

Unité belge de lutte contre les maladies infectieuses : comment anticiper les nouveaux agents pathogènes.

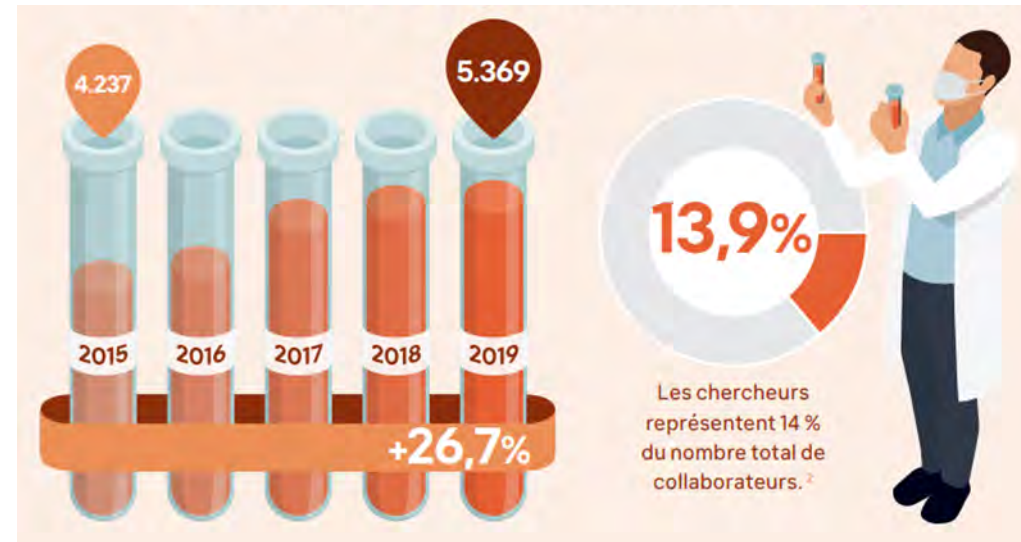
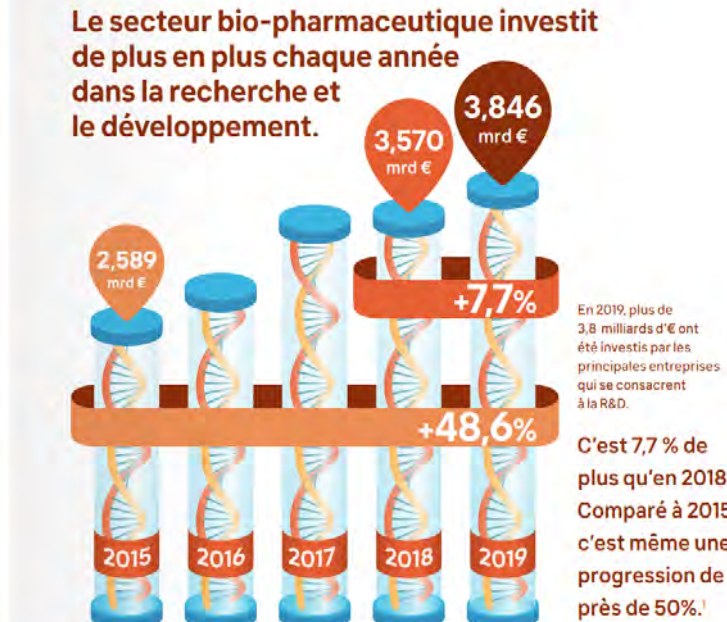




1. Courte présentation

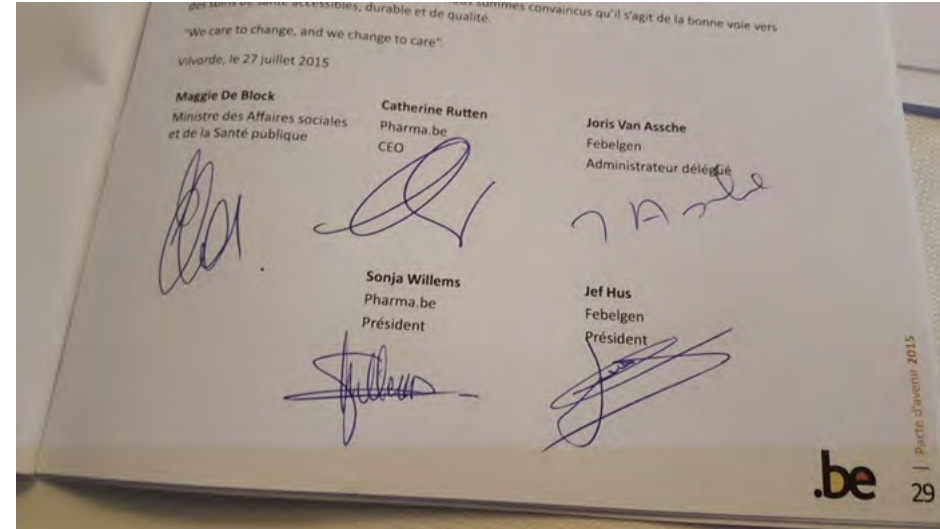
2. Naissance du projet : contexte belge

- 1^{er} pays en Europe pour les investissements R&D pharma (2019=3,8 MiA : +50% \Leftrightarrow 2,5 MiA en 2015);
- Maillon crucial du bio-pharma mondial alliant spin off, start-up, acteurs mondiaux, petites et grandes entreprises;
- Incubateur de nouveaux vaccins et traitements;
- 38.500 travailleurs en 2019 = +13% \Leftrightarrow 2015 (48,7% femmes / 51,3% hommes) dont 5 369 chercheurs = +26,7% \Leftrightarrow 2015:4237)



3. Naissance du projet 2015-2020: une vision continue

- Pacte d'avenir pharma 2015-2018: Ministre fédérale de la Santé / Pharma.be/ Felbelgen



- Pacte National d'investissements stratégiques
- Plateforme R&D Bio-pharma

3. Naissance du projet 2015-2020: Pacte d'avenir

➤ Objectifs :

- accéder plus rapidement aux meilleurs soins médicaux et aux traitements les plus innovants en Belgique;
- investir dans la recherche et le développement, dans la sécurité et dans les besoins médicaux non satisfaits;
- développer les connaissances scientifiques, encourager l'innovation et maintenir notre compétitivité tout en fixant un cadre d'économies budgétaires (principe des médicaments bon marché et introduction du prix plafond);
- maintenir le leadership belge en essais cliniques

En 2019, la Belgique a confirmé son image de leader européen en essais cliniques, avec 526 demandes approuvées, dont 80% d'essais à l'initiative du secteur privé.

3. Naissance du projet : PNIS



- 2018:
- Comité stratégique : Michel Delbaere, Dominique Leroy, Marc Raisière, Michèle Sioen, Jean Stéphane Pieter Timmermans
- 150 MiA d'investissements à l'horizon 2030
- Participation public/privé

L'ambition du Pacte est claire. Premièrement, nous voulons que les soins de santé belges restent abordables et ce, en dépit du vieillissement de la population et de la baisse des arrivants sur le marché de l'emploi. Deuxièmement, nous voulons faire de notre pays un chef de file dans une série de domaines de recherche. La Belgique dispose aujourd'hui déjà d'acteurs principaux en la matière.

3. Naissance du projet : PNIS

=> **Créer une unité européenne anti-infectieuse** (European anti-infectious Unit).

Base :

- La Belgique possède **déjà l'expertise nécessaire** dans le domaine des vaccins et de la médecine tropicale.
- En Europe, il existe seulement 2 centres reconnus pour les « **human challenges** » et tous 2 sont situés au Royaume-Uni. => **Brexit** = opportunité pour la Belgique veut offrir une alternative au sein de l'UE

Vision:

- réaliser les essais cliniques de phase 1 et les études cliniques human challenge dans un environnement optimal.
- renforcer notre réputation et devenir le « hotspot des essais cliniques » en Europe, ce qui attirera bon nombre d'entreprises pharmaceutiques, médicales et biotechnologiques.

3. Naissance du projet : Plateforme de concertation R&D Bio-pharm

- 2005 - sous l'égide du Premier ministre
- les principaux investisseurs en R&D pharmaceutique (GSK Pfizer UCB J&J), pharma.be et le gouvernement
- une orientation stratégique concertée



Plateforme Bio-pharma du 26/03/20 : la Première ministre + Vice-premiers + La ministre de la Santé et le Ministre en charge de la Task Force Shortage valident la création d'une Unité de lutte contre les maladies infectieuses

Un subside de 20 mios est très rapidement accordé par le Conseil des ministres afin d'encourager la participation de plusieurs donateurs privés tels que CEPI, le Welcome Trust et la Fondation Bill Gates.



Unité de lutte contre les maladies infectieuses

Un partenariat entre l'Université d'Anvers et l'Université libre de Bruxelles

Avec le support du Gouvernement Fédéral Belge

MISSIONS

- > Accélérer le développement et l'évaluation des vaccins
- > Préparer la réponse aux futures épidémies
- > Intégrer un réseau global et accueillir des scientifiques étrangers

Institut Inter-Universitaire: expertise et capacité intégrée en recherche clinique et en immunologie

Forces

Réseau

- › Experts
- › Sponsors / clients
- › Collaborations pays à faibles et moyens revenus

Réputation

- › Plus de 500 études cliniques
- › Place centrale en Europe

Relations avec les autorités

Localisation stratégique en **Europe**

L'Institut

Un centre d'excellence académique unique

Spécificités



Flexibilité pour réaliser tout type d'étude vaccinale

- › Essai vaccinal résidentiel
- › Essai vaccinal ambulatoire
- › Résidentiel et ambulatoire en parallèle



Unité de challenge humain de 30 lits pour l'évaluation de candidats vaccins en une étape



Outils d'analyses innovants pour interroger de manière globale le système immunitaire humain



Complémentarité unique: intégration complète des infrastructures cliniques et du laboratoire d'immunologie de haut niveau

L'INSTITUT





Vaccinopolis (UAntwerpen)

- › Nouvelle infrastructure 6000 m²
- › Unité de quarantaine de 30 lits
- › Laboratoires BSL2 and BSL3
- › Unité de recherche clinique ambulatoire

Institut d'Immunologie Médicale (ULB)

- › Nouvelle infrastructure 3600 m²
- › Mesure et étude approfondie des réponses immunitaires
- › Laboratoires BSL2 and BSL3
- › Unité de recherche clinique ambulatoire



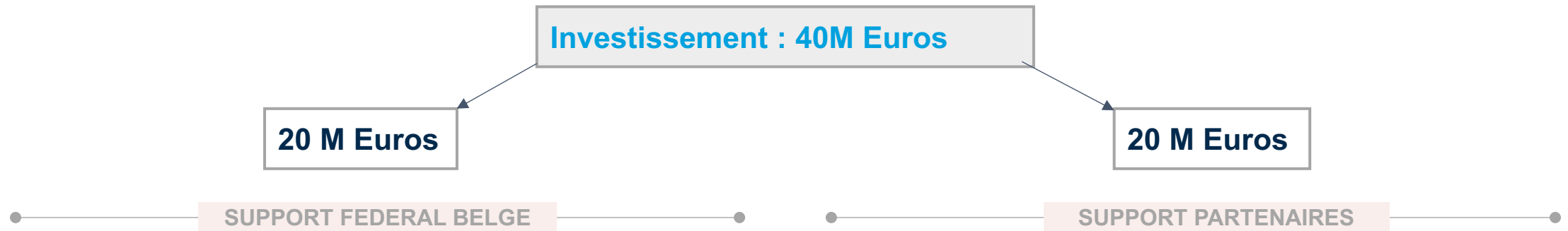
Réseau collaboratif avec autres unités de recherche vaccinale et de challenge humain

Se connecter & collaborer

- › Augmenter capacité et partager outils/expertise
- › Alimenter les connections avec pays à faibles et moyens revenus
- › Etudier populations diverses



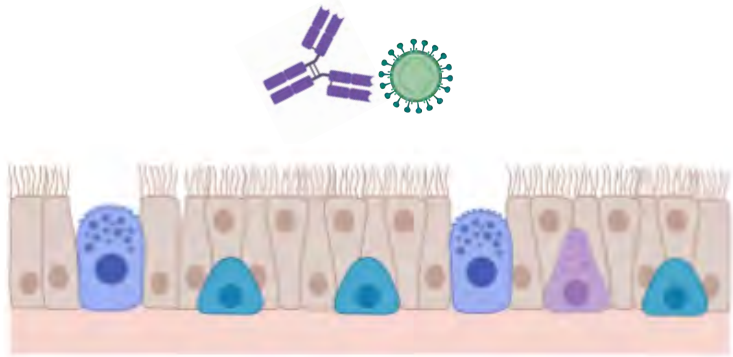
Stratégie alignée avec les objectifs globaux pour la préparation aux futures épidémies



- › Le 9 May 2020, le **Gouvernement Fédéral Belge investit 20M Euros** dans une
 - › Infrastructure unique pour la recherche clinique et l'immunologie de la vaccination

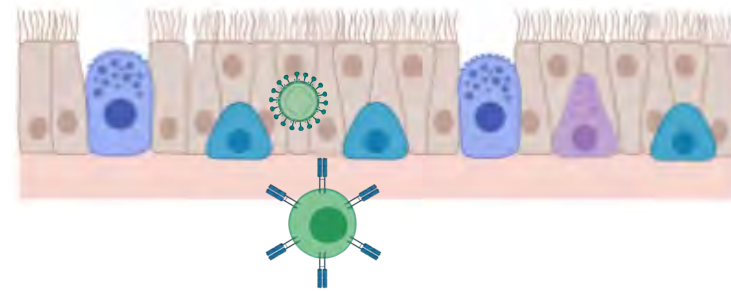
- › **Co-financement** par partenaires:
 - › Donation Stanley and Susan Plotkin
 - › En discussion: CEPI, Bill and Melinda Gates Foundation, Wellcome Trust, Commission Européenne

Cibles immunologiques pour la vaccination contre SARS-CoV-2

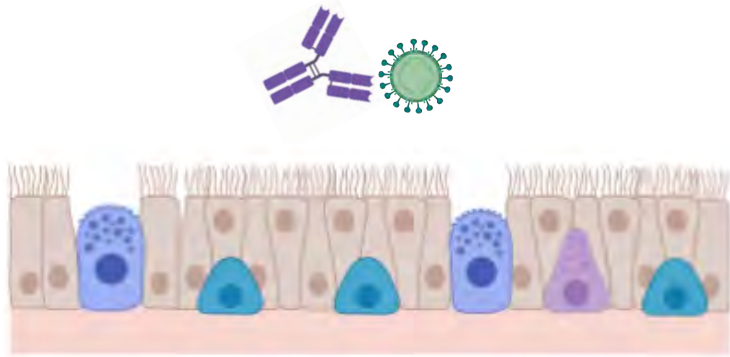


Anticorps neutralisants

Lymphocytes T cytotoxiques

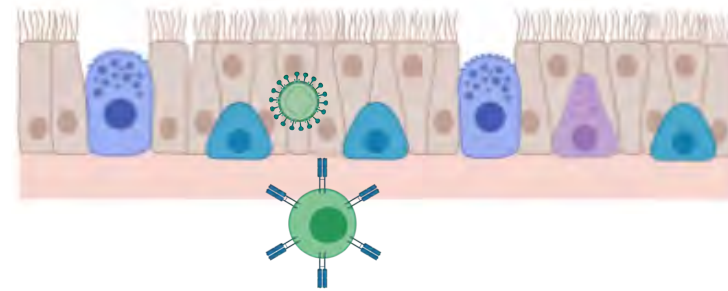


Cibles immunologiques pour la vaccination contre SARS-CoV-2

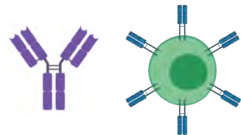


Anticorps neutralisants

Lymphocytes T cytotoxiques



Vivant atténué



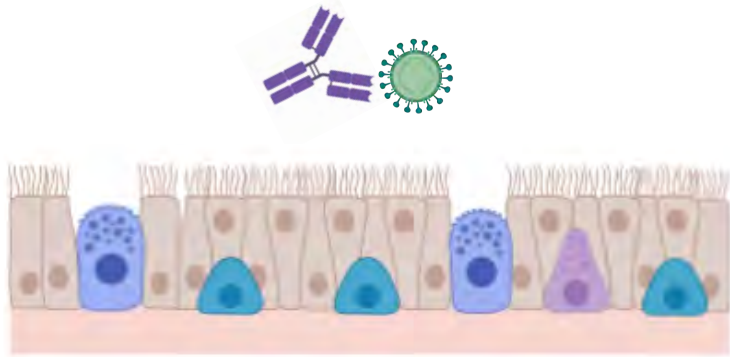
Inactivé



Protéine recombinante
+ adjuvant

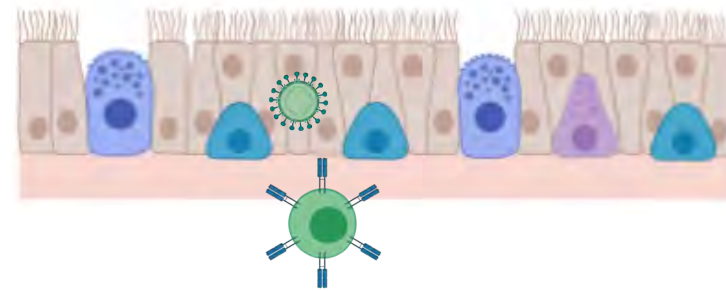


Cibles immunologiques pour la vaccination contre SARS-CoV-2

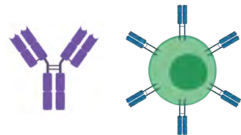


Anticorps neutralisants

Lymphocytes T cytotoxiques



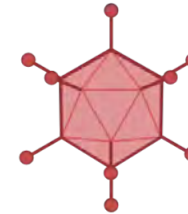
Vivant atténué



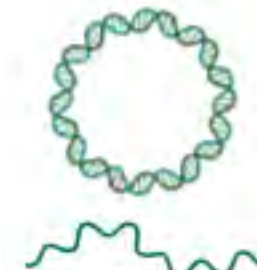
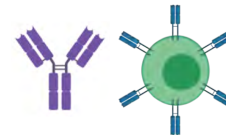
Inactivé



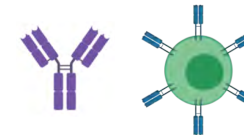
Protéine recombinante + adjuvant



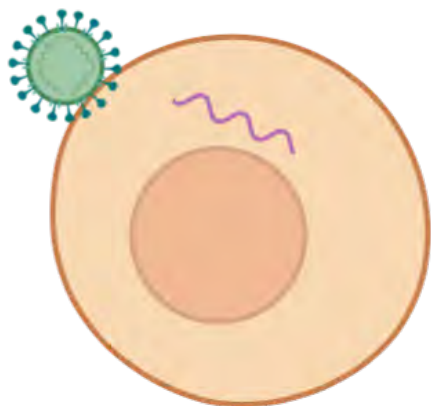
Vecteur viral recombinant



Acides nucléiques (ADN, ARN)

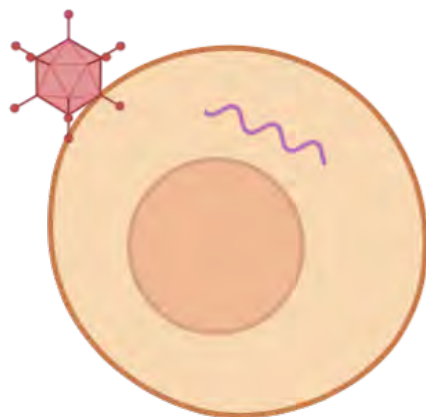


Infection naturelle



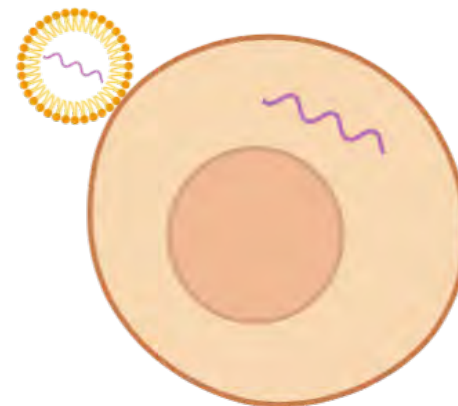
Infection par le virus pathogène

Vaccination par vecteur viral



Infection par le vecteur viral

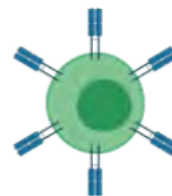
Vaccination par ARN messenger



Insertion de l'ARN messenger

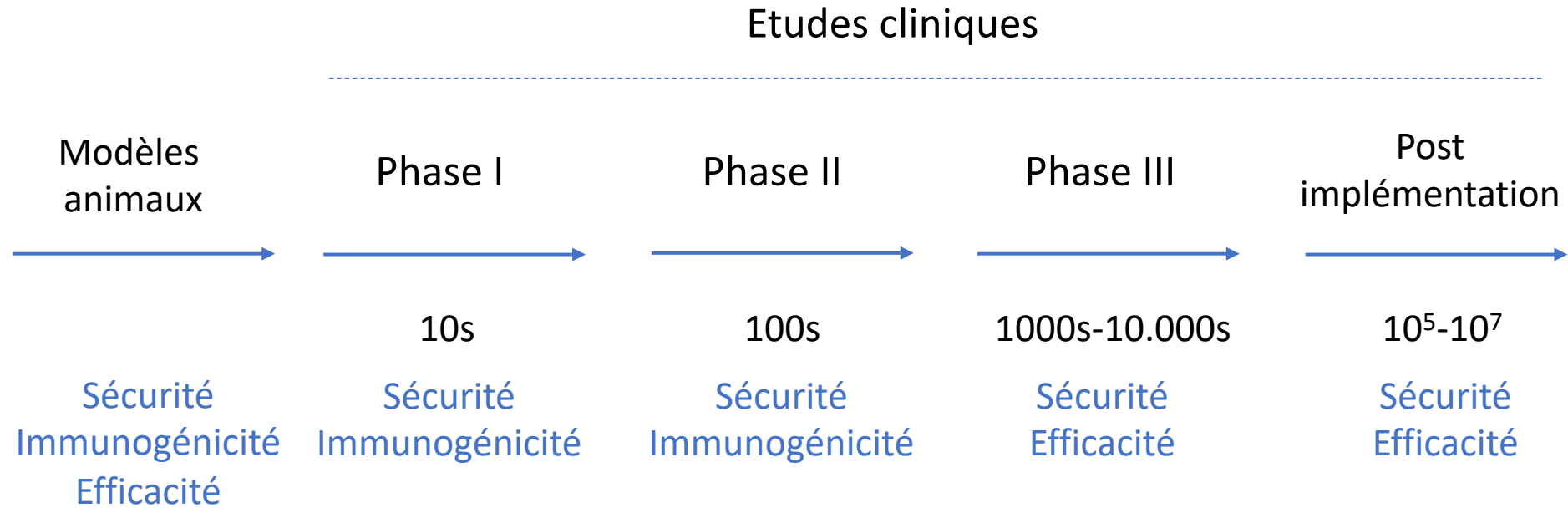
Expression de une ou plusieurs protéines virales et stimulation du système immunitaire

Anticorps



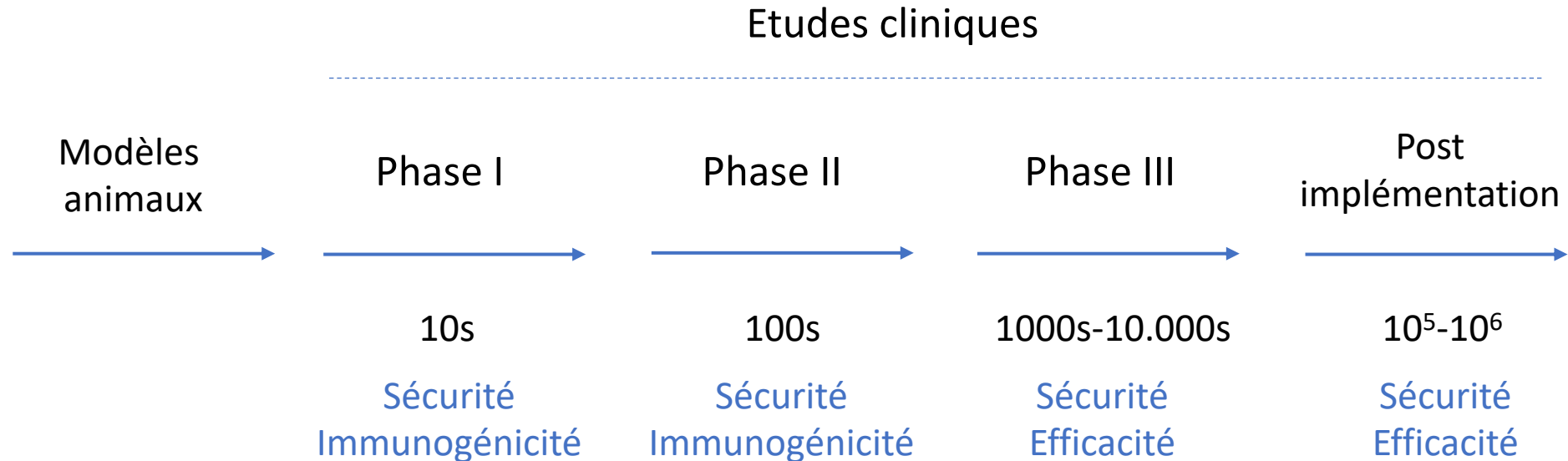
Lymphocyte T

Développement et évaluation d'un candidat vaccin



	Name	Vaccine Type	Primary Developers	Country of Origin	Authorization/Approval
+	Comirnaty (BNT162b2)	mRNA-based vaccine	Pfizer, BioNTech; Fosun Pharma	Multinational	UK, Bahrain, Canada, Mexico, US, Singapore, Costa Rica, Ecuador, Jordan, Panama, Chile, Oman, Saudi Arabia, Argentina, Switzerland, Kuwait, EU, WHO (emergency use validation)
+	Moderna COVID-19 Vaccine (mRNA-1273)	mRNA-based vaccine	Moderna, BARDA, NIAID	US	US, Canada, EU, Israel, UK, France, Switzerland
+	CoronaVac	Inactivated vaccine (formalin with alum adjuvant)	Sinovac	China	China, Turkey
+	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AZD1222)	Adenovirus vaccine	BARDA, OWS	UK	UK, India, Argentina, Dominican Republic, El Salvador, Mexico, Morocco
+	No name announced	Inactivated vaccine	Wuhan Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	China	China
+	Sputnik V	Non-replicating viral vector	Gamaleya Research Institute, Acellena Contract Drug Research and Development	Russia	Russia, Palestine
+	BBIBP-CorV	Inactivated vaccine	Beijing Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	China	China, United Arab Emirates, Bahrain, Egypt
+	EpiVacCorona	Peptide vaccine	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology	Russia	Russia
+	Covaxin	Inactivated vaccine	Bharat Biotech, ICMR	India	India

Développer et évaluer un candidat vaccin en moins d'un an



Comment accélérer la disponibilité d'un vaccin:

- Plateformes vaccinales
- Anticipation des phases de développement/évaluation
- Prise de décisions rapide
- Prise de risque financier
- Prioritisation des ressources

Défis qui restent à surmonter pour vacciner efficacement la population mondiale

- Optimiser l'utilisation des vaccins disponibles dans le cadre d'une pénurie relative:
 - Espacer les doses de vaccins
 - Diminuer la dose de vaccin
 - Immunisation avec des vaccins différents (ARN/ARN, ARN/vecteur,..)
 - Vaccination de populations particulières immunodéficientes
- Evaluer l'efficacité des vaccins encore en développement:
 - Difficulté croissante de réaliser des essais d'efficacité de phase 3

Défis qui restent à surmonter pour vacciner efficacement la population mondiale

- Optimiser l'utilisation des vaccins disponibles dans le cadre d'une pénurie relative:
 - Espacer les doses de vaccins
 - Diminuer la dose de vaccin
 - Immunisation avec des vaccins différents (ARN/ARN, ARN/vecteur,..)
 - Vaccination de populations particulières immunodéficientes
- Evaluer l'efficacité des vaccins encore en développement:
 - Difficulté croissante de réaliser des essais d'efficacité de phase 3

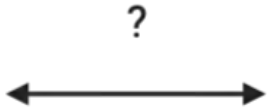
 **Identifier un corrélat (biomarqueur) de protection contre la COVID-19**

Identifier un corrélat de protection contre le COVID-19 chez l'homme

Sujets vaccinés



Résistant

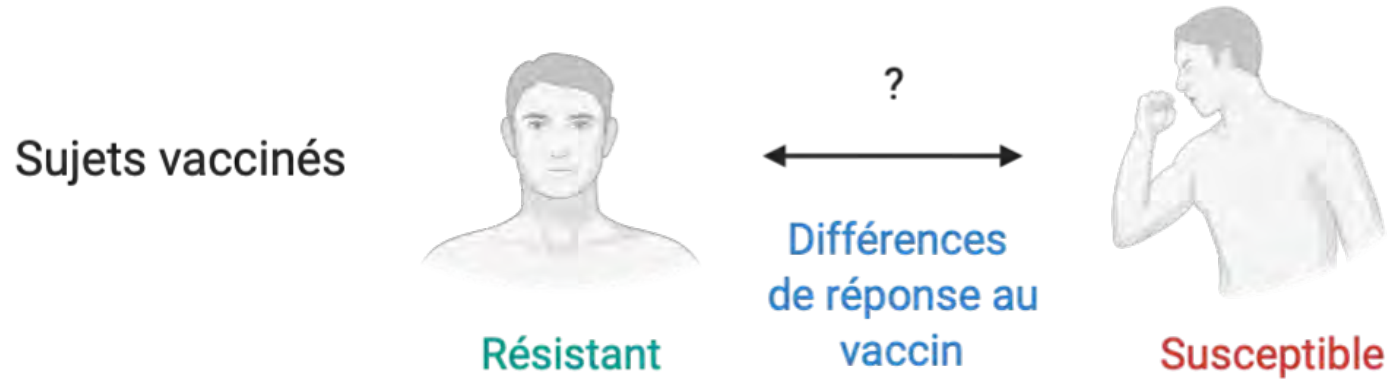


Différences
de réponse au
vaccin



Susceptible

Identifier un corrélat de protection contre le COVID-19 chez l'homme



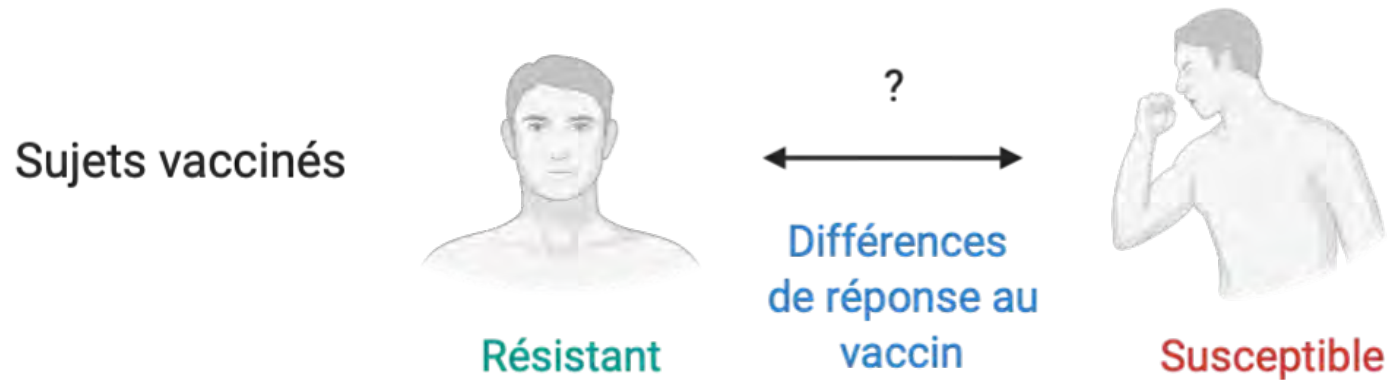
Etudes d'efficacité de phase 3 (en cours)

Limitations:

nombre de sujets susceptibles faible si le vaccin est très efficace

échantillons biologiques limités à cause de la grande taille de l'étude

Identifier un corrélat de protection contre le COVID-19 chez l'homme



Etudes d'efficacité de phase 3 (en cours)

Limitations: nombre de sujets susceptibles faible si le vaccin est très efficace
échantillons biologiques limités à cause de la grande taille de l'étude

Etudes de challenge humain: (non encore réalisées)

Vacciner 50% des volontaires, inoculer le virus aux sujets vaccinés et non vaccinés et suivre la réplication du virus et les symptômes (modérés): **efficacité** et **corrélat de protection**

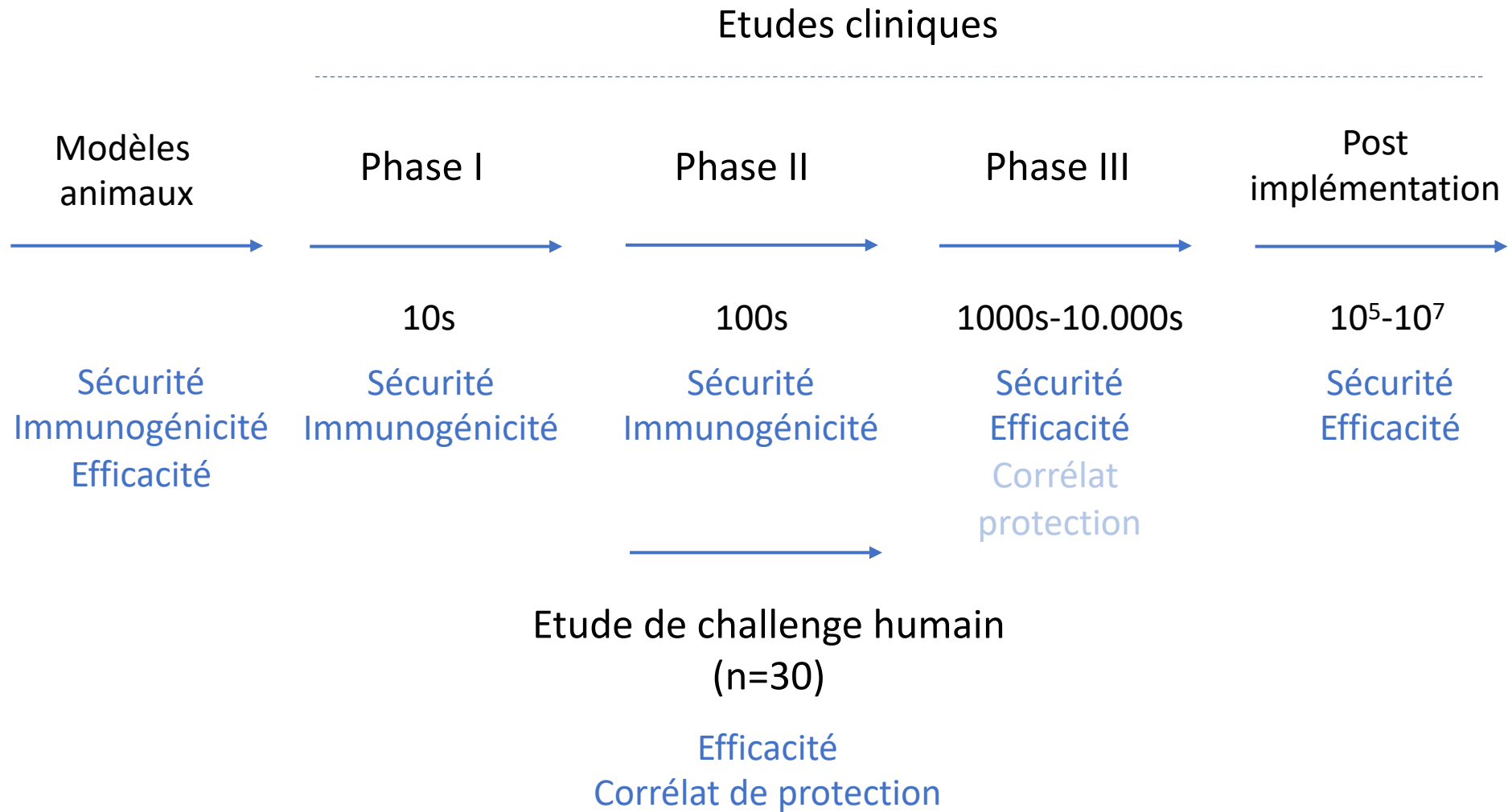
Avantages: petit nombre de sujets nécessaires (n=30)
étude immunologique approfondie possible

Inconvénients: nécessité d'une souche atténuée ou d'un traitement efficace
aspects éthiques complexes

Usages d'un corrélat de protection contre la COVID-19

- Optimiser l'utilisation des vaccins disponibles dans le cadre d'une pénurie relative:
 - Espacer les doses de vaccins
 - Diminuer la dose de vaccin
 - Immunisation avec des vaccins différents (ARN/ARN, ARN/vecteur,..)
 - Vaccination de populations particulières immunodéficientes
- Evaluer l'efficacité des vaccins encore en développement:
 - Difficulté croissante de réaliser des essais d'efficacité de phase 3

Développement et évaluation d'un candidat vaccin



Etudes de challenge humain: une longue histoire



1796: Le Dr Jenner, pionnier de la vaccination, inocule la variole au fils de son jardinier après “vaccination” avec le virus de la vaccine.



1964: La déclaration d’Helsinki guide la conduite de la recherche médicales sur des sujets humains.

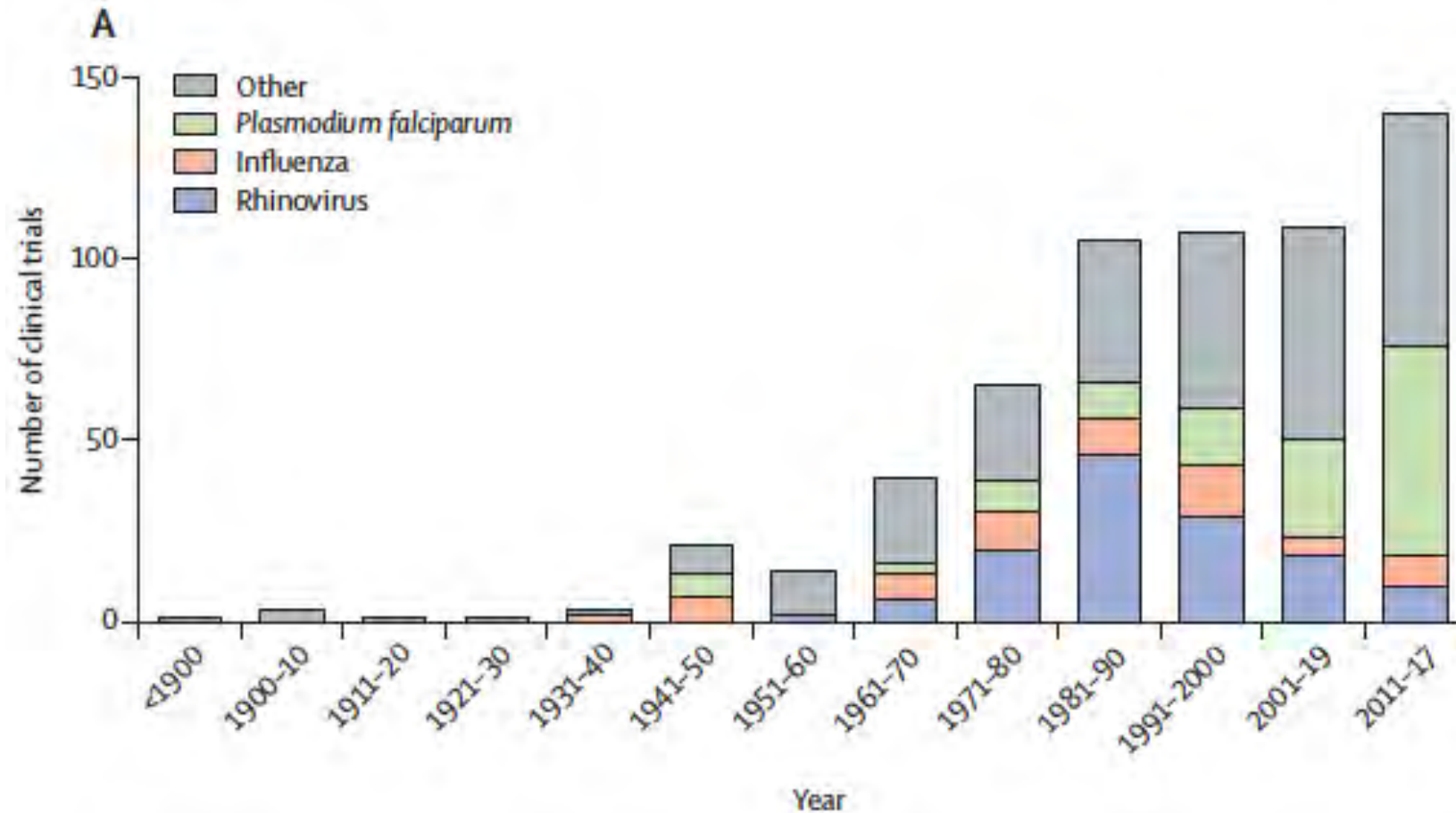


2015: Le premier vaccin contre la malaria est développé sur base d’études de challenge humain.

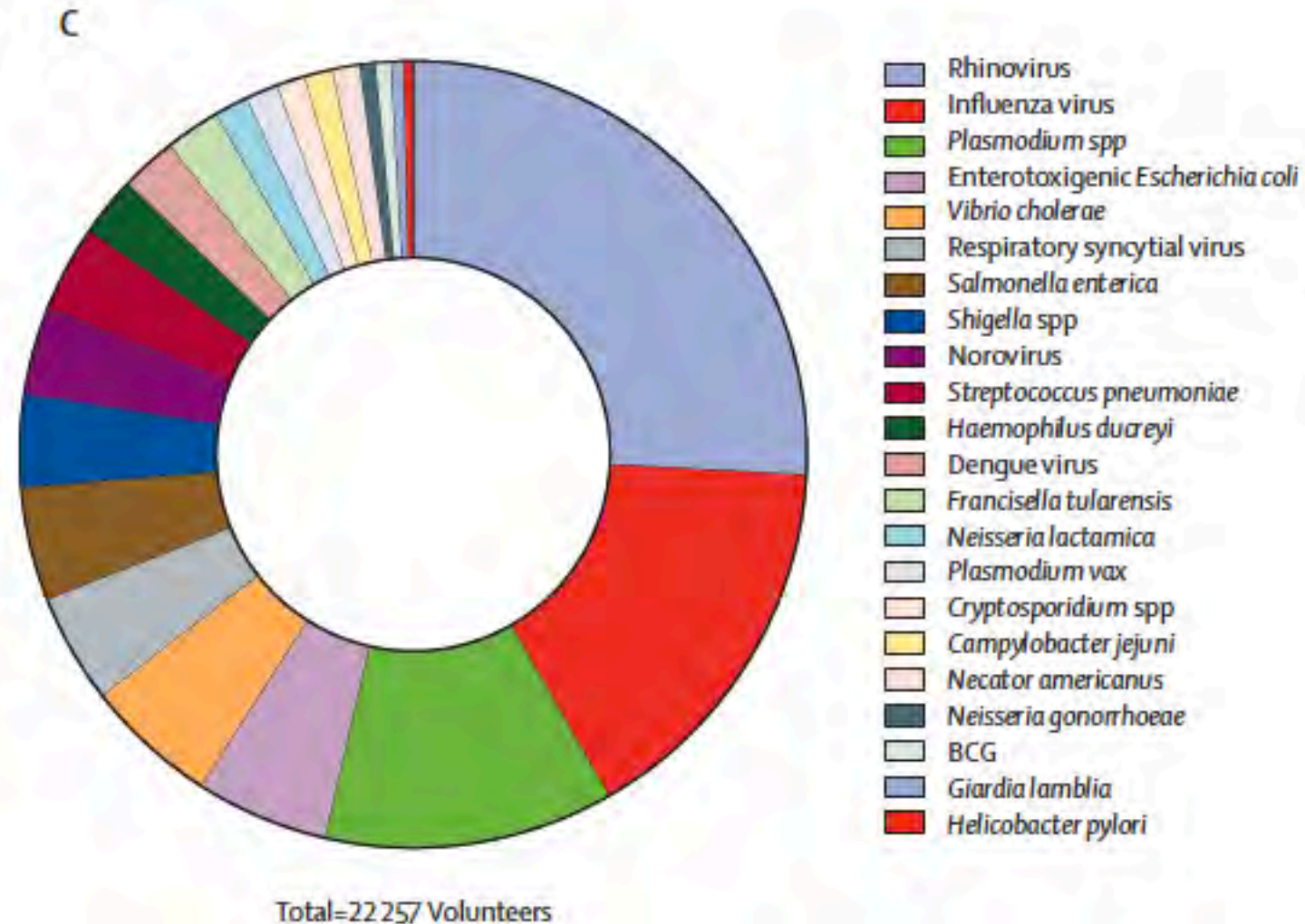


2016: L’agence américaine des médicaments approuve un vaccin vivant contre le choléra sur base d’études de challenge humain.

Etudes de challenge humain depuis 1900



Nombre de volontaires inclus dans les études de challenge humain depuis 1900



Ethique des challenge humain avec SARS-CoV-2

Extraordinary diseases require extraordinary solutions

Stanley A. Plotkin*

Pediatrics, University of Pennsylvania, PA, USA

* Corresponding author at: 4650 Wismer Road,
Doylestown, PA 18902, USA.

E-mail address: stanley.plotkin@vaxconsult.com

Arthur Caplan

Bioethics, New York University, NY, USA

Commentary

COVID-19 vaccine development: Time to consider SARS-CoV-2 challenge studies?

G. Owen Schaefer^a, Clarence C. Tam^b, Julian Savulescu^c, Teck Chuan Voo^{a,*}

RESEARCH ETHICS: COVID-19

Ethics of controlled human infection to address COVID-19

High social value is fundamental to justifying these studies

By Seema K. Shah, Franklin G. Miller, Thomas C. Darton, Devan Duenas, Claudia Emerson, Holly Fernandez Lynch, Euzebiusz Jamrozik, Nancy S. Jecker, Dorcas Kamuya, Melissa Kapulu, Jonathan Kimmelman, Douglas MacKay, Matthew J. Memoli, Sean C. Murphy, Ricardo Palacios, Thomas L. Richie, Meta Roestenberg, Abha Saxena, Katherine Saylor, Michael J. Selgelid, Vira Vaswani, Annette Rid

Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure

Nir Eyal,^{1,2,3} Marc Lipsitch,^{4,5} and Peter G. Smith⁶

Why Challenge Trials of SARS-CoV-2 Vaccines Could Be Ethical Despite Risk of Severe Adverse Events

NIR EYAL

Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies

6 May 2020

Scientific and ethical assessments		
Criterion 1	Scientific justification	SARS-CoV-2 challenge studies must have strong scientific justification
Criterion 2	Assessment of risks and potential benefits	It must be reasonable to expect that the potential benefits of SARS-CoV-2 challenge studies outweigh risks
Consultation and coordination		
Criterion 3	Consultation and engagement	SARS-CoV-2 challenge research programmes should be informed by consultation and engagement with the public as well as relevant experts and policy-makers
Criterion 4	Coordination	SARS-CoV-2 challenge study research programmes should involve close coordination between researchers, funders, policy-makers and regulators

Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies

6 May 2020

Selection criteria		
Criterion 5	Site selection	SARS-CoV-2 challenge studies should be situated where the research can be conducted to the highest scientific, clinical and ethical standards
Criterion 6	Participant selection	SARS-CoV-2 challenge study researchers should ensure that participant selection criteria limit and minimize risk
Review and consent		
Criterion 7	Expert review	SARS-CoV-2 challenge studies should be reviewed by a specialized independent committee
Criterion 8	Informed consent	SARS-CoV-2 challenge studies must involve rigorous informed consent

Effect of specific humoral immunity and some non-specific factors on resistance of volunteers to respiratory coronavirus infection

BY KATHLEEN A. CALLOW

*Common Cold Research Unit, Harvard Hospital,
Coombe Road, Salisbury, Wiltshire, U.K.*

Volunteers classified by:	Antibody source and class	Group	
		Affected	Unaffected
ELISA ratio ^b	Serum neutralizing antibody (geometric mean titre)	3·7	23·9
Clinical score ^c		3·4	13·4
Nasal secretion weight ^d		4·3	10·3
ELISA ratio	Serum specific IgG (mean OD at 1 in 200)	0·14	0·20
Clinical score		0·13	0·19
Nasal secretion weight		0·15	0·18
ELISA ratio	Serum specific IgA (mean OD at 1 in 100)	0·13	0·16
ELISA ratio	Serum specific IgM (mean OD at 1 in 100)	0·11	0·14
ELISA ratio	Nasal washing specific IgA (mean concentration ng/ml)	0·7	6·4
Clinical score		0·8	4·5
Nasal secretion weight		0·7	4·6

Projets collaboratifs en cours

Etudes vaccinales

- Johnson et Johnson (vecteur): étude phase I-II
- CureVac (ARN): phase III
- Vaccin Pfizer (ARN): populations particulières:
 - personnes âgées
 - patients oncologiques sous traitement
 - patients hémodialysés ou transplantés
 - femmes enceintes
- Schéma de vaccination ARN (espace entre doses, vaccination hétérologue,..)

Projets collaboratifs en cours

Etude corrélats de protection

- immunité induite par infection naturelle pendant la première vague
- maisons de repos (personnel et résidents)

Etude mécanisme d'actions des vaccins ARN

- découvrir des biomarqueurs prédisant la réponse vaccinale
- analyses cellulaires et moléculaires approfondie de la réponse immunitaire
- rôle de l'état du système immunitaire au moment de la vaccination

OBJECTIFS pour 2023

- > Sécuriser financement des infrastructures pour une ouverture en Mars 2022
- > Capacité
 - > 4 essais vaccinaux ambulatoires / an
 - > 2 essais vaccinaux résidents / an
 - > Analyse de 10,000s échantillons cliniques / an
 - > Conservation de 100,000s échantillons cliniques
- > Etablir les bases pour notre mission à long terme
 - > Construire des partenariats globaux et pérennes pour le développement et l'évaluation rapide des vaccins
 - > Disposer d'une plateforme versatile pour l'évaluation rapide des vaccins contre les pathogènes émergents