

«KCE TRIALS» :

DES ESSAIS CLINIQUES PLUS PROCHES DE LA PRATIQUE

HULSTAERT F (1), VERLEYE L (1), HARRISON J (1), NEVENS H (1), VRIJENS F (1),
DEVIS M (1), BRIAT G (1), RONDIA K (1)

RÉSUMÉ : Les études cliniques financées par l'industrie, essentiellement effectuées dans le but d'obtenir la mise sur le marché de médicaments et de dispositifs médicaux, laissent de nombreuses questions cliniques sans réponse satisfaisante. Ainsi, par exemple, les produits y sont généralement comparés à un placebo, alors que la question réellement pertinente pour le clinicien serait une comparaison avec d'autres options thérapeutiques. De même, les domaines qui présentent un intérêt moindre pour l'industrie sont rarement explorés par des études à large échelle; c'est le cas, notamment, de la chirurgie, de la radiothérapie, des psychothérapies, de l'alimentation et de la médecine physique. Un programme d'études cliniques non commerciales, financé par les pouvoirs publics, permet de remédier à ces problèmes tout en constituant un excellent investissement pour les autorités de santé et le contribuable. Fin 2015, le Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) a été chargé de mettre sur pied un tel programme d'études cliniques comparatives et axées sur la pratique. Deux ans plus tard, le recrutement des premiers essais bat son plein. Un appel annuel à sujets d'études a été mis en place et, début 2018, un premier appel international conjoint du KCE et de son homologue néerlandais le ZonMw a également été lancé (BeNeFIT).

MOTS-CLÉS : Recherche clinique - Essais cliniques pragmatiques - Etudes d'efficacité comparée

«KCE TRIALS» : INNOVATION BASED ON PRACTICE-ORIENTED CLINICAL TRIALS

SUMMARY : Many questions in healthcare can only be answered after the conduct of clinical trials. For medicinal products and medical devices the industry finances most studies to bring their products to market. However, there is a need for further research in certain areas e.g. children, older people and comparative research of different treatment options (comparative effectiveness). In addition, interventions that are less industry-driven such as surgery, radiotherapy, psychotherapy, diet, physical medicine, need appropriately funded large scale clinical trials. Such clinical trials can be a good investment for the government and the healthcare payer. At the end of 2015 the Belgian Healthcare Knowledge Centre (KCE) received the mission and budget to run a programme of practice-oriented comparative clinical trials. Two years later the recruitment of patients in the first trials is ongoing. In addition to its yearly national calls for trial proposals, early in 2018 KCE launched its first international common call for comparative clinical trials with its Dutch counterpart ZonMw (BeNeFIT).

KEYWORDS : Clinical trials - Pragmatic clinical trials - Comparative effectiveness research

POURQUOI UN PROGRAMME «KCE TRIALS» ?

Les essais cliniques à grande échelle n'abordent pas nécessairement les questions les plus pertinentes pour la santé et la société. En effet, la majorité d'entre eux sont effectués par l'industrie médico-pharmaceutique dans le cadre de l'obtention d'une autorisation de commercialiser de nouveaux produits. Ces études ne répondent pas toujours aux questions qui comptent réellement pour les cliniciens et les patients – et pour les pouvoirs publics. Par exemple : tel nouveau produit est-il véritablement plus efficace que les traitements existants, ou est-il simplement meilleur qu'un placebo? Ou : peut-on raccourcir la durée d'un traitement pour diminuer ses effets secondaires sans compromettre le processus de guérison ? Ces

questions, qui peuvent être cruciales pour le patient, peuvent l'être aussi pour le budget de l'assurance maladie, notamment quand il s'agit de médicaments très onéreux.

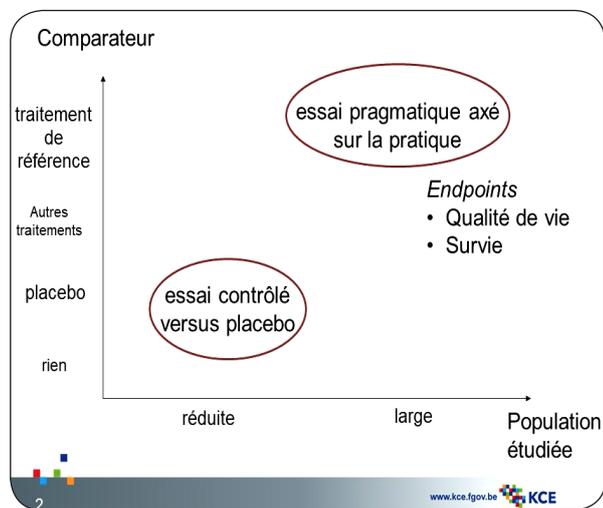
Les études effectuées en vue de l'enregistrement d'un produit font appel à des patients sélectionnés selon des critères très stricts. Ces patients ne sont pas toujours représentatifs de ceux que le praticien rencontre dans son quotidien, souvent plus âgés et porteurs de pathologies multiples (Figure 1). De plus, certaines populations, comme par exemple les enfants, sont souvent négligées par les études commerciales.

Par ailleurs, la plupart des études financées par l'industrie sont effectuées dans un environnement hospitalier; la première ligne y est rarement impliquée. L'adhésion au traitement y est également beaucoup plus stricte que dans la pratique de routine, étant donné les mesures de vérification de l'adhésion au traitement où l'on compte littéralement le nombre de comprimés non pris. Bref, les résultats des études menées par l'industrie dans le cadre de l'enregistrement d'un produit ne reflètent pas nécessairement la «vraie vie».

Un autre problème est que certains domaines qui présentent moins d'intérêt pour l'industrie,

(1) Expert, Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), Bruxelles, Belgique.

Figure 1. Différences entre études d'efficacité et études d'efficacité comparative



comme la chirurgie, la radiothérapie, les psychothérapies, l'alimentation ou la médecine physique, restent souvent en dehors de la recherche clinique à grande échelle. Par exemple, très peu d'études randomisées comparent un médicament à une autre forme de traitement, comme un régime alimentaire, de l'exercice ou une psychothérapie (1). C'est donc tout un pan de l'arsenal thérapeutique qui se trouve ainsi privé de soutènement scientifique.

En 2015, le KCE (Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé) a publié un rapport démontrant qu'un programme d'études cliniques financé par des fonds publics serait un investissement opportun pour notre pays, tout en permettant de répondre à des questions cliniques pertinentes pour le patient et le budget des soins de santé (2). Ce rapport reposait sur la consultation de nombreux experts et parties prenantes (internationaux et sur une analyse approfondie de la littérature scientifique internationale. L'étude a mis en évidence les bénéfices en termes de santé et les économies de coûts générés par des programmes similaires au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Suède, aux États-Unis et en Australie. Même s'il reste difficile d'établir une relation causale entre une étude clinique et l'impact spécifique qu'elle peut avoir, toutes les publications vont dans le même sens. Un programme tel que l'Efficiency Research néerlandais de ZonMw (www.zonmw.nl) permet même un retour sur investissement de trois fois la mise (3). Mais, même sans atteindre de tels niveaux de rentabilité, d'autres programmes fournissent aussi des informations très intéressantes et per-

mettent, en outre, d'augmenter l'expertise des équipes de recherche, ce qui, pour un pays, le rend très attractif pour les études financées par l'industrie.

Le rapport du KCE conclut donc, sans surprise, que le financement d'essais cliniques avec des fonds publics représente un bon investissement pour notre pays. Il ne s'agit pas ici de financer l'innovation et les phases précoces de développement, mais surtout de mener des essais d'efficacité comparative au sens large du terme.

Trois conditions essentielles doivent cependant être remplies pour que ces études contribuent à améliorer les soins aux patients ET à assurer une utilisation plus efficace des fonds publics :

1. Une bonne sélection des sujets d'études : les études doivent avoir un impact direct sur la pratique clinique et sur l'efficacité des soins de santé.

2. Une infrastructure et un réseau professionnels : les essais cliniques nécessitent des professionnels spécialisés, des procédures standardisées et une infrastructure adaptée, ce qui explique d'ailleurs leur coût élevé.

3. La nécessité d'implémenter les résultats : les investissements consentis ne porteront leurs fruits qu'à la condition que les résultats obtenus soient largement communiqués, et qu'il en soit tenu compte dans les décisions de remboursement, les guidelines et *in fine*, les pratiques cliniques. Il sera parfois nécessaire de réaliser un complément d'analyse économique afin de mettre en balance les bénéfices de santé attendus et les éventuels coûts supplémentaires. Les variables nécessaires à cette analyse devront être prévues dès le design de l'étude.

Sur la base de ce rapport, le KCE a reçu, fin 2015, la mission de mettre sur pied et de coordonner un programme d'essais cliniques non commerciaux et axés sur la pratique. Un projet a été présenté début 2016 et progressivement mis en place. Ce programme bénéficie d'un budget annuel de 10 millions d'euros à partir de 2018.

D'ILLUSTRES PARRAINS

En Europe, c'est le Royaume-Uni qui détient la plus longue expérience – 25 ans – en matière d'essais cliniques financés par des moyens publics. KCE Trials a pu bénéficier dès le départ de cette expertise, et en particulier d'un accompagnement par l'Université de Southampton, qui coordonne le programme d'études du *National*

Institute for Health Research (NIHR : www.nets.nihr.ac.uk). Les procédures mises en place par KCE Trials sont largement inspirées de celles du NIHR, et les conseils de leurs experts spécialisés dans les domaines de la recherche clinique et des financements publics ont été d'une immense aide.

DES ESSAIS PRAGMATIQUES

Le programme KCE Trials se concentrera essentiellement sur des essais multicentriques susceptibles d'avoir un impact direct sur la pratique clinique et sur l'efficacité des soins de santé. Il s'agira donc d'études comparatives randomisées, pragmatiques et axées sur la pratique en situation de vie réelle (pragmatic comparative effectiveness – **Tableau I**). Le programme ne se limitera pas aux études sur des médicaments, mais s'intéressera aussi à un large éventail d'interventions non pharmaceutiques telles que des interventions chirurgicales, des psychothérapies, des interventions diététiques ou des tests diagnostiques. Les sponsors (promoteurs) des études ne pourront pas être des entreprises commerciales (le terme «sponsor» étant le terme consacré pour désigner l'opérateur principal d'une étude dans le jargon de recherche clinique; ce terme ne revêt ici aucune connotation commerciale).

Il est à noter que le programme KCE Trials ne finance aucune étude de recherche-développement ou de phase précoce, pas plus qu'il

Tableau I. Qu'entend-on par études cliniques pragmatiques et axées sur la pratique ?

Les études pragmatiques tentent de reproduire la variabilité de patients rencontrés dans la pratique de routine. Car il y a en effet un monde de différence entre les conditions très strictes des études menées dans le cadre du développement d'un nouveau médicament et les conditions de la «vie réelle» (4).

L'Angleterre a une longue tradition des études pragmatiques et les autorités de ce pays adaptent leurs critères d'évaluation de ces études («*risk adapted*») (5). Le règlement européen à venir sur la recherche pharmaceutique (https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/regulation_en) reprend un concept de «*low intervention trials*» qui s'approche de ce que vise le programme KCE Trials, qui est également décrit dans un rapport de l'OCDE (6). De leur côté, les agences du médicament se préparent à rendre de tels essais possibles.

En Suède, il est possible d'utiliser les registres existants et les indicateurs de qualité dans le cadre des essais cliniques à grande échelle, et ce rapidement et à bas prix (7, 8). Un exemple qui mérite d'être suivi.

n'intervient dans le développement de produits commerciaux. Parmi les conditions pour le lancement d'une étude figurent l'inscription dans un registre publiquement accessible et la publication des résultats, même s'ils sont négatifs.

DES PROJETS TOP-DOWN ET BOTTOM-UP

Pour proposer des sujets d'études pour le programme KCE Trials, il existe trois filières (workstreams). Le *commissioned workstream* correspond à des propositions d'études (topics) émanant de personnes ou d'équipes qui ne mèneront pas l'étude elles-mêmes, par exemple un citoyen, un patient, un clinicien, une mutuelle, ou l'INAMI. Ces propositions sont soumises à un processus de sélection. Une fois les sujets d'études sélectionnés et les questions de recherche formulées, le KCE lance un appel à candidatures pour identifier les équipes qui les mèneront à bien. Ce type d'appel s'adresse à des équipes de recherche soutenues par des institutions non commerciales (p.ex. un hôpital) qui seront désignées comme «sponsor».

Il se peut également qu'une équipe de recherche (soutenue par son institution comme «sponsor») souhaite proposer un projet de recherche qu'elle mènera elle-même. Cela se fait alors via le *investigator-led workstream*.

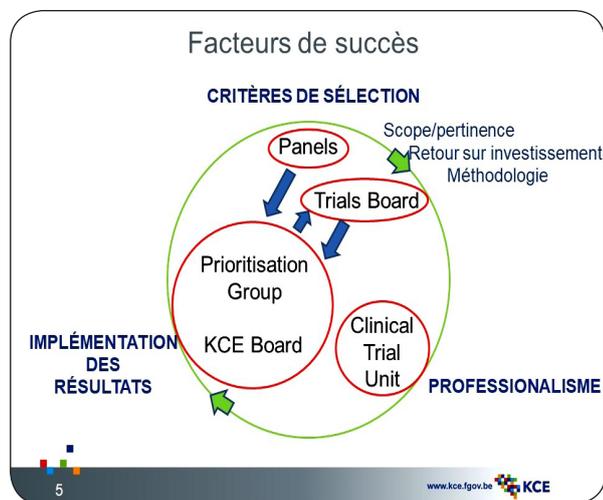
Enfin, KCE Trials finance également la participation d'équipes de recherche belges à des études internationales sélectionnées sur la base de leur intérêt potentiel pour les soins de santé dans notre pays.

UNE SÉLECTION EN PLUSIEURS ÉTAPES

DES PANELS DE SÉLECTION POUR LA PERTINENCE CLINIQUE

Tant les sujets proposés pour les *commissioned workstreams* que pour les projets *investigator-led workstreams* sont soumis à une procédure de sélection rigoureuse. Le principal critère est la pertinence clinique (au bénéfice du patient), qui fait l'objet d'une évaluation par des panels réunissant des praticiens de terrain actifs dans le domaine concerné, des économistes de la santé, des représentants des organismes payeurs et des représentants des patients (**Figure 2**). KCE Trials encourage d'ailleurs fortement les soumissionnaires à impli-

Figure 2. Le cycle de sélection, réalisation et implémentation du programme KCE Trials



quer les patients dans leurs propositions, car leurs remarques sont souvent intéressantes. Par exemple : les *endpoints* de l'étude sont-ils réellement pertinents ? La participation à l'étude n'est-elle pas trop contraignante ? etc. Les économistes de la santé examinent quant à eux l'impact potentiel de l'étude sur le budget des soins de santé. Toute personne ayant un conflit d'intérêt potentiel est priée de se retirer de la discussion.

UN TRIALS BOARD POUR ÉVALUER LA MÉTHODOLOGIE

Quel que soit le *workstream*, les projets doivent également passer le filtre de l'évaluation de leur méthodologie et de leur faisabilité. Cette évaluation est faite par le *Trials Board*, qui réunit des médecins et autres professionnels de la santé, des statisticiens, des économistes de la santé et des experts en méthodologie des essais cliniques. Ici également, les personnes ayant un conflit d'intérêt potentiel sont invitées à se retirer des débats.

Chaque étude passe au moins deux fois devant le *Trials Board* : une première fois en tant que proposition/projet (*outline*) et, en cas d'approbation, une seconde fois sous la forme de proposition de travail approfondie (*full research proposal*). Chacune de ces évaluations donne lieu à des conclusions assorties d'éventuelles demandes de compléments d'informations.

UN FINANCEMENT STANDARDISÉ

Les projets complétés et approuvés sont ensuite soumis pour avis sur le budget au *Prioritisation Group*, dont la composition est similaire à celle du conseil d'administration du KCE. Les conflits d'intérêt sont pris en compte à ce niveau également. Une fois le budget approuvé, une convention de financement est conclue avec le sponsor.

Le budget de chaque étude est établi sur la base des différents postes nécessaires à sa réalisation. Pour chaque poste, le salaire horaire des différents professionnels qui interviennent est multiplié par le nombre d'heures de prestations attendues. De cette manière, toutes les études sont financées correctement et de façon homogène. Après une première tranche de paiement au lancement de l'étude, les tranches suivantes sont versées en fonction de l'avancement du recrutement des patients, et la tranche finale lors de la soumission de la publication scientifique. L'équipe de KCE Trials suit attentivement chaque étude et apporte son aide à l'équipe de recherche chaque fois que c'est nécessaire.

RENFORCER LE PROFESSIONNALISME EN BELGIQUE

Les essais cliniques sont très coûteux parce qu'ils requièrent des collaborateurs très spécialisés, des procédures standardisées et des infrastructures adéquates. En 2016 et 2017, l'équipe KCE Trials a rendu visite aux 7 hôpitaux universitaires du pays ainsi qu'à 4 hôpitaux non universitaires, pour évaluer dans quelle mesure ils étaient suffisamment bien organisés pour endosser le rôle de «sponsors» dans des études multicentriques à large échelle. Les résultats sont disponibles sur le site du KCE et sont résumés dans la [Figure 3](#). Il en ressort que l'expertise nécessaire, souvent de bon niveau, est rarement centralisée en un seul service. Au contraire, les personnes ressources sont souvent disséminées dans les différents services des hôpitaux. La législation belge sur l'expérimentation humaine et les recommandations internationales de bonnes pratiques stipulent pourtant clairement les conditions requises pour être sponsor d'une étude (9). On peut également trouver les détails des bonnes pratiques en la matière dans les guidelines de l'International Conference on Harmonisation on *Technical Requirements for Registration of Pharmaceuti-*

Figure 3. Evaluation de la faculté d'organiser des essais multicentriques dans les hôpitaux belges universitaires (U) et non universitaires (NU). Vert = compétence présente; orange = possibilités d'améliorations; rouge = points nécessitant d'importantes améliorations

Analyse des compétences d'un hôpital en vue d'une reconnaissance comme sponsor :	U	U	U	U	U	U	U	U	U	NU	NU	NU	NU
ORGANISATION ET MANAGEMENT													
1. Organisation	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
2. Supervision globale par la direction	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
3. Système de gestion de la qualité (quality management)	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
4. Procédures de gestion des documents (document management)	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
5. Personnel et formations	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
6. Connaissance des réglementations et des autorités réglementaires	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
7. Système d'assurance qualité et procédures d'audit	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
8. Rapports de non-conformité et des actions préventives et correctives (corrective and preventive actions – CAPA)	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
INFRASTRUCTURE DE RECHERCHE CLINIQUE													
1. Essais cliniques multicentriques	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
2. Développement de protocoles d'études	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
3. Assurance du sponsor	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
4. Sélection et gestion globale des sites cliniques	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
5. Gestion des fournisseurs	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
6. Stratégie de recrutement, de suivi et de supervision	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
7. Dossier permanent de l'essai clinique: procédures, documentation et archivage	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
8. Procédures de data management	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
9 Procédures de pharmacovigilance	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
10. Procédures de biostatistiques et rapportage	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
11. Gestion des demandes aux autorités compétentes	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
12. Procédures de gestion des fournitures cliniques	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
13. Procédures de laboratoire centralisé	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
INFRASTRUCTURE ET SERVICES IT													
1. Systèmes informatiques	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U

cals for Human Use (ICH) (10). Le concept de sponsor y est également expliqué en détail.

Tout comme les programmes similaires dans les autres pays, le programme KCE Trials a également pour objectif de rehausser le niveau de qualité des études cliniques réalisées en Belgique en interagissant avec les *Clinical Trials Units* actives dans le pays. Celles-ci doivent être capables de fournir aux chercheurs le soutien nécessaire en termes de développement et design du projet, de statistiques, de randomisation, d'étude de faisabilité, de logistique, de recueil et de gestion de données, d'appel à la sous-traitance (et de suivi de celle-ci), de monitoring, d'analyse et de rapportage. A l'heure actuelle, le soutien offert par beaucoup d'hôpitaux se limite souvent à du conseil juridique et/ou financier, ainsi qu'à l'introduction du projet auprès du comité d'éthique et de l'Agence du Médicament.

C'est pourquoi le KCE a déjà organisé une dizaine de *workshops* à l'attention des équipes de recherche et du personnel des *Clinical Trials*

Units, sur des sujets variés allant de l'établissement d'un budget d'étude à la participation des patients, ou au *project management*. Ce faisant, il veut favoriser l'éclosion d'un réseau d'expertise et d'échange entre hôpitaux, notamment en ce qui concerne l'utilisation de logiciels spécialisés pour améliorer l'efficacité des essais.

Deux symposiums ont également été organisés, avec des orateurs de différents pays et une affluence remarquable, pour mieux faire connaître KCE Trials des acteurs nationaux et sur la scène internationale. Les présentations de ces symposiums sont disponibles en ligne sur le site du KCE (<https://goo.gl/UV4QUW>).

QUELQUES ÉTUDES DÉJÀ EN COURS

Le premier appel à sujets d'études lancé en 2016 par le KCE était un appel *commissioned workstream*. Il a recueilli au total 167 propositions, couvrant des domaines de soins extrê-

mement variés. Pour les onze projets ayant obtenu les scores les plus élevés lors de leur passage devant les panels (c'est-à-dire ayant été jugés à la fois les plus pertinents sur le plan clinique et les plus susceptibles de générer des économies), un appel à candidatures pour leur réalisation (appel à sponsors) a été lancé. Après plusieurs tours de sélection, quatre ont été retenus pour un financement dans le cadre du programme KCE Trials. Les budgets accordés varient entre 2 et 4 millions d'euros. Deux de ces quatre études seront effectuées par des généralistes, ce qui représente un défi supplémentaire, car les MG déjà surchargés n'ont pas souvent le temps de participer à des recherches cliniques. KCE Trials a pourtant l'ambition d'en mobiliser un bon nombre, grâce à la dimension «vie réelle» de ces études.

- **KCE16011** : <https://goo.gl/NW559Y>

Aide à la décision fondée sur l'EBM pour la prescription des tests de laboratoire en médecine générale. Il s'agit d'un essai randomisé par grappes (*cluster randomized*) qui impliquera plus de 12.000 patients. Les médecins généralistes utiliseront des formulaires de demande d'analyse informatisés qui leur proposeront les analyses les plus appropriées pour les pathologies de leurs patients. L'étude portera sur le comportement de prescription, le nombre d'analyses prescrites et l'évolution de chaque patient.

- **KCE16012** : <https://goo.gl/Mi2QRH>

Évaluation de l'utilisation d'un pansement en mousse multicouches adhésif siliconé pour la prévention des escarres chez des patients hospitalisés. L'objectif de cette étude est de déterminer si ces pansements appliqués sur le sacrum, les talons et les hanches (en complément des mesures de prévention des escarres habituellement utilisées dans l'hôpital) permettent de réduire l'incidence des escarres en comparaison avec la méthode de prévention habituelle utilisée seule, chez des patients hospitalisés à risque d'escarres.

- **KCE16002** : <https://goo.gl/K7iyD1>

Accès accéléré aux anti-TNF (étanercept) pour l'induction d'une rémission chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au stade précoce et ne réagissant pas au traitement de première intention. Ces patients non répondeurs seront randomisés en deux groupes, l'un recevant le traitement anti-TNF et l'autre, le schéma standard actuel (Cobra-slim).

- **KCE16001** : <https://goo.gl/BVnPFZ>

Régime alimentaire *versus* médication chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable. Cette étude, menée avec des méde-

cins généralistes, comparera la prise en charge médicamenteuse (spasmolytiques) du côlon irritable avec un régime alimentaire contenant peu de composants fermentescibles et/ou osmotiquement actifs.

En 2017, un nouvel appel a été lancé, cette fois pour des études *investigator-led*. Au total, cet appel a recueilli 16 propositions de recherche, dont environ la moitié obtiendra vraisemblablement un financement.

LES ÉTUDES INTERNATIONALES

Le programme KCE Trials finance également la participation d'équipes belges à des études internationales. En 2016, il a obtenu d'élargir à la Belgique une étude financée par le ZonMw, son homologue néerlandais. Cette étude, appelée VINCA porte sur l'oncologie pédiatrique et son recrutement s'est entretemps clôturé avec succès. Une deuxième participation, sur le même modèle, est actuellement en cours; elle porte sur la prise en charge du canal artériel persistant chez les nouveau-nés prématurés (expectative *versus* traitement médicamenteux, éventuellement suivi d'une intervention chirurgicale) (étude BeNeDuctus).

Début 2018, un appel à sujets a été lancé conjointement par KCE Trials et le ZonMw, pour des études d'efficacité comparée (BeNeFIT). Les deux pays organiseront ensemble la procédure de sélection et se partageront le financement des études. Une initiative qui est suivie avec beaucoup d'attention par d'autres partenaires internationaux potentiels.

Pour plus d'infos sur le programme KCE Trials: <https://goo.gl/UV4QUW>

BIBLIOGRAPHIE

1. Naci H, Ioannidis JP.— Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ*, 2013, 347.
2. Neyt M, Christiaens T, Demotes J, Hulstaert F.— Financer des essais cliniques axés sur la pratique avec des fonds publics. Health Services Research (HSR) (KCE Reports 246), 2015. En ligne: <https://kce.fgov.be/fr/financer-des-essais-cliniques-ax%C3%A9s-sur-la-pratique-avec-des-fonds-publics>
3. Soeters M, Verhoeks G.— Kostenbesparingen door onderzoek en innovatie in de zorg, 2013. En ligne: www.zonmw.nl/uploads/tx_vipublicaties.

4. Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH et al.— GetReal Work Package 3. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol*, 2017, **88**, 7-13.
5. Meredith S, Ward M, Booth G, et al.— Risk-adapted approaches to the management of clinical trials: guidance from the Department of Health (DH)/Medical Research Council(MRC)/Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) Clinical Trials Working Group. *Trials*, 2011, **12**, A39.
6. Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD) Global Science Forum. Facilitating International Co-operation in Non-Commercial Clinical Trials. (2011). En ligne: www.oecd.org/sti/sci-tech/49344626.pdf
7. Taylor J.— CardioPulse articles. *Eur Heart J*, 2009, **30**, 2165–2173.
8. Lauer MS, D'Agostino RB Sr.— The randomized registry trial—the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1579-1581.
9. Loi du 7 Mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine. (2004). En ligne : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table_name=loi
10. ICH harmonised guideline for Good Clinical Practice E6 (R2), 2016. En ligne: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Frank Hulstaert, Expert au Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), Bruxelles, Belgique.
Email : frank.hulstaert@kce.fgov.be

