



Inserm



**Imperial College
London**

Recherche thérapeutique et vaccinale en période épidémique

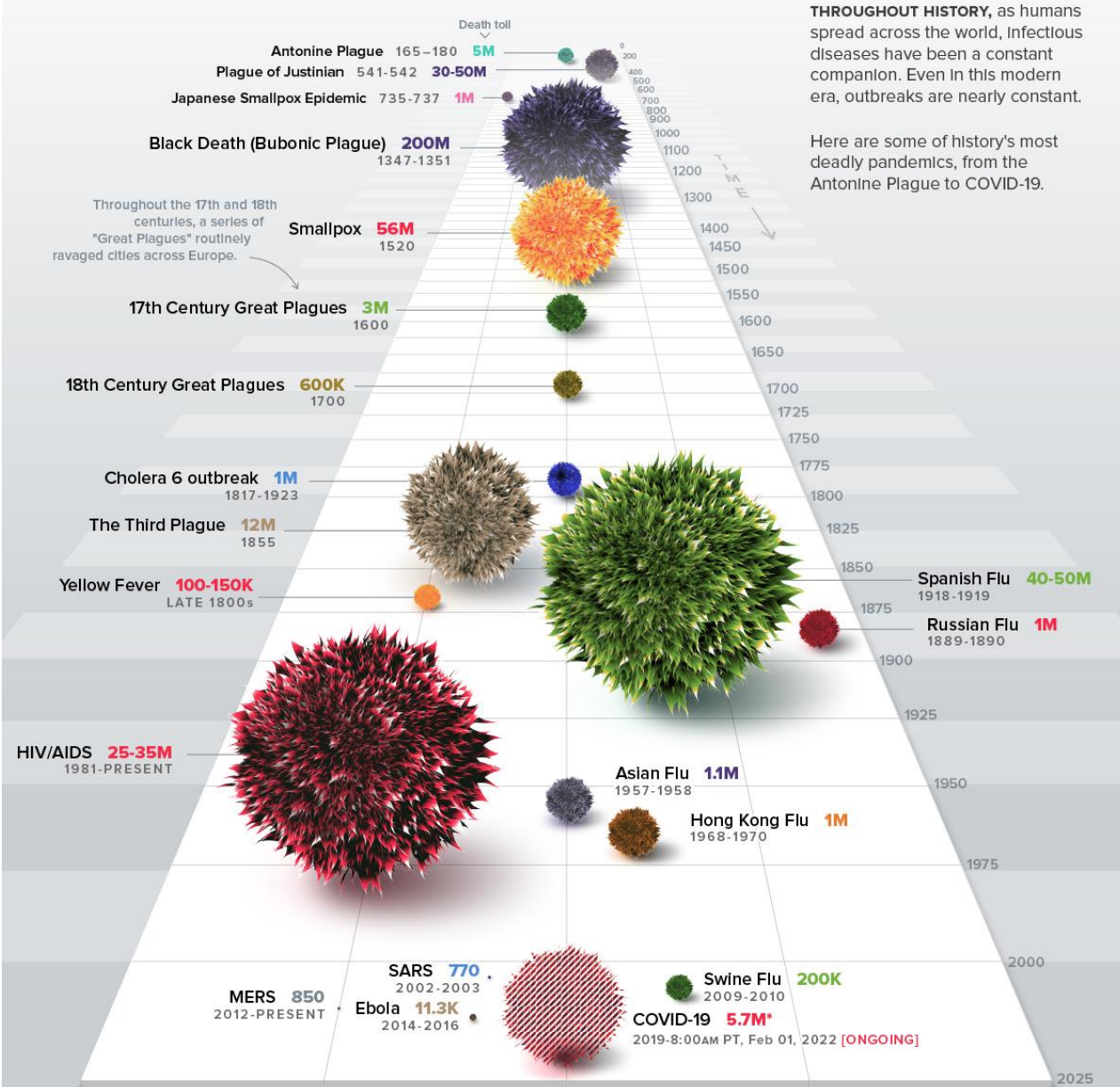


Nathan Peiffer-Smadja

Nathan.peiffer-smadja@aphp.fr

HISTORY OF PANDEMICS

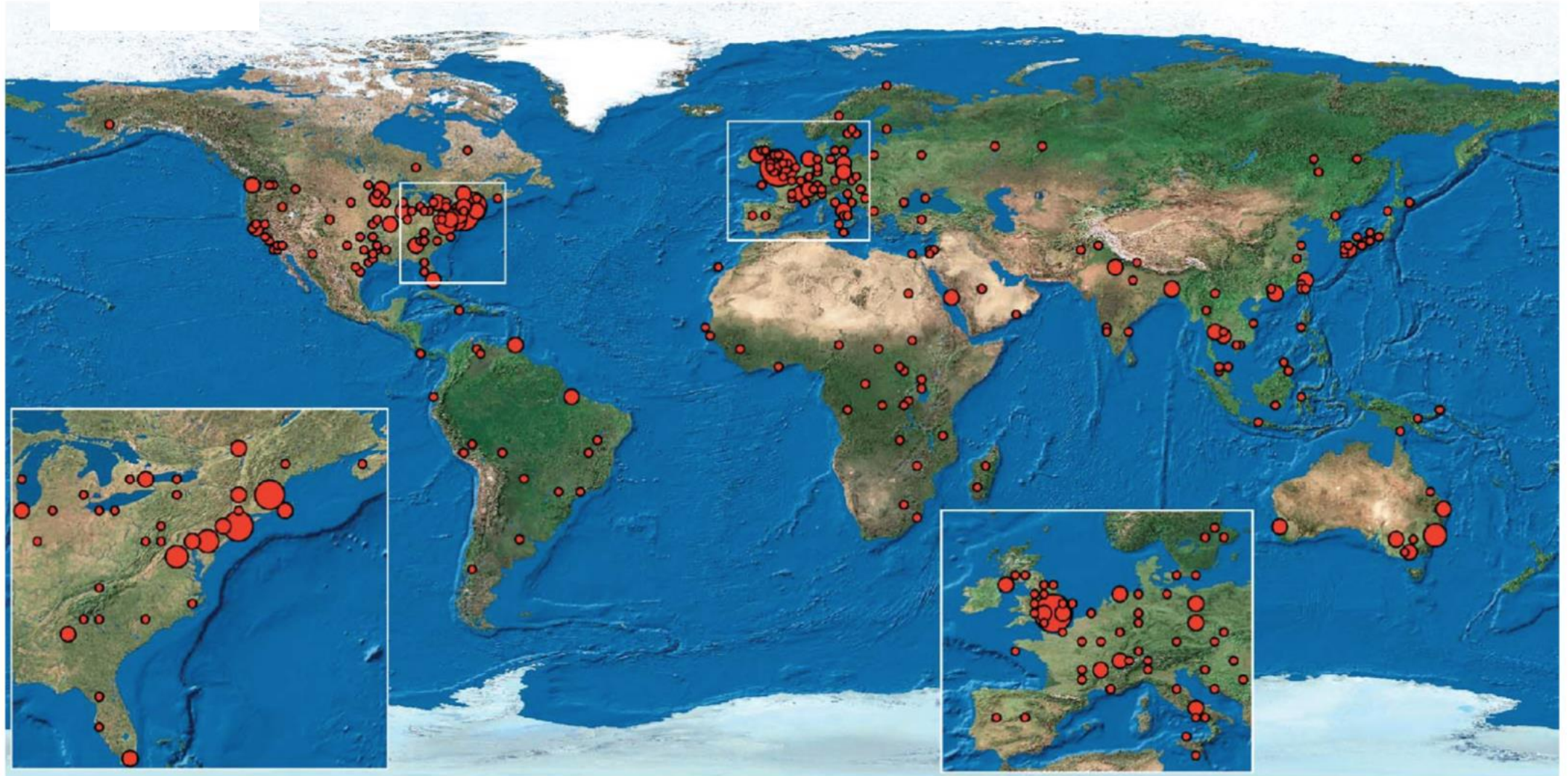
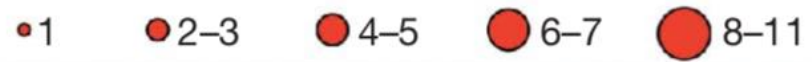
PAN-DEM-IC (of a disease) prevalent over a whole country or the world.



THROUGHOUT HISTORY, as humans spread across the world, infectious diseases have been a constant companion. Even in this modern era, outbreaks are nearly constant.

Here are some of history's most deadly pandemics, from the Antonine Plague to COVID-19.

Emerging Infectious Diseases



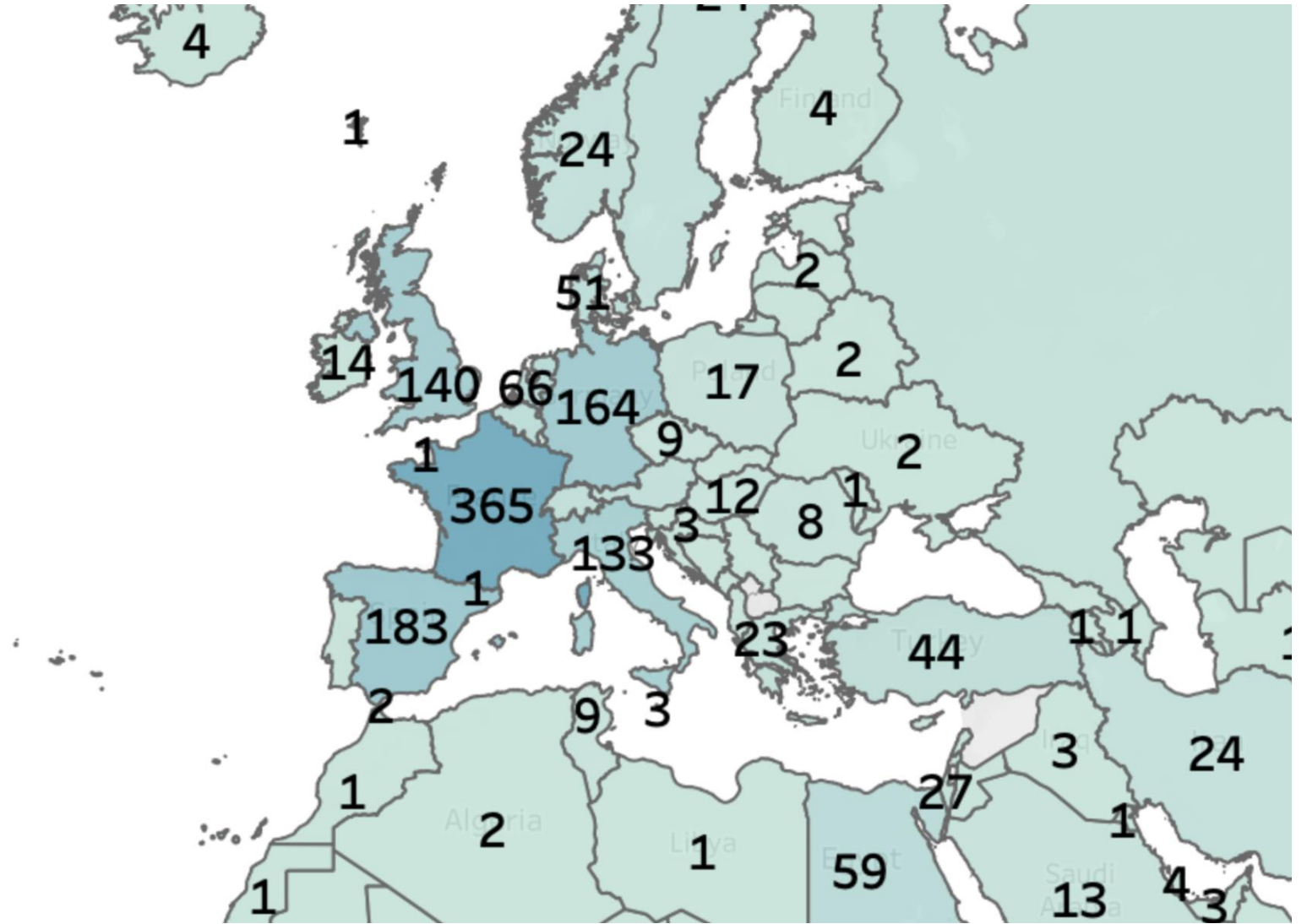
Jones et al. **Global trends in emerging infectious diseases.** Nature 2008

Plan

- Défis de la recherche clinique en temps de pandémie
- Quelles leçons / quelles solutions pour la recherche clinique ?

Défis de la recherche clinique en temps de pandémie

1) Coordination

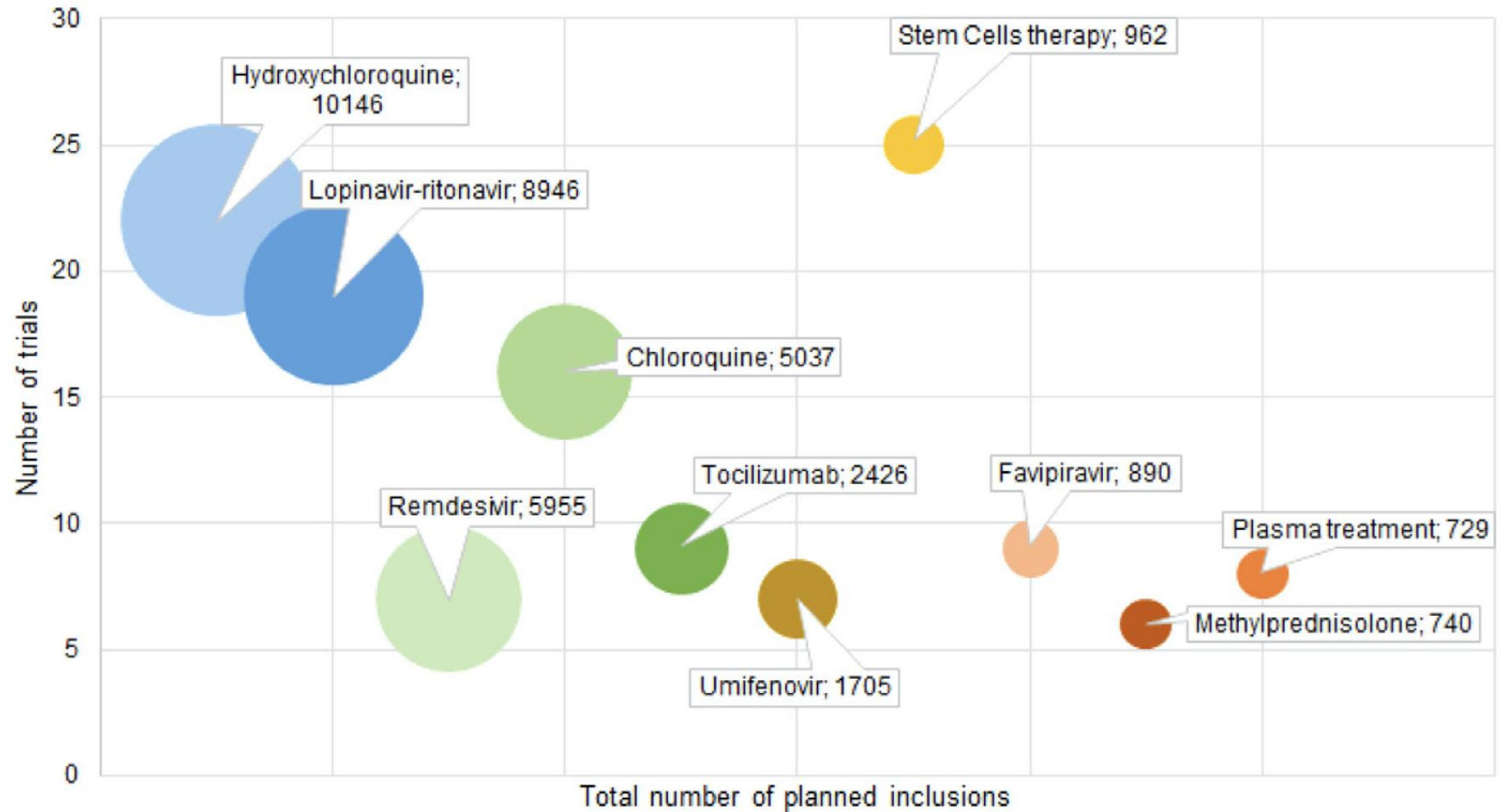


Peiffer-Smadja et al. Anticovid, a comprehensive open-access real-time platform of registered clinical studies for COVID-19. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19

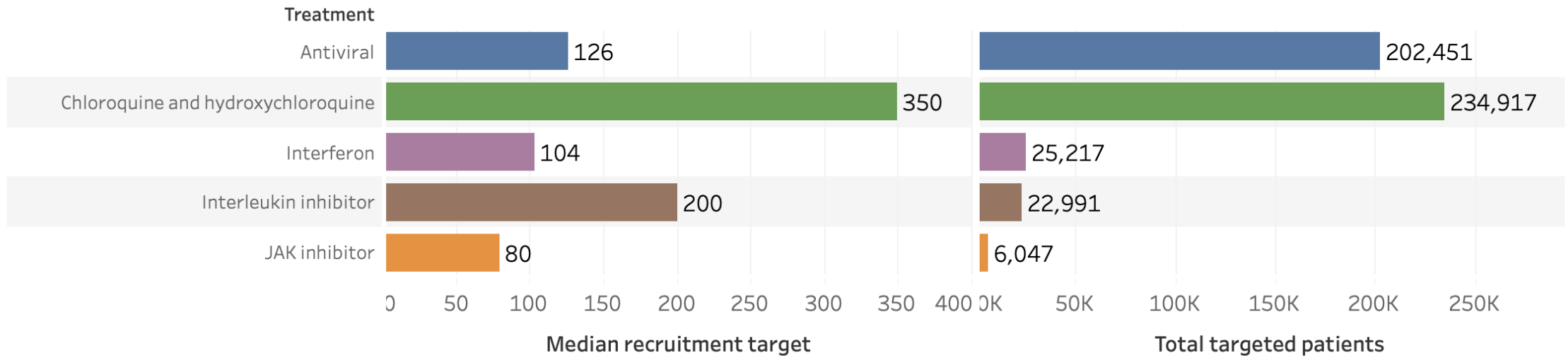
Clinical Microbiology and Infection. April 2020

P.C. Fragkou^{1,2,*}, †, D. Belhadi^{3,4,†}, N. Peiffer-Smadja^{3,5,†}, C.D. Moschopoulos^{1,‡}, F.-X. Lescure^{3,5}, H. Janocha⁶, E. Karofylakis¹, Y. Yazdanpanah^{3,5}, F. Mentré^{3,4}, C. Skevaki^{2,6}, C. Laouénan^{3,4,§}, S. Tsiodras^{1,2,§}, on behalf of the ESCMID Study Group for Respiratory Viruses

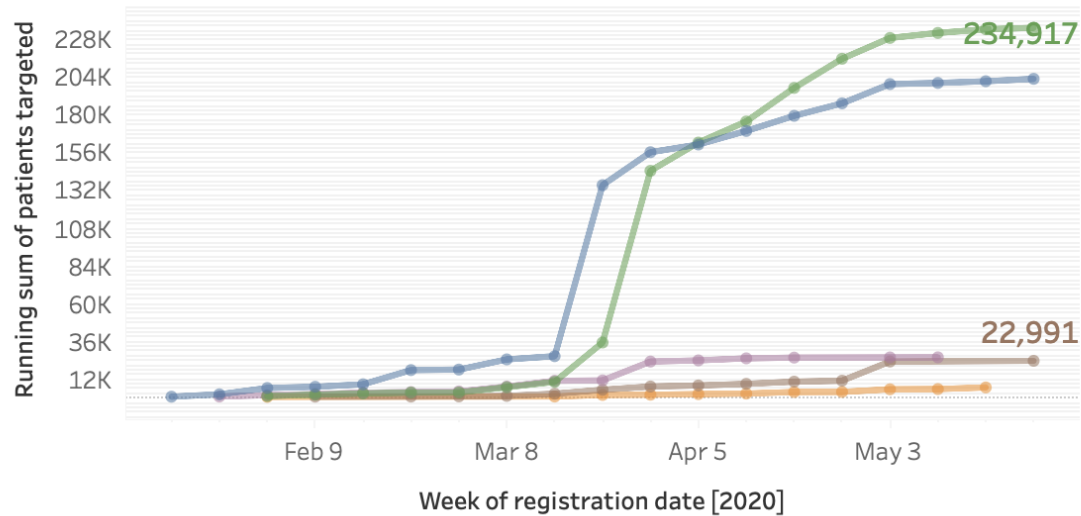


Recruitment target overview for different treatments

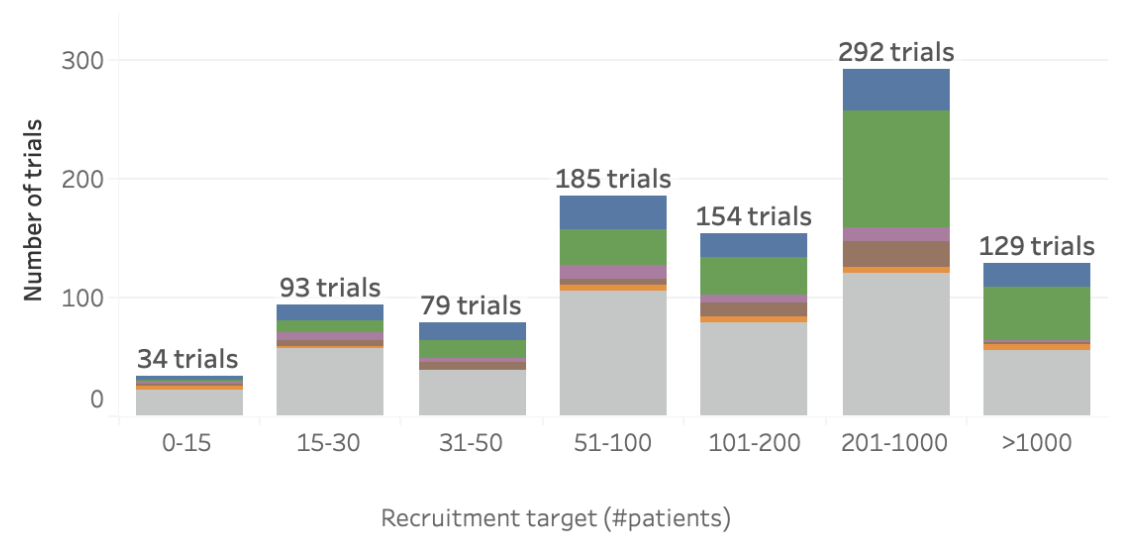
June 2020



Total number of patients targeted



Recruitment target distribution



Peiffer-Smadja et al. Anticovid, a comprehensive open-access real-time platform of registered clinical studies for COVID-19. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

2) Manque de personnel



Poids administratif

3) Rumeurs et désinformation



The COVID-19 infodemic

The Lancet Infectious Diseases

"We're not just fighting a pandemic; we are fighting an infodemic. Fake news, disinformation and conspiracy theories have become mainstream in the age of social media and have skyrocketed since the start of the COVID-19 pandemic. This situation is extremely worrying as it undermines confidence in health institutions and programs"

Tedros Adhanom Ghebreyesus

4) Recherche clinique en ambulatoire

COVID-19

Viral disease

Inflammatory disease

Mild and moderate COVID-19

Severe COVID-19 ~<5%

Critical COVID-19 ~<1%

Prophylaxis

Asymptomatic

Symptomatic

Hospitalization in
conventional units

Intermediate care unit

Intensive care unit



5) Un choix difficile des candidats thérapeutiques

In vitro effect

Lopinavir/ritonavir



Hydroxychloroquine



Interferon β



Azithromycine



In vitro effect

Lopinavir/ritonavir



Hydroxychloroquine



Interferon β



Azithromycine

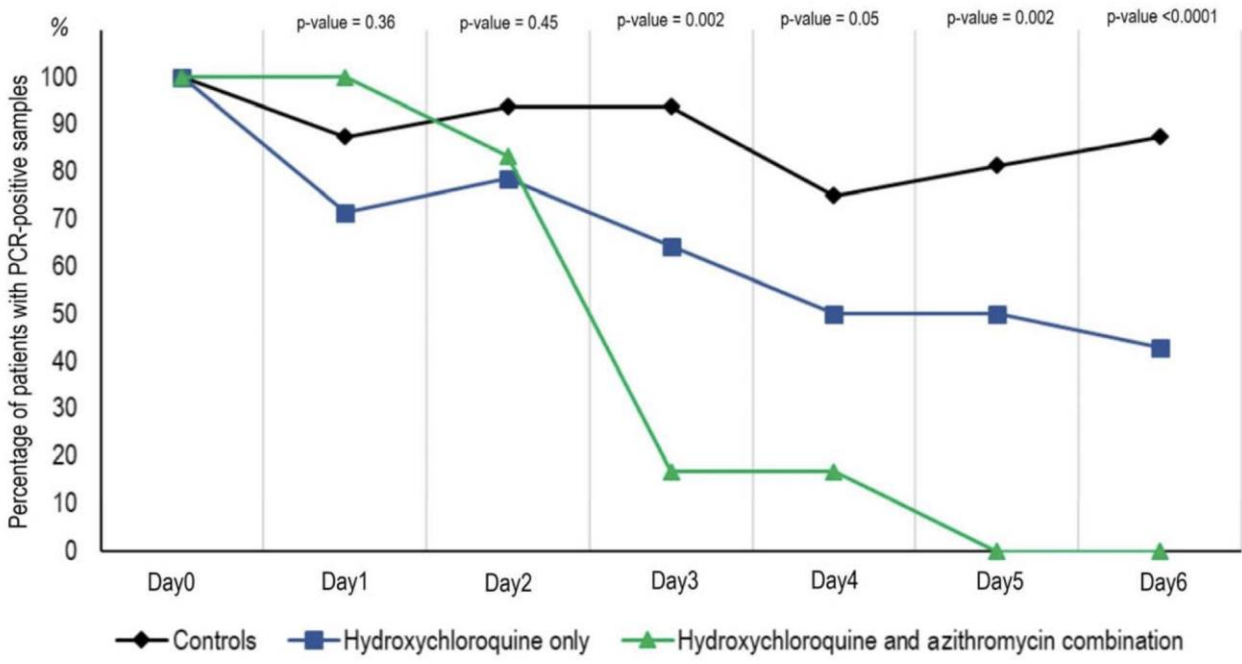


Clinical efficacy



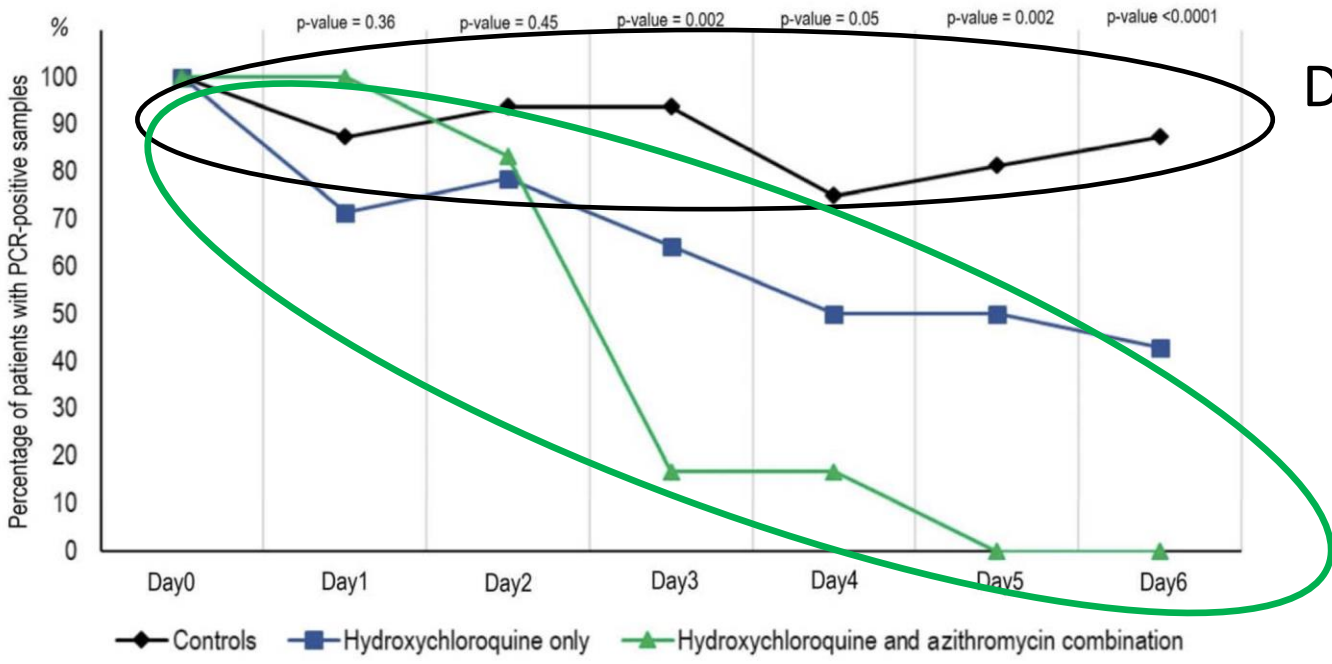
Augmente la mortalité
avec hydroxychloroquine

6) Limites méthodologiques et déontologiques



Dans une ville

Dans une autre ville

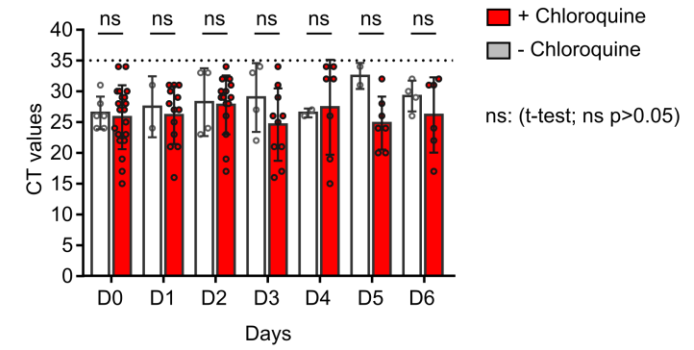


Dans une ville

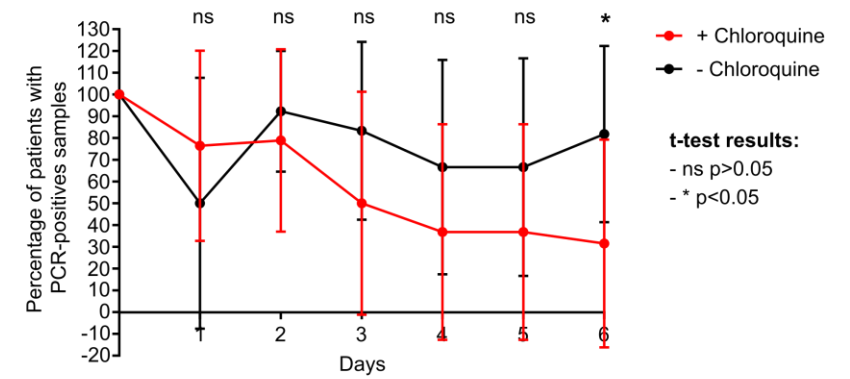
Dans une autre ville

Pubpeer

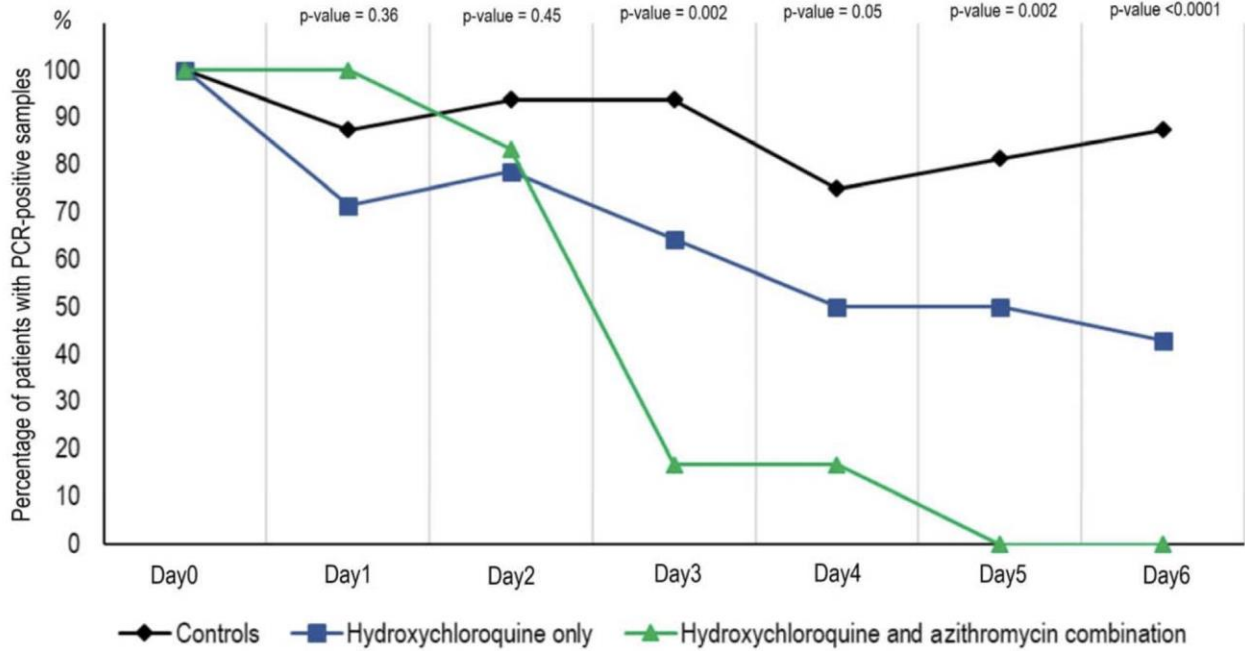
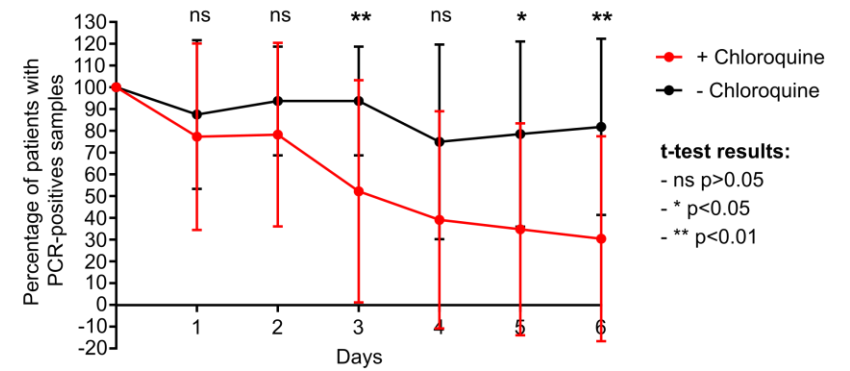
Graph of PCR results presented in table 1:



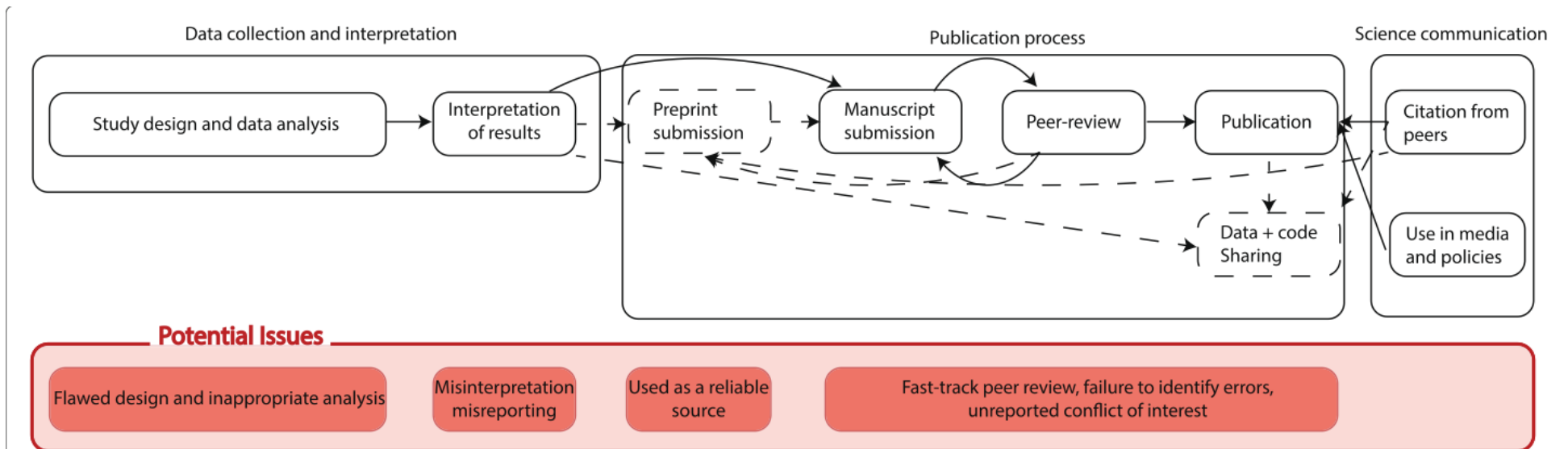
Graph presenting % of positive patients (ND values not analysed)



Graph presenting % of positive patients (ND values considered as positive if PCR was positive the following days)



Lots of poor quality research during epidemics (during Ebola crisis in 2015 <40% of preprints were finally published)

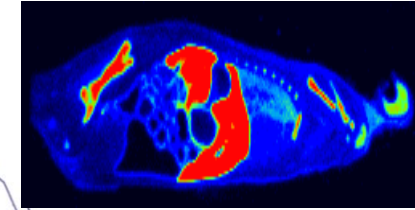
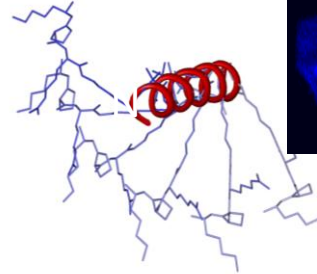
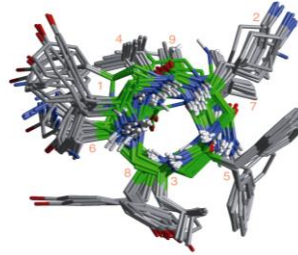


Communicating unproven results to the general public without solid scientific data has led to:

- Inappropriate prescribing
- Much patient confusion
- An overall slowdown in clinical research
- A crisis of confidence in medicine and science

Quelles leçons / quelles solutions pour la
recherche clinique ?

L'importance de la phase préclinique



Recherche de cibles thérapeutiques (biophysique, analyses biochimiques et structurales *in silico*, chimie organique et médicinale, pharmacologie, enzymologie, biologie et immunologie cellulaire, virologie)

Développement et sélection de molécules à potentiel anti-infectieux :
Criblages cellulaires à haut débit classiques ou plus sophistiqués, par exemple sur des systèmes reconstitués d'organes et tissus cibles humains (organ-on-chip, organoïdes, reconstructions 3D)

Démonstration de leur potentiel anti-infectieux *in vivo* dans des modèles de type rongeur:
efficacité
+
Non toxicité, non-immunogénicité intrinsèque

Optimisation des leads:
la structure chimique des molécules d'intérêt sera optimisée

Vectorisation, ciblage, biodisponibilité, pharmacocinétique
Etude dose, fréquence, voie d'administration....

Evaluation chez le primate non-humain

Evaluation chez l'homme : études cliniques

Prioritisation Therapeutics - WHO

Basic criteria

- **Preclinical efficacy data in non-human primates (NHP)**
- **Safety profile from non-clinical studies**
- **Quality of manufacturing (Good Manufacturing Practice)**

Articulation pré clinique ++++

Prioritization criteria

- **Scientific rationale for use in COVID-19 patients**
- **Safety in humans single/repeat dose escalation**
- **Dosing rationale (human pharmacokinetic data)**
- **Route of administration and administration challenges**
- **Efficacy data in humans against COVID-19**
- **Access in event of success**

L'urgence ne change rien au contexte d'équipoise

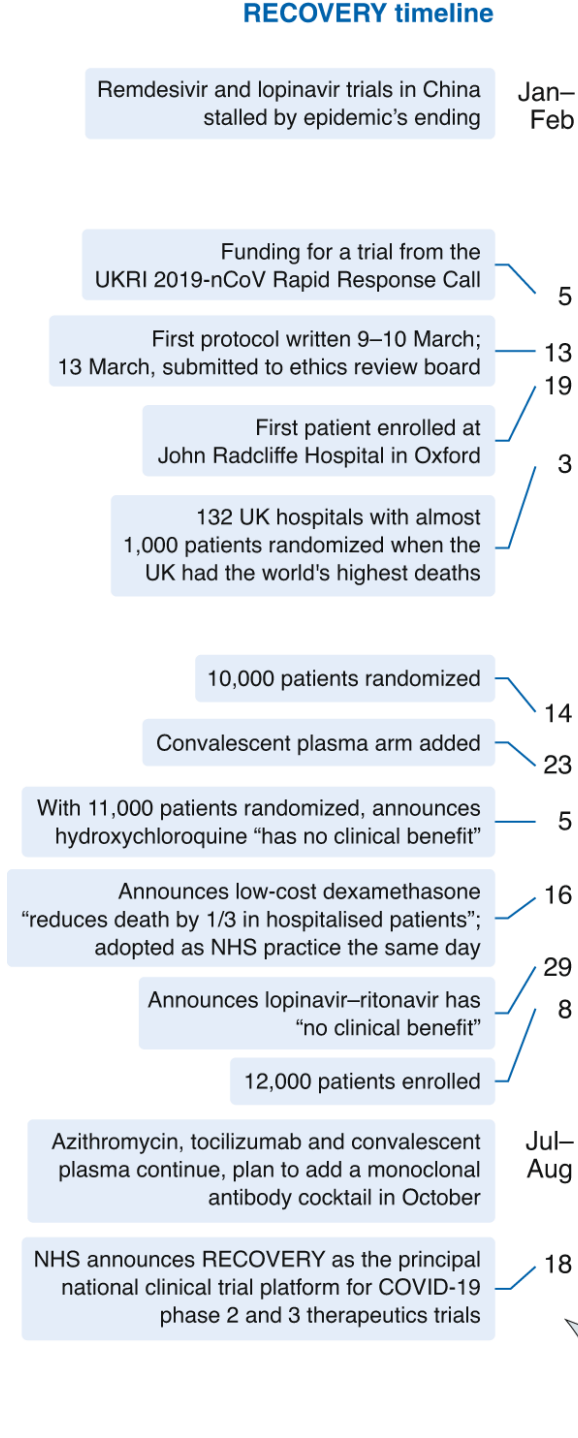
- L'équipoise définit la situation où on ne sait pas si un traitement est efficace dans une situation donnée : c'est l'incertitude
- Un essai clinique doit permettre d'espérer à la communauté scientifique un progrès vers un consensus au sujet de l'efficacité et la sécurité d'un traitement donné.
- **Il doit donc respecter un certain nombre de règles qui permettent de se fier à ses résultats, que l'on soit en contexte d'urgence ou non**

Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in west Africa (*Y Yazdanpanah, P Horby et al Lancet 2015*)

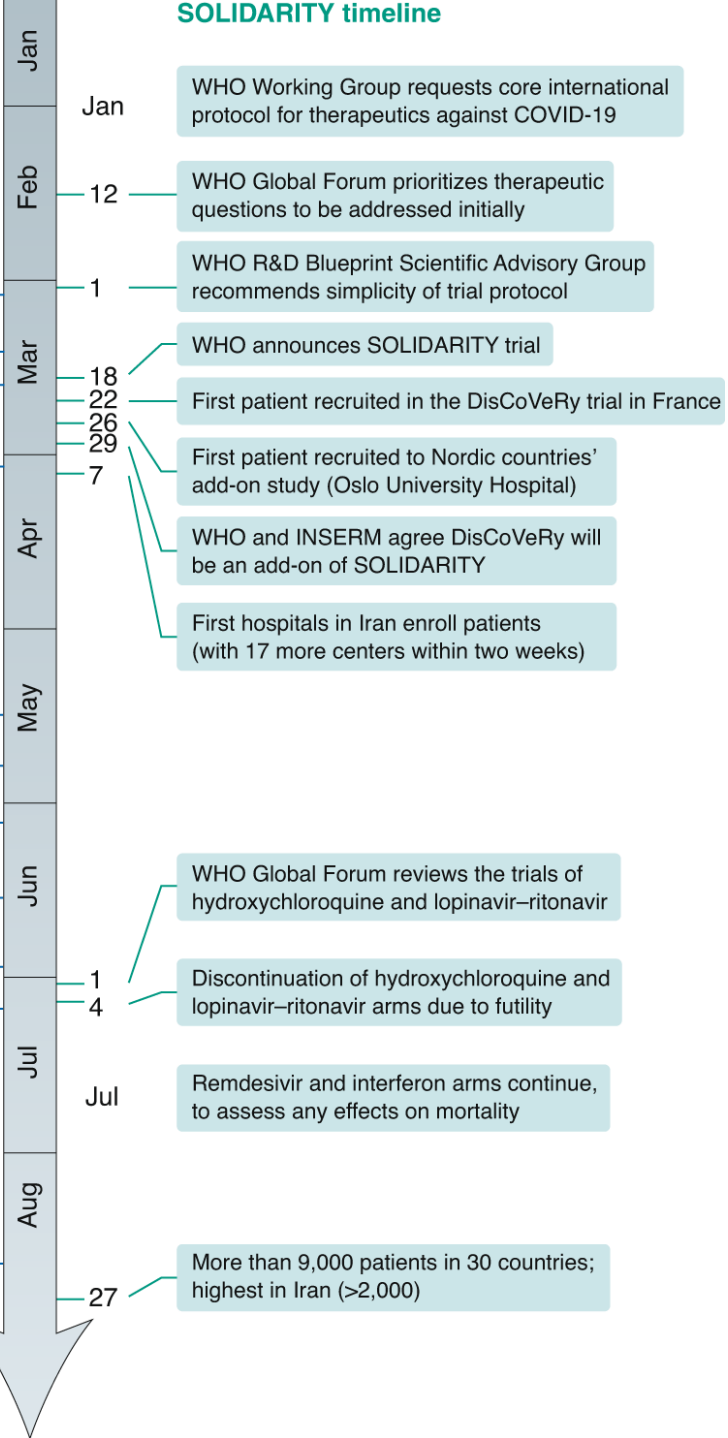
Non-RCTs could be considered in the following situations:

- 1 - There must be sufficient experience to ensure that the patients not receiving therapy will have a uniformly poor prognosis
- 2 - There must be no other treatment appropriate to use as a control
- 3 - The therapy must not be expected to have substantial side effects
- 4 - There must be a justifiable expectation that the potential benefit to the patient will be sufficiently large to make interpretation of a non-RCT unambiguous
- 5 - The scientific rationale for the treatment must be sufficiently strong that a positive result would be widely accepted

RECOVERY timeline



SOLIDARITY timeline



Tikkinen et al. **COVID-19 clinical trials: learning from exceptions in the research chaos.** *Nature Medicine* 2020

Une recherche rapide et de qualité est possible



UK

39671 Participants

177 Active sites



**World Health
Organization**

- 405 hospitals in 30 countries
- 11,330 adults randomized

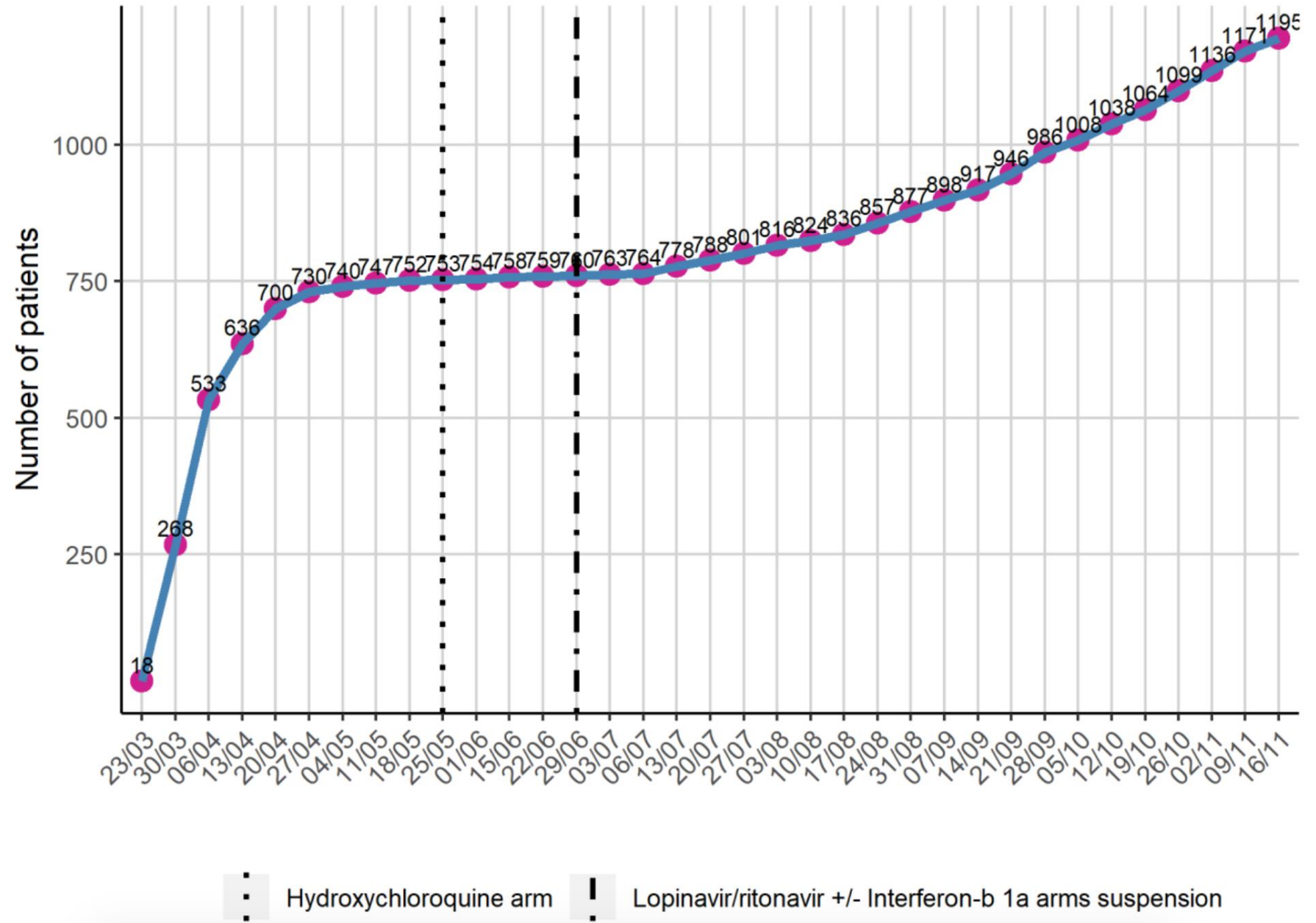
DISCOVERY

Inserm



World Health Organization

Cumulative number of inclusions





EU
RESPONSE

**EUROPEAN RESEARCH AND
PREPAREDNESS NETWORK FOR
PANDEMICS AND EMERGING
INFECTIOUS DISEASES**



“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 11, 2021

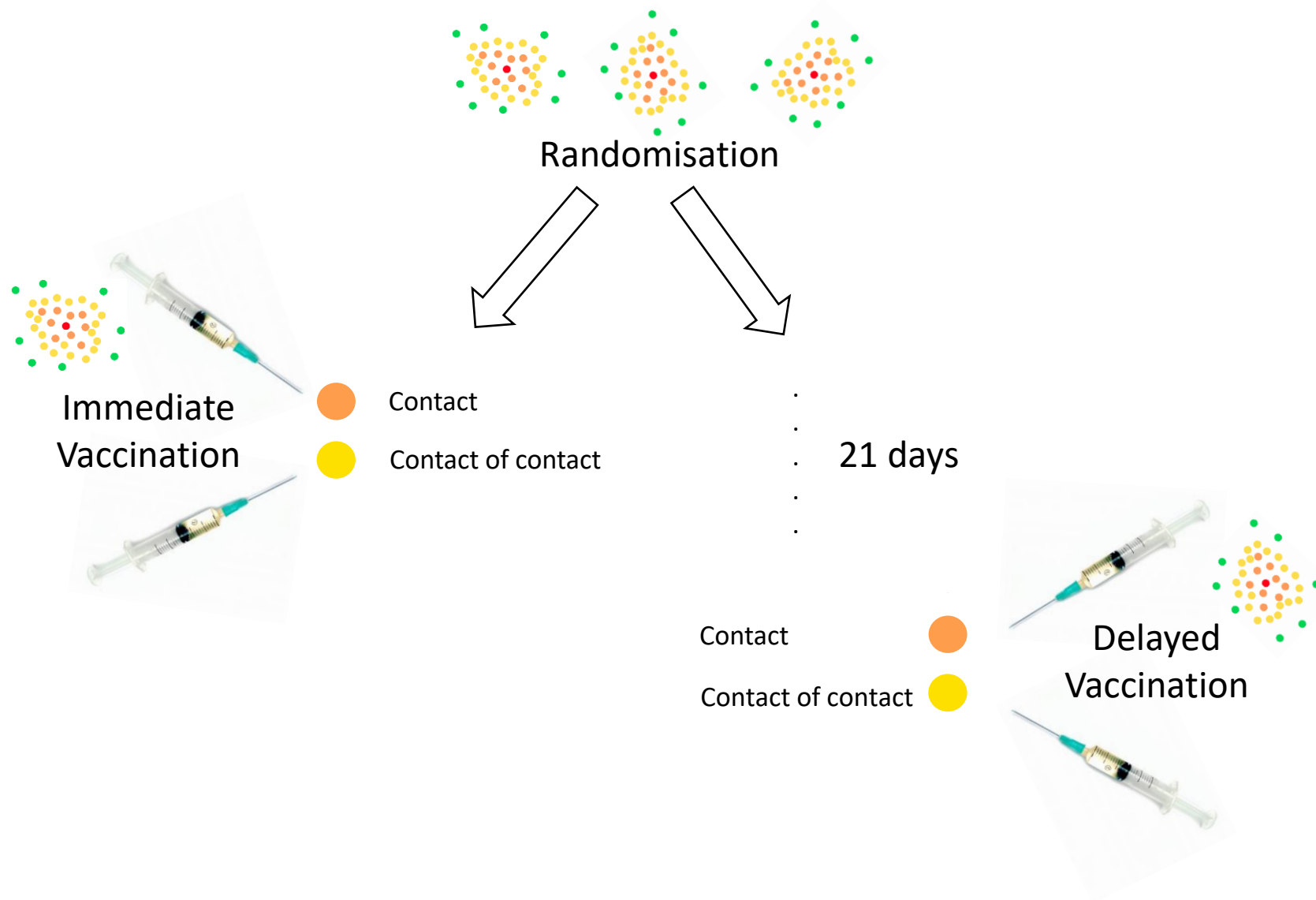
VOL. 384 NO. 6

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO
Solidarity Trial Results

WHO Solidarity Trial Consortium*

Ce qui a marché

- Essais plateforme adaptatifs
- Collaborations nationales (Recovery) ou internationales (Solidarity)
- Protocoles pré-approuvés (ISARIC)

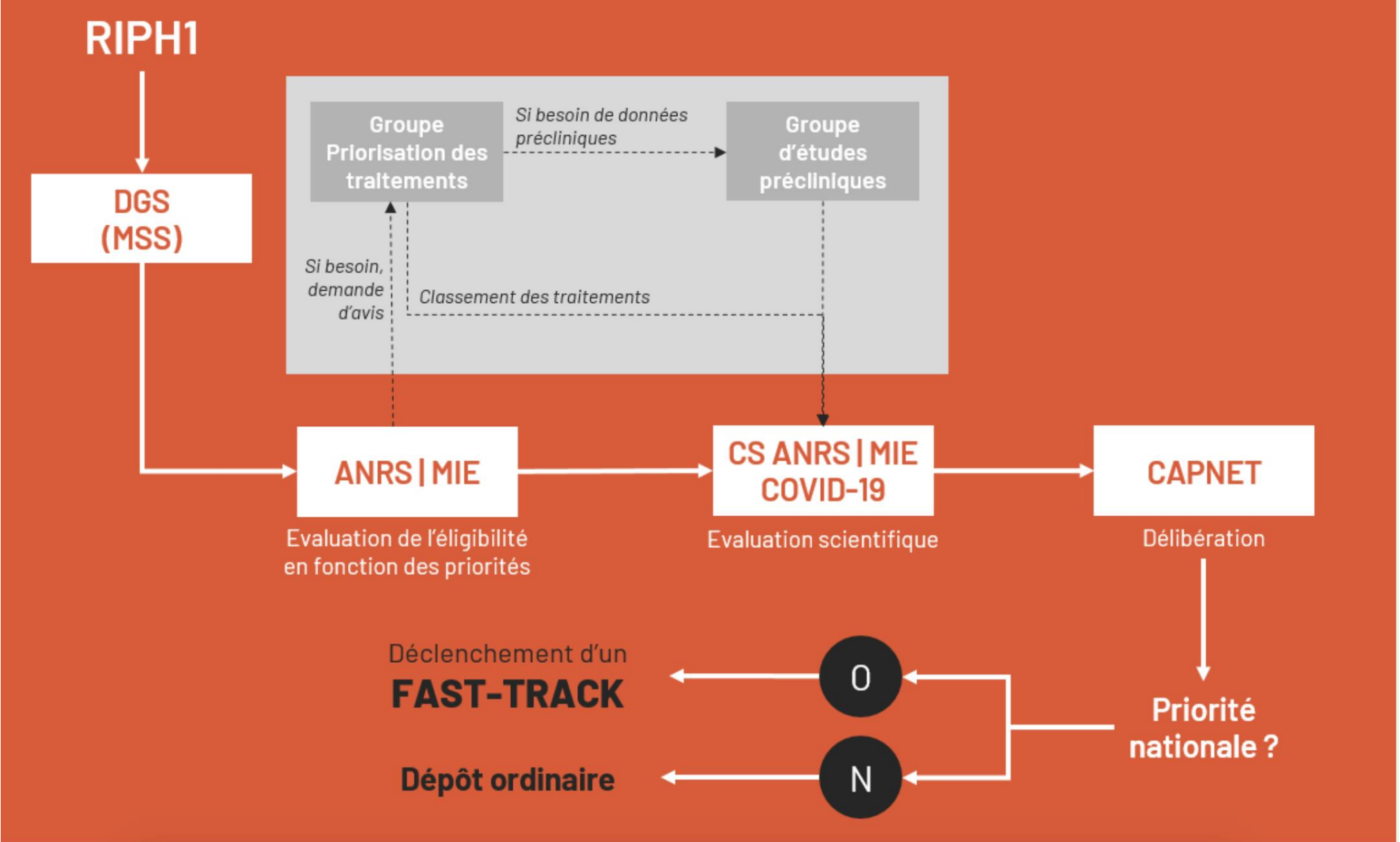


Henao-Restrepo AM, et al. **Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!).** Lancet 2017

Réglementation pandémique - COVID-19

- Ne pas s'affranchir des règles mais adapter les délais et certaines exigences réglementaires pour répondre à l'urgence
- Les agences réglementaires ont fait un effort très important pour répondre rapidement aux sollicitations
- Accord du CPP et de l'ANSM en < 10 jours pour la plupart des essais cliniques identifiés comme « urgents »

Mise en place CAPNET

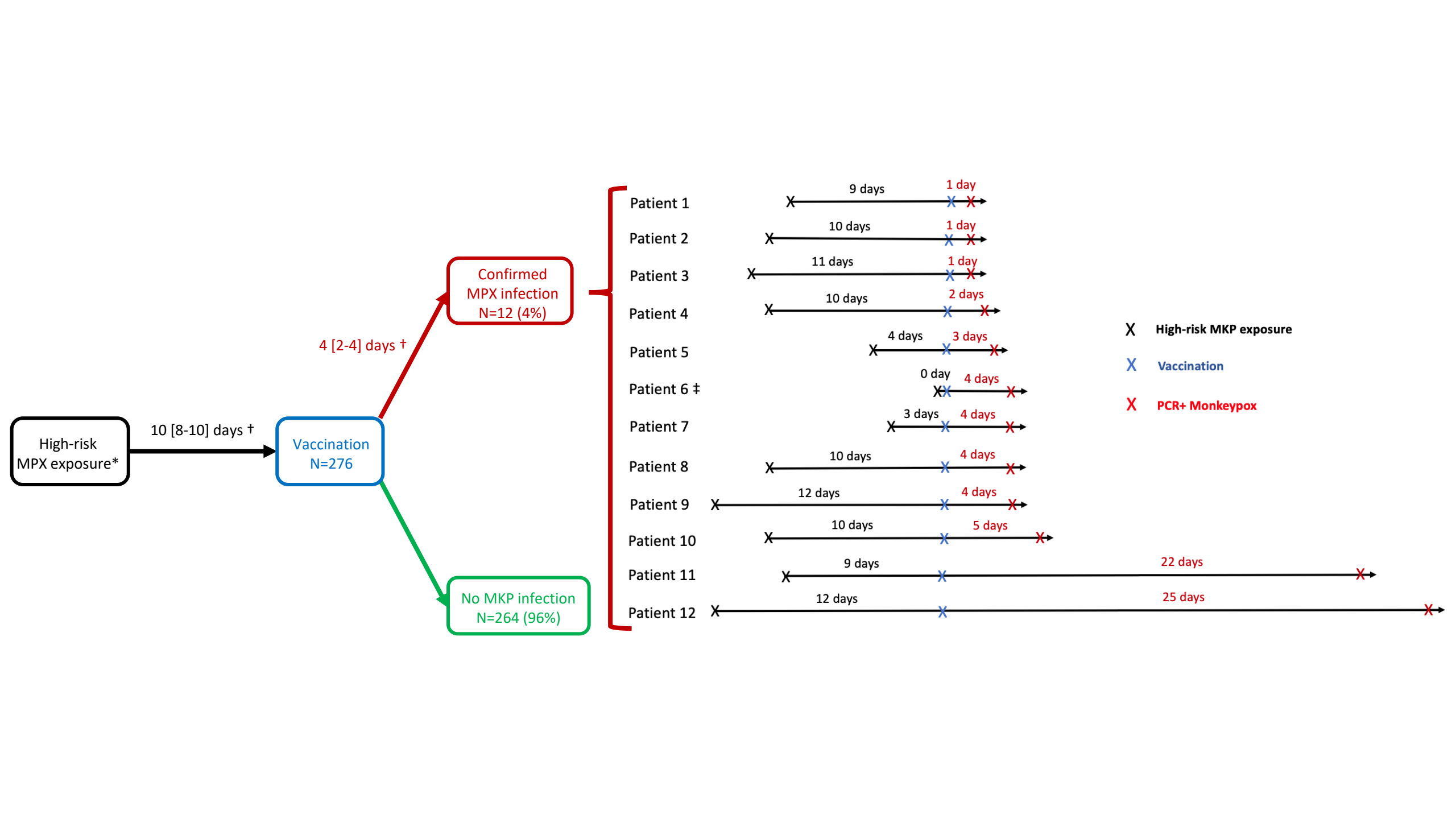


Accélération procédures - Monkeypox

- Avis CER GHU Nord en 24 heures (recherche interne sur données propres au service, non RIPH, hors loi Jardé)
- A permis plusieurs études publiées en < 2 mois








Detection of Monkeypox Virus in Anorectal Swabs From Asymptomatic Men Who Have Sex With Men in a Sexually Transmitted Infection Screening Program in Paris, France

Table. Screening for Sexually Transmitted Infections and MPXV Infection in 706 MSM Visiting the Sexual Health Clinic Between 5 June and 11 July 2022

Variable	MSM With No Symptoms of MPXV Infection	MSM With Symptoms Suggesting MPXV Infection
Total number of MSM visiting between 5 June and 11 July 2022	323	383
<i>C trachomatis</i> infections detected on anal swab, n/N (%)	32/323 (9.9)	Not tested
<i>N gonorrhoeae</i> infections detected on anal swab, n/N (%)	24/323 (7.4)	Not tested
<i>C trachomatis</i> and <i>N gonorrhoeae</i> co-infection detected on anal swab, n/N (%)	8/323 (2.5)	Not tested
<i>C trachomatis</i> infections detected on first-void urine sample or urethral swab, n/N (%)	6/323 (1.9)	Not tested
<i>N gonorrhoeae</i> infections detected on first-void urine sample or urethral swab, n/N (%)	3/323 (0.9)	Not tested
<i>C trachomatis</i> and <i>N gonorrhoeae</i> co-infection detected on first-void urine sample or urethral swab, n/N (%)	1/323 (0.3)	Not tested
MPXV-positive test result, n/N (%)	13/200* (6.5)	271/383 (71)

Open science saves lives: lessons from the COVID-19 pandemic

Lonni Besançon^{1,2*} , Nathan Peiffer-Smadja^{3,4}, Corentin Segalas⁵, Haiting Jiang⁶, Paola Masuzzo⁷, Cooper Smout⁷, Eric Billy⁸, Maxime Deforet⁹ and Clémence Leyrat^{5,10}



Preprints – oui mais

- Sur plateformes validées : medRxiv, arXiv, bioRxiv
- Information des médias sur les limites et ne pas reprendre avant peer review
- Doivent s'intégrer dans l'ensemble du pipeline de l'Open Science pour ne pas être plus délétères que bénéfiques

Open Science Solutions

registered reports (peer-reviewed protocols/plans)

Open Data and Open Source

open peer reviews

preregistration and clinical trial registration

statistical reviews

ACADÉMIE
NATIONALE
DE MÉDECINE



Académie
nationale de
Pharmacie



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

- Recommandent une coordination de la recherche thérapeutique en France qui puisse trouver un équilibre entre compétition et coopération (...) afin d'éviter les redondances qui dispersent le recrutement des patients et compromettent la puissance statistique des essais
- Appellent à une révision des procédures d'agrément des projets et au renforcement des moyens des comités d'experts (Comité de protection des personnes, Agence nationale de sécurité du médicament) pour accélérer les procédures.
- Soulignent la nécessité de respecter les attributions des Comités de surveillance indépendants et de s'interdire toute communication prématurée concernant les essais cliniques en cours
- Demandent qu'une coordination des essais et une standardisation de leurs procédures (conditions, conduite, évaluation, enregistrement, communication) soient instaurées au niveau européen

Messages clés

- Quelques défis de la recherche clinique en temps de pandémie
 - Une coordination complexe
 - Difficultés pour le choix d'un candidat thérapeutique
 - Manque de personnel
 - Rumeurs et désinformation
 - Recherche ambulatoire
 - Failles méthodologiques et déontologiques
- Quelles leçons / quelles solutions pour la recherche clinique ?
 - Importance de l'articulation pré-clinique – clinique
 - Ne pas confondre vitesse et précipitation
 - Adaptation et accélération des procédés réglementaires
 - Innovation dans le design des essais
 - Coordination à l'échelle nationale, continentale et internationale
 - Protocoles préapprouvés
 - Essais plateforme



Imperial College
London

Merci de votre attention



Nathan Peiffer-Smadja
Nathan.peiffer-smadja@aphp.fr