

Module AFRANUM #2 : COVID-19 (2)

jeudi 20 mai de 17h00 à 19h00 CEST (heure de Paris)

Modération : Karine Lacombe / Charles Kouanfack

- Introduction
- Implémenter de la recherche en période pandémique / Comprendre une épidémie
- La riposte à la pandémie Covid-19 :
 - ✓ Au Nord
 - ✓ Au Sud

Gilles Wandeler

Nathan Peiffer-Smadja

Karine Lacombe

Louise Fortès

Chaque intervention sera suivie d'une séance de Q&R



Inserm



Imperial College
London

Implémenter des projets de recherche clinique en période pandémique

Nathan Peiffer-Smadja

Nathan.peiffer-smadja@aphp.fr



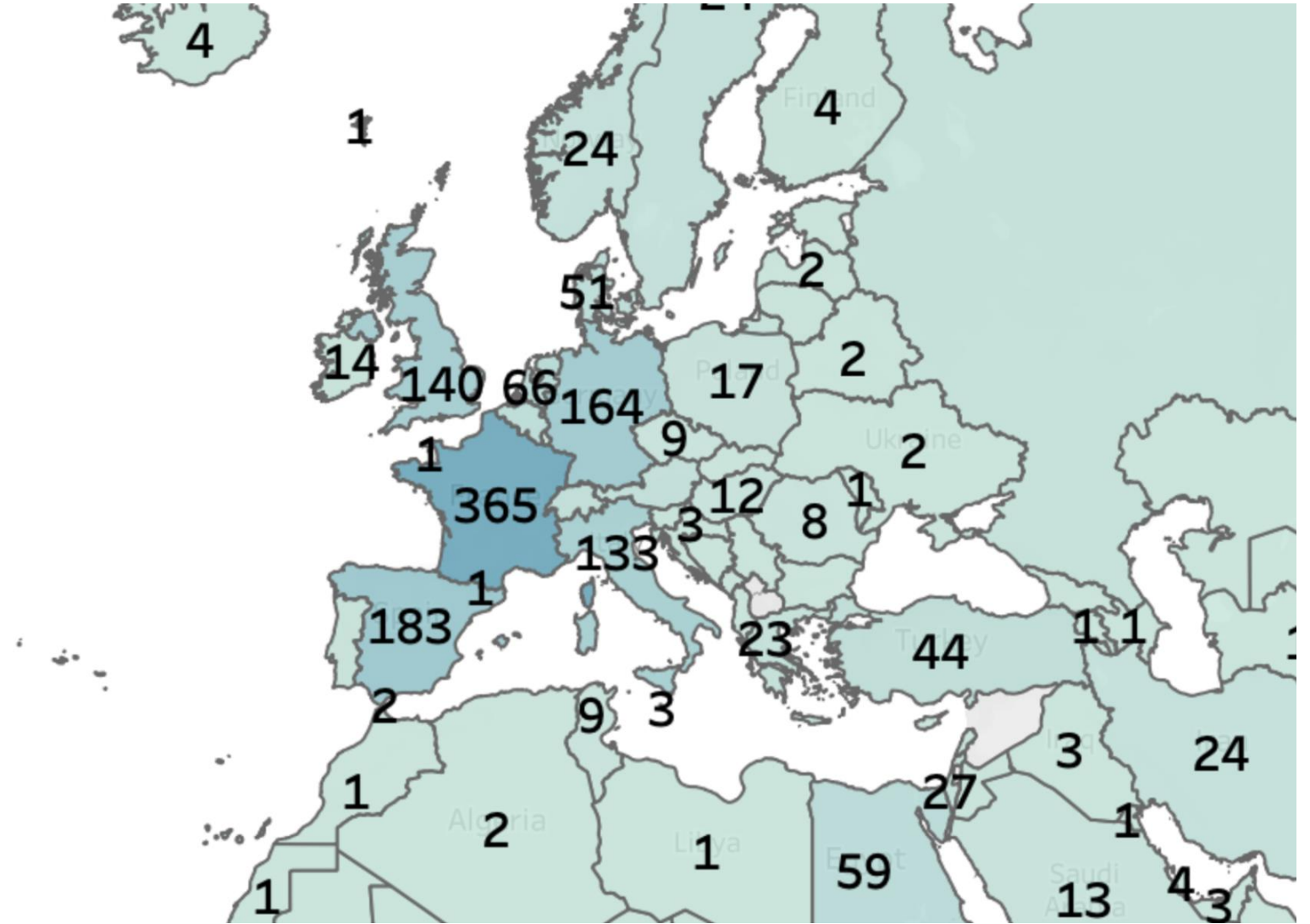
@nathanpsmad

Plan

- Quelques défis de la recherche clinique en temps de pandémie
- Quelques exemples de recherche clinique pendant COVID-19
- Quelles leçons / quelles solutions pour la recherche clinique ?

Quelques défis de la recherche clinique en temps de pandémie

Coordination

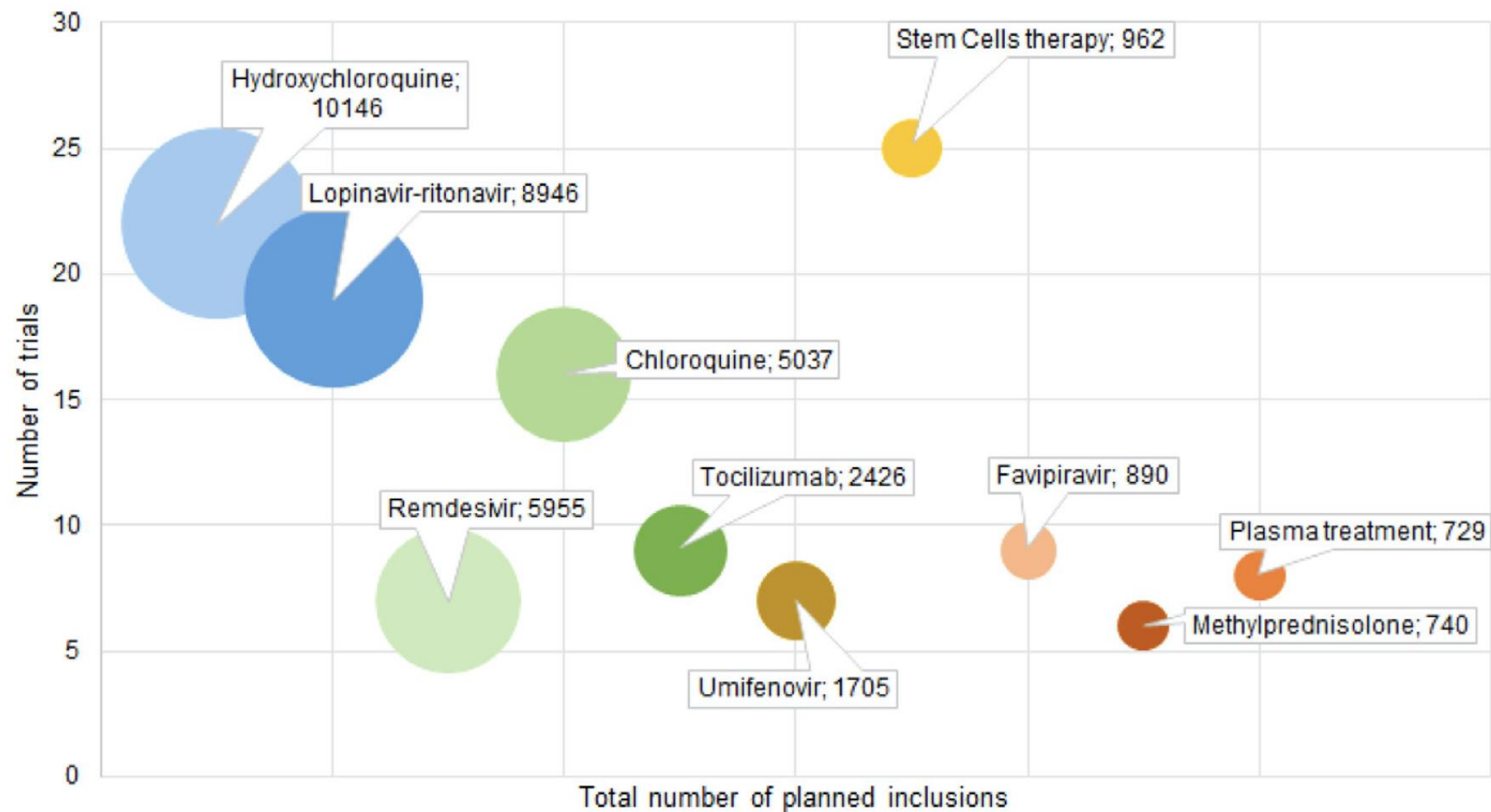


Peiffer-Smadja et al. **Anticovid**, a comprehensive open-access real-time platform of registered clinical studies for **COVID-19**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

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

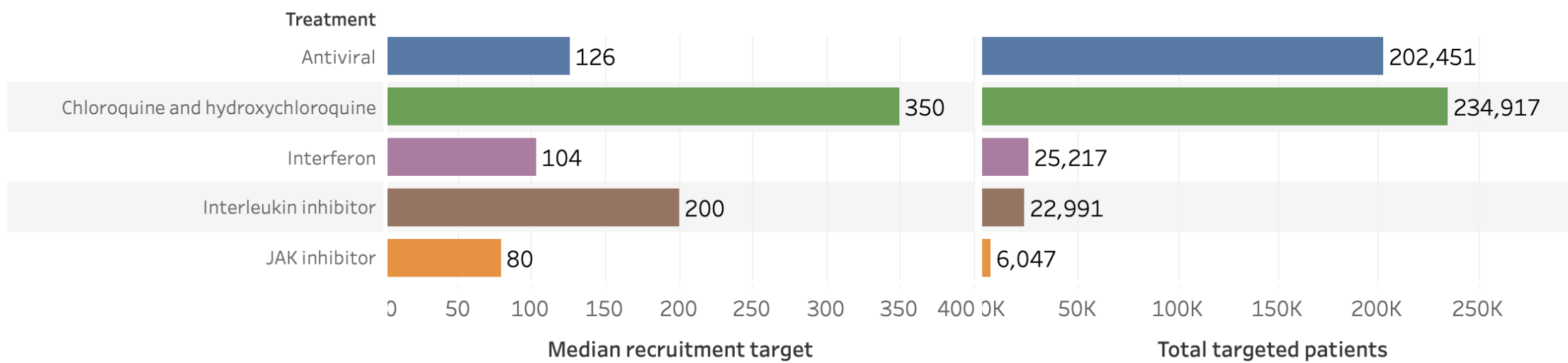
Clinical Microbiology and Infection. April 2020

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

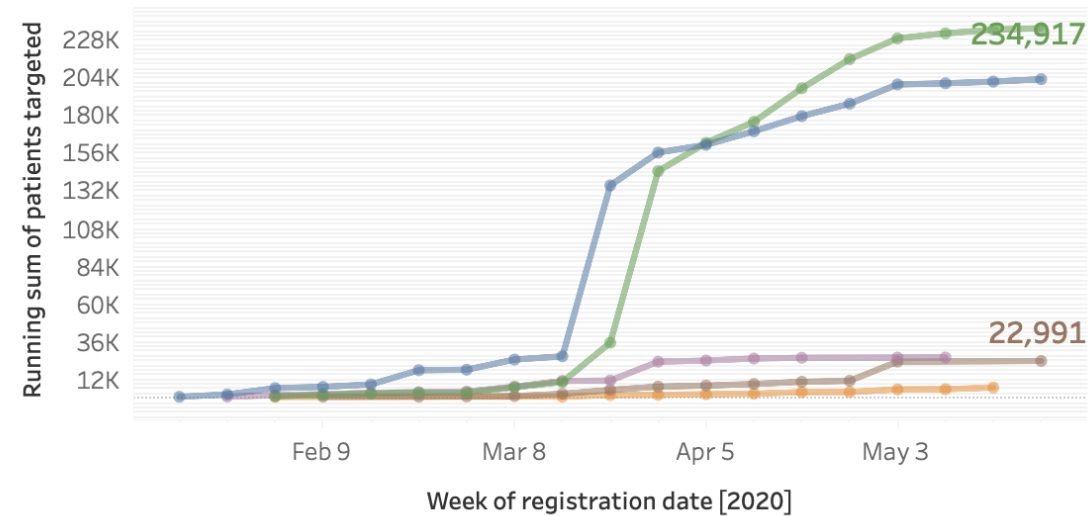


Recruitment target overview for different treatments

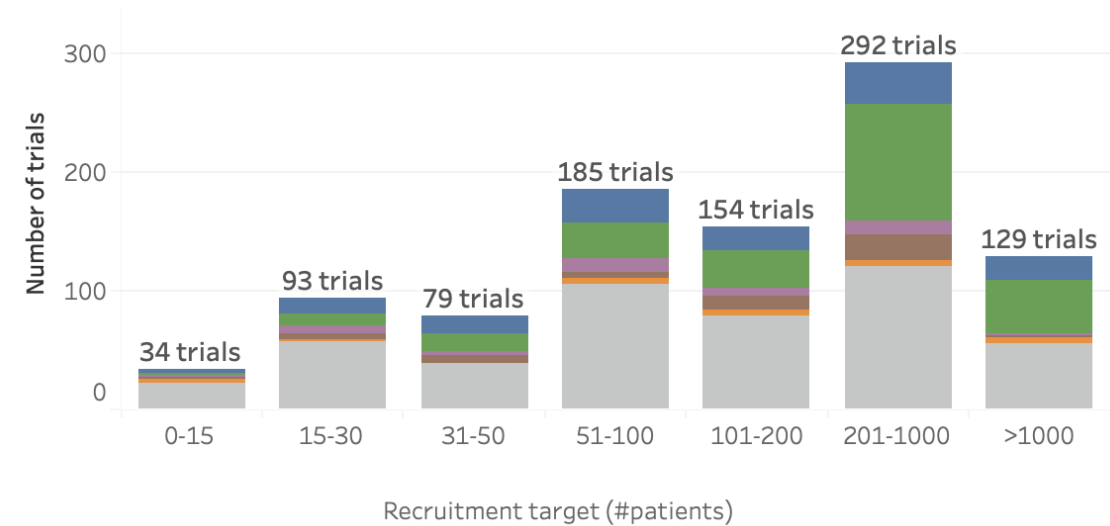
June 2020



Total number of patients targeted



Recruitment target distribution



Manque de personnel



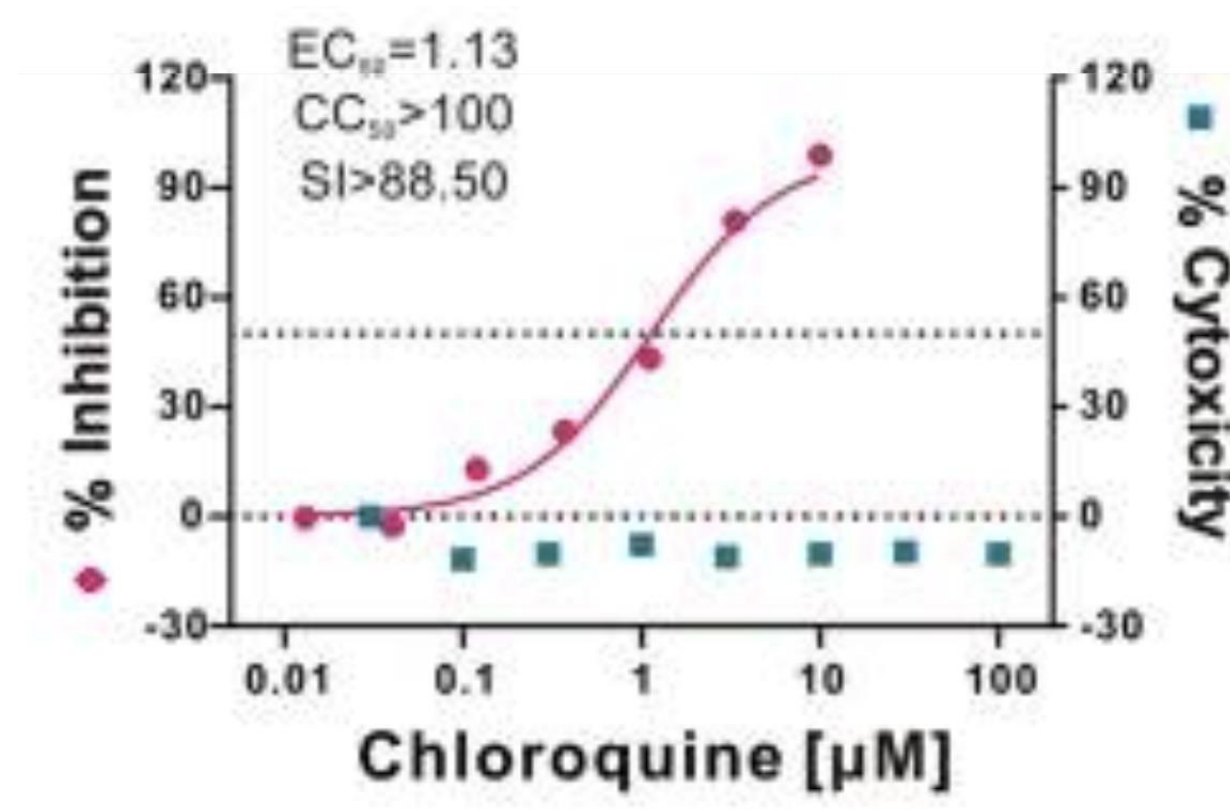
Rumeurs et désinformation



Quelques exemples de recherche clinique pendant COVID-19

Un exemple à ne pas suivre : l'hydroxychloroquine

Données *in vitro* en Février



Wang et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020

(Hydroxy)chloroquine – autres viroses

Effet *in vitro*



Chikungunya



Dengue



Influenza



SARS



Zika

Efficacité clinique



ECR : délétère

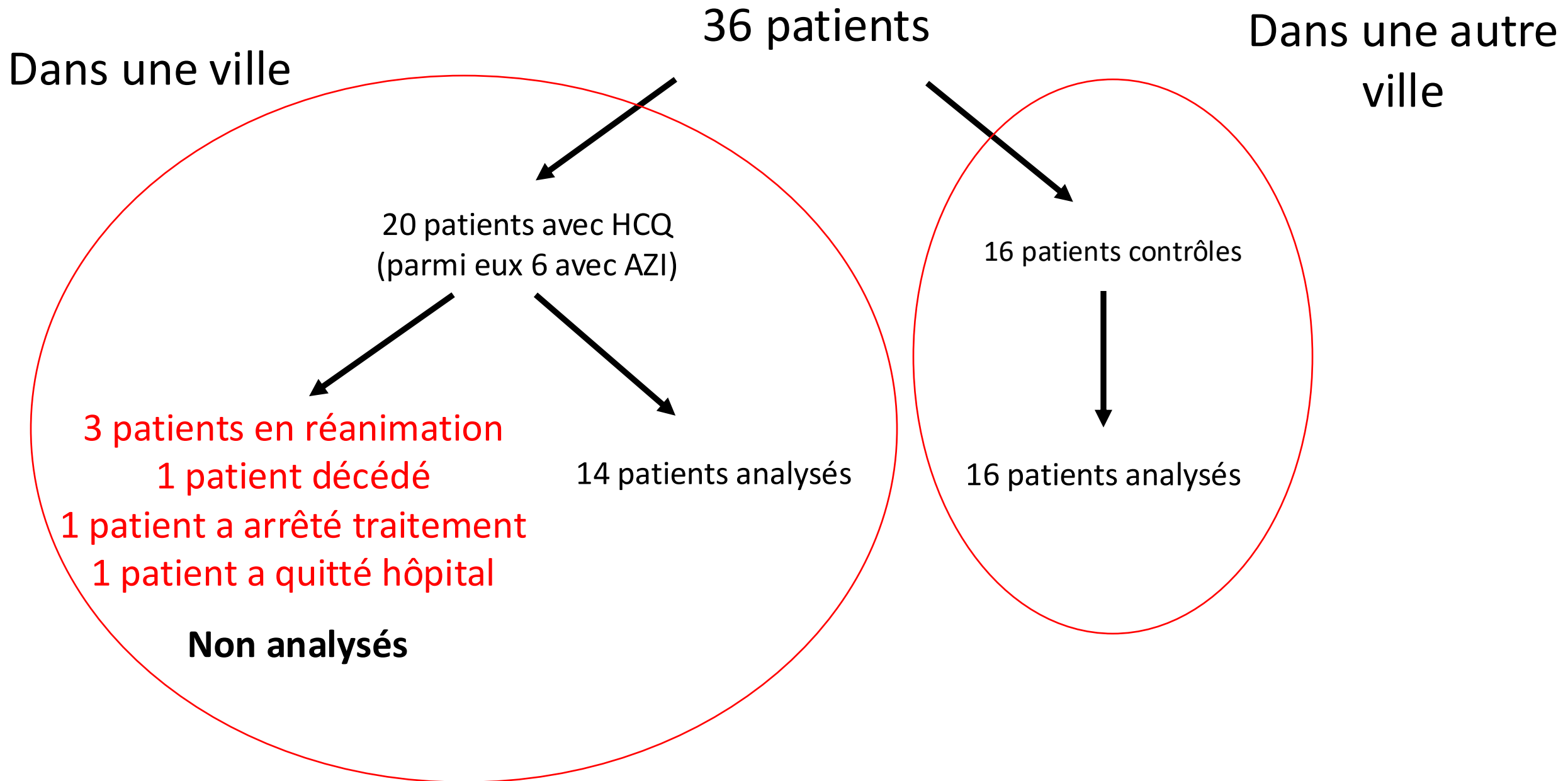


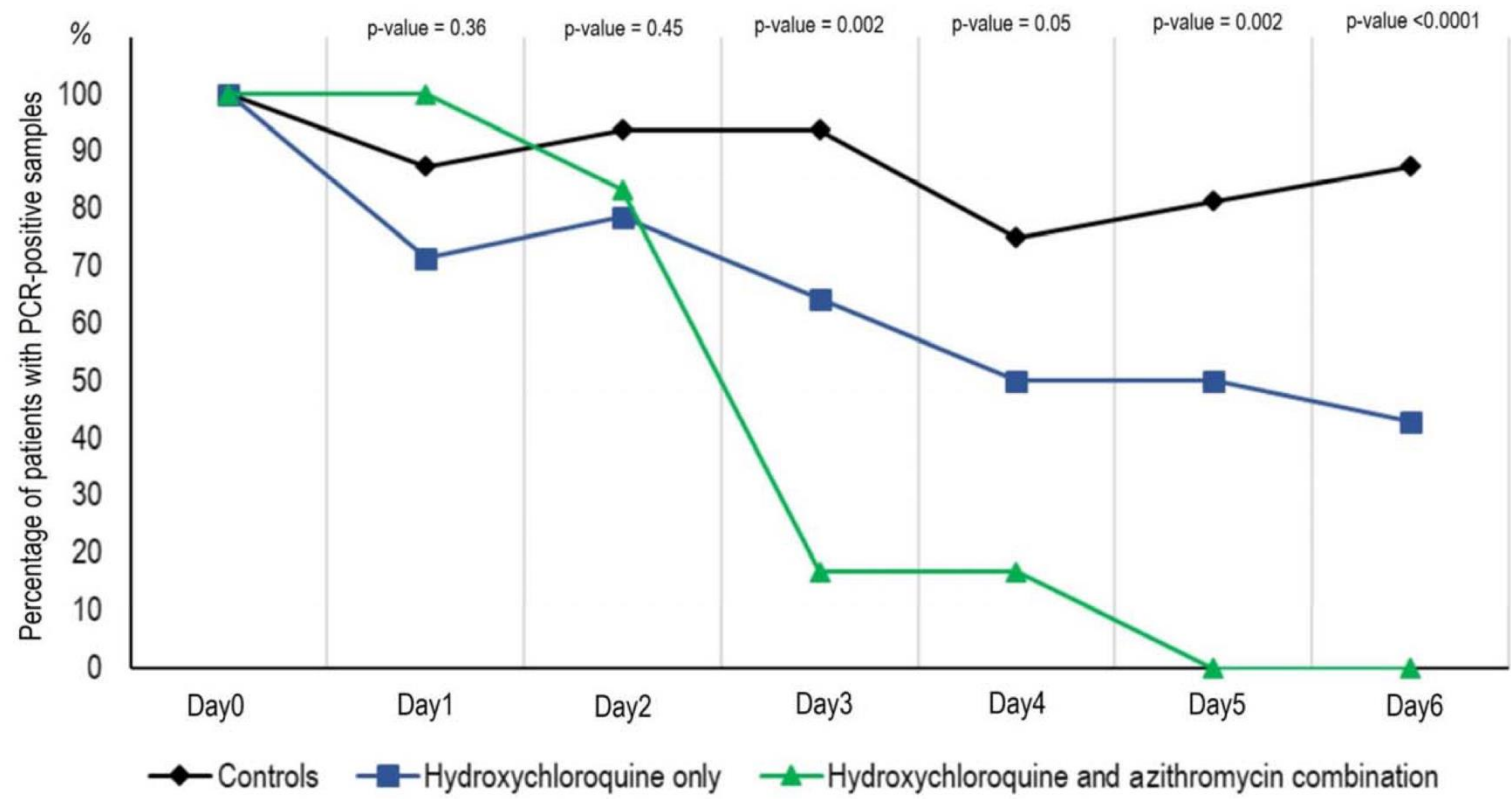
ECR : négatif

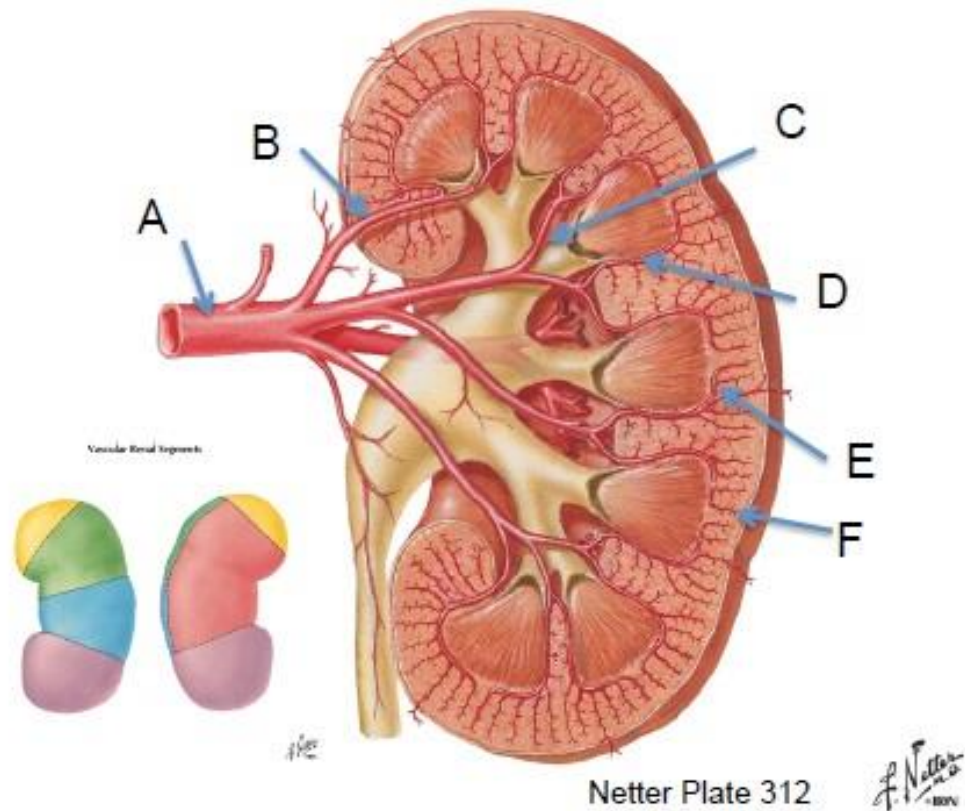


ECR : négatif





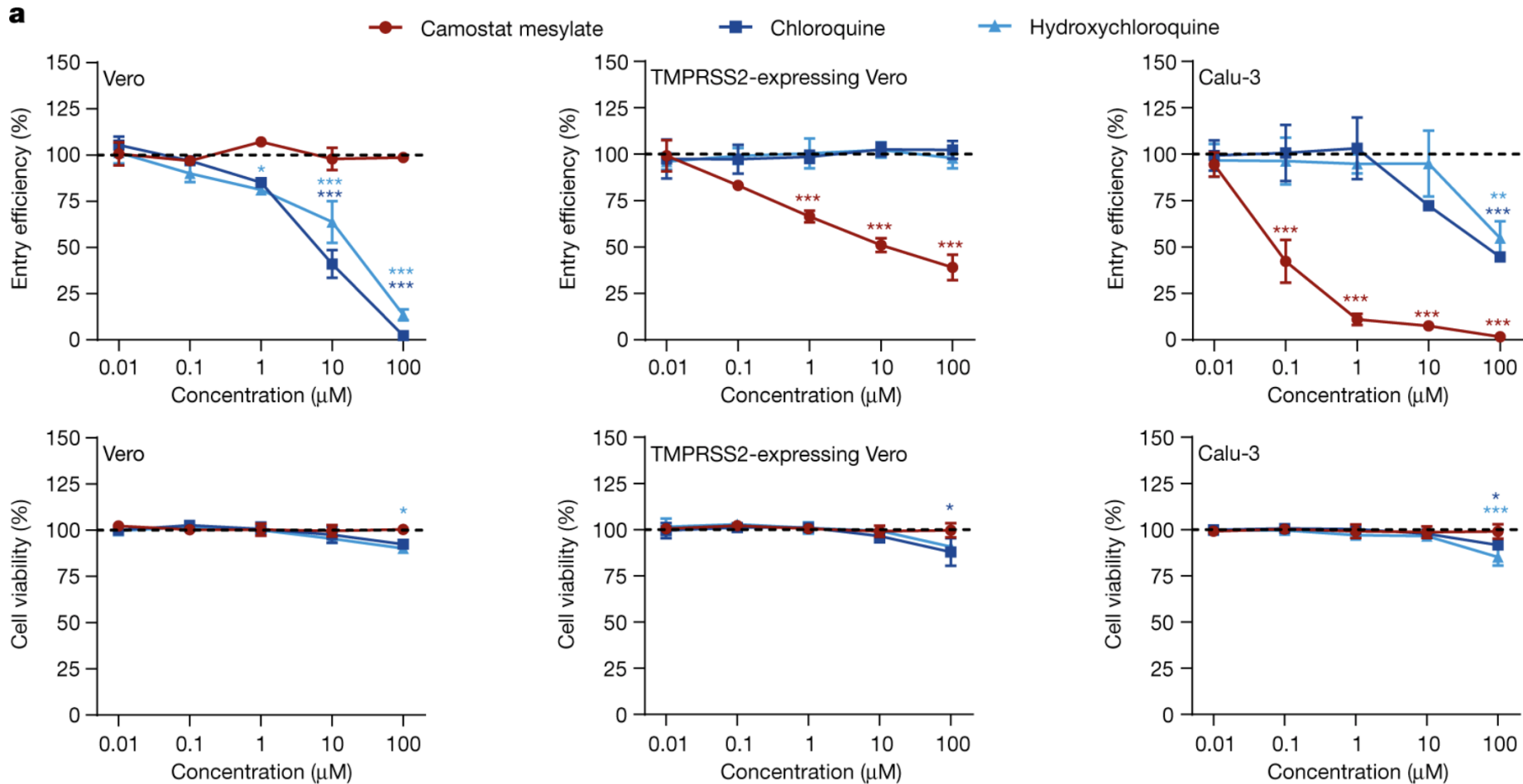




Wang et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020

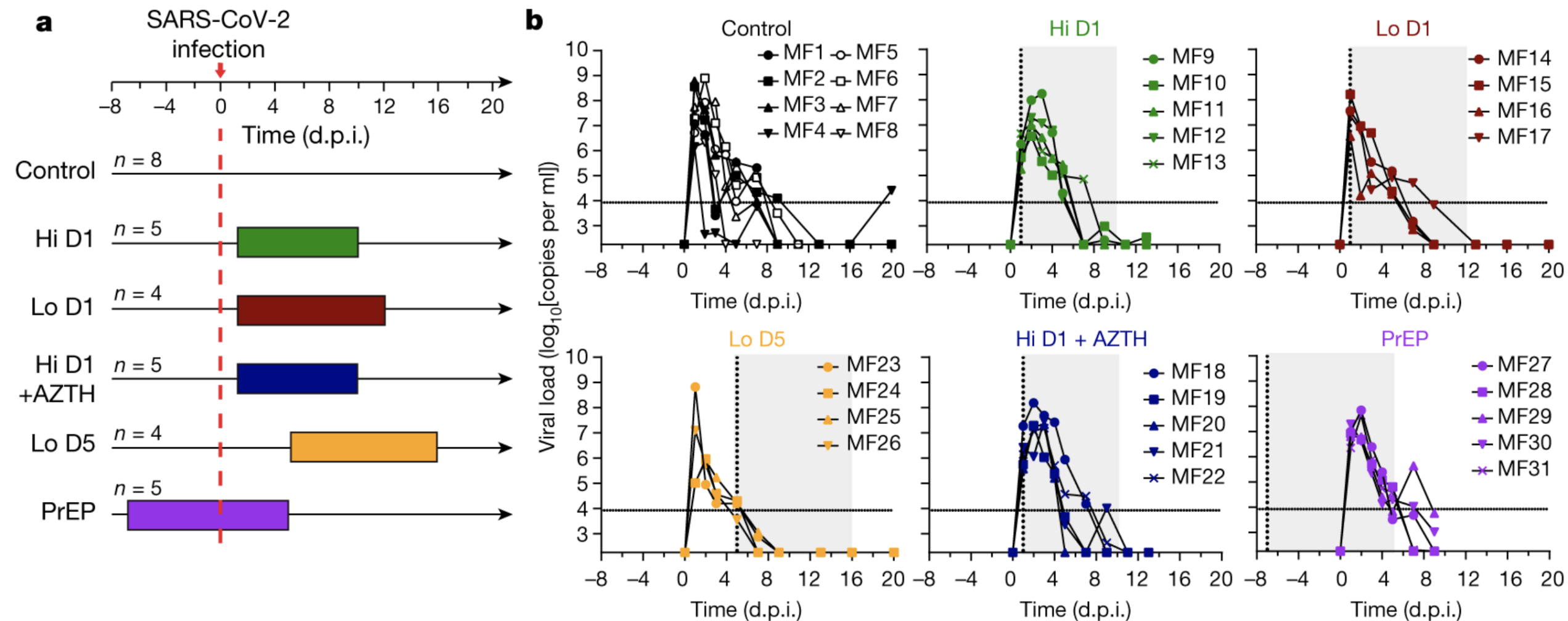
Fig. 1: Chloroquine does not block infection of human lung cells with SARS-CoV-2.

From: [Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2](#)



Hoffman et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2.

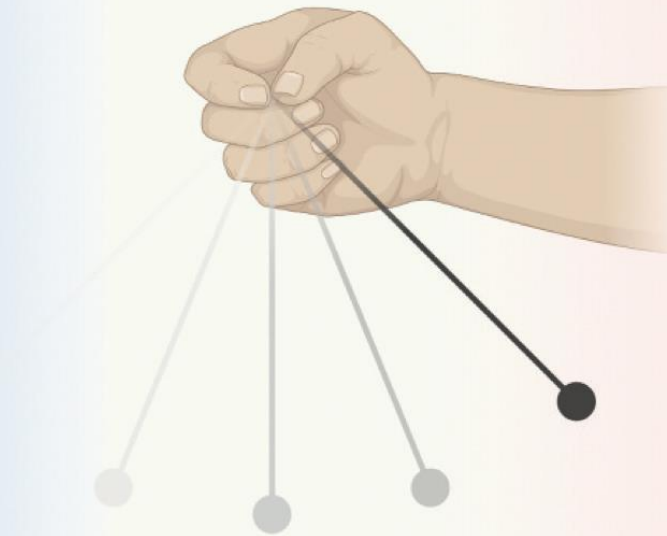
Nature 2020



Maisonnasse et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020

The Pendulum of Public Discourse on Hydroxychloroquine for COVID-19

.....



HCQ is a miracle drug.

Timeline of Key Events

.....

March 16 • Elon Musk tweets about CQ⁸

March 17 • Dr. Didier Raoult of France promotes HCQ on Youtube

March 19 • Trump touts HCQ for COVID-19 at press conference⁹

March 20 • Gautret et al of Raoult group posts preprint claiming success of HCQ + AZM trial¹⁰

March 21 • **Trump tweets:**
"HCQ & AZM [may] be one of the biggest game-changers in the history of medicine"¹²



March 27 • Gautret et al post second study²²

March 28 • FDA issues EUA for HCQ and CQ²⁷

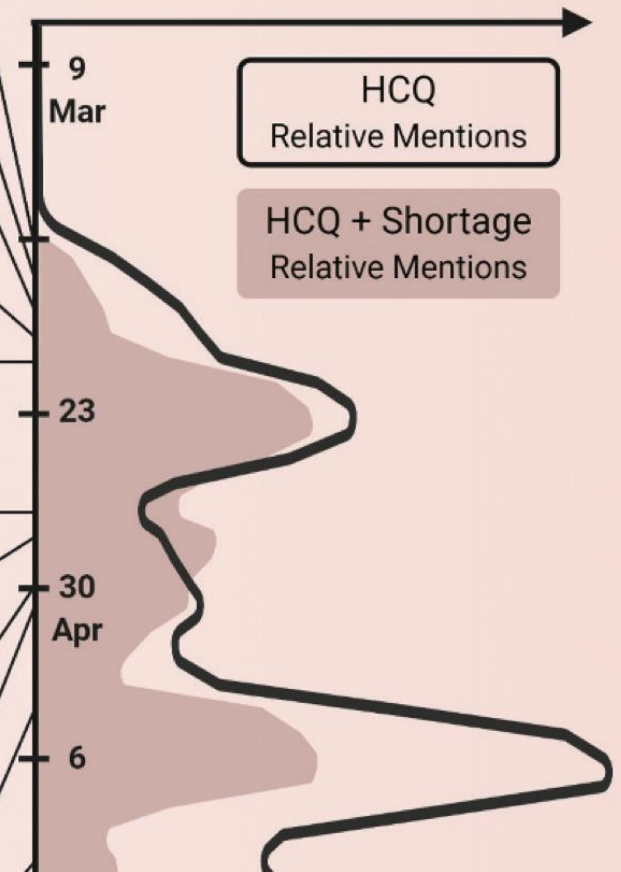
March 30 • Chen et al of Wuhan post preprint of randomized trial supporting HCQ²³

March 31 • **FDA adds HCQ to drug shortage list**²⁸

April 4 • Trump promotes "rumor" that those with lupus do not get COVID-19 in press conference²⁹

Timeline of Media Mentions

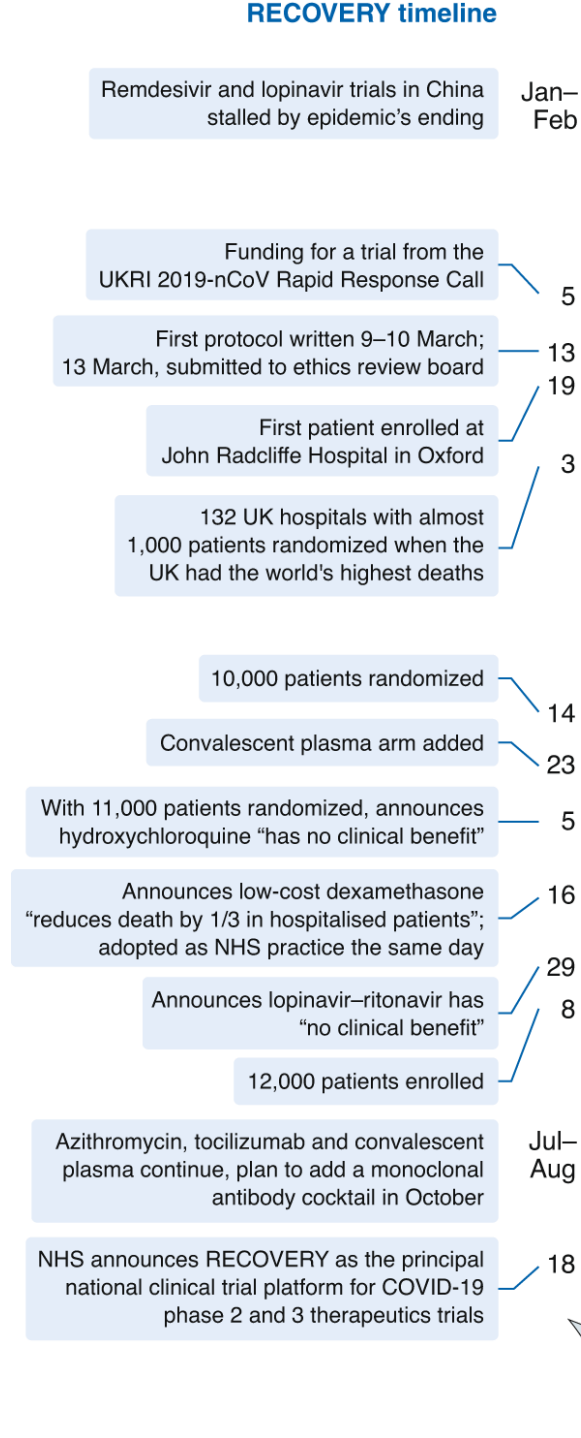
.....



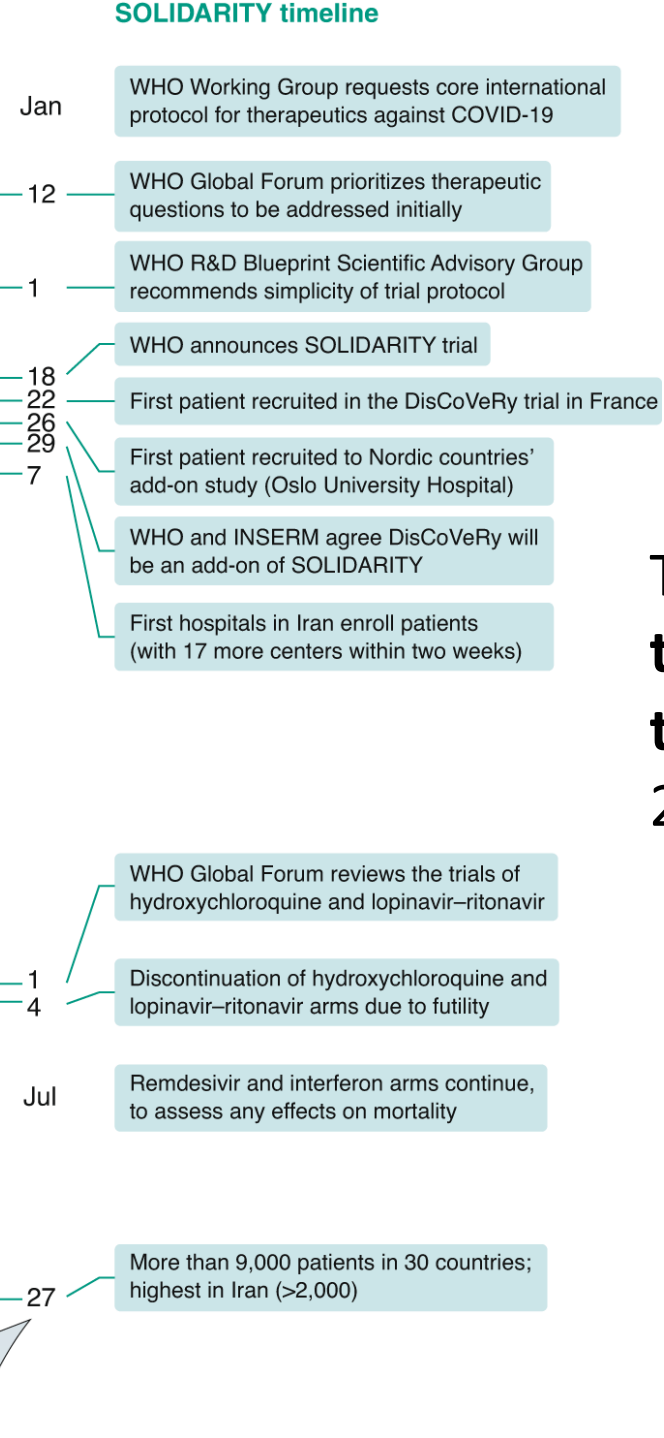
Sattui et al. Swinging the pendulum: lessons learned from public discourse concerning hydroxychloroquine and COVID-19. *Expert Review of Clinical Immunology* 2020

Des exemples à suivre

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



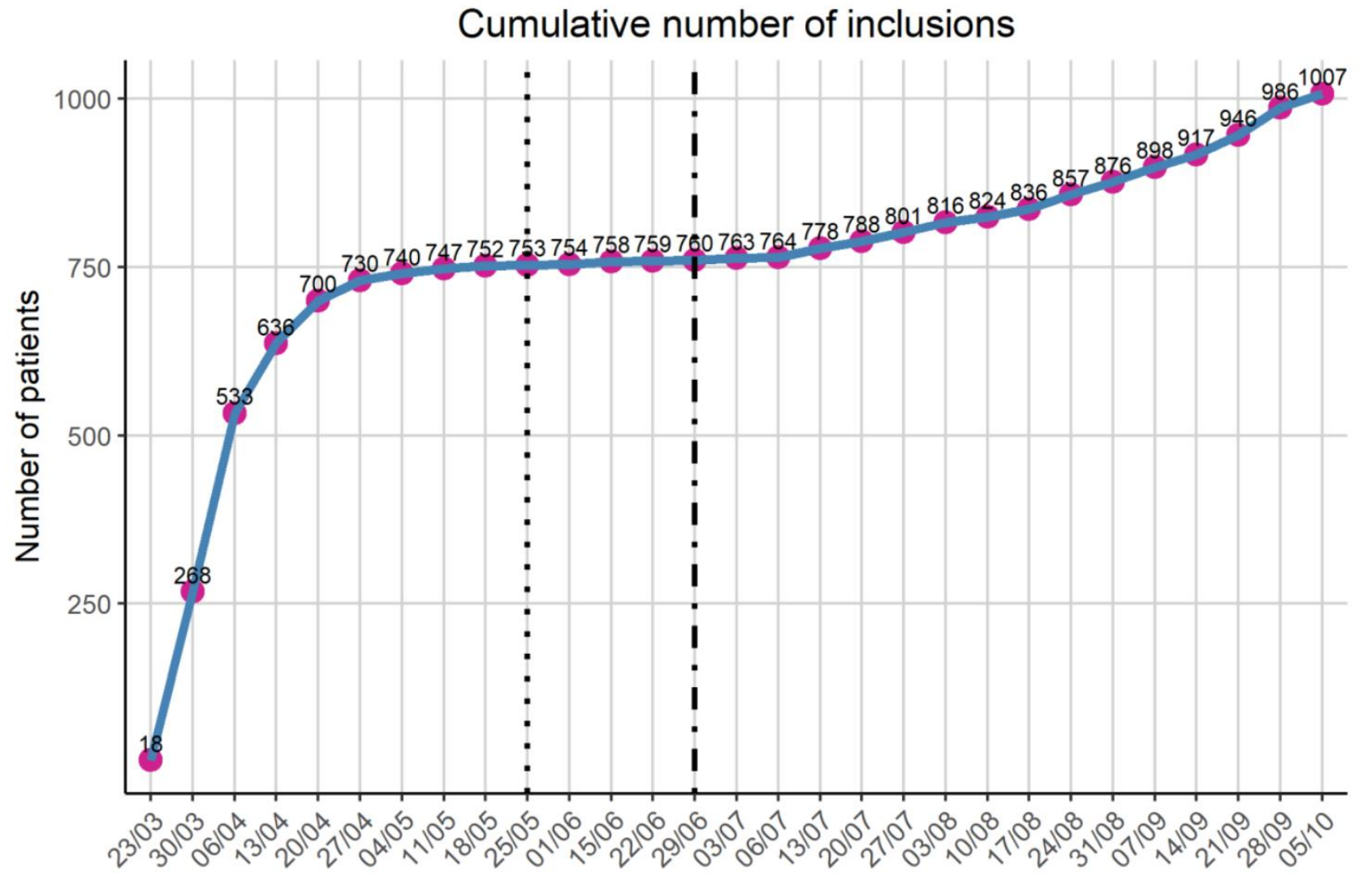
- 405 hospitals in 30 countries
- 11,330 adults randomized

DISCOVERY

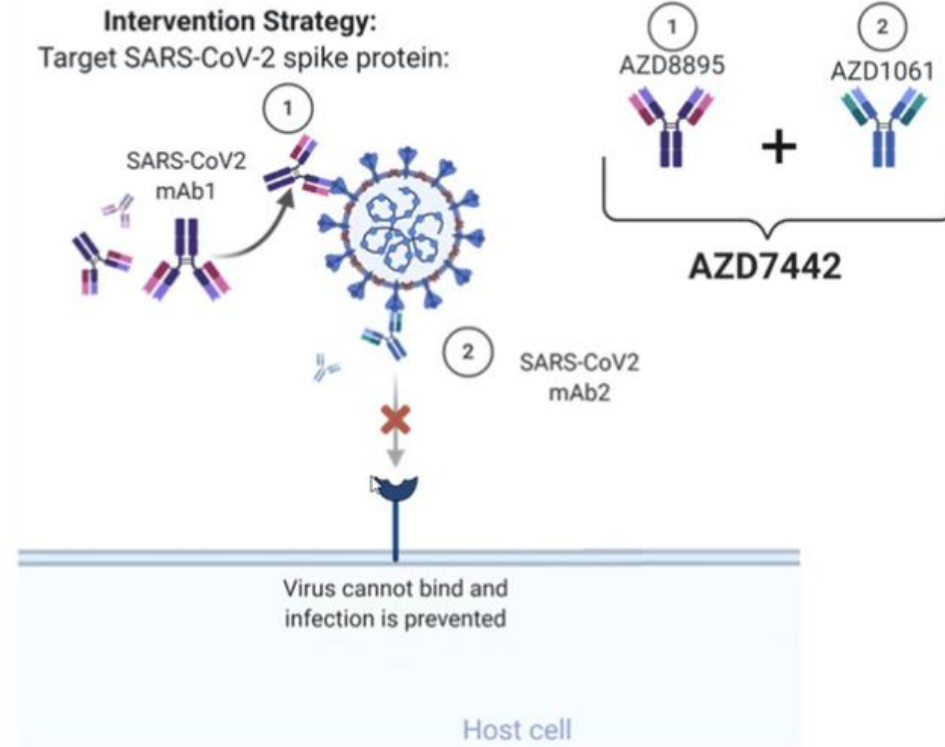
Inserm



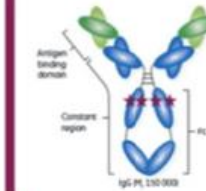
World Health
Organization



AZD7442: a long-acting monoclonal antibody (LAAB) combination for prevention and treatment of COVID-19

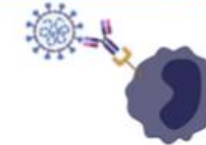


Half-Life Extension



- Substitutions in Fc domain of IgGs can change FcRn recycling ('YTE')
- Increased half-life 4x (20 vs 70-100 days^{1,2})

Fc Effector Knockout



- Antibody-dependent enhancement (ADE) of disease can be elicited by SARS-CoV/other CoV Abs
- L234F/L235E/P331S triple substitutions (TM) ablates effector function of antibodies³

¹Mallory RM et al, Biologicals (2017)

²Robbie et al, AAC (2013)

³Oganesyan et al, ACDBC (2008)

Quelles leçons / quelles solutions pour la recherche clinique ?

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
- Le but des essais cliniques est de dissiper une incertitude au sein de la communauté scientifique à propos de la supériorité d'un traitement A vis-à-vis d'un traitement B
- 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

Exemple des thérapeutiques contre Ebola



Prioritisation Therapeutics - WHO

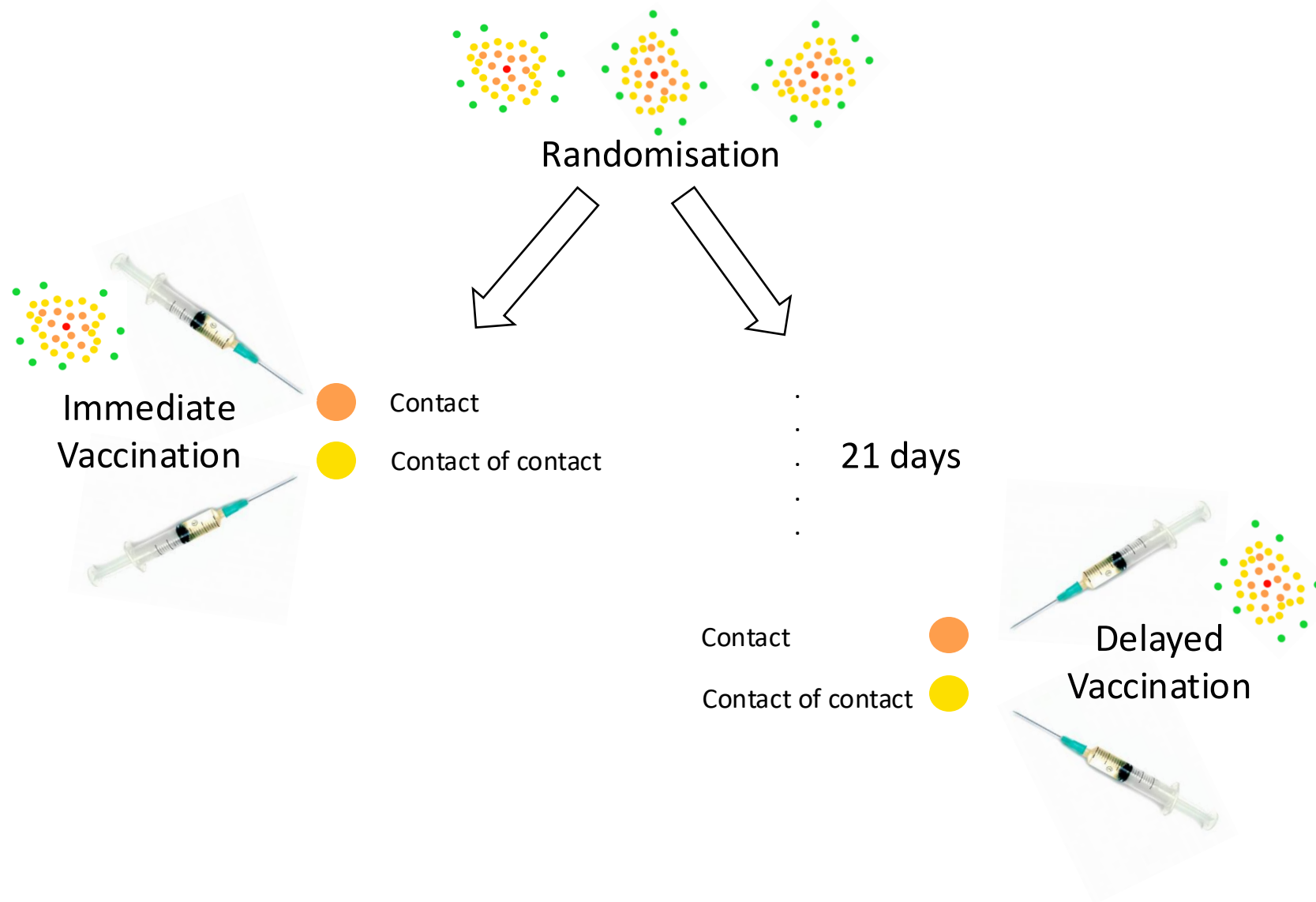
Basic criteria

- **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**

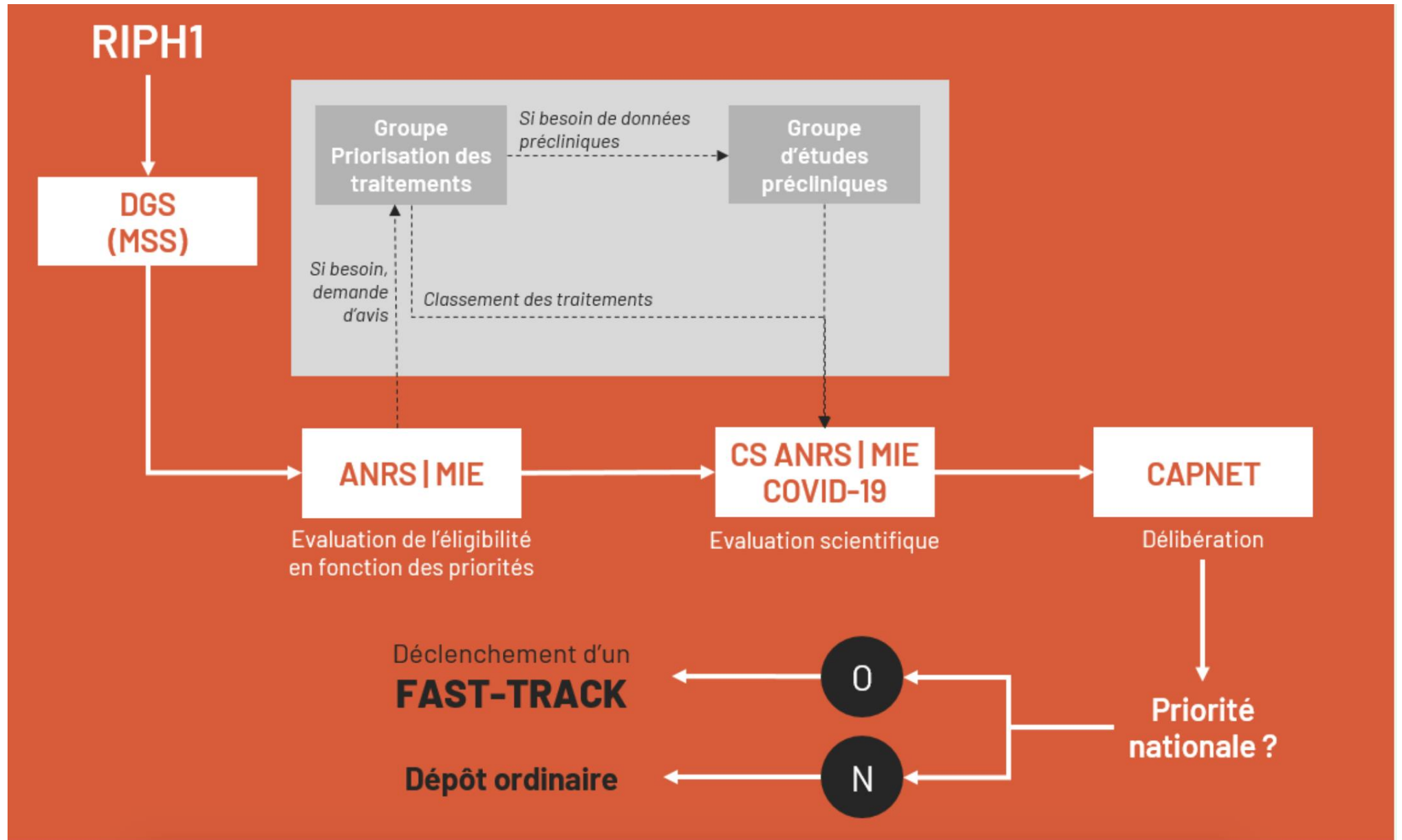


Henao-Restrepo AM, et al. **Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!).** Lancet 2017

Réglementation pandémique

- Réglementation de la recherche clinique a pour objectif de protéger les patients
- 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 »
- Probablement ne pas s'affranchir des règles mais adapter les délais et certaines exigences réglementaires pour répondre à l'urgence

Mise en place CAPNET





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*

Messages clés

- Quelques défis de la recherche clinique en temps de pandémie
 - Une coordination complexe
 - Concentration des moyens sur un candidat thérapeutique
 - Manque de personnel
 - Rumeurs et désinformation
- Quelles leçons / quelles solutions pour la recherche clinique ?
 - Ne pas confondre vitesse et précipitation
 - L'importance de l'articulation pré-clinique – clinique
 - Innovation dans le design
 - Adaptation et accélération des procédés réglementaires
 - Coordination à l'échelle nationale et internationale



Imperial College
London

Merci de votre attention

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



@nathanpsmad