

# L'accès des patients aux données des essais

Willy Rozenbaum

Maladies Infectieuses et tropicales

Hôpital Saint-Louis (Paris)

Commission d'évaluation initiale du bénéfice-risque  
des produits de santé ANSM



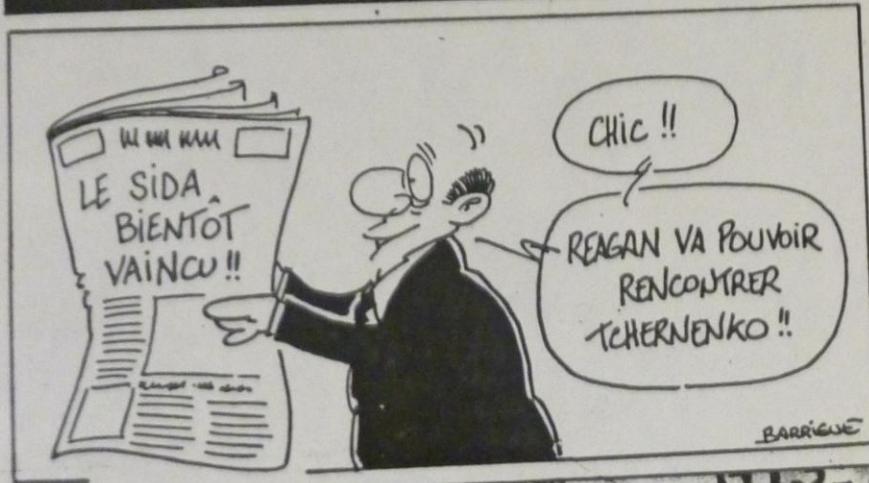
# SIDA :

Sygma/Philippot

INSTITUT PASTEUR

Une contribution importante dans la lutte contre ce fléau.

# le virus inhibé



LE VIRUS DU SIDA

Découvert par les chercheurs de l'Institut Pasteur de Paris.

Gemma

Un pas important vient d'être franchi dans la recherche sur le traitement du SIDA par une équipe de médecins et de chercheurs français

Pour la première fois, selon cette équipe, grâce à une substance dont l'effet antiviral a été constamment vérifié, le virus du SIDA a été bloqué dans sa reproduction chez des malades traités. Les rémissions ainsi obtenues chez des malades gravement atteints, si elles ne permettent pas de parler encore de guérison, sont assurément un élément encourageant.

La publication d'un rapport sur ces travaux se limite à quatre cas de malades traités (trois SIDA et un sujet présentant un syndrome associé au SIDA et compagnon d'un malade : soit deux hommes dont un homosexuel américain, une femme et un jeune hémophile) chez lesquels l'étude de la présence du virus dans l'organisme a été scientifiquement menée.

de se reproduire en inhibant l'arme de sa reproduction dans l'organisme, une enzyme appelée transcriptase inverse.

Le virus inhibé, qui ne vit qu'en parasitant des cellules, est alors destiné à disparaître avec elles. Dans le SIDA humain, le virus s'attaque à une variété de globules blancs, les lymphocytes T4.

Les Français ont montré que le HPA 23 conduisait à la disparition du virus sans détruire les globules blancs du malade qu'il infecte et ils l'ont dûment vérifié en laboratoire.

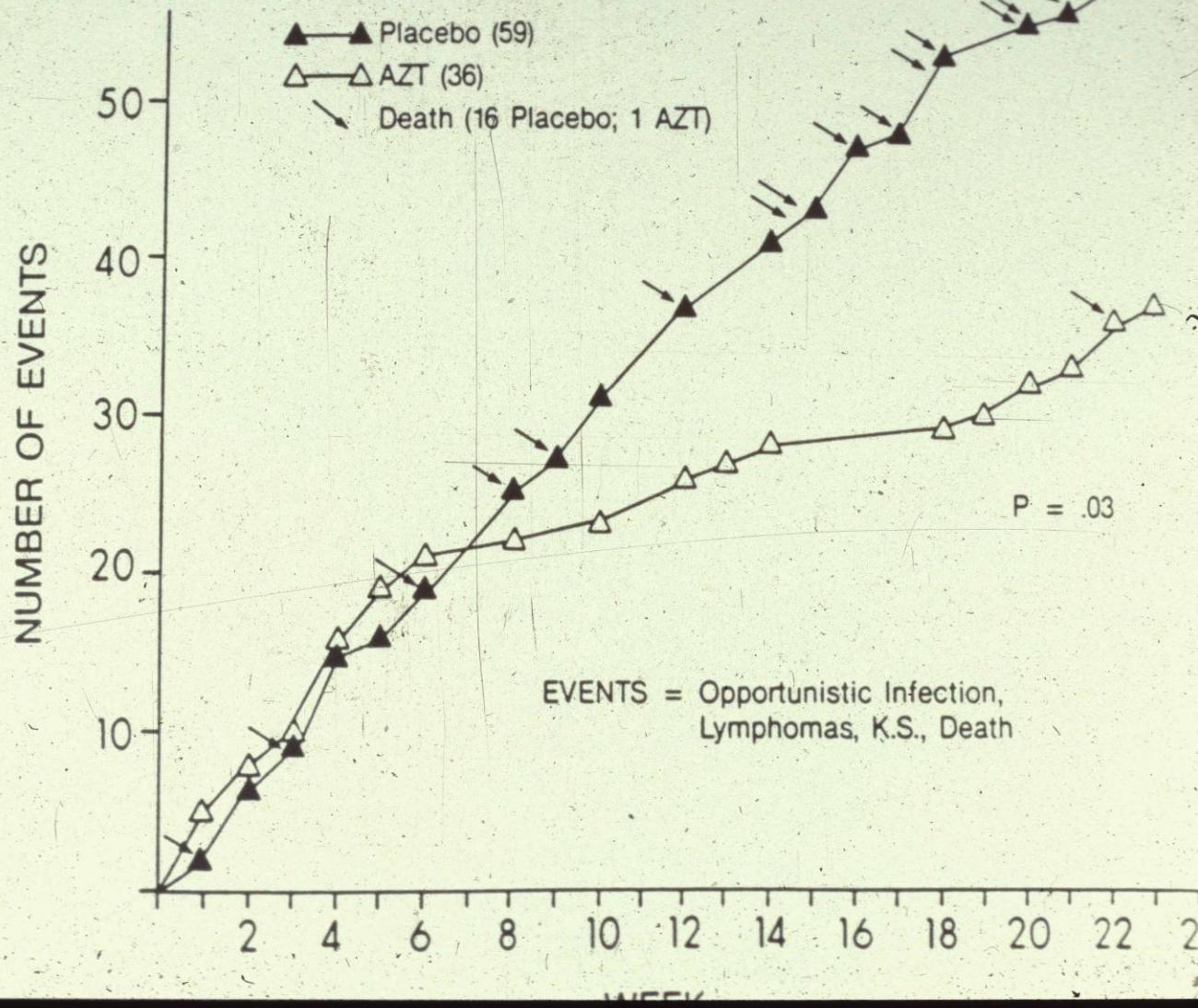
## Résultats encourageants

Au vu des premiers résultats (rémission ou stabilisation de la maladie) qualifiés d'encourageants par les médecins, le traitement d'une quinzaine de malades a été entrepris avec la même substance antivirale surnommée

## Optimisme prudent

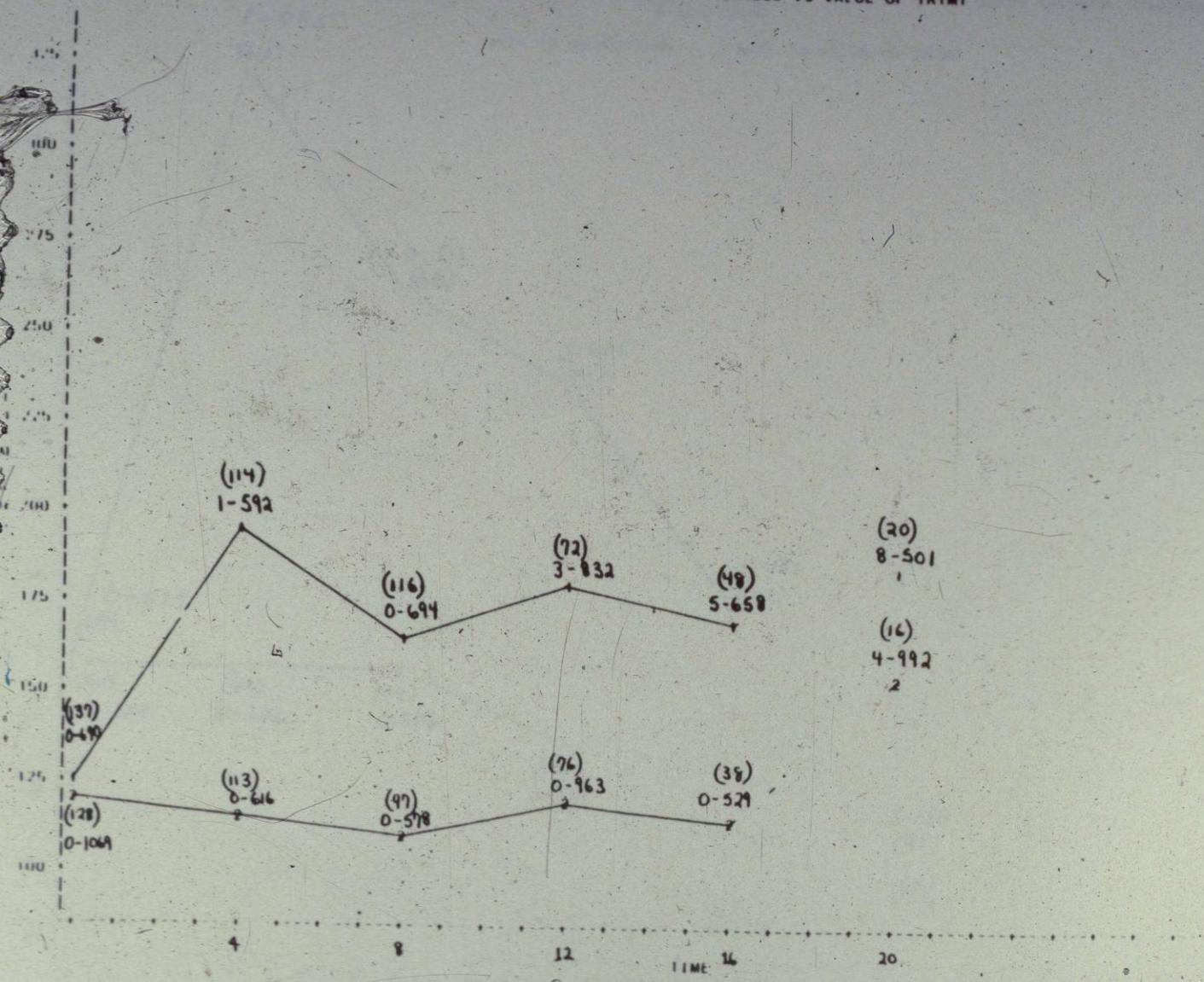
La toxicité du produit administré par voie veineuse est apparue tolérable en regard de son activité comparée à d'autres substances utilisées. Cependant, en dépit des résultats spectaculaires obte-

## SERIOUS EVENTS / ALL PATIENTS



TA CELL CHANGES  
PLOT OF MEAN<sup>2</sup>\*TIME      SYMBOL IS VALUE OF TRTMT

19:25 TUESDAY, SEPTEMBER 16, 1986    76



37 OBS HAD MISSING VALUES

CONFIDENTIAL

%

% NEW OI/Pt/MONTH

(285 AIDS Pts., mean follow up: 31 Wks.)

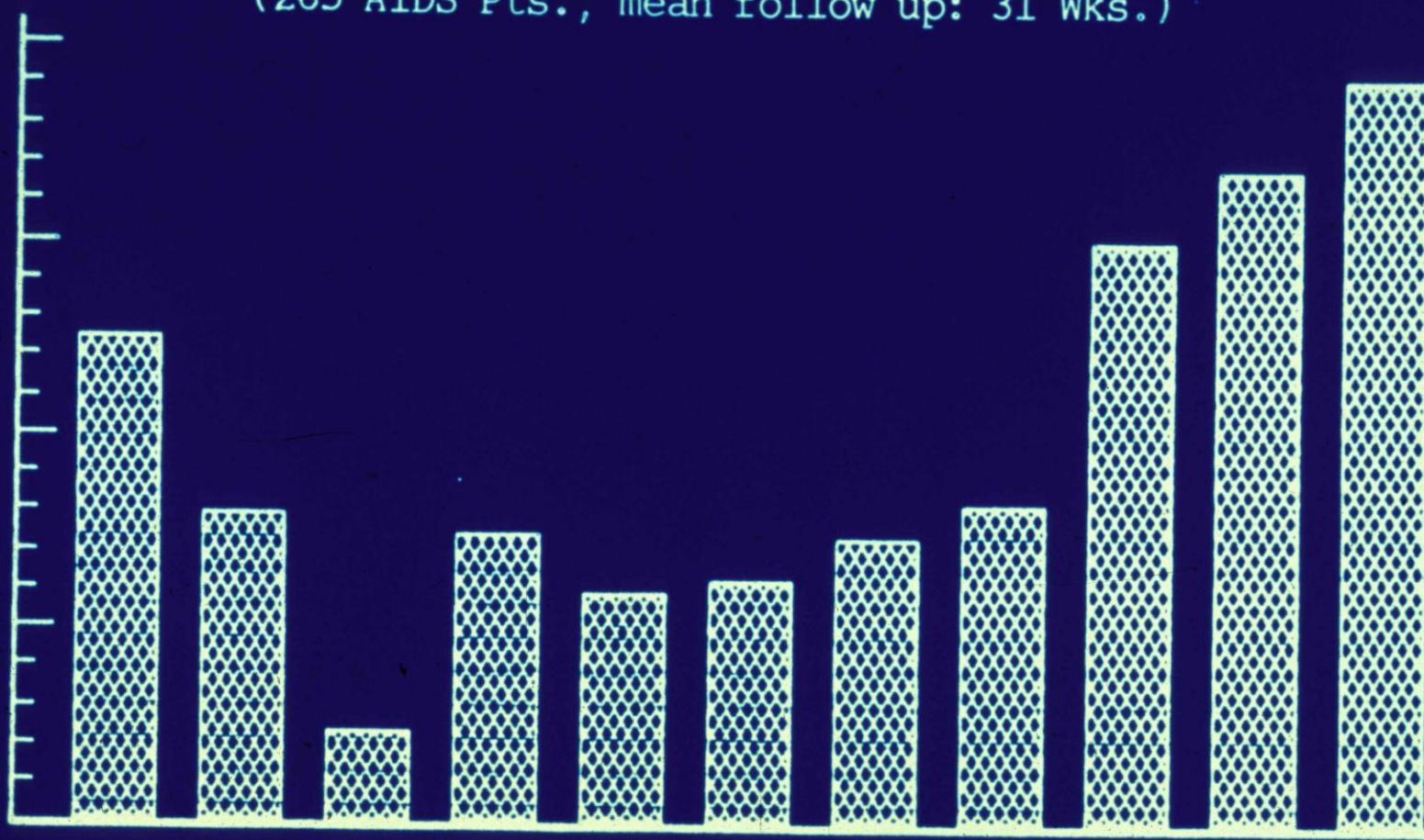
20

15

10

5

0



1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

MO.

280

263

218

765

105

52

Pts.

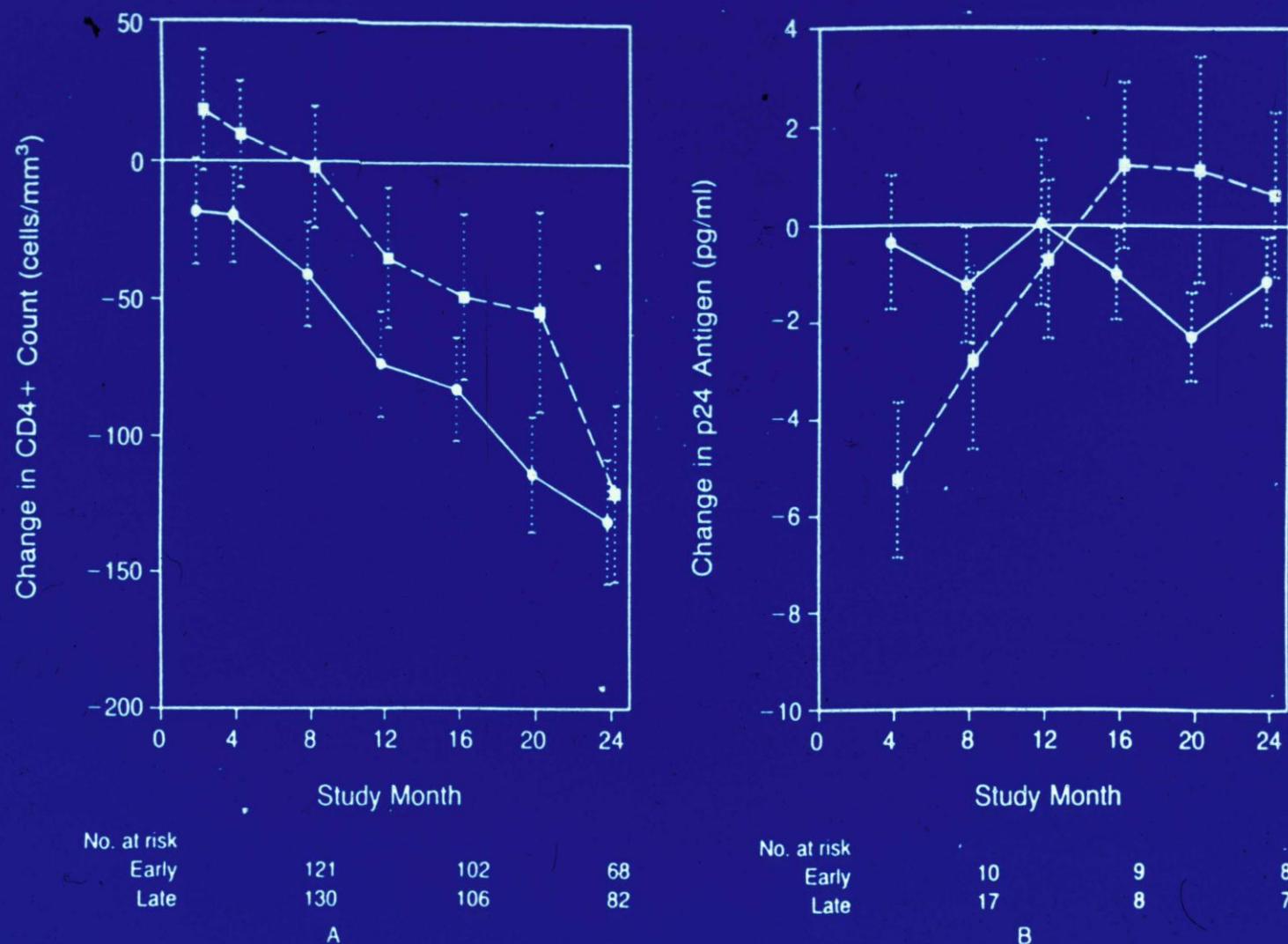


Figure 3. Mean ( $\pm$ SE) Changes from Base Line in CD4+ Counts (Panel A) and Serum p24 Antigen Concentrations (Panel B). Panel A shows results for all the study patients, and Panel B results for patients who were positive for p24 antigen at entry. Squares denote the early-therapy group, and circles the late-therapy group.

# Selon une étude franco-britannique sur le traitement du sida. L'AZT n'aurait pas d'effets bénéfiques sur les personnes séropositives

Article paru dans l'édition du 03.04.93

# Après la publication de l'essai franco-britannique Le professeur Rozenbaum proteste contre une "annonce intempestive" sur les effets de l'AZT

Article paru dans l'édition du 06.04.93

# SIDA L'AZT recommandé aux femmes enceintes séropositives

Article paru dans l'édition du 29.04.94

**T** le traitement par l'AZT des femmes enceintes séropositives ne présentant pas de symptômes de la maladie et dont le taux de lymphocytes (globules blancs) CD4 reste supérieur à  $200/\text{mm}^3$ , ainsi qu'un suivi à long terme de leurs bébés, est officiellement recommandé par un groupe d'experts de l'agence du médicament. Dans un communiqué

# Access to data in industry-sponsored trials

	Case report forms	Raw data	Processed data	Clinical study report
<b>Access to data</b>				
Yes	23	26	31	36
Partly	8	5	2	2
No	6	6	6	1*
Don't know	2	2	0	0
<b>Use of data</b>				
Yes	6	10	9	27
Partly	5	3	4	5
No	28	26	24	7
Don't know	0	0	2	0

\* One author did not have access to clinical study report, but had access to case report forms, raw data, and processed data.

Table: Access and use of data by 39 academic authors

- **39 auteurs sur 69 ont répondu sur leur accès aux données**
- **26 sur 39 ont déclaré avoir eu accès aux données brutes**
- **13 déclare avoir refait les analyses statistiques de la firme à partir des données brutes**

# Recherche clinique : pour un accès aux données brutes



# Accès aux données patients

## Pro

- Respect de l'altruisme des patients
- Intérêt de santé publique
- Redonne confiance dans l'intérêt des médicaments
- Amélioration de la conception et de l'analyse d'essais ultérieurs
- Analyse de multiples variables permet des populations plus homogènes
- Méta analyses peuvent permettre d'éviter des essais
- Validation de marqueurs de substitution
- Possibilité de constituer des populations contrôles historiques bien caractérisées;
- Constitution de modèle prédictif d'optimisation des traitements
- Peut éviter des essais inutiles

# Accès aux données patients

## Contre

- Confidentialité des patients à protéger (maladies orphelines)
- Risques d'interprétations erronées
- Divulgation d'informations confidentielles d'ordre commercial
- Baisse de motivations pour les compagnies et les chercheurs

Eichler H-G et al(2012) Open Clinical Trial Data for All? A View from Regulators.  
PLoS Med 9(4): e1001202. doi:10.1371/journal.pmed.1001202

Eichler et al: Access to Patient-Level Trial Data-A boon to Drug Developers; NEJM, Oct 14 2013

# Publication and access to clinical-trial data



- The aim of the European Medicines Agency ('the Agency') is to protect and foster public health. Transparency is a key consideration for the Agency in delivering its service to patients and society.
- *Enabling public scrutiny and secondary analysis of CTs*
- *Protection of personal data (PPD)*
- *Respect for the boundaries of patients' informed consent*
- *Protection of commercially confidential information*

# Potential Benefits of Sharing Clinical Trial Data.

**Table 1.** Potential Benefits of Sharing Clinical Trial Data.

Benefit	Primary Beneficiaries				
	Public or Patients	Research Participants	Scientific Community	Regulators	Trial Sponsors
Encourage accurate characterization of the benefits and risks of drugs in research reports, improving public confidence in clinical research and pharmaceuticals	X		X	X	X
Improve surveillance of drug safety and effectiveness	X		X	X	
Facilitate secondary analyses of clinical trial data to explore new scientific questions	X		X		X
Speed innovation	X		X		X
Enable patients and advocacy groups to learn more about their specific medical problem	X				
Ensure that research participants are not exposed to unnecessary risk		X	X		
Ensure that research subjects' participation advances science		X	X		
Achieve operational efficiencies in conducting clinical trials			X		X
Inform strategic decisions about potential avenues of research and development			X		X

Mello MM et al. N Engl J Med 2013;369:1651-1658.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Four Possible Models for Expanded Access to Participant-Level Data.

**Table 2. Four Possible Models for Expanded Access to Participant-Level Data.**

Variable	Open Access	Database Query	Sponsor Review	Learned Intermediary
Decision maker	None	Independent review board or trial sponsor	Trial sponsor	Independent review board
Process	Trial sponsor routinely posts data and supporting documentation when trial results are publicly reported or submitted to regulatory agency; researchers download the material	Requester submits a research query to the data holder, who then runs the query and returns results, not data	Trial sponsor reviews request, decides, and publicly documents rationale for the decision, which may be appealed to an independent board, whose decision is final	Board reviews request, collects input from trial sponsor, decides, and publicly documents rationale for decision
Criteria for releasing data	<b>Responsible-use attestation:</b> Full access as long as requester attests that data will not be used inappropriately (e.g., to reidentify research participants)	<i>Sound science:</i> Is there a reasonable scientific hypothesis, sound analytical plan, and adequate plan to disseminate findings?  <i>Benefit-risk balancing:</i> Do the potential public health benefits of answering the proposed questions outweigh the probable adverse effects on the trial sponsor (e.g., intellectual-property interests, competitive concerns, technical-support burden) and the potential risks to research participants?	Same criteria for sound science and benefit-risk balancing as in database-query model  <i>Expertise:</i> Does the research team have expertise sufficient to carry out the proposed analyses?	Same criteria as in sponsor-review model



# Publication and access to clinical-trial data



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- *Ensuring future investment in biopharmaceutical research and development*
- *Addressing the consequences of inappropriate secondary data analysis*
- *Protecting the Agency's and the European Commission's deliberations and decision-making process*
- *Ensuring that transparency is a two-way street*

The policy comes into effect on 1 January 2014.

# European Medicines Agency updates on development of its policy on publication and access to clinical-trial data



- **In-depth analysis of more than 1000 stakeholders' comments received on draft policy currently underway :**
  - Patients
  - Healthcare professionals
  - Pharmaceutical Industry representatives
  - Researchers
  - Academic and public institutions
  - Transparency campaigners
  - .....

# Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing

## Our Commitment to Patients and Researchers



- Biopharmaceutical companies are committed to enhancing public health through responsible sharing of clinical trial data in a manner that is consistent with the following Principles:
- **Safeguarding the privacy of patients**
- **Respecting the integrity of national regulatory systems**
- **Maintaining incentives for investment in biomedical research**

# Principles for Responsible Clinical Trial Data Sharing

## Our Commitment to Patients and Researchers



- 1. Enhancing Data Sharing with Researchers
- 2. Enhancing Public Access to Clinical Study Information
- 3. Sharing Results with Patients Who Participate in Clinical Trials
- 4. Certifying Procedures for Sharing Clinical Trial Information
- 5. Reaffirming Commitments to Publish Clinical Trial Results

Implementation of these commitments will begin on January 1, 2014.



## Donnez-nous l'accès aux données cliniques !

**Les effets nocifs des médicaments ne sont pas des « secrets commerciaux » !**

**publié en ligne : 9 octobre 2013**

Act Up-Paris signe et relaie la pétition : “Nous demandons à Richard Gonzales de AbbVie et Daniel Welch de InterMune de laisser tomber leur action en justice contre l’Agence Européenne du Médicament, action qui a pour but de bloquer le libre accès aux données des patients issues des essais cliniques”