

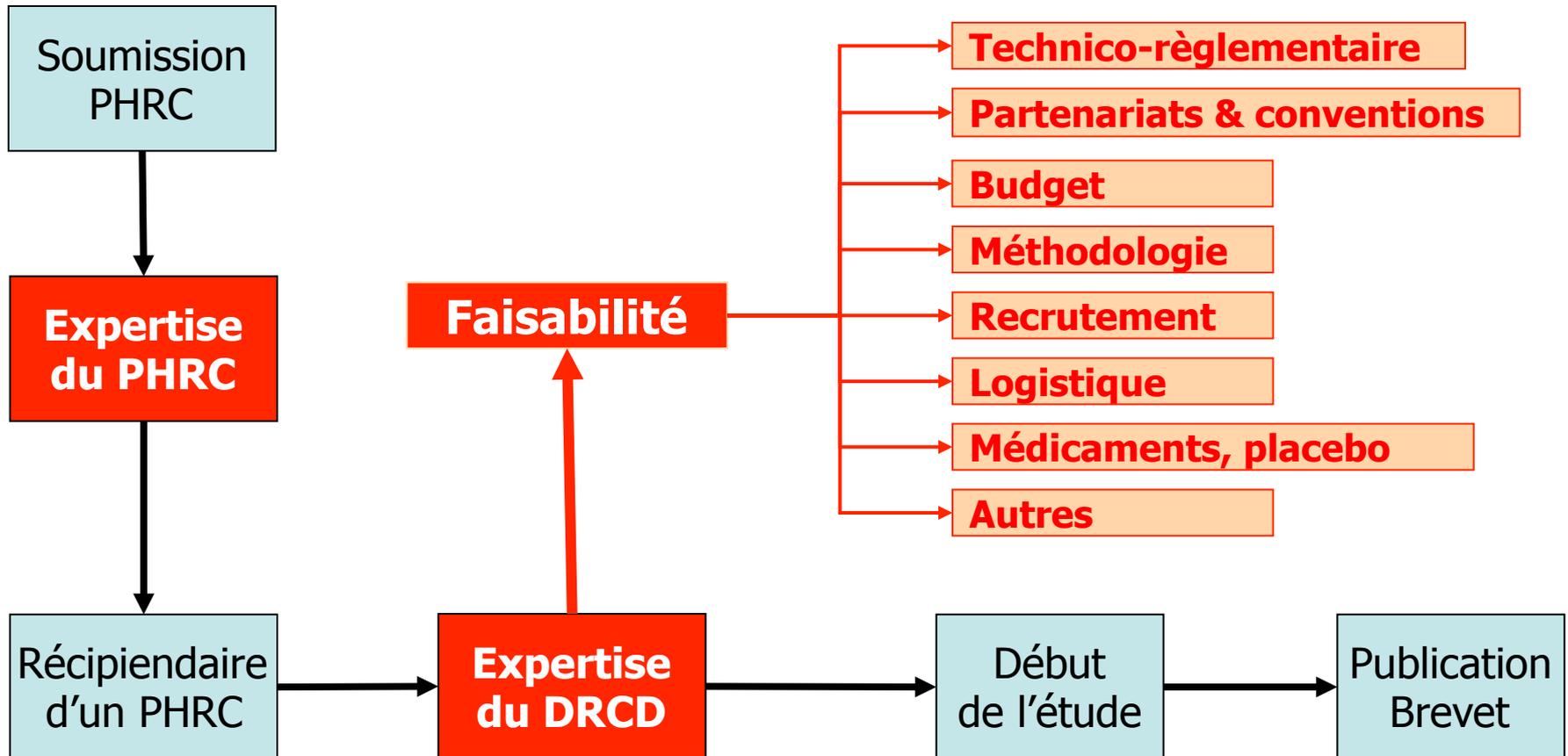
Quelques règles pour ne pas rendre un projet infaisable

Professeur Patrice DEBRÉ



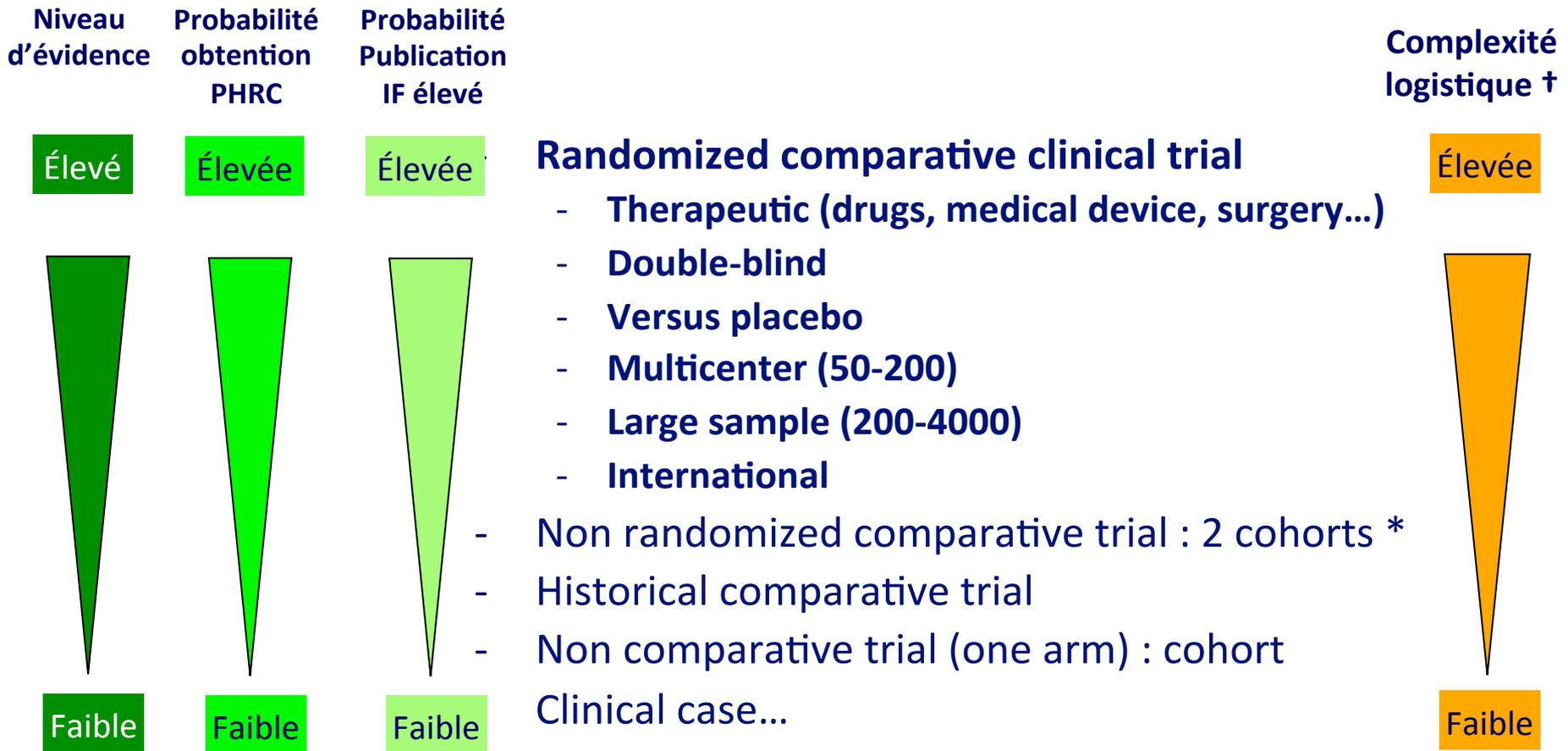
Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) de l'AP-HP

Promotion et gestion des projets de recherche clinique



Evidence-based Medicine

De l'autoritarisme du méthodologiquement correct :
utilité du placebo, double placebo...



* case-control study : can be very useful for example in assessing the causes of disease : pulmonary cancer patients matched with subjects not having cancer: major role of cigarettes

† Risque de 1/ délai allongé dans l'instruction et l'ouverture des centres, 2/ difficultés de recrutement
→ risque d'échec de l'essai

Why clinical research is complex ?

- One-size-fits all regulation for all clinical trials
 - Regulation is not adapted to the **risks/constraints added** by the research
 - European Directive does not include non-drug clinical trials and non-interventional studies (which can evaluate drugs prescribed in usual care)

Regulation – the real threat to clinical research. BMJ 2008



Stewart P, et al.

**DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 4 April 2001**

**on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States
relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on
medicinal products for human use**

Official Journal

L 158

of the European Union



English edition

Legislation

Volume 57
27 May 2014

Contents

I Legislative acts

page

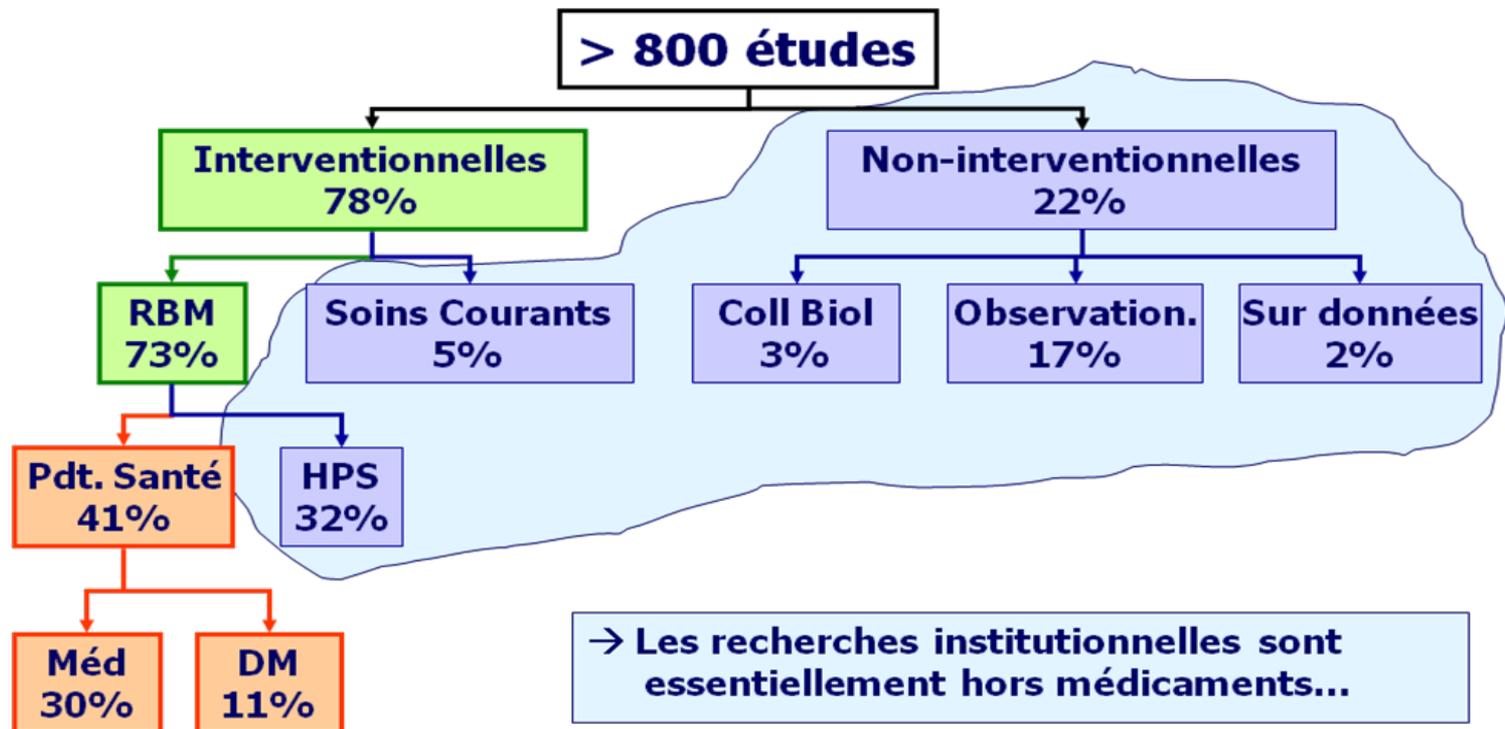
REGULATIONS

- * **Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (1)**

1

Pourquoi la recherche clinique est compliquée ?

- Méthodologie complexe
- Législation inadaptée :
 - aux interventions autres que les médicaments
 - au **risque ajouté** pour les patients par la recherche



Comparison of national requirements

Ethic
Committee

Competent
Authority

Sponsor

Insurance

Adverse
event

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

AT DK FR DE HU IE IT ES SE UK

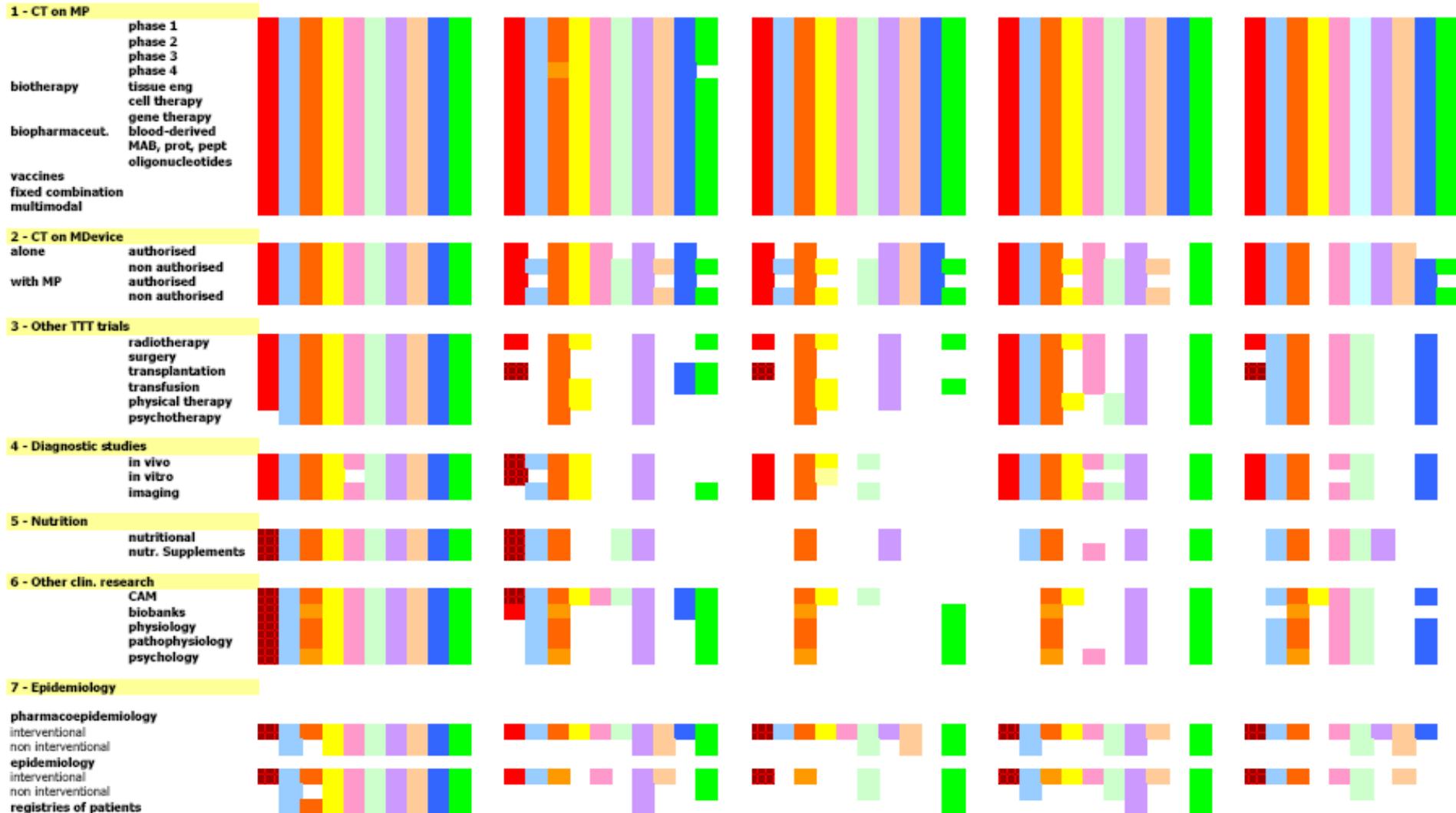
ETHICS COMMITTEE

COMPETENT AUTHORITY

SPONSOR

INSURANCE

AER



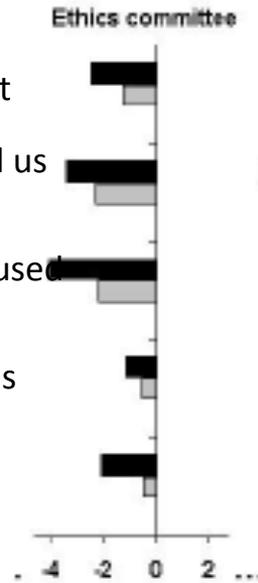
The burden of European Ethical Review is repeatedly denounced. Ethics Committees must accept to implement a risk-based approach in their review process

BRIEF REPORT

Intensive Care Med (2009) 35:713-716

Submission of clinical studies to ethics committees or clinical trials registers: the authors' point of view

- The ethics committee provided good support
- The effort needed to obtain approval caused us to make progress in ethics
- The effort needed to obtain the approval caused us to make scientific progress
- The effort needed to obtain the approval was justified
- The approval was applicant-friendly



Research ethics paperwork: what is the plot we seem to have lost?

Konrad Jamrozik, BMJ 2004

The standardisation of applications to local
research ethics committees seems likely to
make ethical approval less efficient and more
time consuming for everyone



EDITORIAL

Chassany O. Intensive Care Med (2009)

Should European Independent Ethics Committees be dismantled ?

Constat dans mise en œuvre et le suivi des essais

- 1. Facteurs prédictifs de difficulté de mise en œuvre des projets**
 - 2. Recrutement en deçà des prévisions**
- Certaines de ces difficultés devraient être identifiées et anticipées lors de la rédaction du protocole avec l'URC et avant la soumission du projet

Partenariats industriels et contrats

- **Nécessaire en cas de protection de données ou de développement d'outils :**
 - Propriété intellectuelle revenant au promoteur AP-HP
 - Valorisation, Brevet
 - **Indispensable en cas de collaboration avec l'industrie ou un autre organisme de recherche**
 - **Contrats à établir avec les différents partenaires :**
 - **INSERM**, CNRS, CEA, universités
 - Associations d'utilité publiques (AFM...)
 - Groupes coopérateurs (hématologie, cancérologie)
- Convention de **collaboration** ou de **prestation** ?

Partenariats industriels : indispensable

- Budget du PHRC ne pouvant financer le coût du médicament (jusqu'à plusieurs millions d'euros) pour les essais thérapeutiques
- Projets institutionnels permettent d'améliorer les connaissances sur les médicaments, et de tester leur efficacité dans des indications « niche »
- **Industriels fournissent médicaments, placebo, et aide financière**

Partenariat industriel : Indispensable, mais :

- L'industriel veut tout : données, rapport, copie immédiate de tous les évènements graves, maîtrise des publications (veto), audit...
 - Sans assumer aucune obligation, ni responsabilité qui incombent toutes à l'AP-HP, et sans tenir compte des financements publics du projet
 - Encore plus compliqué quand il y a plusieurs industriels
- **Les négociations peuvent être longues**

Éléments prédictifs de retard dans l'instruction des projets - Obtention et de fabrication du placebo

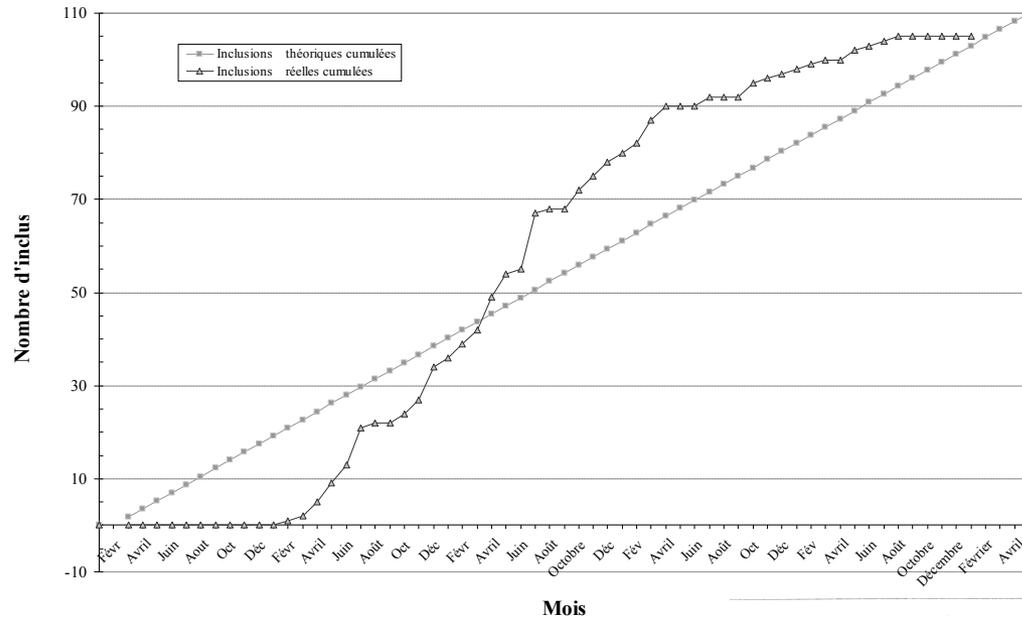
Pour un promoteur institutionnel :

- Soit nouveau médicament en cours de développement : demande auprès du fabricant (→ convention)
- Soit « vieux » médicament génériqué : aucun fabricant (dont le laboratoire princeps) n'a de placebo et ne souhaite investir dans la recherche clinique
 - Nécessité de recourir à un façonneur : de 40.000 à 200.000 euros
 - Par exemple : N acétylcystéine : 180.000 euros
- Parfois possibilité (dose unique) de prendre le placebo de l'AGEPS qui ne ressemble pas au traitement de l'étude

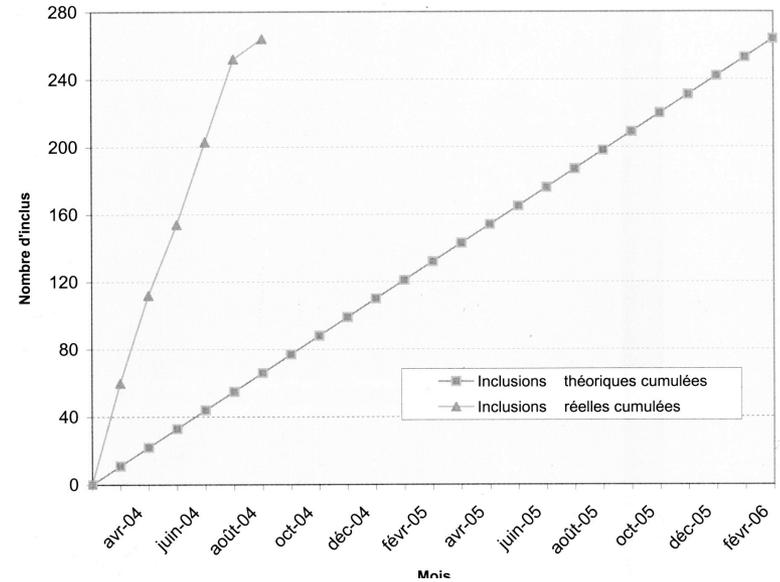


Courbes d'inclusion des études du DRCD : les belles

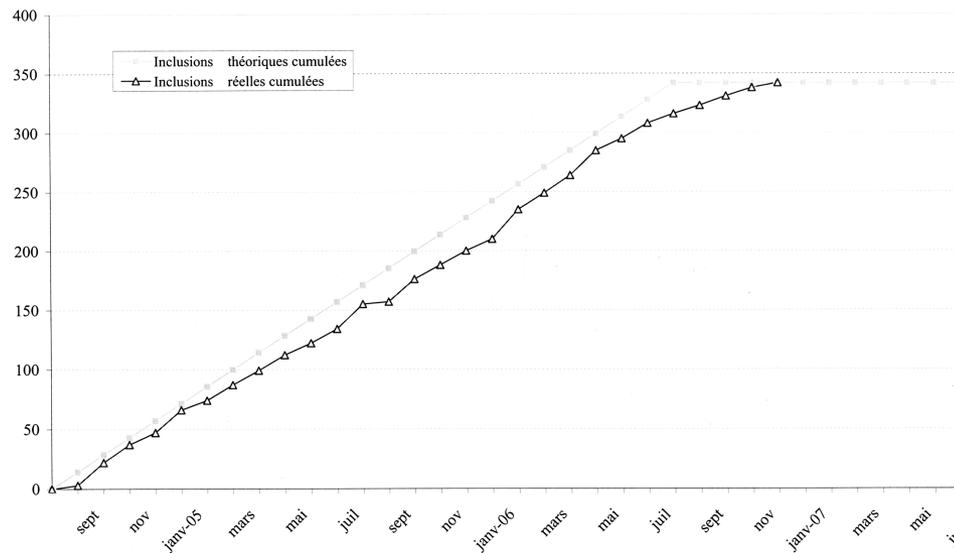
Suivi des inclusions



Suivi des inclusions

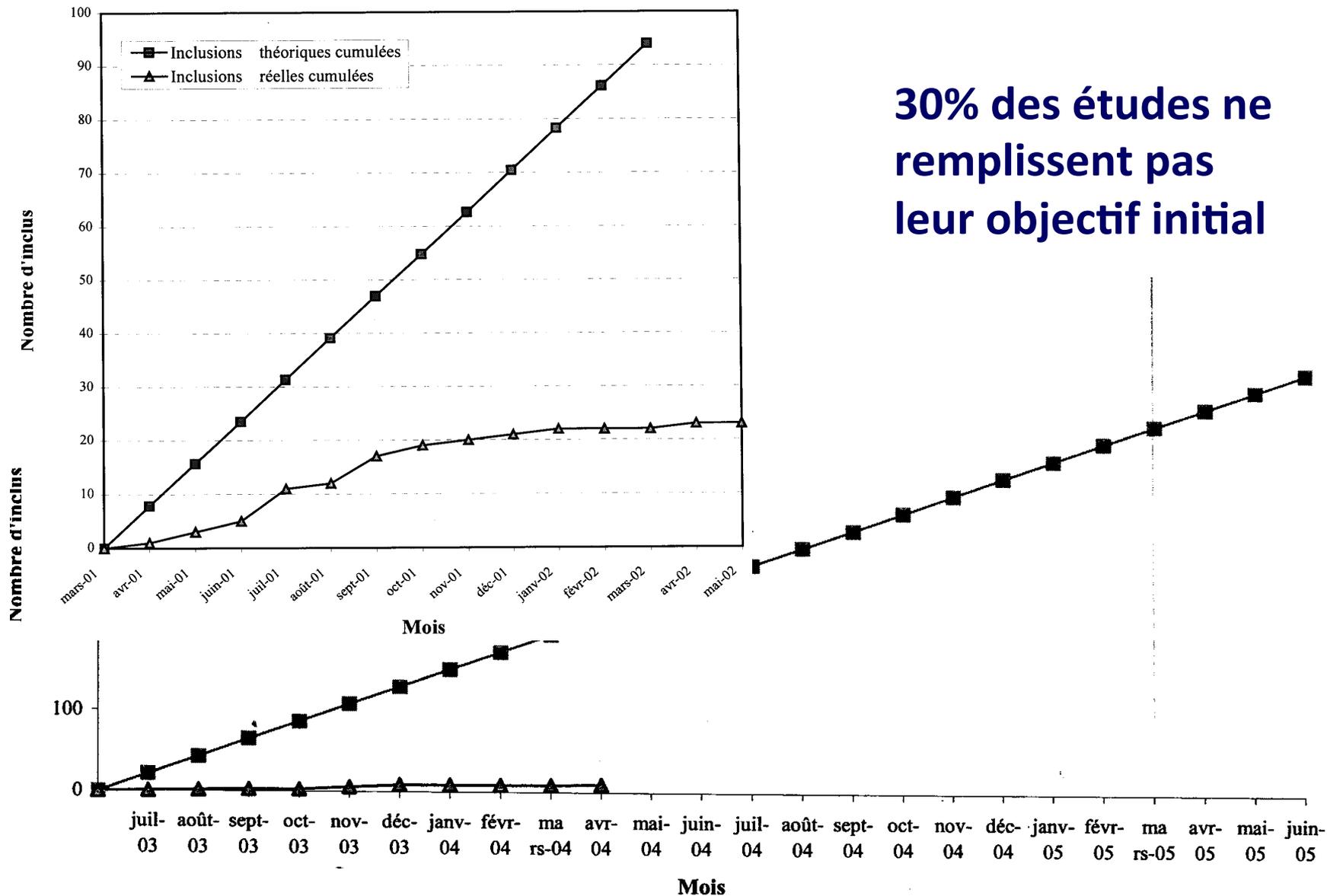


Suivi des inclusions



Il existe des études pour lesquelles le taux de recrutement réel est en adéquation avec les objectifs annoncés

Courbes d'inclusion des études du DRCD : et les autres



Éléments prédictifs d'un taux d'inclusion insuffisant

(ne permettant pas de répondre aux objectifs du projet)

- 1- Liés à l'investigateur-coordonnateur**
- 2- Liés au protocole**
- 3- Liés à un budget insuffisant**
- 4- Essais concurrentiels**
- 5- Relations confraternelles**

Éléments prédictifs d'un taux d'inclusion insuffisant

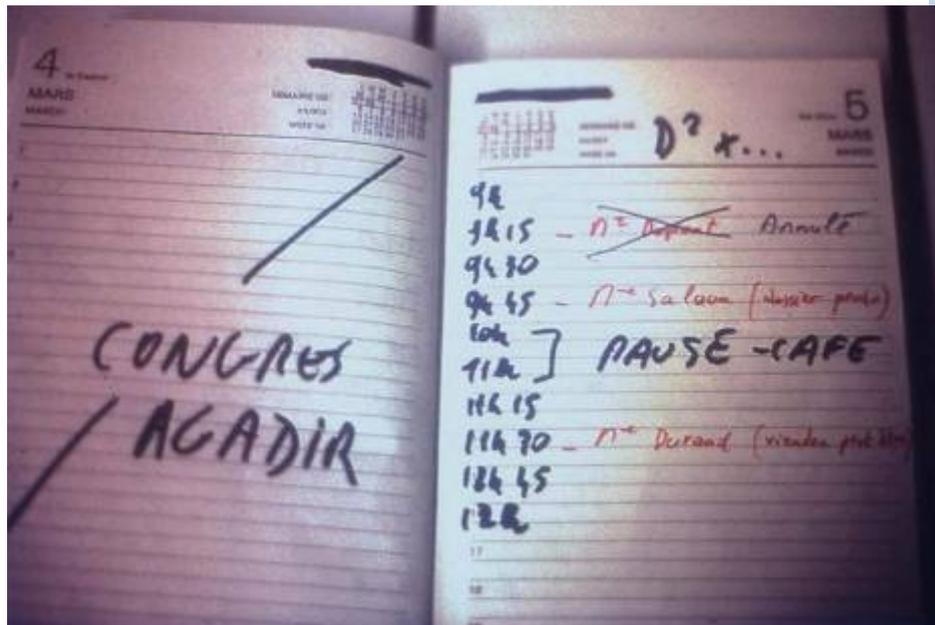
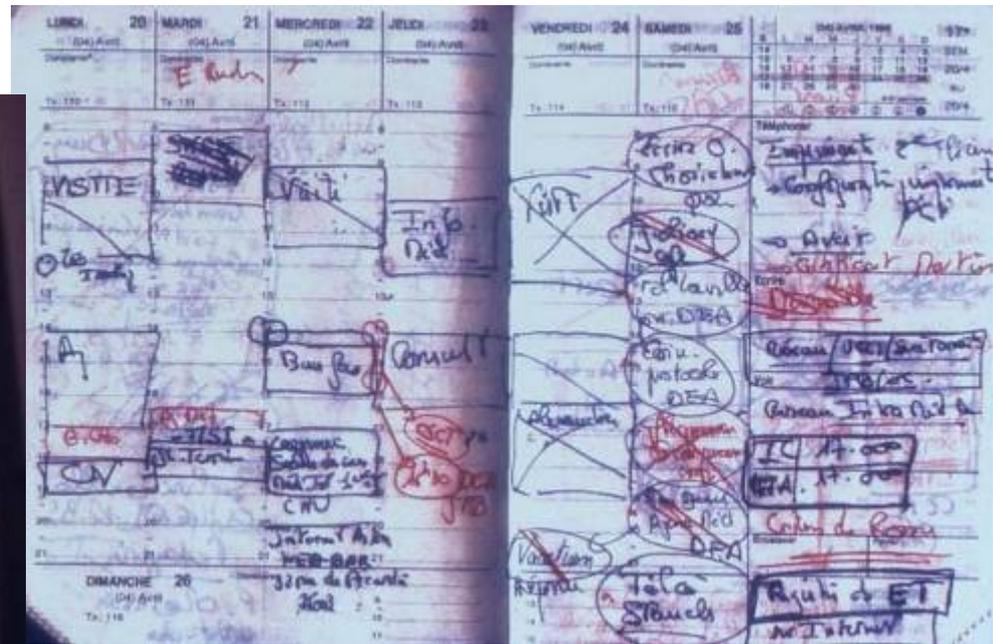
(ne permettant pas de répondre aux objectifs du projet)

1- Liés à l'investigateur-coordonnateur

- Indisponible... (« Frequent Flyer Professor »)
- Départ à la retraite, aux USA, en mutation (hors AP-HP)
- Ayant plusieurs études en parallèle
- **Non clinicien (biologiste, physiologiste) ou n'ayant pas accès directement aux patients :**
 - Exemple : Ophthalmologue qui souhaite recruter des patients en gériatrie (Alzheimer)

Comment reconnaître un bon investigateur

Disponibilité et qualités d'organisation de l'investigateur (1998)



Éléments prédictifs d'un taux d'inclusion insuffisant

(ne permettant pas de répondre aux objectifs du projet)

2- Liés au protocole

- **Protocole compliqué**

- Nombre de patients élevé et/ou faible nombre de centres
 - Essai monocentrique voulant inclure 200-300 patients en 1 an !
- Randomisé, groupe contrôle
 - Refus des patients

- **Evolution du contexte scientifique : la question de la recherche ne se pose plus**

- Démotivation des investigateurs

- **Équipoise (situation d'incertitude)**

- Réticence des investigateurs

- Exemple : Hémicraniectomie (AVC sylvien majeur)

Nombre de patients à inclure

- Il est demandé dans le résumé du projet de préciser le « **nombre moyen d'inclusions par mois et par centre** »

Nombre total de patients nécessaire	400
Nombre de centres	20
Période d' inclusion (mois)	20
Nombre de patients / centre	20
Nombre de patients / centre / mois	1

Nombre de patients à inclure

- Encore faut-il interpréter ce nombre et se dire que le recrutement est irréalisable
- Exemple : résumé d'un projet soumis au PHRC national 2011 :

Nombre total de patients nécessaire (essai aux urgences)	1200
Monocentrique	1
Période d' inclusion (mois)	12
Nb de patients / centre / mois	100

Éléments prédictifs d'un taux d'inclusion insuffisant

(ne permettant pas de répondre aux objectifs du projet)

2- Liés au protocole

Méthode de Zelen

- **En théorie :**

- Consiste à ne pas informer les patients qu'ils sont tirés au sort et qu'il existe un autre bras
- Intéressante quand on anticipe un possible refus des patients préférant une des stratégies ou thérapeutiques à l'étude

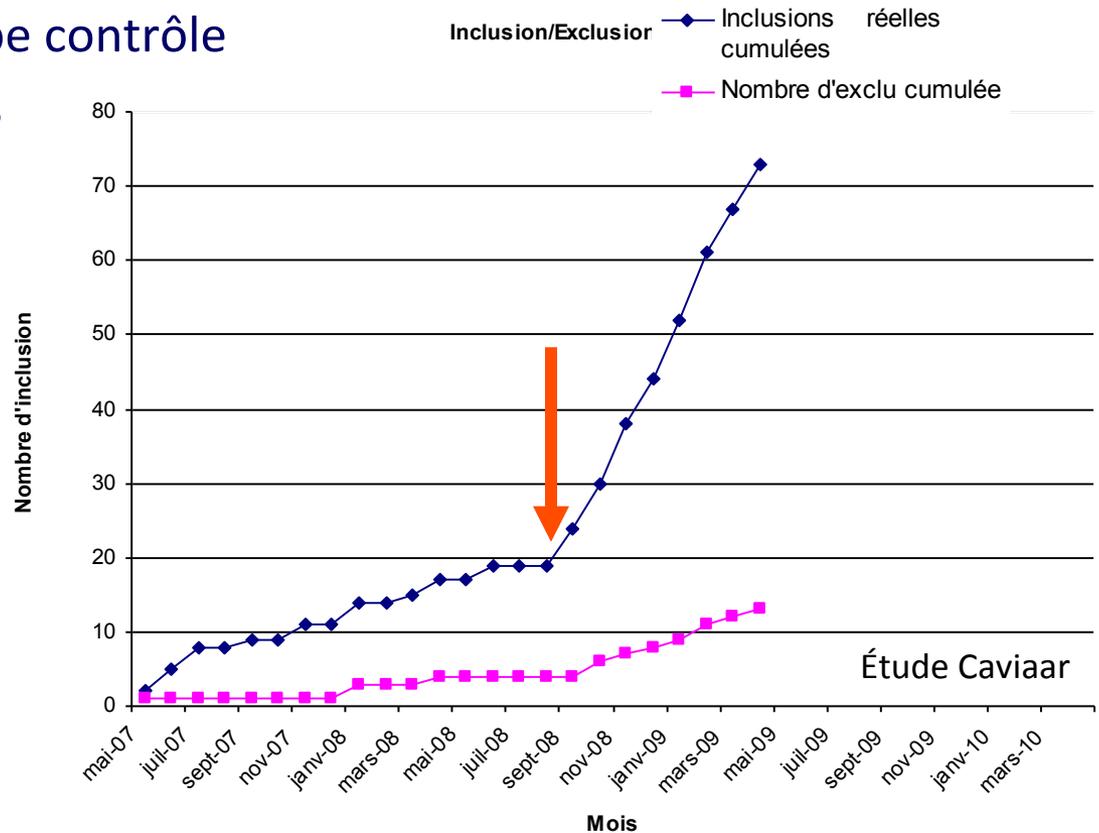
- **En pratique :**

- Justifier son réel intérêt
- Vérifier son acceptation auprès de tous les investigateurs
- Plusieurs consentements
- Possible Incompréhension / refus du CPP

Exemple réussi de l'augmentation du recrutement lors de la transformation d'une étude comparative randomisée en une étude de cohorte non comparative (et non randomisée)

2- Liés au protocole

- Complexité du protocole
 - Randomisé, groupe contrôle
- Refus des patients



Solutions pour améliorer un taux d'inclusion insuffisant

2- Liés au protocole

- Complexité du protocole
- Réticence des investigateurs

THE LANCET Neurology

Search for

in

All Fields

GO

Advanced

[Home](#) | [Journals](#) | [Specialties](#) | [Audio](#) | [Conferences](#) | [Education](#) | [The Lancet Series](#) | [Information](#)

The Lancet Neurology, [Volume 6, Issue 3](#), Pages 215 - 222, March 2007

< [Previous Article](#) | [Next Article](#) >

doi:10.1016/S1474-4422(07)70036-4  [Cite or Link Using DOI](#)

Published Online: 09 February 2007

Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials

[Katayoun Vahedi](#) MD ^a, [Jeannette Hofmeijer](#) MD ^d, [Eric Juettler](#) MD ^e, [Eric Vicaut](#) PhD ^b, [Bernard George](#) MD ^c, [Ale Algra](#) MD ^{d,e}, [G Johan Amelink](#) MD ^f, [Peter Schmiedeck](#) MD ^h, [Stefan Schwab](#) MD ^{g,i}, [Peter M Rothwell](#) MD ^j, [Marie-Germaine Bousser](#) MD ^a, [H Bart van der Worp](#) MD ^d, Prof [Werner Hacke](#) MD ^g   , for the DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators

Identifier et anticiper les difficultés lors de la rédaction du protocole et avant la soumission du projet

Identifier et anticiper :

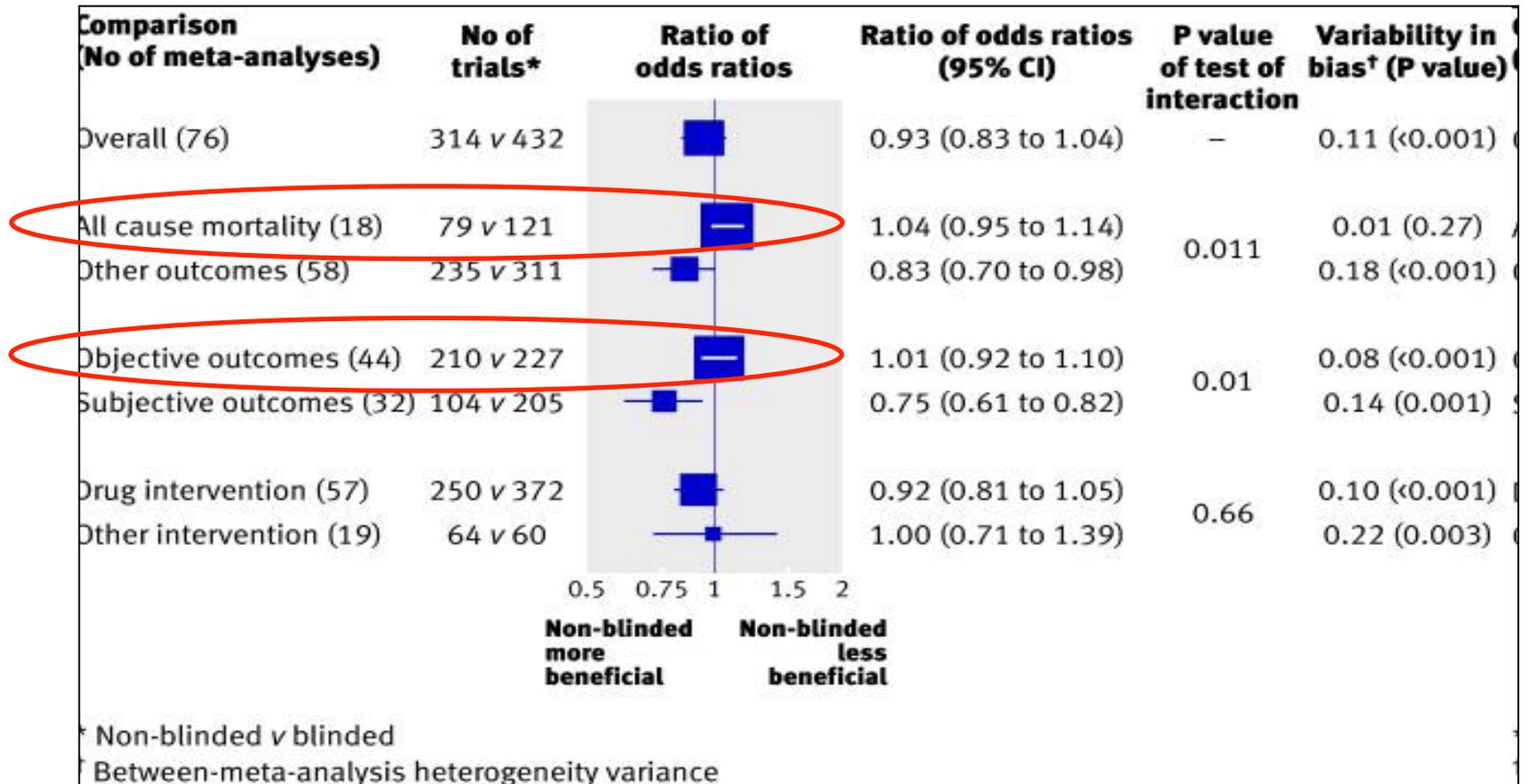
- Protocole compliqué
- Réticence des investigateurs
- Refus des patients (randomisation)
- Placebo infaisable : quelle est la justification du placebo, quand on utilise un critère d'évaluation « objectif » (biologie, imagerie) peu sensible à un effet placebo ni du patient, ni de l'investigateur, ce d'autant qu'il y a une évaluation en aveugle (PROBE).
 - Un étude a montré que dans ce cas, aveugle ou pas aveugle, les résultats n'étaient pas différents (Wood L, et al. BMJ 2008)

Ne vaut-il mieux pas dans quelques cas :

- Une étude de cohorte bien conduite et recrutant bien
- Qu'une étude randomisée avec 1/10^e du nombre de patients prévus ?

Ratios of odds ratios comparing intervention effect estimates in 314 non-blinded trials versus 432 blinded trials

Columns on the right show P values from tests of interaction, and estimates of the variability between meta-analyses in the size of bias



Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA. **Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study.** *BMJ* 2008; 336: 601-5.

Éléments prédictifs d'un taux d'inclusion insuffisant

(ne permettant pas de répondre aux objectifs du projet)

3- Liés à un budget insuffisant

- Essai thérapeutique médicamenteux versus placebo, multicentrique
 - Coût du médicament / placebo non budgétés ou promesse de soutien industriel non tenue (ou exigences excessives)
 - ARC et TEC non budgétés (35.000 – 40.000 euros par an) d' autant plus nécessaire que :
 - Essai multicentrique, Nombre élevé de patients, Longue durée
 - Risque élevé (Comité de Surveillance indépendant)
 - Analyses intermédiaires (Comité de Surveillance indépendant)
 - **Monitoring à 100% en temps réel**

4- Liés à un essai concurrentiel avec l' industrie

- Exemple : 2 essais avec Xigris, un académique PHRC vs. celui de Lilly

5- Relations confraternelles

- Centres prévus mais dont on sait qu' ils n' inclueront personne
- À l' inverse, certains gros centres ne participent pas

Peut-on augmenter le recrutement en cours d'essai ? C' est souvent trop tard...

Causes :

- Pas de patient
- Pas de patient répondant aux critères d'éligibilité
- Patients, mais refus :
 - Contraintes
 - Randomisation
- Investigateurs
 - Non motivés car protocole
 - Non pertinent
 - TROP compliqué
 - Concurrence avec d'autres essais
 - Réticents

Actions correctrices :

- Ouvrir tous les centres prévus
- Ouvrir de nouveaux centres
- Ouvrir des centres à **l'étranger** (problème co-promotion?)
- Élargir les critères **d'éligibilité**
- **Recalculer et diminuer** le nombre de sujets à inclure...
- Budgéter et **recruter** du personnel TEC (Technicien d'Étude Clinique) +++
- **Re-motiver** les investigateurs (newsletter, réunion investigateurs, téléphoner...)

Que peut-on améliorer ?

- **Anticiper les difficultés lors de la rédaction du protocole**
- **S'inquiéter dès les premières semaines d'inclusion ?**

Les 11 commandements du bon investigateur (coordonnateur)

1. Être disponible* pour son étude depuis l'instruction
2. Être motivé et motiver son équipe et les autres centres
3. Avoir écrit un protocole intéressant, simple et faisable
4. Avoir les patients répondant aux critères du protocole
5. Connaître et respecter les BPC
6. Informer les patients et faire signer le consentement
7. Adresser les EIG au promoteur
8. Ne pas modifier le protocole ou la note d'information
9. Remplir les cahiers d'observation
10. Recevoir les ARC mandatés par le promoteur
11. Respecter les règles de publication (authorship)

BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
EIG	Effets Indésirables Graves
ARC	Assistant de Recherche Clinique

* quotidiennement