

Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 1 sur 16

Plan d'investigation d'une étude clinique sur le GS-441524 dans le traitement de la PIF :

Titre:

Étude d'Efficacité et d'Observance d'une Préparation Magistrale Vétérinaire de GS-441524 Formulée en Pâte Orale Aromatisée dans le Traitement de la Péritonite Infectieuse Féline.

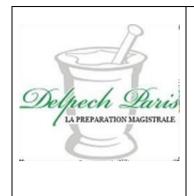
Objectif principal de l'étude :

Évaluation de l'efficacité du GS-441524 administré par voie orale sous forme de pâte orale aromatisée dans le traitement de la péritonite infectieuse féline (PIF).

1. Introduction

La péritonite infectieuse féline (PIF) est une maladie virale grave affectant les chats, causée par le coronavirus félin (FCoV). Ce virus se présente sous deux formes : une forme entérique bénigne (FECV) et une forme pathogène responsable de la PIF (FIPV). Bien que la PIF puisse affecter des chats de tous âges, elle est plus fréquemment observée chez les jeunes sujets. Les chats de race et ceux vivant dans des collectivités densément peuplées sont particulièrement à risque.

L'expression clinique de la PIF varie, se manifestant sous des formes dites humides (présence d'épanchements) ou sèches (absence d'épanchements). Cette maladie inflammatoire systémique se caractérise par des symptômes généraux tels que la fièvre, l'abattement, et l'amaigrissement, ainsi que par des signes spécifiques selon l'organe atteint.



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 2 sur 16

Ces signes incluent la distension abdominale et/ou la dyspnée pour la forme humide, et des atteintes oculaires (uvéite antérieure, choriorétinite) ou neurologiques (encéphalite) pour d'autres manifestations. La forme la plus courante de PIF est celle associée au développement d'épanchements, particulièrement dans la cavité abdominale.

La PIF reste une maladie dévastatrice et presque toujours fatale pour les chats ⁽¹⁾, il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé en France ^{(2) (3) (4)}.

La recherche de nouvelles thérapies en formulations améliorées est donc essentielle. Dans cette étude, nous explorons l'utilisation d'un antiviral, le GS-441524, un analogue nucléosidique de l'adénosine, sous une forme offrant des avantages significatifs comparée aux comprimés et gélules, notamment une plus grande appétence pour une meilleure observance et un confort d'administration pour l'animal et le propriétaire, et surtout une facilité d'ingestion, particulièrement importante pour les chats souvent affaiblis par la maladie, mais aussi moins invasive que les injections souvent mal tolérées, un atout considérable compte tenu de la durée relativement longue du protocole de traitement. Cette recherche revêt une importance cruciale pour améliorer la prise en charge de la PIF, augmenter la survie des chats et réduire la souffrance liée à l'administration du traitement et à la maladie.

1.1. Hypothèses:

Hypothèse d'efficacité thérapeutique : l'hypothèse serait que le GS-441524 à 15 mg/kg/j dans le cas des formes effusives et 22,5 mg/kg/j dans le cas des formes oculaires et neurologiques, PO SID pendant 84 jours, sous forme de pâte orale aromatisée est efficace dans le traitement de la PIF, en réduisant les symptômes, en limitant la progression de la maladie et en permettant une rémission et une survie des chats atteints.



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 3 sur 16

Hypothèse d'une meilleure efficacité : cela suppose que la réduction de l'invasivité du traitement conduira à une meilleure observance, tolérance et conformité au traitement et à une réduction du stress, ce qui aboutirait à une meilleure efficacité globale du traitement.

1.2. Objectifs:

Objectif primaire : Évaluer l'efficacité du GS-441524 par voie orale. Évaluer l'impact de l'administration de GS-441524 par voie orale sur la réduction des symptômes de la PIF, sur la progression de la maladie et sur le taux de survie des chats atteints.

Objectifs secondaires:

- Évaluer l'acceptabilité de la forme « pâte orale » : évaluer la facilité d'administration, l'observance du traitement et la tolérance chez les chats de cette formulation. Elle sera comparée à celle évaluée dans des études de design similaire pour d'autres formulations (comprimés et injections de GS-441524 disponibles sur le marché parallèle), à l'aide d'un questionnaire, destiné aux propriétaires, qui comprendra une échelle d'évaluation. Le questionnaire sera rempli par le propriétaire lors des différents points de contrôle durant les 84 jours de traitement.
- Effets indésirables du GS-441524 : les effets secondaires seront reportés et détaillés pour évaluer la tolérance générale du GS-441524 chez les chats.

2. <u>Matériels et méthodes</u>

L'étude clinique sera prospective et multicentrique. Pour des raisons d'éthique et compte tenu de la mortalité et d'une morbidité (1) très élevées hors traitement, l'absence de



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 4 sur 16

traitement disponible actuellement sur le marché et des études prometteuses sur la molécule, l'étude ne comporte pas de bras contrôle.

Compte tenu des études précédemment réalisées mettant en évidence une différence d'efficacité de la molécule en fonction de la forme de la maladie, l'étude comprendra deux groupes distincts :

- Groupe Forme Humide : ce groupe inclura des chats présentant des symptômes de PIF caractérisés par des épanchements.
- Groupe Forme Sèche : ce groupe inclura des chats atteints de PIF avec des symptômes neurologiques et oculaires isolés.

Les chats seront classés comme ayant une PIF humide ou sèche en se basant sur la présence ou l'absence d'épanchement pleural ou péritonéal ou les deux, le jour de l'inclusion.

Il convient de noter qu'une distinction claire entre ces deux formes est actuellement remise en question, car il semble qu'elles représentent plutôt un *continuum* dans l'évolution de la maladie.

Compte tenu de la difficulté de diagnostic, pour être inclus dans l'étude le diagnostic de chaque chat devra être validé par un vétérinaire spécialiste pour les formes sèches, ou selon les étapes de diagnostic détaillées dans la partie « **Diagnostic** » pour les formes avec épanchements. Une liste préliminaire et non exhaustive de spécialistes et centres de référés partenaires pour cette étude : le Dr Mario Cervone (Clinique Veterinaire St Antoine), le Dr Anaîs Lamoureux (Nordvet), le CHV OnlyVet, le CHV Frégis, le CHV Pommery, l'ENVA, Oniris, VetAgroSup, le CHV Hopia. Une liste plus exhaustive, avec un référent au sein de chaque structure, sera établie par la suite.

L'objectif est d'inclure un minimum de 30 individus dans l'étude, répartis entre les deux groupes. 35 individus seront recrutés afin de prévoir d'éventuels perdus de vue, ce qui représente 16,6%.



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 5 sur 16

Le recrutement se fera grâce à une communication auprès des vétérinaires, des spécialistes et des centres de référés. Il sera effectif une fois le diagnostic confirmé, le consentement éclairé signé et une prescription d'une préparation magistrale de GS-441524 en forme de pâte orale adressée à la pharmacie Delpech Paris ; seul préparatoire en charge de la fabrication des préparations à base de GS-441524 dans le cadre de cette étude.

Les critères d'inclusion sont :

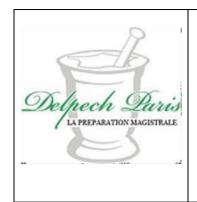
- Chats ayant un diagnostic confirmé de PIF.
- Chats Remdesivir/GS-naïfs.
- Chats stables, à l'exception de leur diagnostic de PIF
- Animaux identifiables par puce électronique ou tatouage.
- Propriétaires consentants et disposés à ce que leur animal participe à l'étude, y compris à se conformer aux protocoles de suivi et de traitement et s'engageant à remplir les questionnaires d'évaluation de l'observance.

Les critères d'exclusion sont :

- Chats atteints d'insuffisance hépatique ou sous immunomodulateurs/immunosuppresseurs.
- Données insuffisantes sur le chat.

Les critères de censure des patients perdus de vue sont :

- Manquement aux points de contrôle listés dans le calendrier de suivi clinique.
- Non-respect du protocole de traitement, le retrait volontaire, ou des effets indésirables graves.



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache
DMV

Page 6 sur 16

Le nombre total de patients participant à cette étude sera de 30 individus, répartis entre les deux groupes.

Un suivi de 35 semaines est planifié avec de multiples points de contrôle.

Une analyse intermédiaire des données est prévue dès que 30 patients inclus auront tous achevé 42 et 84 jours de traitement.

2.1. Collecte de données

2.1.1. Signalement et signes présentés

Les informations suivantes seront collectées et enregistrées pour tous les chats : poids, date de naissance, race, sexe et statut de stérilisation, indice de condition corporelle, résultats et date de l'examen clinique, signes présentés, nombre de jours depuis les premiers signes cliniques jusqu'au diagnostic, date de début du traitement.

2.1.2. Diagnostic

Symptômes:

Système	Signes				
Non spécifique	Léthargie, anorexie, perte de poids (ou incapacité à prendre du poids/retard de croissance), morbidité, fièvre (fluctuante ; habituellement <40°C), jaunisse, lymphadénopathie, muqueuses pâles				



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 7 sur 16

Abdominal	Distension, ascite, masses abdominales (par ex., lésions murales intestinales solitaires du côlon ou de la jonction iléo-cæcale avec lymphadénopathie régionale), diarrhée, élargissement des nœuds lymphatiques (lymphadénite nécrogranulomateuse)					
Respiratoire	Dyspnée, tachypnée					
Cardiaque	Tamponnade cardiaque, insuffisance cardiaque (épanchement péricardique)					
Reproductif	Augmentation scrotale (épanchement), pyomètre					
Neurologique	Convulsions, comportement anormal (démence, agressivité, colère, cachette/retrait), signes vestibulaires centraux (nystagmus, inclinaison de la tête, cercles, apparence abattue, déficits de réaction posturale), anisocorie, ataxie, tétra- ou paraparésie, incoordination, hyperesthésie, convulsions, paralysie (nerfs brachiaux, trijumeaux, faciaux ou sciatiques), cécité cornéenne					



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache
DMV

Page 8 sur 16

Oculaire	Uvéite antérieure + postérieure ou chorioretinite, cécité, hyphéma, manchon périoculaire (vascularite rétinienne) et accumulation de fluide (décollement de la rétine), hypopyon, exsudat fibrineux, précipités cornéens, dyscorie, anisocorie, changement de couleur de l'iris
Dermatologique	Nécrolyse épidermique toxique, dermatomyosite, papules, signes de vascularite/phlébite, syndrome de fragilité cutanée

Tableau 1 Présentation clinique de la PIF (5)

La forme humide se caractérise par l'accumulation de liquide, principalement dans l'abdomen, parfois aussi dans les cavités pleurales et péricardiques. La quantité de liquide peut varier considérablement, provoquant une distension abdominale et des problèmes respiratoires tels que la dyspnée. Le diagnostic se fait généralement par paracentèse. L'évolution de la maladie peut être rapide ou prolongée, mais l'issue est toujours fatale.

La forme sèche présente des symptômes variés en raison de lésions granulomateuses de localisation diverses. Les épanchements de liquide sont rares dans cette forme. Les symptômes les plus courants sont liés à une atteinte du système nerveux central, comme l'ataxie, les troubles vestibulaires, les convulsions et les changements de comportement. Les manifestations oculaires, telles que l'inflammation de l'uvée et le décollement rétinien, sont fréquentes et coexistent souvent avec les symptômes neurologiques. De plus, une atteinte rénale ou hépatique peut se produire, entraînant des symptômes d'insuffisance rénale ou hépatique.



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 9 sur 16

Lésions:

Dans la forme humide, les lésions typiques incluent des épanchements riches en fibrine dans les cavités abdominales, pleurales ou péricardiques. Ces épanchements sont dus à des lésions de vascularite et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

En cas de forme sèche, les lésions principales sont des lésions pyogranulomateuses périvasculaires dans les organes touchés tels que les reins, le foie et le système nerveux central.

Diagnostic d'une PIF sèche : devra être fait par un vétérinaire spécialiste.

Etapes du diagnostic d'une PIF humide :

- Examen clinique initial : signes clinicopathologiques (listés plus haut) suggérant la PIF.
- Examen radiographique de l'abdomen et/ou du thorax et paracentèse. Une PIF est suspectée si à la ponction, le liquide d'épanchement est fréquemment jaune citrin, visqueux et très riche en protéines.
- Numération Formule Sanguine (NFS) : mesure du nombre d'hématies, taux d'hémoglobine, VGM, lymphocytes, neutrophiles, numération plaquettaire. Une PIF est suspectée si anémie, microcytose, lymphopénie, neutrophilie, thrombopénie (5).



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 10 sur 16

- Biochimie Sanguine: mesure des protéines totales, de l'albumine, du rapport albumine/globuline, de la bilirubine totale, des protéines de phase aiguë, de l'haptoglobine. Une PIF est suspectée si hyperglobulinémie, hypoalbuminémie, A:G < 0,4, hyperbilirubinémie, élévation des AGP, SAA, haptoglobine.
- RT-PCR multiplex : détection de l'ARN FCoV et son éventuelle mutation de la protéine S dans divers échantillons (épanchements, tissus, sang, LCS, humeur aqueuse). Bien que ce test ne soit pas spécifique à la souche virulente FIPV, une forte charge virale, en particulier dans les tissus avec des lésions inflammatoires, augmente la suspicion de PIF.
- Si RT-PCR négative ou insuffisante, examen histopathologique avec immunohistochimie (IHC) des tissus : coloration immunohistochimique de l'antigène du FCoV dans les lésions tissulaires caractéristiques. Le *gold standard* pour un diagnostic définitif de la PIF (sensibilité 98%, spécificité 100%).

(Le test RT-PCR peut être fait par le laboratoire Scanelis ou VetoDiag par ex.).

2.1.3. Traitement

La méthode d'administration consistera en une administration par voie orale, sous forme de pâte orale aromatisée, à raison de 15 mg de GS-441524 par kilogramme de poids corporel par jour, pendant 84 jours. Une dose de 22,5 mg/kg peut être envisagée dans le cas des formes neurologiques et oculaires.

2.1.4. Calendrier de suivi clinique

S -2 à S 0 : Phase de préparation



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 11 sur 16

- Sélection des patients Semaine -2 à -1 : recrutement et évaluation des critères d'inclusion et d'exclusion.
- Évaluation Baseline Semaine -1 : examen clinique initial, examens complémentaires (NFS, biochimie, électrophorèse, imagerie) et diagnostic confirmé.
- Collecte de données : poids, date de naissance, race, sexe et statut de stérilisation, indice de condition corporelle, résultats et date de l'examen clinique, signes présentés, nombre de jours depuis les premiers signes cliniques jusqu'au diagnostic, date de début du traitement.

J 0 : Début du traitement

Inclusion officielle du sujet et première administration du traitement.

S 3 et 6 : Évaluation du Performance Status

- Examen clinique et examens complémentaires (NFS, biochimie, électrophorèse).
- Évaluation de la réponse au traitement et ajustement de la dose si nécessaire, notamment au poids.
- Questionnaire d'observance et d'efficacité par le propriétaire (évaluation des symptômes)
- Évaluation de l'efficacité par le praticien.
- Reporting d'effets indésirables le cas échéant.
- Analyse intermédiaire des résultats de l'examen clinique et des examens biologiques à J42 (S6), afin de déterminer si 42 jours de traitement pourraient être suffisants comme suggéré récemment dans la littérature (6).

J 85/S 12 : Endpoint : contrôle final

- Évaluation globale de la réponse au traitement par l'état de santé général et les examens complémentaires (NFS, biochimie, électrophorèse).
- Évaluation par questionnaire destiné au propriétaire.

S 20 et 35 : Suivi post-traitement à moyen terme

- Suivi clinique des chats post-traitement pour évaluer la durabilité de la réponse.
- Questionnaire auprès du propriétaire



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache
DMV

Page 12 sur 16

Semaine	Examens					Actes			
	Clinique	NFS	Biochimi e	Electroph orèse	Imagerie	RT- PCR/IHC	Prise de sang	Cytoponc tion	Centèse cavitaire
-1	X	X	Х	X	X	Х	X	Х	Х
3	X	Х	Х	X			Х		
6	Х	Х	Х	Х			Х		
12	X	Х	Х	Х			Х		
20	X								
35	Х								



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 13 sur 16

La cytoponction à l'aiguille fine et la paracentèse représentent des actes peu invasifs et peuvent être considérés comme des procédures sûres ou à faible risque (7) (8) (9) (10)

<u>Une réduction de 30 %</u> sur le prix des analyses biologiques demandées dans le cadre de l'étude est offerte par notre partenaire, le laboratoire VetoDiag (14170 Saint-Pierre-en-Auge), pour les chats inclus dans l'étude.

2.1.5. Issues

Succès : rémission complète au bout des 84 jours de traitement, résolution de tous les symptômes et lésions de la PIF et normalisation des marqueurs hémato-biochimiques et du profil électrophorétique à J84 (critères de base). Rémission complète (résolution de tous les symptômes et lésions de la PIF) et survie au bout de 35 semaines après le début du traitement (critères finaux).

Succès partiel : rémission partielle (amélioration partielle des symptômes) au bout des 84 jours de traitement (critères de base), rémission partielle au bout de 35 semaines après début du traitement (critères finaux).

Echec : aucune amélioration ou aggravation des symptômes, effets secondaires graves, décès ou euthanasie du candidat entre J0 et J84 du traitement (critères de base), entre J0 et S35 (critères finaux).

2.2. Statistiques

L'étude est menée de manière à minimiser le nombre de données manquantes. Ces données manquantes sont décrites pour chaque variable (effectifs, pourcentages).

Analyse des critères de jugement

Généralités

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel R version 4.2.0.



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 14 sur 16

Le seuil de significativité retenu est de 5%.

Aucune analyse intermédiaire n'est réalisée.

Description des données

Les caractéristiques des sujets analysés sont décrites, par leurs effectifs et pourcentages (%) pour les variables qualitatives ; par leurs moyennes (m) et écart-type (±s), ainsi que leurs médianes et étendues (méd. [min - max]) pour les variables quantitatives.

Si l'étude comporte des patients perdus de vue, ces sujets sont décrits par leurs effectifs et pourcentages. Leurs caractéristiques à l'inclusion et au moment de la dernière visite réalisée sont comparées aux données des sujets ayant complété l'étude afin de déterminer si ces données manquantes sont informatives ou non.

Objectif principal

L'efficacité du traitement sera décrite (réduction des symptômes, issue Semaine 35) sous forme d'effectifs et pourcentages (%).

Objectifs secondaires

Le test du Chi2 sera réalisé pour comparer le taux de survie des patients de l'étude à celui observé dans l'étude de Green 2023 avec les limites que cette méthode comporte.

- 3. Résultats
- 4. Discussion
- 5. Remerciements



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 15 sur 16

6. Approbation éthique

CERVO-2024-18-V

7. Financement et conflits d'intérêts.

Bibliographie

- 1. (Hök, K. J. A. V. S. (1993). Morbidity, mortality and coronavirus antigen in previously coronavirus free kittens placed in two catteries with feline infectious peritonitis. Acta Veterinaria Scandinavica, 34, 203-210.).
- 2. Addie, D. D., Bellini, F., Covell-Ritchie, J., Crowe, B., Curran, S., Fosbery, M., ... & Jarrett, O. (2023). Stopping Feline Coronavirus Shedding Prevented Feline Infectious Peritonitis. Viruses, 15(4), 818.
- 3. Coggins, S. J. (2023). Outcomes of treatment of cats with feline infectious peritonitis using parenterally administered remdesivir, with or without transition to orally administered GS- 441524. Journal of Veterinary Internal Medicine, 37(5), 1772-1783.
- 4. Green, J., Syme, H., & Tayler, S. (2023). Thirty- two cats with effusive or non-effusive feline infectious peritonitis treated with a combination of remdesivir and GS- 441524. Journal of Veterinary Internal Medicine, 37(5), 1784-1793.
- 5. Thayer, V., Gogolski, S., Felten, S., Hartmann, K., Kennedy, M., & Olah, G. A. (2022). 2022 AAFP/EveryCat feline infectious peritonitis diagnosis Guidelines. Journal of Feline Medicine and Surgery, 24(9), 905-933.
- 6. Zuzzi-Krebitz, Anna-M., et al. "Short Treatment of 42 Days with Oral GS-441524 Results in Equal Efficacy as the Recommended 84-Day Treatment in Cats Suffering from Feline Infectious Peritonitis with Effusion—A Prospective Randomized Controlled Study." Viruses 16.7 (2024).
- 7. Vaden, S. L. (2005). Renal biopsy of dogs and cats. Clinical Techniques in Small Animal Practice, 20(1), 11-22.



Date de création

01/01/2024

Youcef Boukaache DMV

Page 16 sur 16

- 8. Bonfanti, U., Bussadori, C., Zatelli, A., De Lorenzi, D., Masserdotti, C., Bertazzolo, W., ... & Caniatti, M. (2004). Percutaneous fine- needle biopsy of deep thoracic and abdominal masses in dogs and cats. Journal of small animal practice, 45(4), 191-198.
- 9. Crain, S. K., Sharkey, L. C., Cordner, A. P., Knudson, C., & Armstrong, P. J. (2015). Safety of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the feline pancreas: a case-control study. Journal of feline medicine and surgery, 17(10), 858-863.
- 10. Walters, J. M. (2003). Abdominal paracentesis and diagnostic peritoneal lavage. Clinical techniques in small animal practice, 18(1), 32-38.

Youcef BOUKAACHE

DMV

Delpech Paris