



# Ateliers Recherche Rédaction scientifique

Dr Prévost Jantchou

MD, MPH, PhD, MBA, Clinicien-chercheur, CHU Sainte-Justine





## Atelier #17 : 2022-06-01

### Rédaction d'un protocole d'étude pilote



STUDY PROTOCOL

Open Access



# Daily versus every other day oral iron supplementation in patients with iron deficiency anemia (DEODO): study protocol for a phase 3 multicentered, pragmatic, open-label, pilot randomized controlled trial

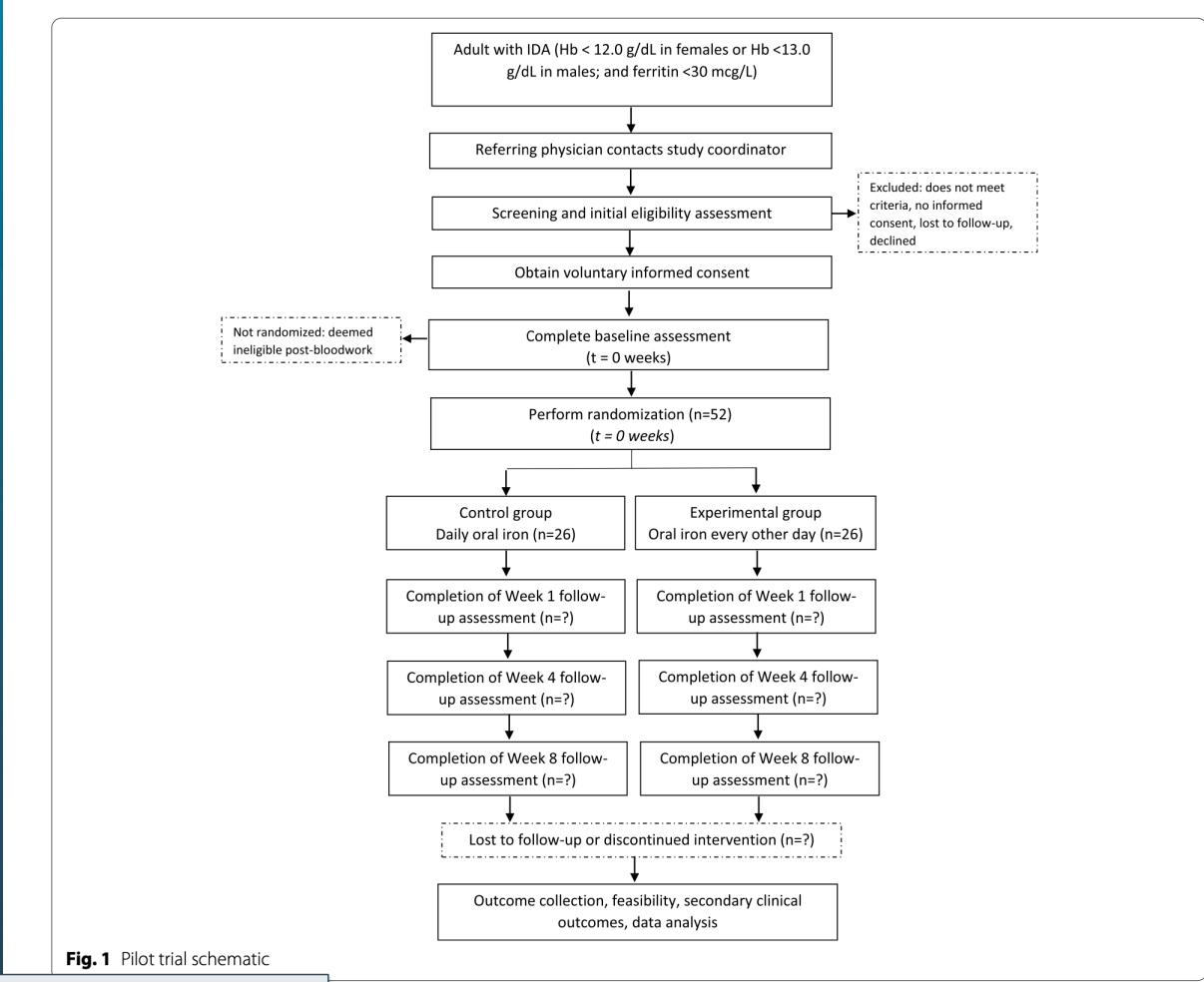
Amie Kron<sup>1,2</sup>, M. Elisabeth Del Giudice<sup>3</sup>, Michelle Sholzberg<sup>4,5,6</sup>, Jeannie Callum<sup>1,2,7</sup>, Christine Cserti-Gazdewich<sup>2,7,8</sup>, Vidushi Swarup<sup>4</sup>, Mary Huang<sup>9</sup>, Lanis Distefano<sup>9</sup>, Waseem Anani<sup>9</sup>, Robert Skeate<sup>7</sup>, Chantal Armali<sup>1,2</sup> and Yulia Lin<sup>1,2,7\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Iron deficiency anemia (IDA) accounts for the majority of anemia cases across the globe and can lead to impairments in both physical and cognitive functioning. Oral iron supplementation is the first line of treatment to improve the hemoglobin level for IDA patients. However, gaps still exist in understanding the appropriate dosing regimen of oral iron. The current trial proposes to evaluate the feasibility of performing this study to examine the effectiveness and side-effect profile of oral iron once daily versus every other day.

**Methods:** In this open-label, pilot, feasibility, randomized controlled trial, 52 outpatients over 16 years of age with IDA (defined as hemoglobin < 12.0 g/dL in females and < 13.0 g/dL in males and ferritin < 30 mcg/L) will be enrolled across two large academic hospitals. Participants are randomized in a 1:1 ratio to receive 300 mg oral ferrous sulfate (60 mg of elemental iron) either every day or every other day for 12 weeks. Participants are excluded if they are as follows: (1) pregnant and/or currently breastfeeding, (2) have a disease history that would impair response to oral iron (e.g., thalassemia, celiac disease), (3) intolerant and/or have an allergy to oral iron or vitamin C, (4) on new anticoagulants in the past 6 months, (5) received IV iron therapy in the past 12 weeks, (6) have surgery, chemotherapy, or blood donation planned in upcoming 12 weeks, (7) a creatinine clearance < 30 mL/min, or (8) hemoglobin less than 8.0 g/dL with active bleeding. The primary outcome is feasibility to enroll 52 participants in this trial over a 2-year period to determine the effectiveness of daily versus every other day oral iron supplementation on hemoglobin at 12 weeks post-initiation and side-effect profile.

**Discussion:** The results of this trial will provide additional evidence for an appropriate dosing schedule for treating patients with IDA with oral iron supplementation. Additional knowledge will be gained on how the dosing regimen of oral iron impacts quality of life and hemoglobin repletion in IDA patients. If this trial is deemed feasible, it will inform the development and implementation of a larger multicenter definitive trial.



**Fig. 1** Pilot trial schematic



# Critère de jugement primaire



*« The primary feasibility outcome of the trial is enrollment defined as documentation of informed consent and confirmation of eligibility. If the study is unable to enroll 52 participants in a 2-year period, the study as it is currently designed will not be deemed feasible »*



**Table 1** Methods of aggregation for feasibility outcome measures

Proportion	Method
Eligible participants consenting to participate	$\frac{\# \text{ meeting eligibility criteria} - \# \text{ in whom consent not obtained}}{\# \text{ meeting eligibility criteria}}$
Consenting participants receiving the allocated treatment	$\frac{\# \text{ consenting to treatment} - \# \text{ not administered allocated treatment}}{\# \text{ consenting to treatment}}$
Treated participants completing 4- and 12-week laboratory tests	$\frac{\# \text{ completing 100\% of weeks 4 and 12 lab tests}}{\# \text{ consenting to treatment}}$
Treated participants completing 4-, 8-, and 12-week side effect questionnaire	$\frac{\# \text{ completing 100\% of weeks 4, 8, and 12 side-effect questionnaire}}{\# \text{ consenting to treatment}}$
Treated participants completing 4-, 8-, and 12-week FACIT-fatigue scale	$\frac{\# \text{ completing 100\% of weeks 4, 8, and 12 FACIT-fatigue scale}}{\# \text{ consenting to treatment}}$
Treatment doses taken as per protocol based on pill count	$\frac{\text{Total } \# \text{ of doses} - \# \text{ of missed doses}}{\text{Total } \# \text{ of doses}}$
Treated participants taking at least 90% of their prescribed doses	$\frac{\# \text{ of participants taking at least 90\% of prescribed doses}}{\text{Total } \# \text{ of treated participants}}$
Treated participants requiring a step down in therapy	$\frac{\# \text{ of participants requiring a step down in therapy}}{\text{Total } \# \text{ of treated participants}}$



Tu1876



## A PILOT DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL ON VITAMIN D3 IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED CROHN'S DISEASE

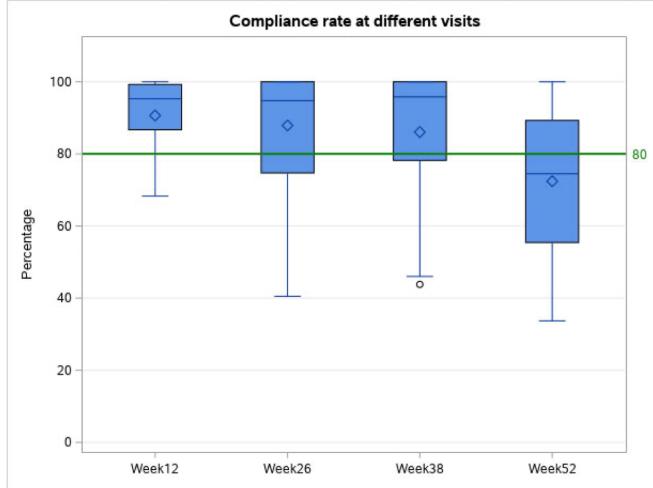
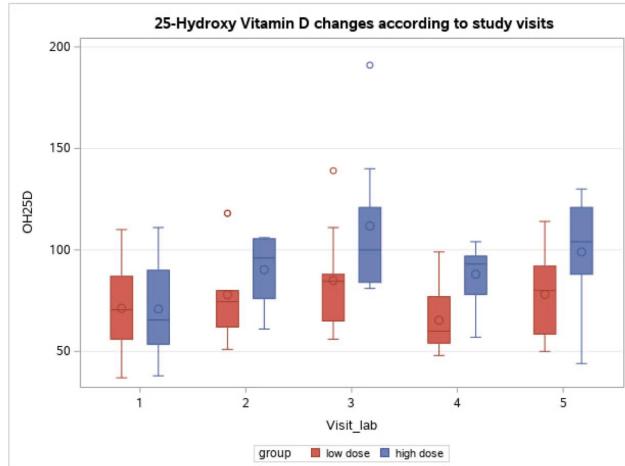
Samuel Sassine, Sonia Alexandra Tchogna, Colette Deslandres, Geneviève Mailhot, Nathalie Alos, Fabien Touzot, Lucy Clayton, Ali Khamessan, Benoît Mâsse, Jacques Lacroix, Prevost Jantchou



**Background:** Low vitamin D level is associated with a higher risk and a more severe course of Crohn's disease (CD). Varying doses of vitamin D can rapidly alter the serum levels of 25 hydroxy-vitamin D (25OHD). No study specifically addressed whether a supplementation of 25OHD can modulate its long-term level and the relapse rate of CD in children. **Aim:** To investigate if high dose oral vitamin D3 (VITD), as oral add-on therapy, improve the levels of 25OHD (>100 nmol/L) without any adverse event and increase the rate of sustained corticosteroids free remission. **Methods:** Vitamin D in Pediatric CD (ViDiPeC) is a pilot double-blind randomized controlled trial (RCT). Children, aged 9-18 years, newly diagnosed with CD ( $\leq 3$  months) with a Pediatric CD Activity Index (PCDAI)  $< 30$  were randomly allocated to one study arm: (1) **Experimental** (high dose VITD; N= 12): patients  $\geq 40$  kg: 4000 IU/day as induction for 4 weeks and 2000 IU/day as maintenance for 48 weeks; patients  $< 40$  kg: 3000 IU/day as induction for 4 weeks and 2000 IU/day for 48 weeks; (2) **Controls** (low dose VITD; N=13): 800 IU /day for 52 weeks. VitD was administered in soft gel capsules in different strengths similar in size and colors provided in kind by Euro-Pharm International Canada Inc. **Results:** 25 children (14 girls) were included in the RCT. The median (interquartile range (IQR)) baseline PCDAI was 7.5 (5 to 10). Baseline serum 25 OHD was similar: 65.5 (IQR: 53.5 to 90.0) nmol/L vs. 68.0 (53.5 to 79.5) nmol/L, in the

and week 52= 74.5%. (fig. 1) Blood levels of 25OHD gradually increased during follow-up (fig.2). The median increase of 25OHD level was 38.0 (IQR: 34.0 to 49.0) nmol /L in the high dose vs. 4.0 (IQR: -1.5 to 12.0) nmol/L in the low dose arm ( $P= 0.04$ ). At 52 weeks, 75% of patients in the high dose arm had 25OHD levels  $\geq 100$  nmol/L vs. 12.5% in the low dose arm. The highest level of vitamin D at any time point was 206 nmol/L in a patient in the “4000 IU/day” group. No hypercalcemia/hypercalciuria was identified at any time point in the whole cohort. A sustained corticosteroid free remission by 52 weeks was present in 50% of patients in the high dose vs. 40 % in the low dose arm ( $P= 0.65$ ). **Conclusion:** A good compliance with VITD oral intake was demonstrated in this pilot RCT. No drug-related adverse event was noticed. The study has been extended to seven Canadian centers with the aim to investigate if this inexpensive therapy can help to lower the relapse rate of pediatric CD and improve the quality of life.

#### **Compliance rate at different visits**





# Étude de faisabilité



- Le NETSCC définit les études de faisabilité comme des études utilisées pour estimer des paramètres importants nécessaires à la conception de l'étude principale, par exemple, l'écart type de la mesure des résultats, la volonté des patients d'être randomisés, la volonté des cliniciens de recruter des participants, le nombre de personnes éligibles, les taux de suivi, les taux de réponse et les taux d'adhésion/de conformité. Les études de faisabilité peuvent ne pas prévoir de travaux ultérieurs et leur objectif est d'évaluer s'il est possible de réaliser une étude à grande échelle.



# Étude pilote



- Le NETSCC définit une étude pilote comme une version de l'étude principale exécutée en miniature pour déterminer si les composants de l'étude principale peuvent fonctionner ensemble. Ils suggèrent qu'une étude pilote se concentre sur les processus d'exécution de l'étude principale, c'est-à-dire sur les mécanismes de recrutement, de randomisation, de traitement et de suivi des évaluations. L'objectif du pilote est de fournir une formation et une expérience dans le déroulement de l'essai et de mettre en évidence les problèmes éventuels afin qu'ils puissent être corrigés avant le début de l'étude principale. Il doit également y avoir un plan pour les travaux ultérieurs. Une étude pilote peut être externe ou interne à l'étude principale.



# Qu'est ce qu'une étude pilote



- Une étude pilote est un étude préliminaire, exploratoire, préparatoire, sur un petit échantillon, entrepris pour décider si une étude plus importante est justifiée.
- La taille de l'échantillon est trop petite pour permettre une généralisation, mais elle devrait donner une idée de ce à quoi ressemblerait un essai de plus grande envergure.
- Les études pilotes devraient être incluses dans les premières étapes d'exposition à l'humain lors du développement de médicaments.



## Qu'est ce qu'une étude pilote n'est pas ?



- Une étude pilote n'est pas faite pour tester hypothèse d'efficacité.
- Elle est insuffisamment puissante pour accepter ou rejeter une hypothèse nulle.
- La taille de l'échantillon est toujours trop petite pour satisfaire aux exigences statistiques essentielles.
- Il ne s'agit pas non plus d'une étude de sécurité car elle est trop petite et trop courte pour évaluer la sécurité, sauf lorsque les conséquences de l'utilisation sont négatives.



# Objectif principal majeur



- L'objectif principal d'une étude pilote n'est pas de répondre à des questions de recherche spécifiques mais d'éviter que les chercheurs ne lancent une étude à grande échelle sans avoir une connaissance adéquate des méthodes proposées ;
- Ainsi, une étude pilote est menée pour éviter qu'un biais majeur ne se produise dans une étude coûteuse en temps et en argent.



# Pourquoi: 10 raisons



1. Tester l'intégrité du protocole d'un essai clinique futur
2. Obtenir des estimations initiales pour le calcul de la taille de l'échantillon
3. Tester les formulaires ou questionnaires de collecte de données
4. Tester la ou les procédures de randomisation
5. Estimer les taux de recrutement et de consentement
6. Déterminer l'acceptabilité de l'intervention (rétention des participants)
7. Identifier la ou les critères de jugement les plus appropriés
8. Identifier facteurs de confusion potentiels
9. Évaluer enjeux de formation du personnel de recherche
10. Obtenir des données préliminaires pour une étude plus large (organismes de financement)



## Autres intérêts



299

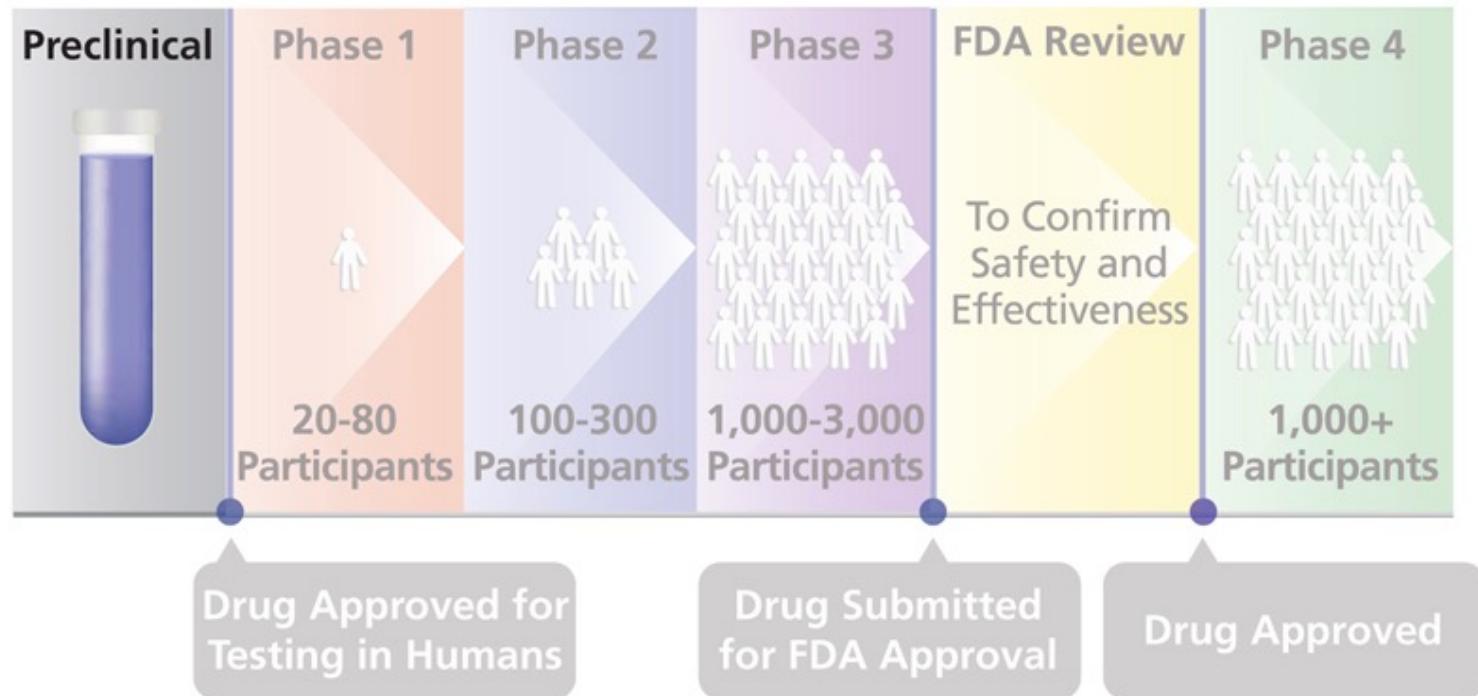


# 4 Phases des essais cliniques



300

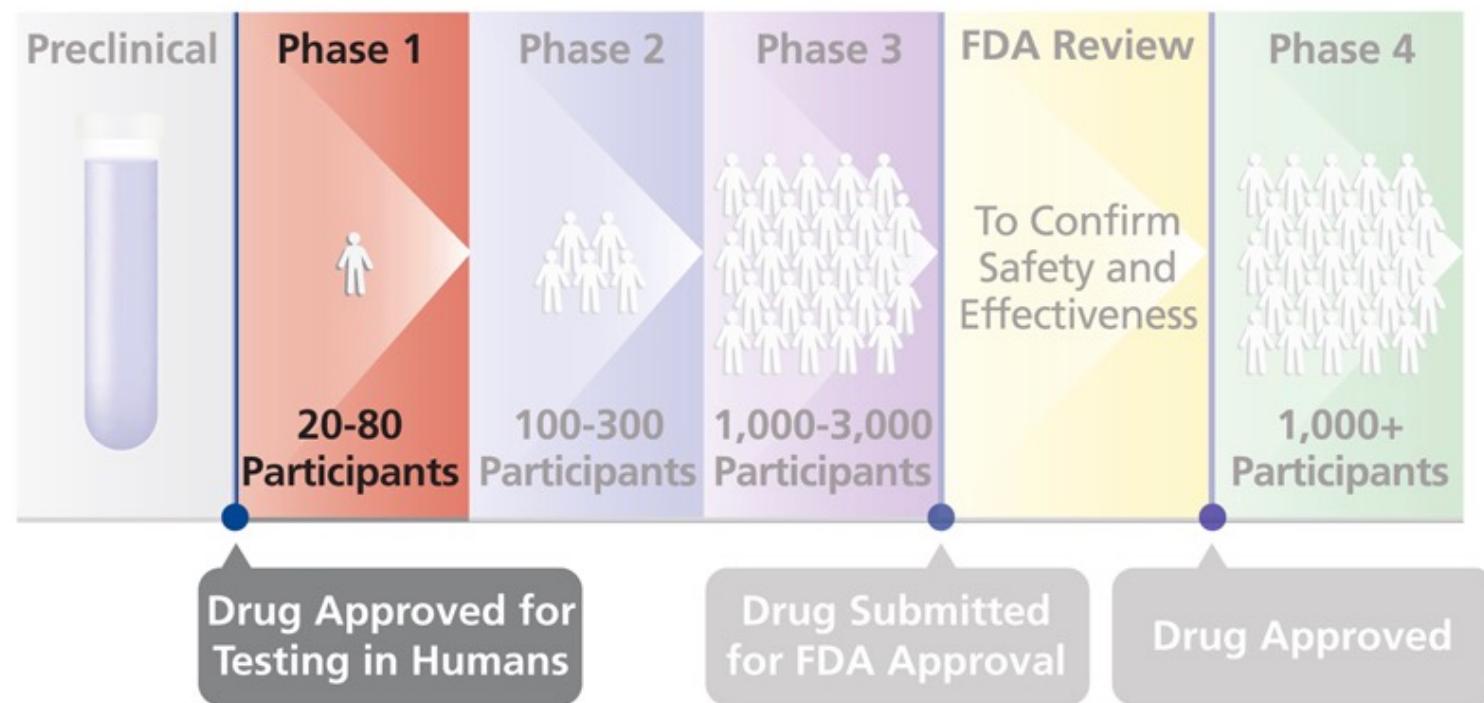
# Phase



[Source U.S. Department of Health and Human Services](#)

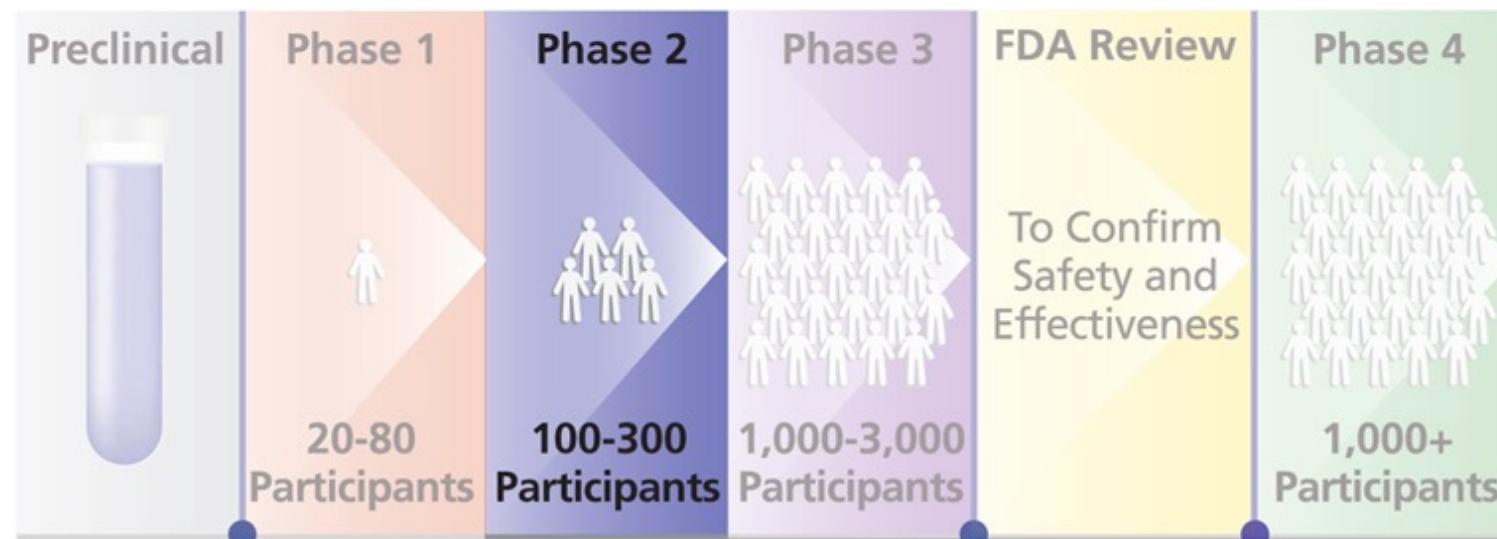


# Phase 1





# Phase 2



Drug Approved for  
Testing in Humans

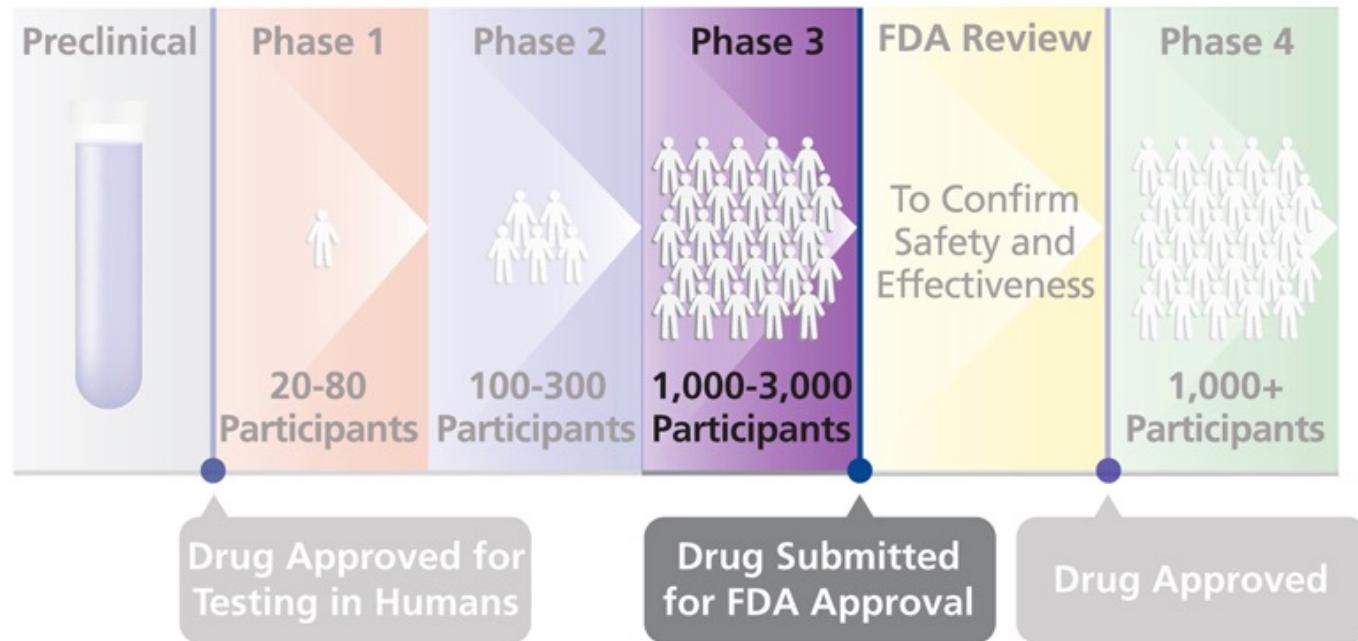
Drug Submitted  
for FDA Approval

Drug Approved



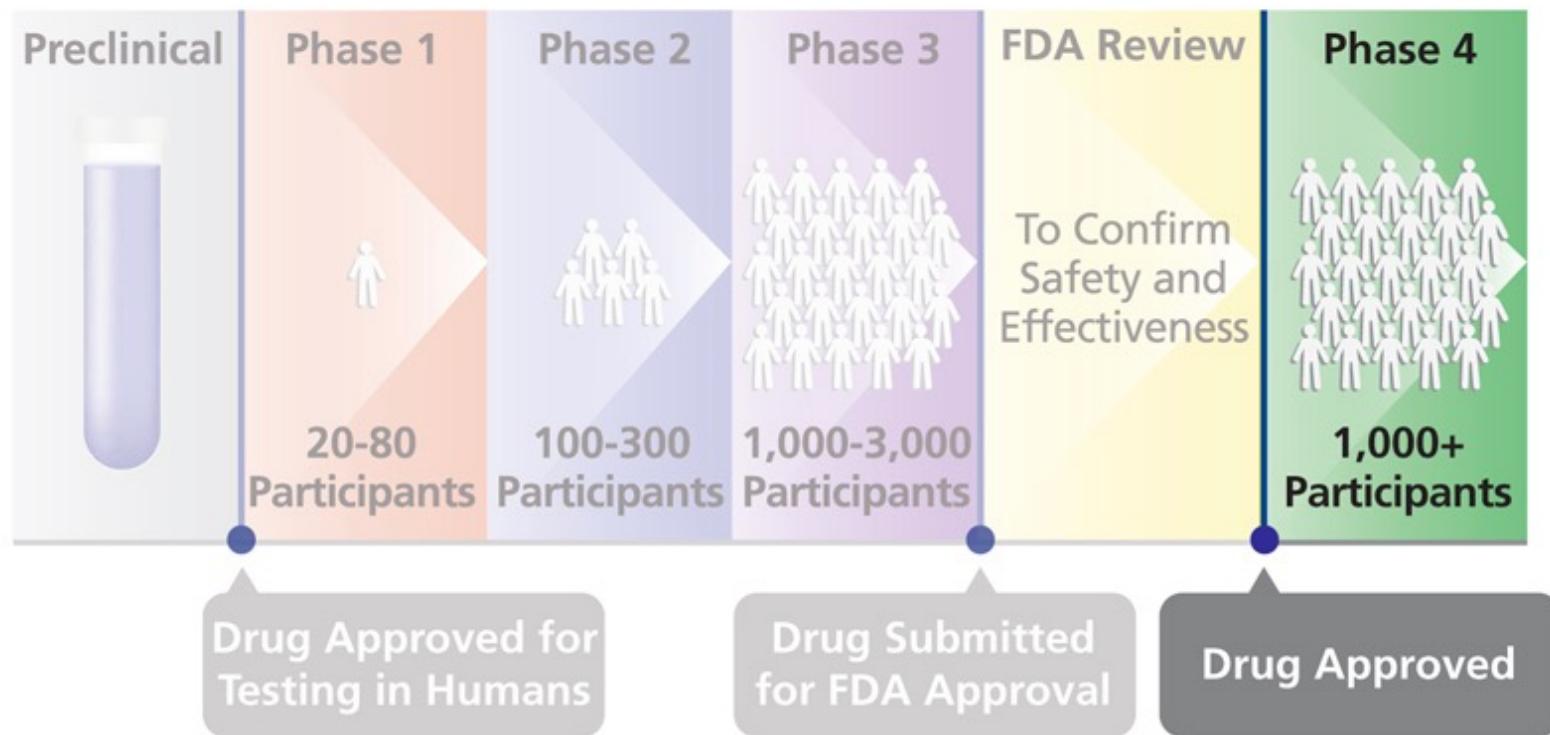


# Phase 3





# Phase 4





# Références



- Trials
- Clinical therapeutics
- Pilot and Feasibility Studies



Atelier #18 : 2022-06-08

Rédaction d'un protocole de banque de données

