

L'urgence justifie-t-elle de
s'affranchir des règles ?

Yazdan Yazdanpanah

Quelles règles ?

- Scientifiques
- Statistiques
- Légales
- Déontologiques
- Éthiques
- De la communication
- ...

L'importance de la phase préclinique pour les antiviraux

In vitro effect

Lopinavir/ritonavir



Hydroxychloroquine



Interferon β



Azithromycine



L'importance de la phase préclinique pour les antiviraux

In vitro effect

Clinical efficacy

Lopinavir/ritonavir



Hydroxychloroquine



Interferon β



Azithromycine



Augmente la mortalité
avec hydroxychloroquine

Prioritisation Therapeutics - WHO

Basic criteria

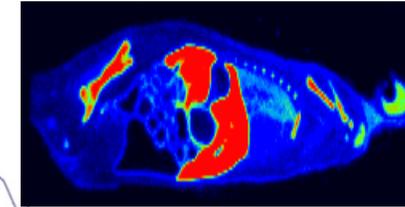
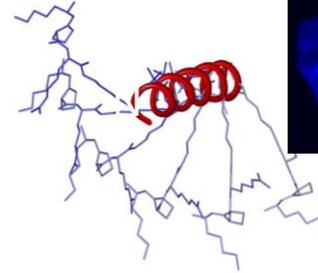
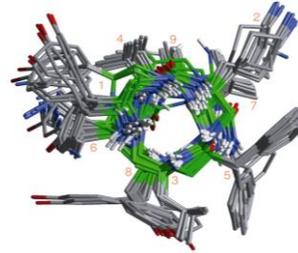
- **Preclinical efficacy data in non-human primates (NHP)**
- **Safety profile from non-clinical studies**
- **Quality of manufacturing (Good Manufacturing Practice)**

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**

Articulation pré clinique ++++

L'innovation thérapeutique relève d'un long processus en chaine



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
**Préventif
Curatif**

Optimization 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
**Préventif
curatif**

Evaluation chez l'homme: études cliniques
**Préventif
curatif**

- Reacting : Un programme fluide et cohérent consacré à la filière des anti-infectieux depuis les étapes précoces de recherche jusqu'aux étapes ultimes d'évaluation préclinique (X. De Lambalerie)
 - Multi-institutionnel académique mais en lien étroit avec les industriels
 - Intégrer la dimension européenne
 - Articuler, coordonner, mobiliser les compétences de manière agile

S'affranchir des règles statistiques ?

36 patients

In one city

26 patients received HCQ
(among them 6 received AZI)

3 patients in ICU
1 patient died
1 stopped the treatment
1 left the hospital

NOT ANALYZED

20 patients analyzed

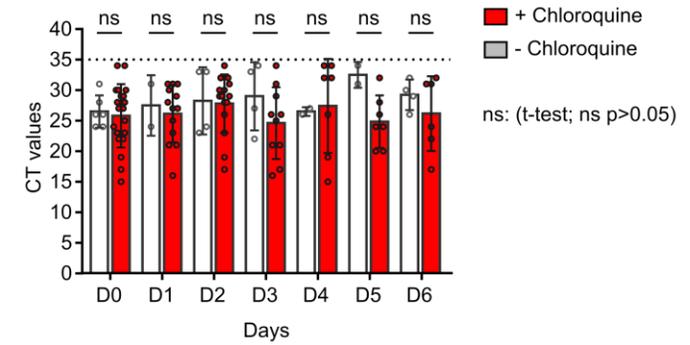
In another city

10 control patients

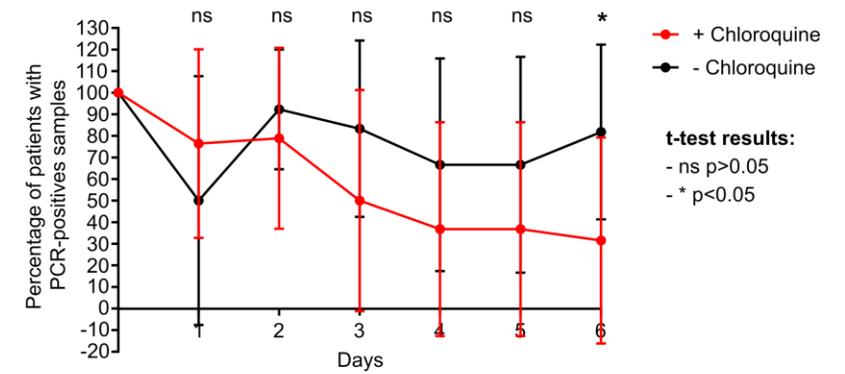
10 patients analyzed

Pubpeer

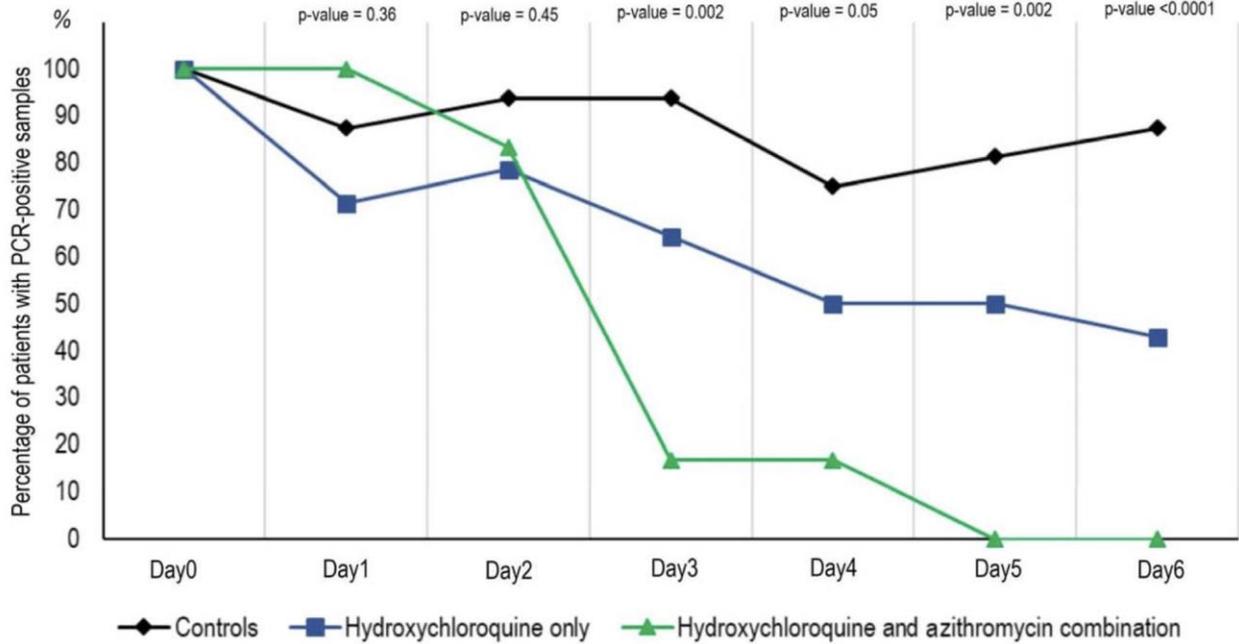
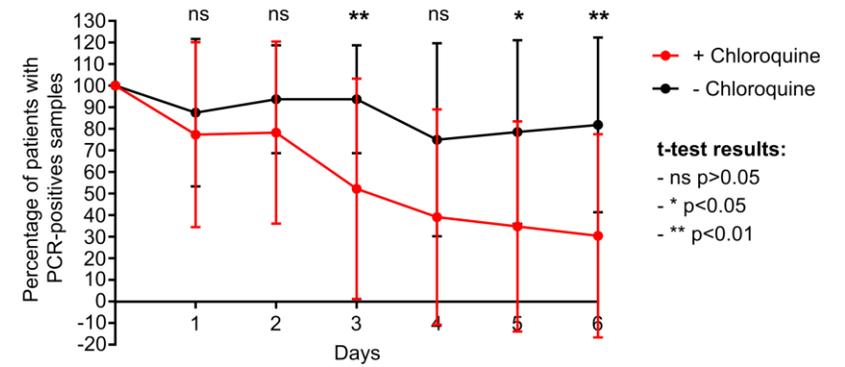
Graph of PCR results presented in table 1:



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)



Mais les conséquences pour la recherche clinique sont immenses

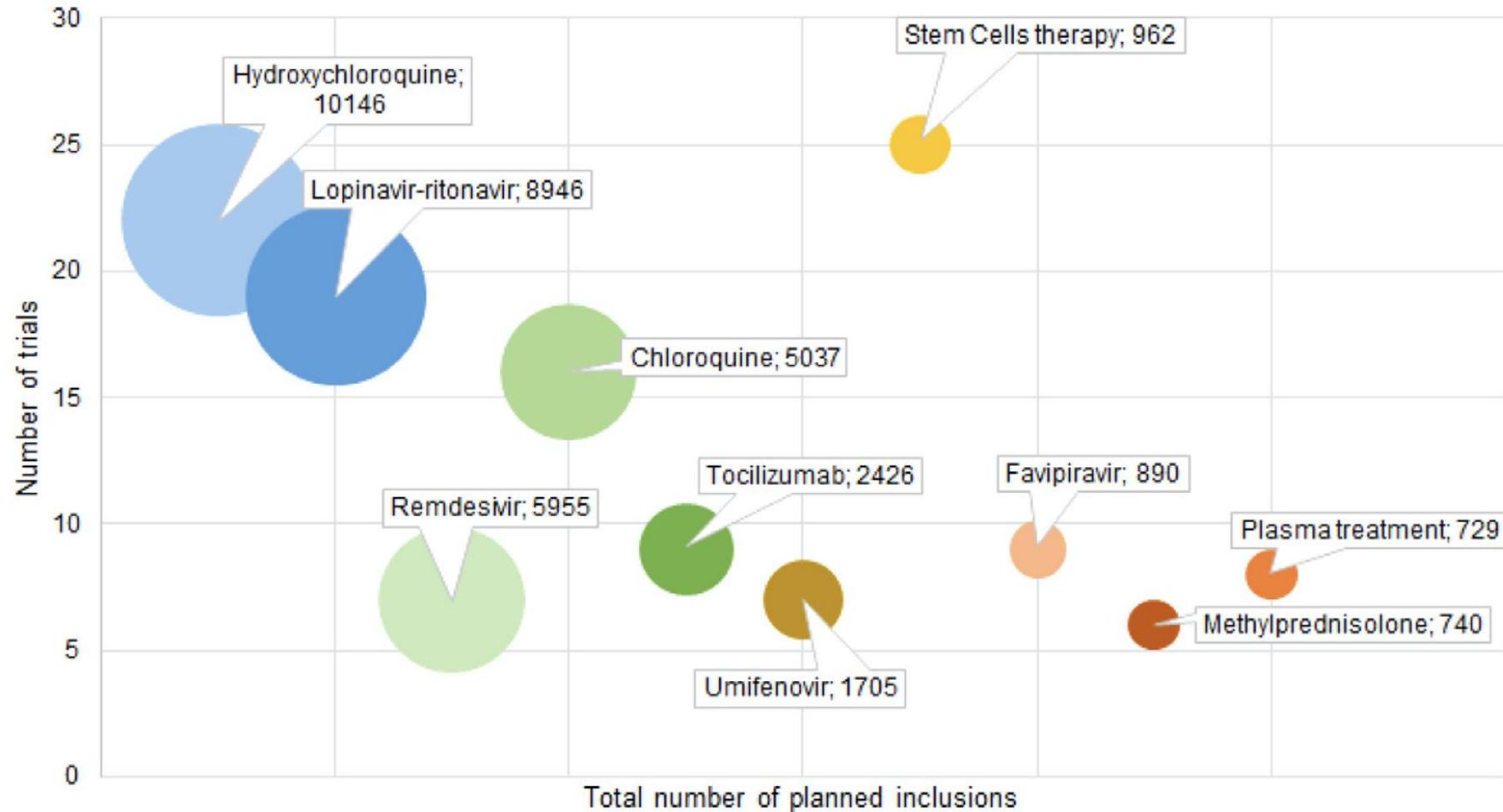
Espoir

« Nous accordons parfois d'avantage de crédit aux thèses qui nous plaisent qu'à celles qui nous déplaisent »

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

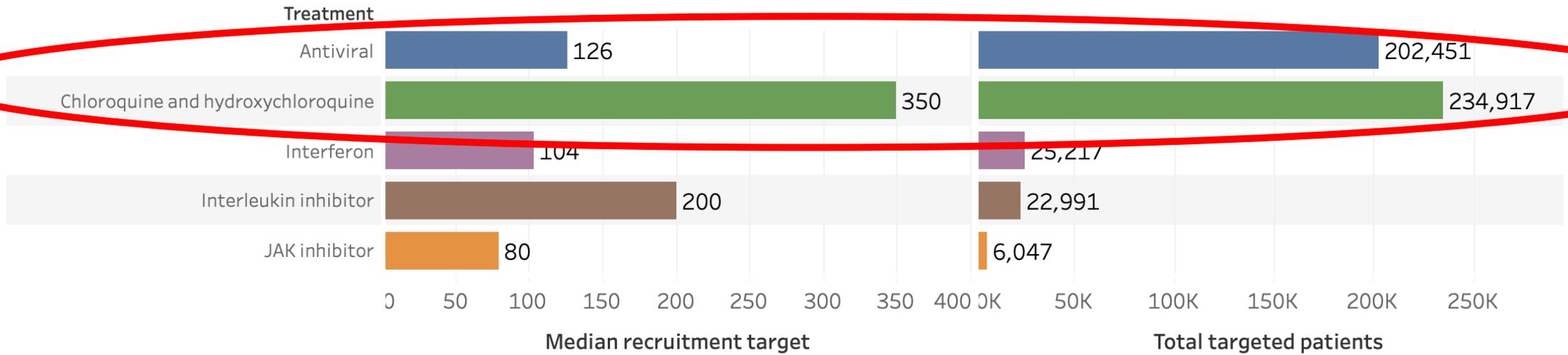
Clinical Microbiology and Infection. April 2020

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

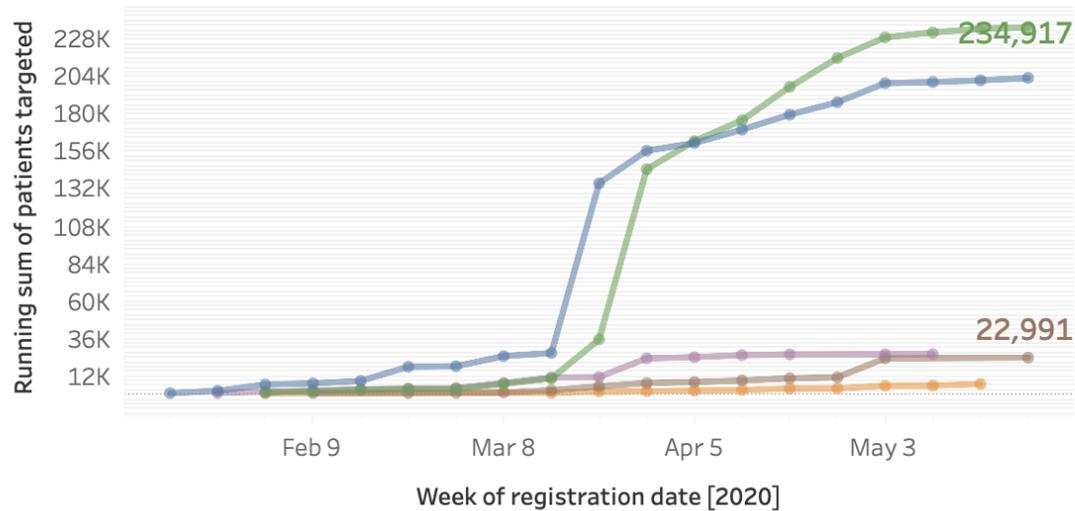


Recruitment target overview for different treatments

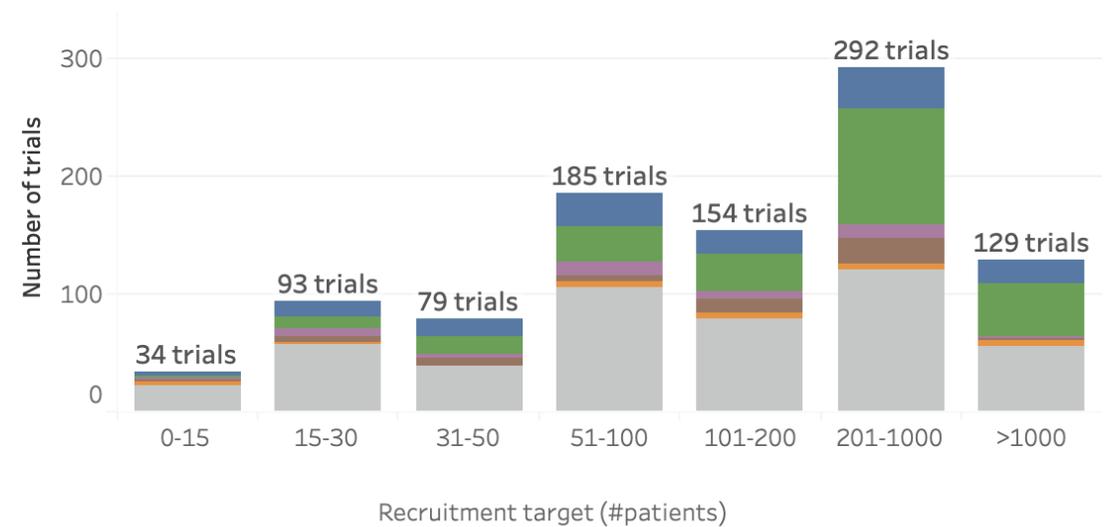
June 2020



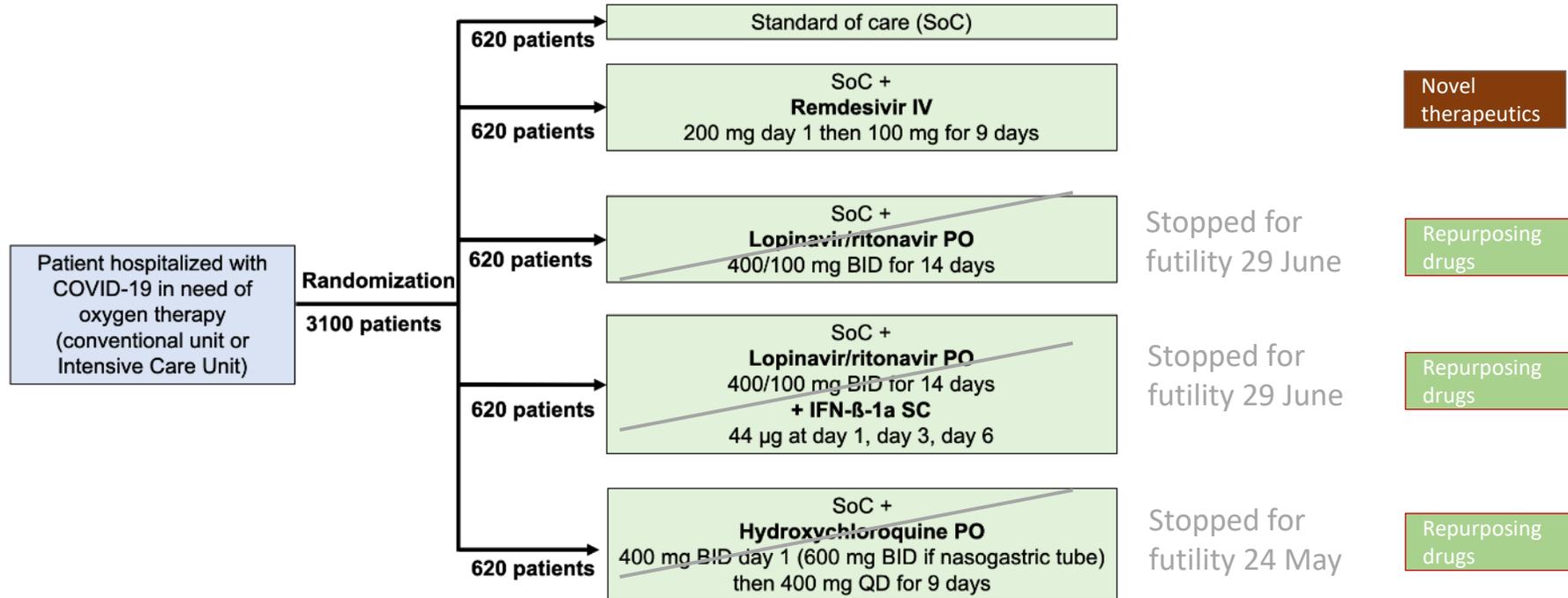
Total number of patients targeted



Recruitment target distribution



Treatment arms



New strategies envisaged : immunomodulators, monoclonal antibodies

ADAPTIVE - Data Monitoring Committee

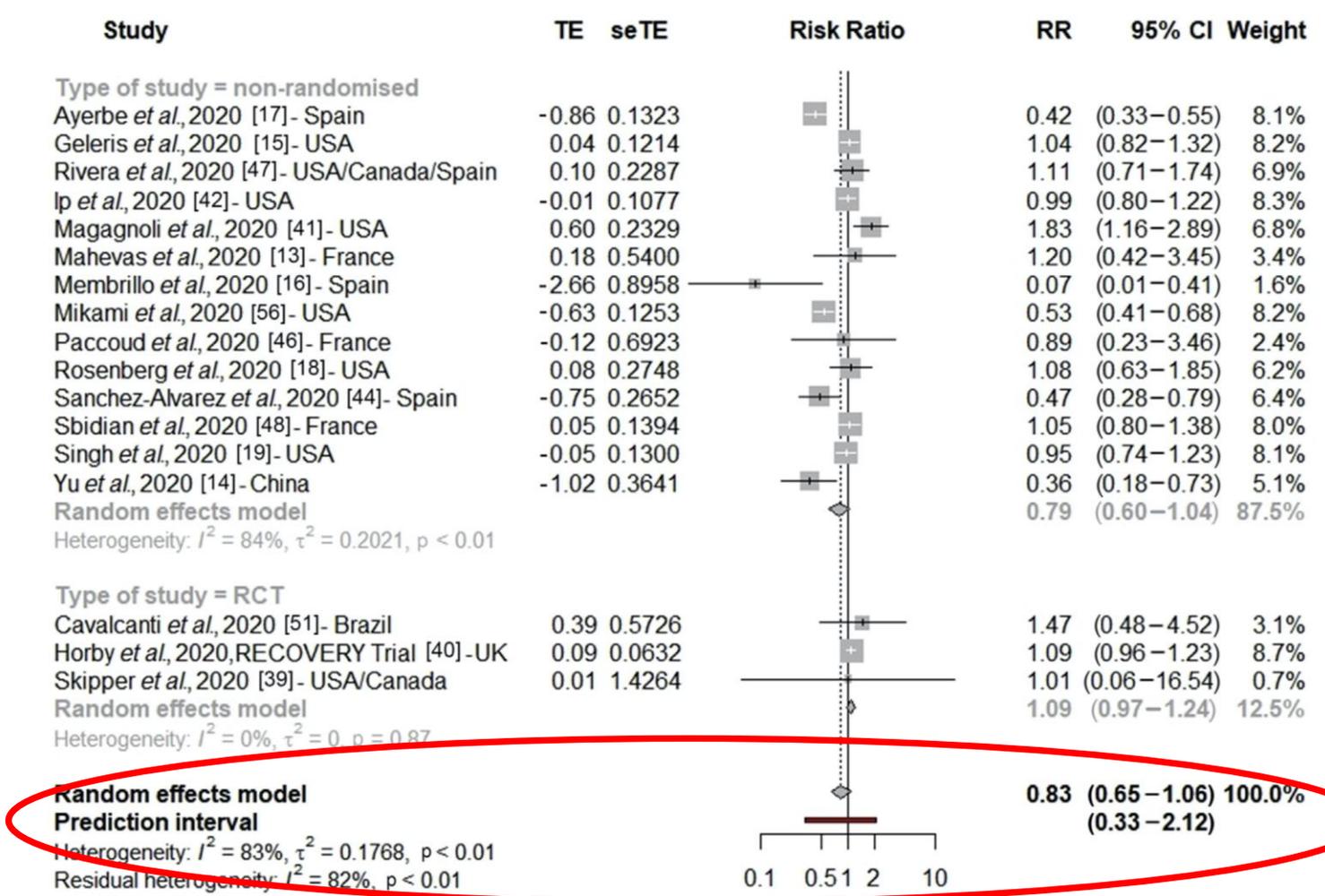
One or more arm(s) can be added as evidence emerges from other candidate therapeutics

One or more can arm(s) will be discontinued if definitely inferior

Systematic review

Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis

Thibault Fiolet^{1,2,*}, Anthony Guihur³, Mathieu Edouard Rebeaud³, Matthieu Mulot⁴, Nathan Peiffer-Smadja^{5,6,7}, Yahya Mahamat-Saleh^{1,2}



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
- **« En médecine, sans essais cliniques, il n'est pas aisé de distinguer les bouées des parpaings. »**

Exemple des thérapeutiques contre Ebola



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

RESEARCH ARTICLE

Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea

Daouda Sissoko^{1,2}, Cedric Laouenan^{3,4}, Elin Folkesson⁵, Abdoul-Bing M'Lebing⁶, Abdoul-Habib Beavogui⁷, Sylvain Baize^{8,9}, Alseny-Modet Camara⁵, Piet Maes^{10,11}, Susan Shepherd⁶, Christine Danel^{1,6,12}, Sara Carazo⁵, Mamoudou N. Conde⁶, Jean-Luc Gala^{13,14,15,16}, Géraldine Colin^{1,12,17}, Hélène Savini¹⁸, Joseph Akoi Bore^{10,19,20}, Frederic Le Marcis²¹, Fara Raymond Koundouno^{10,19,20}, Frédéric Petitjean⁶, Marie-Claire Lamah⁵, Sandra Diederich^{10,22}, Alexis Tounkara⁵, Geertrui Poelart⁵, Emmanuel Berbain⁵, Jean-Michel Dindart⁶, Sophie Duraffour^{10,11}, Annabelle Lefevre⁵, Tamba Leno⁵, Olivier Peyrouset⁶, Léonid Irengé^{13,16}, N'Famara Bangoura⁵, Romain Palich⁶, Julia Hinzmann^{10,23}, Annette Kraus^{10,24}, Thierno Sadou Barry⁶, Sakoba Berette⁶, André Bongono⁶, Mohamed Seto Camara⁶, Valérie Chanfreau Munoz⁶, Lanciné Doumbouya⁶, Souley Harouna⁶, Patient Mumbere Kighoma⁶, Fara Roger Koundouno⁶, René Lolamou⁶, Cécé Moriba Loua⁶, Vincent Massala⁶, Kinda Moumouni⁶, Célia Provost⁶, Nenefing Samake⁶, Conde Sekou⁶, Abdoulaye Soumah⁶, Isabelle Arnould⁵,



S'affranchir des procédés réglementaires ?

Réglementation de la recherche

- Règlementation 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

S'affranchir des règles de publication ?

Preprints

- De nombreuses recherches de mauvaise qualité (pendant Ebola 2015 et Zika < 40% des preprints ont finalement été publiés)
- Déposés sur des plateformes non validées comme Dropbox ou Google Drive
- Partagés par les médias comme des résultats validés

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

S'affranchir des règles déontologiques ?

ACADÉMIE
NATIONALE
DE MÉDECINE



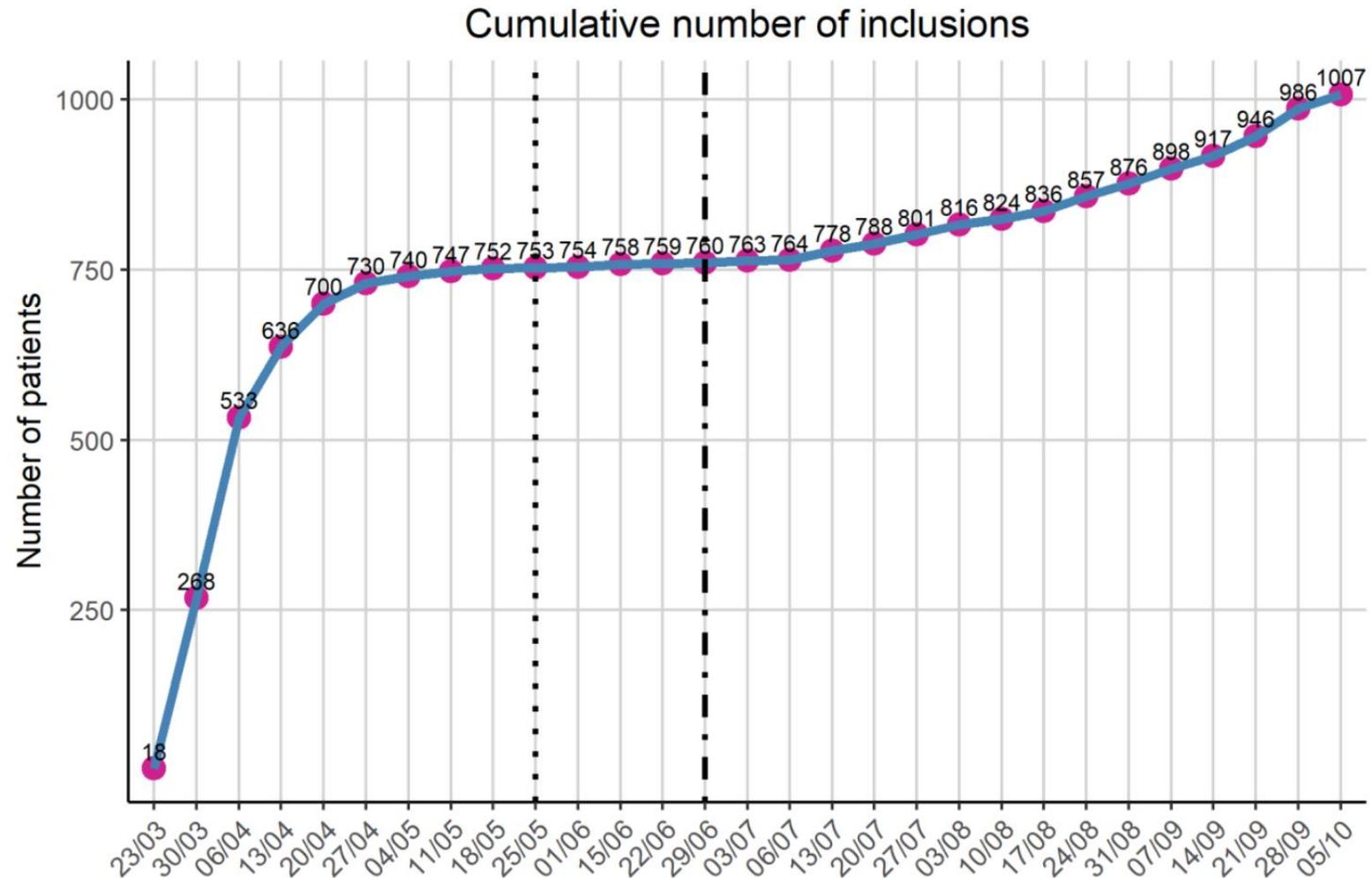
Académie
nationale de
Pharmacie



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

« En définitive, la vitesse et la précipitation de la communication de résultats partiels, non évalués par les pairs, nuisent à la crédibilité de l'essai concerné et à la confiance du public dans les essais thérapeutiques en général. Ils alimentent la critique des médias et portent un mauvais coup à la science. La justification de communiquer un résultat préliminaire avec comme argument de ne pas faire perdre une chance à des patients ultérieurs n'est pas recevable. Les autorisations laxistes ne viennent pas en supplément des autorisations conformes aux impératifs scientifiques. Elles compromettent ces dernières en réduisant leur recrutement et finalement retardent la mise à la disposition de traitements efficaces pour les patients. »

Une recherche rapide et de qualité est possible



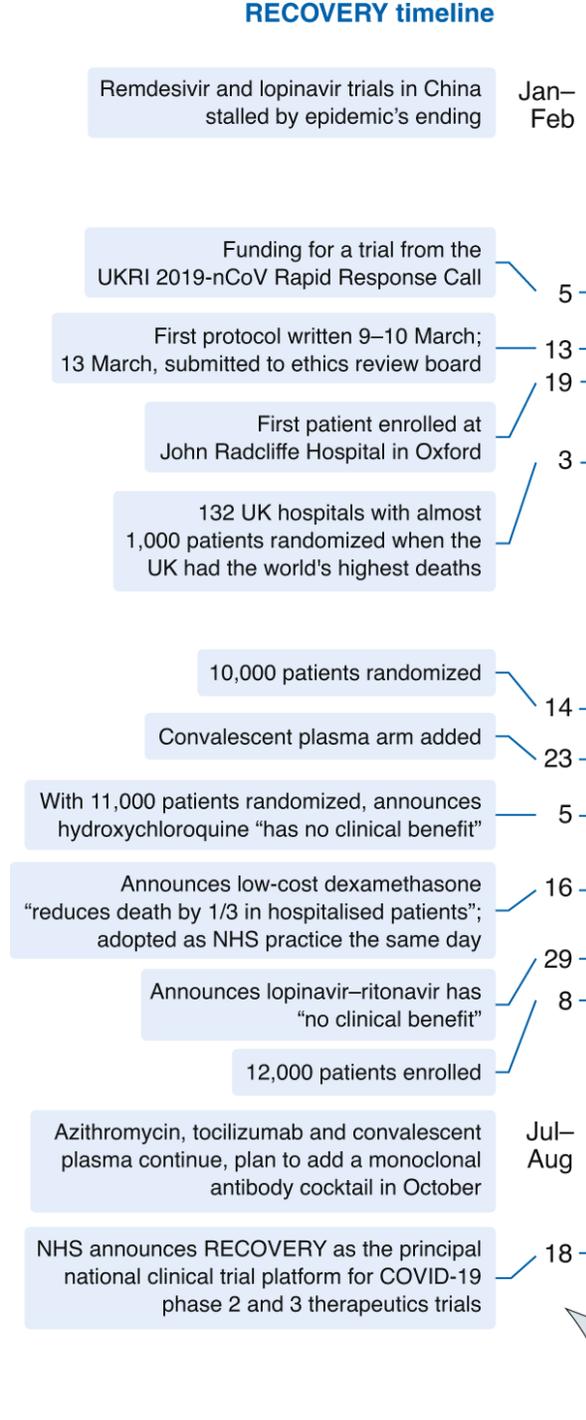
RECOVERY

Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

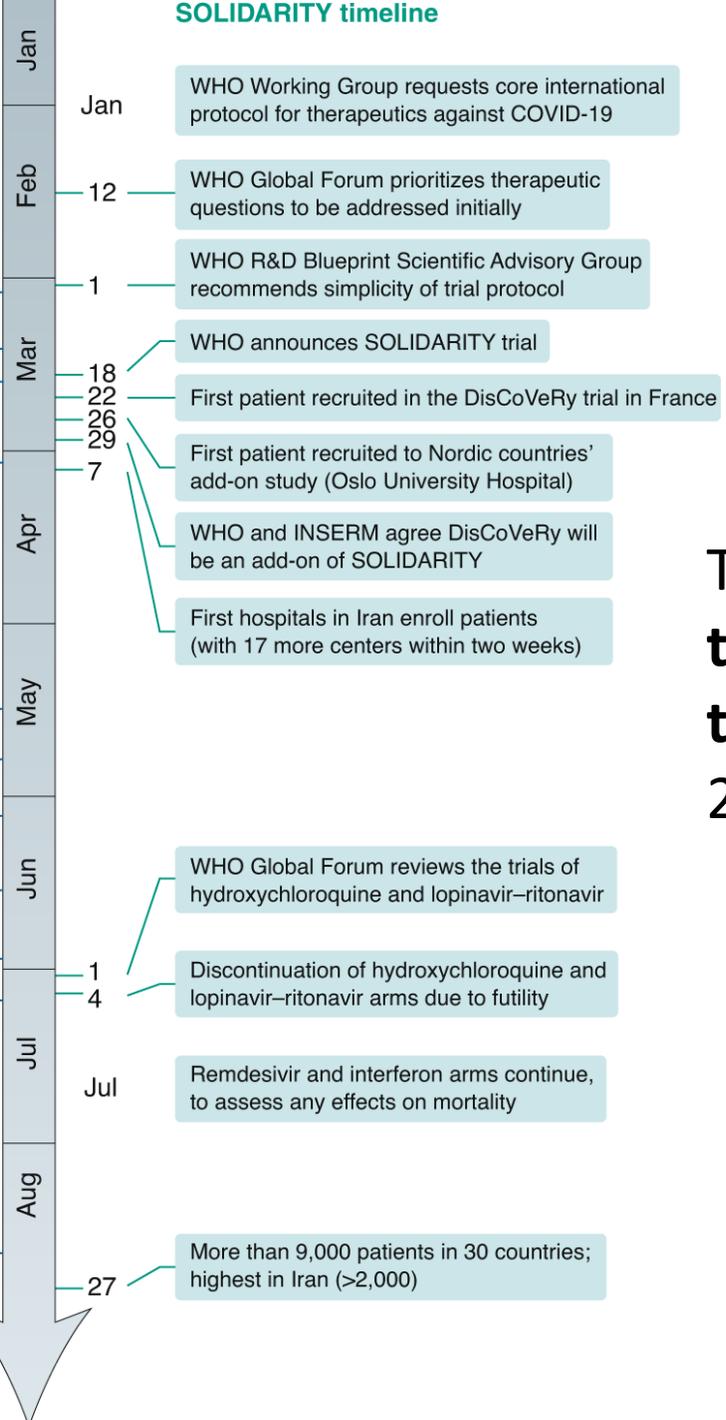
13232 Participants

176 Active sites

RECOVERY timeline



SOLIDARITY timeline



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

Conclusion (1)

« En période de pandémie aussi bien qu'en situation ordinaire, les règles de l'évaluation critique des méthodes et des résultats doivent s'appliquer. Il en est de même de la déontologie scientifique et médicale, du respect de l'intégrité scientifique et de l'éthique de la communication des résultats. »

ACADÉMIE
NATIONALE
DE MÉDECINE



Académie
nationale de
Pharmacie



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Conclusion (2)

- L'urgence est l'occasion de questionner certains des processus de recherche clinique qui pourraient gagner en flexibilité et en rapidité
- Cependant, les règles fondamentales qui régissent la recherche clinique ne peuvent être contournées même lors d'une pandémie puisqu'elles sont le garant de
 - La sécurité des patients
 - La validité des résultats produits
- Pendant l'urgence « *Festina lente* » (Hâte-toi lentement)

Offline: Science and the breakdown of trust

The COVID-19 syndemic is entering its most dangerous phase. There is a mounting breakdown of trust. Not only between politicians and the public. But also among politicians and publics with science and scientists. This breach of faith with science is far more threatening. For the public is slowly turning against those who have sought to guide the political response to COVID-19. As countries face a resurgence of coronavirus transmission, scientific advisers are recommending further restrictions to our liberties. There is now a palpable public reaction against these mandates. Whereas in March people were ready to stay at home to protect their health and health systems,

expressed strong support for the policy “to suppress the virus across the entire population”. The motives of government scientists are now being questioned in ways that are sure to erode public trust still further. Dingwall has suggested self-interest—“Laboratory scientists...need to justify their research funding”. Another commentator has written that “the priority for the Government’s army of boffins is to safeguard themselves”. And it seems that some scientists advising the government have substantial financial interests in diagnostics and pharmaceutical companies working on COVID-19. *The Mail on Sunday’s* headline last week was “Government test tsar has



Jason Alden/Bloomberg/Getty Images

- Remerciements : Nathan Peiffer Smadja