

UNE ÉTUDE FINANCÉE PAR L'OFFICE FÉDÉRAL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation longitudinale de l'exactitude et de l'exhaustivité des protocoles d'essais cliniques : des preuves amélioration ?

Étude ASPIRE (Adherence to SPIrit REcommendations)

AUTEURS : DMITRY GRYAZNOV, BENJAMIN KASENDA, ERIK VON ELM ET MATTHIAS BRIEL

RAPPORT FINAL

RÉSUMÉ

Contexte : des protocoles d'étude exhaustifs et clairement structurés sont un élément essentiel pour garantir la sécurité et le bien-être des patients dans les études cliniques, la validité des données, le bon déroulement des études et la crédibilité des résultats, en particulier dans le cas des essais cliniques randomisés contrôlés (ERC). Des protocoles incomplets mettent en péril toutes les étapes du processus de la recherche clinique, avec des conséquences potentiellement préjudiciables pour les patients, les décisions en matière de santé, la communauté scientifique et la société dans son ensemble. Les organismes de financement, les commissions d'éthique de la recherche (CER), les autorités de réglementation, les revues médicales, les auteurs de revues systématiques et d'autres acteurs se fient à ces protocoles pour évaluer le déroulement et les résultats de la recherche. L'analyse de protocoles d'essais cliniques autorisés par des CER depuis les années 1990 fait pourtant apparaître d'importantes disparités dans le contenu et la qualité des protocoles des ERC. En réponse à ce problème, les lignes directrices SPIRIT (pour *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*) ont été publiées en 2013. Elles visent à améliorer l'exactitude et l'exhaustivité des protocoles d'essais cliniques grâce à des recommandations fondées sur des données probantes et portant sur une liste de contrôle d'au moins 33 éléments à prendre en considération lors de l'élaboration d'un protocole. En janvier 2014, la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) et les ordonnances correspondantes sont entrées en vigueur en Suisse. Le rôle et le mode de fonctionnement des CER suisses et de Swissmedic y sont redéfinis. À cette occasion, de nouveaux documents de référence ont été élaborés à l'intention des CER et des investigateurs d'essais cliniques sur la base des recommandations SPIRIT. Une évaluation de la nouvelle loi a été prévue lors de son introduction. L'amélioration de la qualité de la recherche étant un des objectifs de cette loi, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a mandaté le présent projet d'évaluation de façon à examiner l'exactitude et l'exhaustivité des protocoles des ERC autorisés par les CER suisses avant et après l'entrée en vigueur de la LRH.

Objectifs : dans la présente étude, l'exactitude et l'exhaustivité des protocoles des ERC sont utilisées comme des indicateurs de la qualité de la recherche menée dans le cadre de ces essais en général. Nous nous concentrons sur les ERC, car leurs résultats ont généralement plus d'impact sur la pratique clinique et les lignes directrices que les études observationnelles. De plus, les risques et les contraintes auxquels sont exposés les patients qui participent à des ERC imposent aux chercheurs une responsabilité particulière de mener ce type de recherche de manière réfléchie et professionnelle. Pour ce projet, nous avons défini les objectifs spécifiques suivants :

1. Étudier, sur la base de la liste de contrôle SPIRIT, l'exactitude et l'exhaustivité des protocoles des ERC qui ont été autorisés par les CER suisses avant et après l'entrée en vigueur de la LRH en janvier 2014, en l'occurrence en 2012 et en 2016.
2. Évaluer la proportion de protocoles enregistrés, et en particulier de protocoles enregistrés de manière prospective (mesure de transparence), avant et après l'entrée en vigueur de la LRH (dans des registres nationaux ou internationaux).
3. Déterminer les caractéristiques des essais qui sont associées au non-respect des éléments de la liste de contrôle SPIRIT, notamment les interactions possibles entre l'année d'autorisation des protocoles (2012 ou 2016) et leur financement (industriel ou non industriel) ou entre l'année d'autorisation des protocoles (2012 ou 2016) et le soutien méthodologique reçu de centres ou d'organisations de recherche clinique (*Clinical Trial Units* [CTU] ou *Clinical Research Organisations* [CRO]) (oui ou non).
4. Déterminer, sur la base de la liste de contrôle SPIRIT, si l'exactitude et l'exhaustivité des protocoles des ERC suisses diffèrent de celles des protocoles d'ERC autorisés dans d'autres pays (en Allemagne ou au Canada en 2012 ou 2016). L'objectif est, en outre, de comparer la proportion de protocoles enregistrés dans les protocoles suisses et étrangers.

Méthodes : pour cette étude avant-après, nous avons bénéficié du soutien et de la collaboration de swissethics, des sept CER en Suisse et des CER du Centre médical universitaire de Fribourg (Allemagne) et de Hamilton Health Sciences (Canada). Nous avons pris en compte les protocoles de tous les ERC qui ont été autorisés en Suisse en 2012 ou en 2016 et qui évaluaient les résultats d'interventions sur la santé. Différents ERC ont par contre été exclus : les essais visant à comparer les doses ou les schémas d'administration d'un même médicament (études de détermination de la posologie), les essais pilotes, les études de faisabilité, les études visant principalement à évaluer la

pharmacocinétique ou la physiologie (études avec des volontaires sains), les études d'économie de la santé, ainsi que les études sur des animaux, sur des banques de tissus et celles utilisant une méthode de répartition quasi aléatoire. Pour chaque protocole, nous avons d'abord saisi les informations concernant les caractéristiques générales de l'essai (taille prévue de l'échantillon, essai monocentrique ou multicentrique, p. ex.). Nous avons ensuite évalué si le protocole de l'ERC contenait des informations correspondant à chacun des éléments de la liste de contrôle SPIRIT (oui/non). Pour les protocoles autorisés en 2012, l'extraction des données a été effectuée par des équipes de deux réviseurs. Au bénéfice d'une formation méthodologique adéquate, ces réviseurs ont travaillé de façon indépendante, mais en vérifiant a posteriori la cohérence de leurs pratiques et en cherchant un consensus en cas d'appréciations divergentes. Pour des raisons de faisabilité, ce mode d'extraction des données n'a été appliqué qu'à 30 % des protocoles d'ERC autorisés en 2016 et retenus pour l'étude. Le principal résultat recherché était le respect des éléments de la liste de contrôle SPIRIT. Nous l'avons mesuré en calculant la proportion des protocoles d'ERC qui tenaient compte de chaque élément de la liste de contrôle SPIRIT ainsi que le nombre moyen et médian d'éléments respectés par protocole. Nous avons utilisé des analyses de régression multivariées pour déterminer si (i) l'année d'autorisation (2012 ou 2016), (ii) le financement (industriel ou non industriel), (iii) la taille prévue de l'échantillon (variable continue), (iv) le statut (monocentrique ou multicentrique), (v) le soutien méthodologique apporté par un CTU ou une CRO (oui ou non), et (vi) les essais de médicaments (ou les essais ne portant pas sur des médicaments) étaient associés au non-respect des recommandations SPIRIT. Pour vérifier notre hypothèse selon laquelle l'amélioration de la conformité à SPIRIT était plus marquée dans les protocoles sans financement industriel que dans ceux financés par l'industrie, nous avons ajouté le terme d'interaction correspondant (année d'autorisation * financement) dans nos modèles de régression. Nous avons utilisé la même approche pour tester notre hypothèse selon laquelle la proportion d'éléments conformes à SPIRIT a moins progressé dans les protocoles ayant bénéficié d'un soutien méthodologique (par un CTU ou une CRO) que dans ceux n'ayant pas bénéficié d'un tel soutien. Pour la comparaison avec les protocoles d'ERC étrangers, nous avons inclus une variable indépendante supplémentaire (protocole suisse ou protocole étranger) dans nos modèles de régression en utilisant toutes les données extraites des protocoles autorisés en Suisse, à Fribourg ou à Hamilton en 2012 ou en 2016. En outre, nous avons effectué les analyses d'interaction décrites ci-dessus en nous concentrant exclusivement sur les protocoles d'ERC étrangers.

Afin d'évaluer la proportion de protocoles d'ERC enregistrés de manière prospective en 2012 et en 2016, considérée comme un moyen de mesurer la transparence, nous avons cherché dans les protocoles des ERC et dans les autres fichiers disponibles des CER l'indication d'un numéro d'enregistrement de l'essai clinique, numéro que nous avons ensuite utilisé pour effectuer des recherches dans le système d'enregistrement international des essais cliniques de l'OMS, sur clinicaltrials.gov et dans Google Scholar. Nous avons finalement comparé la date d'enregistrement avec la date de recrutement du premier participant. Si la première était antérieure à la seconde ou n'était pas postérieure au mois suivant cette date, nous avons considéré que l'ERC avait été enregistré de manière prospective.

Résultats : nous avons pris en compte 400 protocoles d'ERC autorisés par des CER suisses (183 protocoles autorisés en 2012 et 217 autorisés en 2016). Dans l'ensemble, nous n'avons pas constaté de différences dans la proportion d'éléments SPIRIT identifiés entre les protocoles de 2012 (médiane : 74 %, écart interquartile [EI] : 64-80 %) et de 2016 (médiane : 76 %, EI : 69-82 %). Par contre, nous avons constaté une amélioration significative dans le sous-groupe des protocoles non financés par l'industrie (à savoir les ERC indépendants lancés à l'initiative des investigateurs), puisque la proportion médiane d'éléments SPIRIT identifiés est passée de 65 % (EI : 56-74 %) en 2012 à 76 % (EI : 66-83 %) en 2016. Cette amélioration constatée dans les protocoles non financés par l'industrie peut être attribuée à un degré plus élevé de conformité à une vaste gamme d'éléments et de sous-éléments SPIRIT, avec 23 éléments pour lesquels la proportion de protocoles conformes a progressé d'au moins 10 %. Dans les protocoles financés par l'industrie, la proportion d'éléments SPIRIT identifiés est demeurée stable (médiane de 79 % et EI de 75-82 % en 2012 contre médiane de 77 % et EI de 72-82 % en 2016). Cet effet de sous-groupe était indépendant de la taille prévue de l'ERC, du soutien reçu d'un UTC ou d'une ORC, du type d'intervention (médicament ou autre) et du statut monocentrique ou

multicentrique. Nous avons constaté que les caractéristiques suivantes des ERC étaient associées de façon significative et indépendante à une moindre conformité avec les recommandations SPIRIT : étude monocentrique, aucun soutien obtenu d'un CTU ou d'une CRO, financement non industriel (c'est-à-dire lancé à l'initiative de l'investigateur) et protocole autorisé en 2012. Nous n'avons pas trouvé d'effet de sous-groupe pour les protocoles avec et sans soutien méthodologique des CTU ou des CRO. L'examen de 79 protocoles d'ERC autorisés par des CER à l'étranger (Fribourg en Allemagne et Hamilton au Canada) en 2012 et de 76 protocoles autorisés en 2016 nous a permis de mettre en évidence un effet de sous-groupe similaire avec une modeste amélioration des protocoles sans financement industriel entre 2012 et 2016 (médiane de 59 % et EI de 53-69 % en 2012 contre médiane de 62 % et EI de 54-70 % en 2016), tandis que la proportion des éléments SPIRIT identifiés est restée à peu près la même pour les protocoles financés par l'industrie. Bien qu'elle ne soit pas significative sur le plan statistique, cette amélioration était plutôt plus marquée pour les ERC suisses que pour les ERC étrangers. Indépendamment de l'année (2012 ou 2016) ou du lieu d'autorisation (suisse ou étranger) considéré, nous avons constaté que les protocoles financés par l'industrie faisaient plus souvent l'objet d'un enregistrement, y compris d'un enregistrement prospectif, que les protocoles non financés par l'industrie (en 2012, par exemple, la proportion de protocoles enregistrés de façon prospective était de 89 % avec IC 95 % de 82-94 % pour les protocoles suisses financés par l'industrie contre 69 % avec IC 95 % de 58-77 % pour les protocoles suisses non financés par l'industrie). Il n'y a toutefois aucune preuve d'une augmentation de la proportion de protocoles enregistrés, y compris de façon prospective, parmi les protocoles autorisés en Suisse ou à l'étranger, à une exception près : la proportion de protocoles enregistrés de façon prospective parmi les protocoles non financés par l'industrie et autorisés en dehors de Suisse est passée de 73 %, avec un IC 95 % de 56-85 %, en 2012 à 83 %, avec un IC 95 % de 67-92 %, en 2016.

Conclusions : la présente étude avant-après suggère que les protocoles des ERC autorisés en Suisse et dont le financement est indépendant de l'industrie ont modérément gagné en exhaustivité entre 2012 (médiane de 65 % des éléments SPIRIT) et 2016 (médiane de 76 % des éléments SPIRIT), tandis que celle des protocoles financés par l'industrie est restée stable à un niveau élevé (médiane de 79 % des éléments SPIRIT en 2012 et de 77 % en 2016). L'amélioration constatée pour les protocoles suisses non financés par l'industrie paraît plus marquée que celle observée pour les protocoles autorisés hors de Suisse, mais pas suffisamment pour être significative sur le plan statistique. Il n'y avait aucune preuve d'amélioration en ce qui concerne la proportion de protocoles enregistrés et de protocoles enregistrés de façon prospective en Suisse.

Ces résultats indiquent une tendance internationale vers une modeste amélioration de l'exhaustivité des protocoles d'ERC non financés par l'industrie (recherche indépendante). Cette tendance s'explique probablement par une combinaison de facteurs, notamment la publication des lignes directrices SPIRIT en 2013 et leur mise en œuvre par les établissements de recherche, les organismes de financement et les revues médicales ; la discussion actuelle concernant l'importance de publier les protocoles, de bien planifier les ERC et de réduire au minimum les biais de déclaration dans la communauté scientifique ; et enfin une meilleure formation des cliniciens-chercheurs à la méthodologie des essais cliniques. Certains éléments indiquent toutefois que l'amélioration était plus marquée pour les protocoles d'ERC sans financement industriel autorisés en Suisse que pour ceux autorisés à l'étranger, ce qui suggère que la LRH ait pu avoir un effet supplémentaire, très probablement grâce aux directives et aux modèles de protocoles d'étude mis à disposition par swissethics, des documents qui ont été particulièrement bien accueillis par les chercheurs universitaires. En ce qui concerne la transparence, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour faire respecter l'enregistrement prospectif des protocoles d'ERC en Suisse, en particulier pour les protocoles non financés par l'industrie. Une action concertée de plusieurs acteurs de la recherche clinique en Suisse est sans doute le meilleur moyen d'y parvenir.