

LES DIFFERENTES ETAPES DE LA MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE MULTI-CENTRIQUE : l'exemple de l'essai OFLOTUB

*Alimatou Ndiaye et Christian Lienhardt
Programme Tuberculose, UMR 145
IRD - Dakar*

Justification

- Malgré l'existence d'un traitement d'efficacité prouvée, augmentation du nombre de cas de TB dans les pays à faibles revenus et persistance d'un taux élevé d'abandons de traitement
- progression de la multirésistance aux antituberculeux
- impact de l'infection VIH

Nécessité d'améliorer l'accès au traitement ou de réduire la durée du traitement

→ nouveaux médicaments

→ nouvelles combinaisons de médicaments

Gatifloxacin

- 8-methoxy-fluoroquinolone
- active contre les bacilles Gram + and Gram -
- Habituellement utilisée dans le traitement des infections communes (pneumonie, bronchite aigue, sinusite, infections cutanées, infections des voies urinaires, maladies sexuellement transmissibles)
- Experiences *in vitro* and *in vivo* :
 - plus active que l'ofloxacin contre *M. tuberculosis* sensible ou résistant
 - activité anti-TB identique à celle de la moxifloxacin (Tomioka 2002; Alvirez-Freites 2002)

Vers un régime de 4 mois contenant de la gatifloxacine pour le traitement de la tuberculose

Plan de travail

1. Etudes pré-cliniques et toxicologiques
2. Etude pharmacocinétique en Phase I
3. Essai en Phase II
4. Essai clinique randomisé en Phase III

Essai en phase II

Contage sérié des colonies (SSCC) pour étudier l'activité stérilisante d'un régime contenant de la gatifloxacine comparé à des régimes contenant d'autres fluoroquinolones et un régime témoin chez des patients tuberculeux (durée: 2 mois):

GHRZ vs OHRZ vs MHRZ vs EHRZ

Essai clinique randomisé en phase III

Essai contrôlé multicentrique randomisé
d'un régime de courte durée contenant
la gatifloxacine, comparé au régime
standard de 6 mois pour le traitement
de la tuberculose pulmonaire

Méthode

- Essai contrôlé randomisé “open-label”
- Test de non-inferiorité
- Traitements :
 - test: 2 mois GHRZ / 2 mois GHR
 - contrôle: 2 mois EHRZ / 4 mois RH
- Taille de l'échantillon: 1035 patients/bras
- Suivi de 2 ans après la fin du traitement

Critères d'évaluation

- Critères d'efficacité
 - survenue de rechutes
 - délai de rechute
 - pourcentage de rechutes à 2 ans
- Critères de sécurité:
 - taux d'évènements adverses (EA) dans chaque bras
 - distribution et grade des EA

Résultats attendus

- Activité bactéricide du régime test non inférieure à celle du régime témoin
- Régime test non inférieur au régime témoin en termes de taux de guérison et de rechute
- Régime test sûr, ne causant pas d'évènements adverses ni d'EA graves inacceptables
- Développement de capacités scientifiques à la conduite d'essais cliniques dans les pays africains partenaires

Préparation de l'essai

- Evaluation rigoureuse des sites par une équipe multidisciplinaire → estimation des besoins
- Mise au point des Procédures Opératoires Standardisées (POS) en anglais et en français
- Mise au point du cahier d'observation standard en anglais et en français
- Mise au point d'une base de données et d'un Système de "Data Management" standard
- Identification et formation de moniteurs d'essais cliniques

Évaluation des sites

Equipe multidisciplinaire (cliniciens, microbiologistes, épidémiologistes, statisticien/data manager):

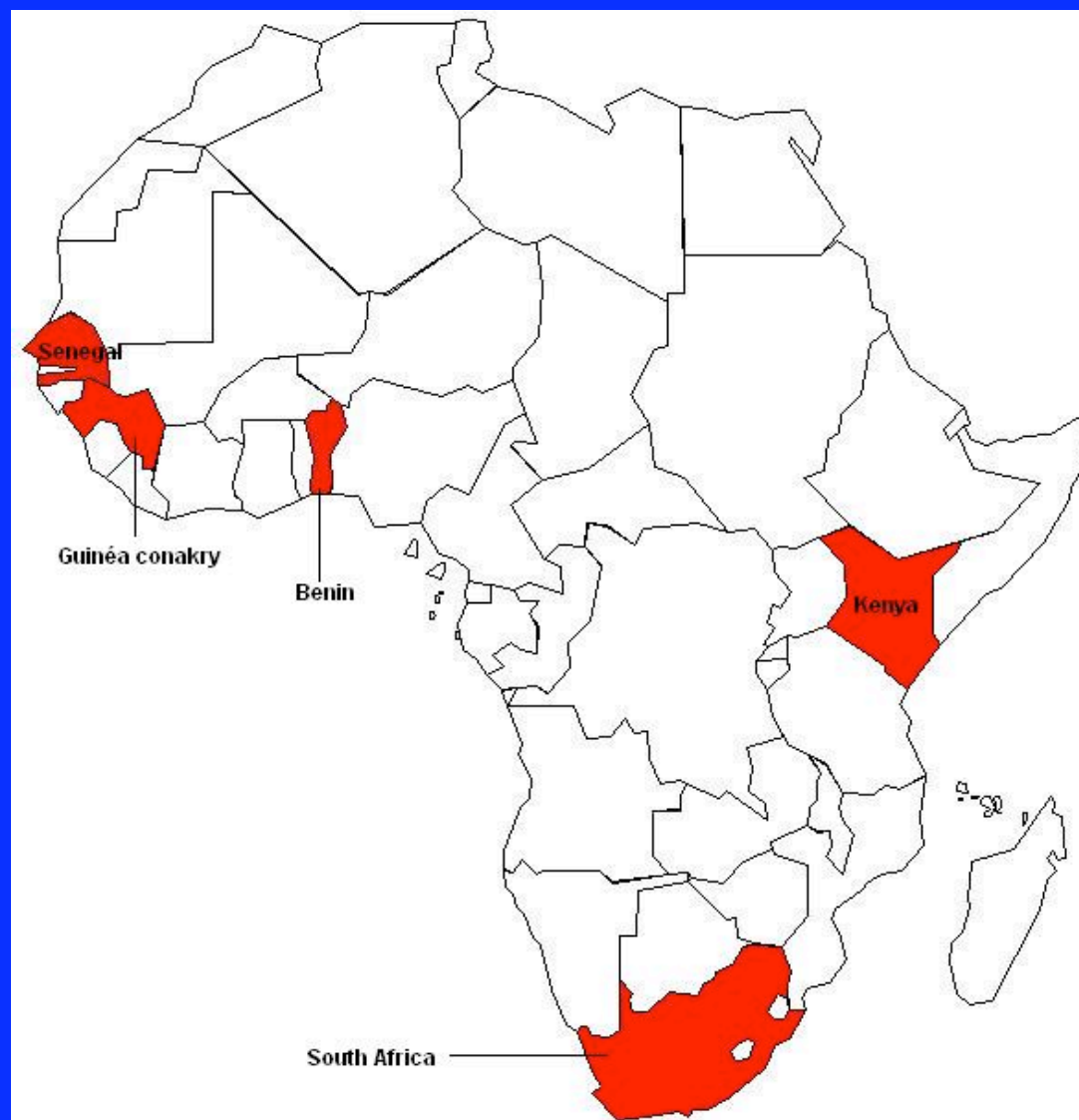
- description du site (Institution de recherche, Programme National)
- indicateurs épidémiologiques de la tuberculose au niveau des sites
- accès aux patients
- existence de structures cliniques adaptées et équipées
- disponibilité d'un laboratoire fonctionnel (description, techniques, qualification du personnel ...)
- possibilités de saisie et de gestion des données (ressources humaines et équipements adéquats)
- aspects administratifs et financiers (délégation et gestion des fonds)
- volonté de participer

Evaluation des sites

- Etablissement d'une liste de besoins :
 - Ressources humaines
 - Besoins en formation
 - Transfert de technologie
 - Équipement

- Mise au point d'un plan de travail spécifique pour chaque site

Les Sites africains d'OFLOTUB



Collaborateurs africains de OFLOTUB

- Programme National de lutte contre la Tuberculose, Sénégal (Dr M. Ndir, Dr C. Seck)
- Programme National de lutte contre la Tuberculose, Bénin (Prof M. Gninafon)
- Service de pneumologie du CHU Ignace Deen, Conakry, Guinée (Prof O. Bah-Sow)
- MRC Afrique du Sud (Dr. R. Rustomjee)
- Kenya Medical Research Institute (Dr J. Odhiambo)

Collaborateurs européens

- IRD France (C. Lienhardt): conception de l'essai, expertise épidémiologique & coordination de l'essai
- Service des maladies infectieuses, CHU Garches, France (Prof C. Perronne): expertise clinique
- Institut de Médecine Tropicale d'Anvers, Belgique (Prof F. Portaels): laboratoire Supra-National de Référence & coordination des aspects microbiologiques
- LSHTM, Londres, UK (Dr K. Fielding) : Supervision du data management et analyse statistique
- St Georges Hospital Medical School, Londres, UK (Prof D. Mitchison): essais microbiologiques, études de stérilisation

L'agrément de consortium

- Mise au point d'un agrément de consortium liant les 10 partenaires institutionnels (5 Africains et 5 Européens)
- Définit les buts et objectifs communs, les rôles et responsabilités de chaque partenaire, les aspects administratifs, les droits et devoirs des Investigateurs principaux (IP) et les règles de publication
- Réunions de coordination annuelles

Mise au point des POS

- Rédigées sur la base du protocole
- Respectent les exigences des BPC et des BPL
- Finalisées sur la base des réalités au niveau de chaque site
- plan détaillé de formation, indispensable à la mise à niveau des sites et des laboratoires aux standards recommandés, et compatibles avec les exigences des BPC/BPL:
 - avant le démarrage de l'étude
 - renforcement au cours de l'étude

Plan de formation

- *Bonnes Pratiques Cliniques*: introduire ou renforcer les concepts et s'assurer de la conduite de l'essai conformément aux recommandations au niveau de tous les sites
- *Bonnes Pratiques de Laboratoire* : formation des techniciens de laboratoire sur les différents aspects et exigences des BPL
- *Microbiologie*: formation des techniciens sur les aspects pratiques d'un contrôle de qualité interne régulier et efficient
- *Saisie et gestion des données*: formation des informaticiens à la mise en place et à la gestion rigoureuse de la base de données

Aspects éthiques

1. Revue éthique
2. Consentement éclairé
3. Infection VIH

1. Revue éthique

- Aspects éthiques du projet évalués par la CE avant le financement → rapport éthique à l'appel d'offre
- Protocole soumis *dans chaque site* aux structures éthiques compétentes pour un avis indépendant sur l'interêt scientifique et l'acceptabilité de l'étude
- Soumis aux comités d'éthique de toutes les institutions et organisations impliquées dans l'essai
- Soumis également au comité de revue éthique (ERC) de l'OMS

2. Consentement éclairé

- Consentement éclairé à participer à l'étude est recherché auprès de tout patient tuberculeux éligible pour inclusion
- Information appropriée et complète sur le but et la nature de l'intervention donnée au début
- Risques et bénéfices clairement expliqués dans une langue comprise par le patient
- Bien préciser la possibilité d'un retrait du consentement à n'importe quel moment au cours de l'essai
- En cas de refus, patient pris en charge conformément aux recommandations du PNT

3. Infection VIH

- Test VIH proposé à tous les patients tuberculeux mais sans obligation d'être testé
- Patient libre de décider de connaître ou non le résultat de son test
- Procédures de "counselling" pré et post - test
- Suivi des recommandations et procédures nationales concernant le test VIH

Supervision de l'essai

Comité de pilotage de l'étude :

- Coordinateur de l'essai + statisticien medical + PIs de tous les sites
- Supervise la conduite de l'essai
- Prend des décisions sur les questions essentielles en rapport avec la conduite de l'essai
- Vérifie l'atteinte des objectifs fixés et la production des rapports
- Evalue les résultats finaux de l'étude

Monitoring de l'essai

Comité de surveillance des données et de la sécurité :

- Comité totalement indépendant
- Conseille le coordinateur sur tous les aspects de l'essai
- Recommande et supervise l'analyse intermédiaire
- Reçoit les informations sur tous les effets adverses sévères
- Adresse des recommandations spécifiques au Comité de Pilotage sur la continuation de l'essai, en tenant compte en particulier des questions éthiques et de sécurité
- Se réunit au moins 3 fois au cours de l'étude

Remerciements à tous ceux qui ont contribué à ce travail

- Hopital de Garches, France: C. Perronne
- Hopital Ignace Deen, Conakry, Guinée : O. Bah-Sow, B. Bah, M. Barry
- Institute of Tropical Medicine, Belgium: F. Portaels, D. Affolabi
- IRD, Senegal: A. Ndiaye, JP. Nguessan, JF. Gomis
- KEMRI, Kenya: J. Odhiambo, W. Githui
- LSHTM, London, UK: C. Merle, K. Fielding, B. Sismanidis,
- MRC, South Africa : R. Rustomjee, J. Allen, B. Fourie
- Programme National anti-TB, Benin: M. Gninafon, F. Kassa
- Programme National anti-TB Senegal: M. Ndir, C. Seck, F. Ba
- St George's Hospital Medical School, London, UK: D. Mitchison

- WHO/TDR : T. Kanyok, J. Horton, O. Lapujade, K. Ndiaye, J. Karbwang, J. Seiler, R. Ridley

- EC: A. Dieye, A. Hoeveler