (B)	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus éligibles à une vaccination différée (B)	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus éligibles à une vaccination différée (B)	Individus éligibles à une vaccination immédiate (A) versus individus éligibles à une vaccination différée (B)	CCCs vaccinés immédiatement (A) versus CCCs vaccinés de façon différée (B)
Groupe A					
Sujets (clusters)	2 108 (51)	2 108 (51)	2 108 (51)	3 212 (51)	4 513 (51)
Cas de MVE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	10 (5)
Taux d'attaque	0%	0%	0%	0,22%	0,22%
Groupe B					
Sujets (clusters)	1 429 (46)	2 533 (47)	3 075 (47)	3 075	4 529 (47)
Cas de MVE	10 (4)	11 (5)	16 (7)	16 (7)	22 (8)
Taux d'attaque	0,7%	0,43%	0,52%	0,52%	0,49%
Efficacité vaccinale					
Efficacité vaccinale [IC à 95%]	100% [63,5 ; 100]	100% [60,1 ; 100]	100% [68,9 ; 100]	64,6% [-46,5 ; 91,4]	64,6% [-44,2 ; 91,3]
p	0,0471	0,0226	0,0045	0,344	0,3761

*l'ensemble des vaccinations immédiates (randomisées ou non) sont prises en compte dans ces analyses
CCCs : individus contacts et contacts de contacts

Tableau 7. Etude V920-010 – Efficacité préventive sur les MVE dans tous les anneaux*

	Analyses secondaires			
	Individus vaccinés immédiatement (A) versus CCCs des clusters vaccinés de façon différée + tous sujets non vaccinés (B)	Individus vaccinés immédiatement (A) versus sujets éligibles vaccinés de façon différée + tous sujets éligibles non vaccinés (B)	CCCs vaccinés immédiatement (A) versus CCCs vaccinés de façon différée (B)	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus éligibles à une vaccination immédiate et non vaccinés (B)
Groupe A				
Sujets (clusters)	3 775 (70)	3 775 (70)	7 241 (70)	3 775 (70)
Cas de MVE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Taux d'attaque	0%	0%	0%	0%
Groupe B				
Sujets (clusters)	7 995 (116)	4 507 (104)	4 507 (104)	1 432 (57)
Cas de MVE	34 (15)	23 (11)	23 (11)	7 (4)
Taux d'attaque	0,43%	0,51%	0,51%	0,49%
Efficacité vaccinale				
Efficacité vaccinale [IC à 95%]	100% [77,0 ; 100]	100% [79,3 ; 100]	70,1% [-4,9 ; 91,5]	100% [-51,5 ; 100]
p	0,0012	0,0033	0,2759	0,125

*les vaccinations immédiates non randomisées exclues de ces analyses

L'efficacité vaccinale vis-à-vis des MVE confirmées biologiquement estimée en comparant l'incidence des cas survenus 10 à 31 jours post-randomisation chez les sujets qui étaient vaccinés dans le groupe « vaccination immédiate » à l'incidence des cas chez ceux ayant donné leur consentement à J0 dans le groupe « vaccination différée » (analyse principale du critère de jugement principal) a été de 100% (IC95% [63,5% ; 100%], p = 0,0471). Les résultats des analyses secondaires ont été hétérogènes (significatifs ou non) en fonction des sous-groupes considérés (Tableaux 6 et 7).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les analyses secondaires prévues pour estimer l'efficacité du vaccin sur les cas probables et suspects de MVE n'ont pas été effectuées en raison du faible nombre de cas sans diagnostic définitif (5% des cas).

L'efficacité vaccinale vis-à-vis des décès liés à une MVE estimée en comparant l'incidence des décès chez les sujets vaccinés dans le groupe « vaccination immédiate » à l'incidence des cas chez ceux ayant donné leur consentement à J0 dans le groupe « vaccination retardée » a été de 100% (IC95% [64,3% ; 100%], $p = 0,0471$). Les résultats des autres analyses ont été compris entre 88% et 100% en fonction des sous-groupes considérés (Tableaux 8 et 9).

Tableau 8. Etude V920-010 – Efficacité préventive sur les décès dans les anneaux randomisés*

	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus vaccinés de façon différée + individus non vaccinés du groupe vaccination immédiate (B)	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus éligibles à une vaccination différée + individus non vaccinés du groupe vaccination immédiate (B)	CCCs vaccinés immédiatement (A) versus CCCs vaccinés de façon différée (B)	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus éligibles à une vaccination immédiate non vaccinés (B)
Groupe A				
Sujets (clusters)	3 775 (70)	3 775 (70)	7 241 (70)	3 775 (70)
Cas de MVE	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Taux d'attaque	0%	0%	0,03%	0%
Groupe B				
Sujets (clusters)	7 995 (116)	4 507 (104)	4 529 (47)	1 432 (57)
Cas de MVE	17 (8)	13 (7)	15 (6)	1 (1)
Taux d'attaque	0,21%	0,29%	0,33%	0,07%
Efficacité vaccinale				
Efficacité vaccinale [IC à 95%]	100% [54,8 ; 100]	100% [67 ; 100]	92,3% [52,9 ; 98,8]	100% [-3 800 ; 100]
p	0,0257	0,0426	0,0588	1

*l'ensemble des vaccinations immédiates (randomisées ou non) sont prises en compte dans ces analyses
CCCs : individus contacts et contacts de contacts

Tableau 9. Etude V920-010 – Efficacité préventive sur les décès dans tous les anneaux*

	Individus vaccinés immédiatement (A) versus individus éligibles du groupe vaccination différée (B)	Individus vaccinés immédiatement (A) versus sujets éligibles vaccinés de façon différée (B)	Individus éligibles à une vaccination immédiate (A) versus différée (B)	CCCs vaccinés immédiatement (A) versus CCCs vaccinés de façon différée (B)
Groupe A				
Sujets (clusters)	2 108 (51)	2 108 (51)	3 212 (51)	4 513 (51)
Cas de MVE	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)
Taux d'attaque	0%	0%	0,03%	0,04%
Groupe B				
Sujets (clusters)	1 429 (46)	3 075 (47)	3 075 (47)	4 529 (47)
Cas de MVE	8 (4)	12 (6)	12 (6)	15 (6)
Taux d'attaque	0,56%	0,39%	0,39%	0,33%
Efficacité vaccinale				
Efficacité vaccinale [IC à 95%]	100% [64,3 ; 100]	100% [62,6 ; 100]	92% [23,4 ; 99,2]	88,8% [27,6 ; 98,3]
p	0,0471	0,0102	0,0525	0,148

*les vaccinations immédiates non randomisées exclues de ces analyses

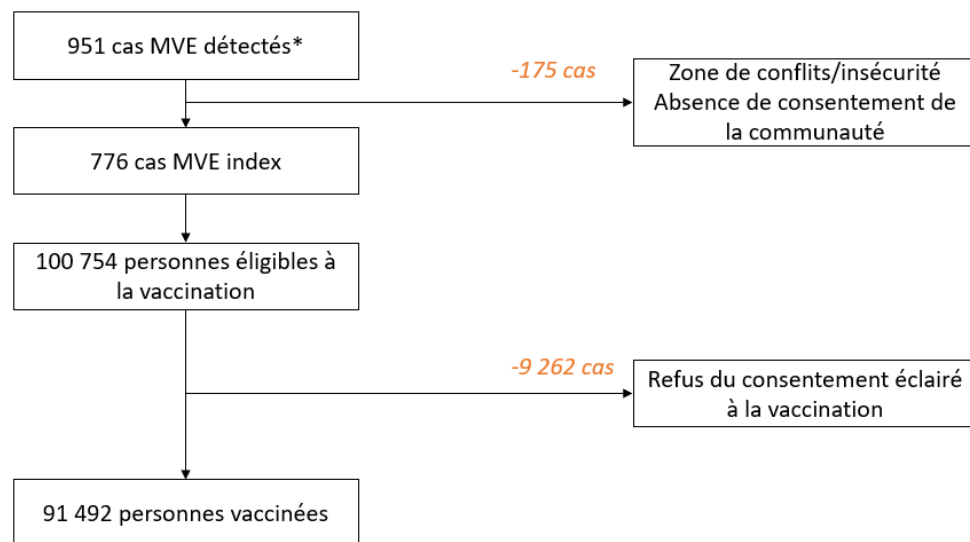
7.2.2 Etude observationnelle en République Démocratique de Congo

Une étude observationnelle a été réalisée par l'Institut national de la recherche de RDC, l'Institut national de la recherche biomédicale et l'OMS entre le 1^{er} août 2018 et le 25 mars 2019 au cours de l'épidémie ayant touché la province du Nord Kivu de RDC afin d'évaluer l'efficacité d'ERVEBO¹². Les personnes éligibles à la vaccination dans le cadre de cette étude étaient les personnes ciblées par la stratégie de la vaccination en anneaux¹¹ (personnes contacts et les contacts de contacts des cas de MVE déclarés ou suspectés) ainsi que les agents de santé et les intervenants de première ligne.

Résultats :

Selon les résultats préliminaires disponibles, 951 cas probables ou confirmés de MVE ont été identifiés au cours de la période d'étude. Au total, 679 clusters ont été constitués autour de 776 cas (Figure 2).

Figure 2. Diagramme de flux de l'étude observationnelle réalisée en RDC entre le 1^{er} août 2018 et le 25 mars 2019



* Cas MVE suspectés et confirmés
MVE : maladie à virus Ebola

Au total, 91 492 personnes ont été vaccinées selon la stratégie de vaccination en anneaux ainsi que 28 888 agents de santé et intervenants de première ligne. Les cas index de MVE ont principalement été des femmes (53%). Les clusters (anneaux de vaccination) ont été constitués par 104 individus en moyenne. La majorité des sujets inclus (73%) étaient des contacts de contacts (Tableau 10).

Tableau 10. Etude observationnelle réalisée en RDC entre le 1^{er} août 2018 et le 25 mars 2019 - Caractéristiques des cas index et des anneaux de vaccination

Caractéristiques	Effectif
Cas index utilisés pour la définition des clusters*	
Age médian, années (IQ)	28 (16 - 38)
Sexe féminin, n/N (%)	350/658 (53%)
Délai médian entre l'apparition des symptômes et la confirmation du cas index, jours (IQ)	6 (3-8)
Délai médian entre l'apparition des symptômes et le début de la vaccination en anneaux, jours (IQ)	7 (3-10)
Caractéristiques des clusters	
Nombre médian de personnes par clusters, n (IQ)	104 (59-157)
Nombre médian de personnes dans les clusters des agents de santé, n (IQ)	123 (68-252)
Nombre médian de personnes dans les zones géographiques ciblées, n (IQ)	440 (320-559)
Nombre total de personnes vaccinées, n	93 965
Age médian, années (IQ)	28 (17-40)
Femmes, n (%)	39 651 (42%)
Absence de consentement	2 449 (3%)
Caractéristiques des individus	
Contacts de contacts	68 279 (73%)
Contacts	22 298 (24%)

* La notification des cas de MVE était réalisée via le système de surveillance national, indépendamment de la participation à l'étude.

IQ : intervalle interquartile

Au total, 71 cas de MVE ont été déclarés dont (Tableau 11) :

- 15 cas survenus au moins 10 jours après la vaccination (période au cours de laquelle l'individu était considéré comme protégé par le vaccin) ;

- 56 cas survenus moins de 10 jours après la vaccination (période au cours de laquelle l'individu était considéré comme non protégé par le vaccin).

Le taux d'attaque de la MVE a été de 0,017% parmi les individus vaccinés et de 0,656% chez les individus non vaccinés, permettant d'estimer l'efficacité du vaccin en prévention de la MVE à 97,5% (IC95% [95,8-98,5%]). Parmi les 56 cas de MVE survenus moins de 10 jours après la vaccination, neuf sont décédés. Aucun décès n'a été notifié chez les personnes ayant présenté une MVE au moins 10 jours post-vaccination.

Tableau 11. Etude observationnelle réalisée en RDC entre le 1^{er} août 2018 et le 25 mars 2019 - Distribution des cas MVE déclarés post vaccination

	Cas MVE confirmés chez les personnes vaccinées		
	Début des symptômes < 10 jours post vaccination	Début des symptômes ≥ 10 jours post vaccination	Total
Nombre de cas MVE (Clusters avec cas MVE)	56 (45)	15 (15)	71 (60)
Type de contacts			
Contact de contact	5	2	7
Agent de santé*	2	7	9
Statut clinique			
Décès (Clusters avec cas de décès)	9 (9)	0 (0)	9 (9)
Vivants	39	15	54
MVE en cours	8	0	8

* agents de santé et intervenants de première ligne inclus dans les anneaux de vaccination

Le nombre d'agents de santé et d'intervenants de première ligne non vaccinés dans la zone concernée n'est pas connu mais l'efficacité du vaccin a été estimée en utilisant l'approximation de Poisson de la distribution binomiale :

- à 97,5% (IC95% [92,4-99,1]) chez les agents de santé et intervenants de première ligne ayant développé une MVE au moins 10 jours après la vaccination ;
- à 88,1% (IC95% [79,9-92,9]), quel que soit le délai d'apparition de la maladie.

07.3 Qualité de vie

S'agissant d'un vaccin indiqué en prévention d'une maladie aiguë et généralement mortelle, l'évaluation de l'impact sur la qualité de vie n'est pas attendue.

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

► Etude V920-010 (« Ebola Ça Suffit ! »)

Au cours de cette étude, 5 837 individus ont été vaccinés avec ERVEBO dont 194 enfants. La durée de suivi après vaccination a été de 84 jours. Au moins un événement indésirable (EI) a été signalé pour plus de la moitié des personnes vaccinées (54%, n=3 149) dans les 14 jours suivant la vaccination (Tableau 12). Ces EI ont généralement été d'intensité légère (88% des cas).

Tableau 12. Etude V920-010 - Synthèse des données de tolérance

	N (%)
Individus ayant rapporté un EI dans les 14 jours suivant la vaccination, n (%)	3 149 (54%)
Nombre d'EI rapportés	7 211 (100%)
Intensité légère	6 311 (88%)
Intensité modérée	793 (11%)
Intensité sévère	83 (1,2%)
Nombre d'EIG rapportés	80 (1,1%)

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées (25%), fatigue (19%) et douleurs musculaires (13%). Au total, 80 EI graves ont été rapportés, dont :

- Deux ont été considérés comme liés à la vaccination : une réaction fébrile et une anaphylaxie, résolues sans séquelle ;
- Un a été considéré comme possiblement lié à la vaccination : un syndrome pseudo-grippal, résolu sans séquelle ;

Aucun décès n'a été considéré comme lié au vaccin.

■ Etudes V920-009 et V920-012

Les EI rapportés au cours des études comparatives versus placebo V920-009 et V920-012 ont été plus nombreux dans les groupes vaccinés par ERVEBO par rapport aux groupes ayant reçu un placebo (Tableaux 13 et 14).

Tableau 13. Etude V920-009 - Synthèse des données de tolérance

	ERVEBO	Vaccin ChAd3-EBO-Z	Placebo
Individus ayant rapporté un EI, n/N (%)			
A 1 semaine	288/495 (58,2)	272/494 (55,1)	174/498 (34,9)
A 1 mois	141/491 (28,7)	116/492 (23,6)	142/494 (28,7)
Individus ayant rapporté un EIG dans les 30 jours post-vaccination, n (%)	6 (1,2)	6 (1,2)	8 (1,6)
Individus ayant rapporté un EIG dans l'année suivant la vaccination, n (%)	47 (9,4)	40 (8,0)	59 (11,8)
Décès dans les 30 jours post-vaccination, n (%)	0	0	1 (0,2)
Décès dans l'année suivant la vaccination, n (%)	1 (0,2)	5 (1,0)	6 (1,2)

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave

Tableau 14. Etude V920-012 - Synthèse des données de tolérance 6 mois après vaccination

	ERVEBO ($\geq 2.10^7$ ufp)	ERVEBO dose élevée ($\geq 1.10^8$ ufp)	Placebo
Individus vaccinés inclus dans la population de suivi de la tolérance	790	260	133
Individus ayant rapporté au moins :			
un EI, n (%)	654 (82,8)	220 (84,6)	58 (43,6)
un EI considéré comme lié au vaccin, n (%)	633 (80,1)	211 (81,2)	31 (23,3)
un EIG, n (%)	18 (2,3)	3 (1,2)	0 (0)
Décès, n (%)	2 (0,3)	0	0

EI : Evénement indésirable ; EIG : Evénement Indésirable Grave

7.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Excrétion virale / transmission secondaire à des contacts étroits, en particulier à des hôtes immunodéprimés
Informations manquantes	- Exposition pendant la grossesse - Exposition pendant l'allaitement - Exposition chez les personnes infectées par le VIH

7.4.3 Données issues du RCP

Selon le RCP et sur la base des données cliniques, l'anaphylaxie a été rapportée très rarement (0,006%) au cours des études cliniques. Les effets indésirables locaux les plus fréquents ont été : douleur (70,3%), gonflement (16,7%) et érythème (13,7%) au site d'injection. Les effets indésirables systémiques le plus fréquemment signalés après vaccination ont été : céphalées (36,9%), fièvre (34,3%), myalgie (32,5%), fatigue (18,5%), arthralgie (17,1%), nausées (8,0%), frissons (6,3%), arthrite (3,7%), éruption cutanée (3,6%), hyperhidrose (3,2%) et douleur abdominale (1,4%). Ces réactions ont généralement été rapportées dans les 7 jours suivant la vaccination avec une intensité légère à modérée et une résolution rapide (moins d'1 semaine).

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP, notamment :

- « Transmission du virus vaccinal :

Le virus vaccinal peut être présent dans les fluides biologiques comme le sang, l'urine, la salive, le sperme, les sécrétions vaginales, l'humeur aqueuse, le lait maternel, les selles, la sueur, le liquide amniotique et le placenta. L'ARN du virus vaccinal a été détecté par PCR dans le plasma de la plupart des sujets adultes. L'ARN du virus vaccinal était principalement détecté du Jour 1 au Jour 7 post-vaccination. L'excrétion du virus vaccinal a été détectée par PCR dans l'urine ou la salive chez 19 des 299 sujets adultes vaccinés et dans les vésicules cutanées chez 4 des 10 sujets adultes. L'ARN du virus vaccinal a été détecté dans une vésicule cutanée 12 jours après la vaccination chez l'un des 4 sujets concernés.

L'excrétion virale était observée plus fréquemment chez les enfants et les adolescents (28/39) que chez les adultes.

La transmission du virus vaccinal par contact personnel proche est considérée comme théoriquement possible. Les sujets vaccinés doivent éviter tout contact proche avec des personnes à haut risque et de les exposer au sang et aux fluides corporels pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Les personnes à haut risque comprennent :

- Les personnes immunodéprimées et les personnes sous traitement immunosuppresseur ;
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ;
- Les enfants âgés de moins d'un an.

Les personnes qui développent une éruption cutanée vésiculeuse après la vaccination doivent couvrir les vésicules jusqu'à leur guérison afin de réduire le risque d'une éventuelle transmission du virus vaccinal par les vésicules ouvertes. Jeter les pansements contaminés selon les directives institutionnelles ou la politique de gestion des déchets d'activité de soins de l'OMS.

Une transmission accidentelle du virus vaccinal aux animaux et au bétail est aussi théoriquement possible.

- Arthralgie et arthrite :

L'arthralgie a généralement été rapportée dans les quelques jours suivant la vaccination, était d'intensité légère à modérée et a disparu dans la semaine suivant son apparition. L'arthrite (arthrite, épanchement articulaire, gonflement articulaire, ostéoarthrite, monoarthrite ou polyarthrite) a généralement été rapportée dans les quelques semaines suivant la vaccination. Dans les études cliniques avec des cas d'arthrite rapportés, le délai d'apparition médian était compris entre 10 et 12 jours (entre 0 et 25 jours). L'arthrite a été rapportée par les sujets aux cours des essais cliniques à une fréquence de 0% dans plusieurs protocoles à 23,5% dans une étude de phase 1. La majorité des réactions d'arthrite étaient de sévérité légère à modérée. La durée médiane de l'arthrite dans tous les essais cliniques dans lesquels des cas d'arthrite ont été rapportés était de 2 jours à 81,5 jours (incluant la durée des arthrites récurrentes) avec un maximum de 330 jours. Les raisons des différences de notifications d'arthrite parmi les études cliniques ne sont pas connues mais elles peuvent être dues aux différences dans les populations étudiées ou dans les signalements des issues des cas. Dans l'étude de phase 1 ayant le plus haut taux d'arthrite, 6 des 24 patients (25%) qui ont rapporté des arthrites après vaccination ont eu des symptômes articulaires persistants 2 ans après la vaccination. Chez un petit nombre de sujets, le virus vaccinal a été retrouvé dans des échantillons d'épanchement articulaire, ce qui suggère un processus à médiation virale post-vaccination.

- Eruption cutanée :
L'éruption cutanée s'est manifestée au cours des essais cliniques sous différentes formes, notamment éruption cutanée généralisée (2,3%), éruption cutanée vésiculeuse (0,5%), dermatite (0,3%) ou vascularite cutanée (0,01%). Dans les différentes études, l'éruption cutanée était rapportée avec un délai d'apparition médian de 7,5 à 10,5 jours (entre 0 et 47 jours). La durée médiane rapportée était de 6 à 18 jours. Chez 6 des 18 sujets étudiés, le virus vaccinal a été détecté dans des éruptions cutanées (décrites comme dermatite, vésicules ou lésions vasculaires cutanées), ce qui suggère un processus à médiation virale post-vaccination.
- Diminution transitoire des globules blancs :
Des diminutions transitoires des numérations des lymphocytes, des neutrophiles et des globules blancs totaux au cours des 3 premiers jours suivant la vaccination ont été observées très fréquemment dans les études de phase 1/2 ; ces événements disparaissent généralement dans un délai d'une semaine après la vaccination. Aucun événement indésirable d'infection n'a été observé dans les études de phase 1/2. »

7.4.4 Autres informations

Dans le cadre de l'arrêté ministériel du 30 août 2018, un suivi national de pharmacovigilance renforcé a été mis en place par l'ANSM et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rouen afin d'encadrer la sécurité du vaccin ERVEBO lors de sa mise à disposition pour les professionnels français se rendant dans une zone épidémique¹.

Selon le bilan réalisé en date du 6 décembre 2019, plus de 160 sujets ont été vaccinés par ERVEBO depuis la mise en place des séances de vaccination à l'hôpital Bégin en décembre 2018. Chez 57% d'entre eux, au moins un effet indésirable a été rapporté. Tous les effets indésirables ont été considérés comme non-graves hormis 2 cas rapportant des effets indésirables médicalement significatifs : une réaction immédiate à type de malaise vagal ayant entraîné une chute et une arthralgie évocatrice d'arthrite (limitation de la mobilité et de la force de préhension des mains et des poignets).

- Effets indésirables immédiats :

La majorité des sujets vaccinés (55%) n'a présenté aucun effet indésirable immédiat. Les autres sujets ont présenté des douleurs au site d'injection (31%) et des fasciculations, toutes d'évolution rapidement et spontanément favorable. Les fasciculations (18%) étaient toujours localisées au deltoïde injecté, de survenue rapide (immédiatement à 5 minutes après l'injection) et pour la majorité de durée brève de quelques secondes à 5 minutes. Une asthénie, un malaise vagal/une lipothymie ont été observés dans de rares cas (4%). Aucune réaction d'hypersensibilité immédiate n'a été rapportée.

- Effets indésirables retardés :

Parmi les sujets vaccinés, 22% ont présenté des effets indésirables systémiques retardés correspondant à ceux attendus avec le vaccin. Dans la grande majorité des cas, il s'agissait de syndromes pseudo-grippaux à type de céphalées, fièvre, myalgies, arthralgies, asthénie, frissons parfois associés avec des effets gastro-intestinaux (nausée, diarrhée). En général, ces effets survenaient dans un délai de 24 heures suivant la vaccination, répondaient bien au paracétamol et leur évolution était rapidement favorable dans les 72 heures.

Six sujets ont rapporté la survenue d'arthralgies entre 3 et 11 jours après la vaccination. Ces arthralgies touchaient une ou plusieurs articulations et étaient majoritairement localisées aux mains et poignets. L'évolution a été favorable chez 5 sujets et inconnue pour le dernier. Pour l'un d'entre eux, une diminution de la mobilité articulaire a fait évoquer une arthrite. Un autre a présenté, 9 jours après la vaccination, une arthrite associant des douleurs articulaires au poignet puis un épanchement articulaire du genou (chaleur et choc rotulien présents). L'évolution a été favorable après 11 jours.

Une éruption cutanée (type et notamment présence ou non de vésicules non précisée) a été rapportée 3 jours après la vaccination, d'évolution spontanément résolutive après une dizaine de jours et non récidivante.

07.5 Données d'utilisation

L'épidémie de MVE en cours en RDC a conduit à la mise à disposition anticipée du vaccin ERVEBO pour les professionnels français se rendant dans une zone épidémique¹.

Au 6 décembre 2019, le vaccin a été administré à plus de 160 personnes, selon un schéma à une dose par voie intramusculaire et dans le cadre de la recommandation du HCSP. À cette date, aucun cas d'échec vaccinal n'avait été signalé.

Les données de tolérance issues de l'enquête nationale de pharmacovigilance mise en place par l'ANSM et disponibles à cette date sont détaillées ci-dessus (cf. chapitre Tolérance).

07.6 Résumé & discussion

ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) est le premier vaccin indiqué dans la prévention de la maladie à virus Ebola (MVE) due au virus Ebola Zaïre. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué recombinant dont l'évaluation repose essentiellement sur trois études d'immunogénicité, une étude d'efficacité et les données observationnelles recueillies lors de l'épidémie en République démocratique du Congo (RDC) entre 2018 et 2019.

► Efficacité

L'efficacité d'une dose d'ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) dans le cadre d'une stratégie de vaccination « en anneaux » a été évaluée au cours de l'étude V920-010 (ou « Ebola Ça Suffit ! »), contrôlée, randomisée en clusters (correspondants aux anneaux de vaccination), ouverte. Aucun cas de MVE n'a été observé au moins 10 jours après la vaccination parmi les 51 clusters (4 539 CCCs) du groupe « vaccination immédiate » contre 10 cas de MVE (dans 4 clusters) parmi les 47 clusters (4 557 CCCs) du groupe « vaccination retardée ». En considérant les cas survenus chez les sujets vaccinés immédiatement et les sujets vaccinés de façon différée (0 parmi 2 108 sujets inclus dans 51 clusters versus 10 cas parmi 1 429 sujets inclus dans 46 clusters), l'efficacité vaccinale vis-à-vis des MVE a été de 100% (IC95% [63,5% ; 100%], $p = 0,0471$) (analyse principale du critère de jugement principal). Les résultats des analyses secondaires estimant l'efficacité vaccinale vis-à-vis des MVE ont été hétérogènes (significatifs ou non) en fonction des sous-groupes considérés avec notamment une efficacité vaccinale de 64,6% (IC95% [-44,2% ; 91,3%], $p = 0,3761$ en considérant les cas de MVE survenues parmi les CCCs de chaque groupe. L'efficacité vaccinale vis-à-vis des décès liés à une MVE (critère secondaire) estimée en comparant l'incidence des décès chez les sujets vaccinés dans le groupe « vaccination immédiate » à l'incidence des cas chez ceux ayant donné leur consentement à J0 dans le groupe « vaccination retardée » a été de 100% (IC95% [64,3% ; 100%], $p = 0,0471$). Les résultats des autres analyses ont été compris entre 88% et 100% en fonction des sous-groupes considérés.

Même si lors de l'analyse intermédiaire, le seuil de significativité n'a été atteint (0,0027), les investigateurs ont décidé de ne pas poursuivre la randomisation jusqu'au terme initialement défini, ayant jugé que l'absence de cas dans le groupe « vaccination immédiate » justifiait une mise à disposition rapide du vaccin. Toutefois, l'analyse finale du critère de jugement principal est a priori significative ($p = 0,0471$, en dessous du seuil corrigé de 0,0483), ce en dépit de la perte de puissance associée à un arrêt précoce d'inclusion. Néanmoins, les analyses secondaires mettent en évidence le manque de précision lié au faible nombre de cas de MVE et au nombre limité de clusters inclus. Par ailleurs, des biais tels qu'une différence entre les groupes quant aux mesures de détection, de notification et de prévention ou des levés de l'aveugle ne peuvent être exclus. Enfin, la durée de suivi de l'étude ne permet pas d'apprécier la durée de la protection conférée.

Les résultats de l'étude observationnelle réalisée en RDC auprès des personnes éligibles à la vaccination au cours de la dernière épidémie ayant touché le pays sont cohérents avec ceux de l'étude V920-010 avec la survenue de 15 cas de MVE au moins 10 jours après la vaccination parmi les 93 965 personnes vaccinées et une efficacité vaccinale en prévention de la MVE à 97,5%

(IC95% [95,8-98,5%]) pour l'ensemble de la population et de 97,5% (IC95% [92,4-99,1]) chez les agents de santé et intervenants de première ligne.

Bien que des incertitudes demeurent quant au niveau, à la durée et au type de protection induits suite à une vaccination avec ERVEBO, la Commission souligne l'effort de réalisation d'une étude de phase III comparative (versus vaccination différée) dans des circonstances exceptionnelles d'urgence sanitaire.

Le RCP précise que la vaccination peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées et que la durée de protection n'est pas connue.

L'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance d'ERVEBO chez les enfants âgés de 1 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Dans cette population, l'utilisation est actuellement possible dans le cadre des études cliniques en cours ou dans le cadre de protocoles de prise en charge d'urgence mis en place à titre exceptionnel, notamment en RDC. De même, l'efficacité et la tolérance d'ERVEBO n'ont pas été évaluées chez les personnes âgées et les personnes immunodéprimées. Le RCP précise que les personnes immunodéprimées peuvent ne pas répondre à ERVEBO aussi bien que les personnes immunocompétentes. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter son utilisation chez les personnes ayant un déficit immunitaire connu ou recevant un traitement immunosuppresseur. Par mesure de précaution, il est également préférable d'éviter d'utiliser ERVEBO chez les femmes enceintes ou allaitantes compte tenu des données limitées dans ces populations.

Il est important de noter que la vaccination ne dispense pas de la nécessité d'appliquer les mesures de précaution permettant de limiter le risque de transmission. Les pratiques relatives à la sécurité des injections, l'hygiène et les équipements de protection individuelle doivent être strictement appliquées lors de la prise en charge des patients atteints d'une MVE connue ou suspectée, y compris par les personnes vaccinées.

► Tolérance

Le profil de tolérance du vaccin ERVEBO a été évalué grâce aux données recueillies auprès de plus de 15 000 personnes en bonne santé ayant reçu une dose de $\geq 2.10^7$ ufp. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : douleur, gonflement et érythème au site d'injection ainsi que céphalées, fièvre, myalgie, fatigue et arthralgie. Ces réactions ont généralement été rapportées dans les 7 jours suivant la vaccination avec une intensité légère à modérée et une résolution rapide (moins d'1 semaine). Ainsi, le profil de tolérance d'ERVEBO semble globalement comparable à celui de la plupart des vaccins injectables.

Certains risques particuliers ont cependant été identifiés, notamment : les arthralgies et arthrites (rapportées dans environ 25% des cas dans les études), les éruptions cutanées (généralisées ou vésiculeuses ou à type de vascularite cutanée) et une baisse transitoire des globules blancs. Au vu des données disponibles, le profil de tolérance chez les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes immunodéprimées n'est pas établi.

Il existe également un risque de transmission du virus vaccinal par excrétion dans les fluides biologiques durant les semaines suivant la vaccination. Les personnes vaccinées doivent donc éviter tout contact proche avec des personnes à haut risque (immunodéprimés, femmes enceintes ou allaitante et nourrisson de moins d'un an) pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Enfin, compte tenu de la durée de suivi des études réalisées, le profil de tolérance à long terme n'est pas documenté à ce jour.

► Discussion

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact d'ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) sur la morbi-mortalité des populations concernées par la vaccination.

En conséquence, ERVEBO apporte une réponse au besoin médical qui existe en prévention de la MVE.

07.7 Programme d'études

Tableau 15. Synthèse des études en cours ou planifiées

Etude	Schéma	Objectifs	Individus	Pays	Statut
Etudes cliniques en cours ou planifiées					
V920-013	Phase 2 Randomisée, en ouvert, avec booster	Efficacité en prophylaxie pré-exposition (PREP) chez des individus à risque professionnel potentiel	≥18 ans à risque professionnel potentiel	Etats-Unis, Canada	En cours
V920-015	Phase 2 Essai contrôlé randomisé, en double aveugle	Tolérance et immunogénicité de 1 ou 2 doses de vaccin chez des VIH+	VIH+	Canada, Burkina Faso, Sénégal	En cours
V920-016 (PREVAC)	Phase 2 Essai contrôlé randomisé, en double aveugle	Comparer 3 stratégies vaccinales : vaccin Ad26-ZEBOV/MVA-BN-Filo de Janssen, vaccin rVSV-ZEBOV et vaccin rVSV-ZEBOV avec booster	≥1 an et adultes	Guinée, Libéria, Sierra Leone, Mali	En cours
V920-017	Phase 3b En ouvert, non randomisée, stratégie de vaccination en anneaux	Tolérance et efficacité en conditions réelles d'utilisation en cas d'épidémie additionnelle	≥6 ans	Ouganda, Guinée-Bissau, Mali, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Nigéria, RDC, Niger, Gabon	Planifiée
V920-018	Phase 3 Randomisée, en ouvert	Evaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin chez des individus exerçant des activités en première ligne liées au virus Ebola	Professionnels de 1 ^{ère} ligne	Guinée	Complétée
Protocoles cliniques dans des situations d'urgence					
Accès élargi	Etude de cohorte en ouvert	-	≥6 ans avec une possible transmission retardée	Guinée	En cours
Accès élargi	Etude randomisée contrôlée, PREVAIL	CHAd3 (GSK) vs rVSV-ZEBOV (MSD)	≥18 ans à risque d'infection	Libéria	Complétée
Accès élargi	En ouvert, non randomisée, stratégie de vaccination en anneaux	-	≥6 ans	Guinée, Libéria	Complétée
Accès élargi			≥1 an	RDC	En cours
Accès élargi			≥1 an	RDC (Nord Kivu)	En cours

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les avis du HCSP et de la HAS, le vaccin ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) peut être utilisé dans la cadre de son AMM chez les personnes âgées de 18 ans ou plus, dans les situations suivantes :

Pour les professionnels susceptibles d'être exposés, à savoir :

- les professionnels se rendant en zone épidémique, en fonction du niveau d'exposition attendu après analyse avec les organisateurs des tâches futures ;
- les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France (ESR), notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ou ses produits biologiques ;
- les professionnels dans le cadre de la post-exposition à des fluides contaminés ;

selon les modalités définies et détaillées par le HCSP dans son avis publié en 2020.

Pour la vaccination post-exposition des sujets contacts à la suite de la déclaration d'un cas sur le territoire national. La vaccination devra alors être réalisée le plus précocement possible après l'exposition.

Dans ces circonstances, l'utilisation du vaccin dans des populations faisant l'objet de précautions d'emploi, voire hors AMM en raison de données encore limitées (enfants, femmes enceintes et allaitantes, immunodéprimés) pourrait être envisagée au cas par cas compte tenu de la gravité de la maladie. Dans ce cas, la décision de vaccination fera suite à une concertation pluridisciplinaire prenant en compte les risques et les bénéfices attendus en fonction de chaque situation clinique. La vaccination conduira à la mise en place d'un suivi rapproché de ces personnes (notamment pour le recueil des événements indésirables immédiats et retardés), ainsi qu'à l'arrêt de l'allaitement pour les femmes concernées.

Comme le HCSP, la HAS a rappelé que, dans tous les cas, outre les rappels sur les modes de transmission et la dangerosité du virus Ebola, la vaccination doit faire l'objet :

- d'une information sur l'efficacité vaccinale observée (niveau de protection et durée incertains à ce jour), les possibles effets indésirables ;
- d'une sensibilisation sur la nécessité d'une observation stricte des mesures barrière indispensables à connaître et à maîtriser pour prévenir les contaminations, la vaccination ne dispensant pas de leur respect, et d'une déclaration de tout accident d'exposition. L'ensemble de ces mesures sont détaillées dans l'avis du HCSP publié en 2020 et doivent impérativement être suivi par les professionnels lors de la prise en charge d'un cas de MVE.

Compte tenu du risque de transmission du virus vaccinal par excrétion dans les fluides biologique comme le sang, l'urine, la salive, le sperme, les sécrétions vaginales, l'humeur aqueuse, le lait maternel, les selles, la sueur, le liquide amniotique et le placenta pendant les semaines suivant la vaccination, la HAS a rappelé que les personnes vaccinées doivent éviter tout contacts proches avec des personnes à haut risque (immunodéprimées, femmes enceintes ou allaitantes, nourrissons) pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Une grossesse devra également être évitée pendant les 2 mois suivants la vaccination.

Enfin, la HAS a souligné que la mémoire immunitaire induite par ERVEBO est inconnue et que les données actuelles ne permettent d'établir la nécessité d'une dose de rappel.

Place de ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) dans la stratégie thérapeutique :

ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur (cf. ci-dessus).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie à virus Ebola est une maladie virale aiguë, grave, souvent rapidement mortelle chez l'homme.
- ▶ ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Rapport efficacité vaccinale/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative vaccinale ou médicamenteuse.
- ▶ ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur et en association avec les mesures barrières recommandées.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie (taux de létalité moyen d'environ 50%) et de son potentiel épidémique,
- du besoin médical majeur qui existe en prévention de la MVE et de l'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI) déclarée par l'OMS en juillet 2019,
- de l'efficacité vaccinale majeure vis-à-vis de la MVE (estimée à 100%, IC95% [63,5% ; 100%] au cours de la principale étude réalisée mais dont le niveau en matière de quantité d'effet et de durée reste incertains),
- de la tolérance d'ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué), globalement comparable à celui de la plupart des vaccins injectables malgré certains risques particuliers (notamment les arthralgies et les arthrites, les éruptions cutanées, une baisse transitoire des globules blancs et un risque théorique de transmission du virus vaccinal),
- de l'impact attendu sur l'organisation des soins dans les situations où le recours à la vaccination est envisagé,
- de la réponse au besoin médical identifié (protection vis-à-vis de la MVE et des décès pouvant en résulter),

ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique de portée internationale.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) est important dans la prévention de la MVE due au virus Zaïre pour les populations chez lesquelles la vaccination est recommandée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Immunisation active des personnes de 18 ans et plus pour protéger contre la maladie à virus Ebola (MVE) due au virus Ebola Zaïre » et pour les populations chez lesquelles la vaccination est recommandée.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de :

- l'efficacité vaccinale majeure démontrée de ERVEBO dans la prévention de la maladie à virus Ebola due au virus Zaïre, estimée à 100%, IC95% [63,5% ; 100%], $p = 0,0471$ dans la principale étude disponible,

- la réponse au besoin médical apportée dans une maladie généralement mortelle, en tant que premier vaccin à disposer d'une AMM en France dans cette indication, et malgré :

- les incertitudes, notamment sur la durée de protection conférée,
- les signaux de tolérance qui feront l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance (arthralgies et arthrites, éruptions cutanées, baisse transitoire des globules blancs et risque de transmission du virus vaccinal),

la Commission considère que ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) correspond à un médicament de nouveau mécanisme d'action ayant démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de morbi-mortalité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave. ERVEBO apporte ainsi une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la stratégie de prévention de la maladie à virus Ebola due au virus Zaïre préconisée par les recommandations nationales en vigueur.

09.3 Population cible

La population cible de ERVEBO (vaccin contre Ebola Zaïre, vivant atténué) est représentée par les professionnels à risque d'exposition se rendant en zone épidémique ou susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France ainsi que les sujets contacts susceptibles d'être vaccinés en post-exposition après déclaration d'un cas de MVE sur le territoire national.

Selon l'avis des experts sollicités et les données d'utilisation du vaccin à titre exceptionnel dans le cadre de l'arrêté du 30 août 2018, modifié le 2 août 2019, pris en application de l'article L3131-1 du code de la santé publique, cette population peut être estimée à :

1. Professionnels se rendant dans la zone épidémique
Au 6 décembre 2019, le vaccin a été administré à 160 personnes, selon un schéma à une dose par voie intramusculaire et dans le cadre de la recommandation du HCSP.
2. Professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France
A ce jour, aucun professionnel de santé n'a été vacciné dans ce cadre sur le territoire national. Les équipes susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France sont cependant extrêmement limitées et peuvent être estimées à une centaine de personnes.
3. Sujets contacts susceptibles d'être vaccinés en post-exposition après déclaration d'un cas de MVE sur le territoire national
Cette situation n'est jamais survenue en France et le respect strict des mesures de précaution devrait théoriquement permettre de l'éviter. Si une telle situation devait survenir, le nombre de personne à vacciner dépendrait du nombre de contact du cas index. Au cours des études réalisées en zones épidémiques en Afrique ce nombre pouvait varier entre 50 et 250 personnes.

Sur la base de ces éléments, le nombre de personnes éligibles à la vaccination peut être estimé à une centaine de personnes/an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 22 janvier et 5 février 2020 Date d'adoption : 19 février 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ERVEBO, solution injectable</u> Boîte de 10 flacons (verre) de 1mL (CIP : 34009 550 706 8 9)
Demandeur	MSD VACCINS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 11 novembre 2019 (procédure centralisée) AMM conditionnelle renouvelée annuellement jusqu'au 31 juillet 2022 (conditionnée à un rapport périodique des données de sécurité et un contrôle des lots par un laboratoire tiers) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier des établissements de santé de référence pour les situations sanitaires exceptionnelles, mentionnées à l'article R. 3131-7 du code de la santé publique, et des hôpitaux d'instruction des armées.
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BX Vaccins contre la MVE J07BX02 Ebola Zaïre, vivant atténué