



RICAI

RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse



Motivations et freins à la participation à un essai vaccinal préventif

Maëlle Detoc^{1,2}, Odile Launay², Christian Dualé², Frédéric Lucht^{1,2}, Jean-Charles Le Huec³, Catherine Mutter²,
Elisabeth Botelho-Nevers^{1,2}, Amandine Gagneux-Brunon^{1,2}

¹Centre d'investigation clinique en vaccinologie, INSERM CICEC1408, CHU de ST ETIENNE

²Centres du réseau i-Reivac (Cochin, Clermont-Ferrand, Strasbourg)

³CHU de BORDEAUX

Contexte

- Nécessité de poursuivre les essais vaccinaux
- Augmentation du nombre d'essais vaccinaux en cours (*Hwang et al. 2016*) avec plus de 7.500 essais cliniques enregistrés dans ClinicalTrials.gov
- Temps et coût associé au développement clinique d'un vaccin (*Gouglas et al. 2018*) = crucial d'atteindre un recrutement optimal dans les essais vaccinaux préventifs
- 1 essai clinique sur 5 est interrompu et la principale raison de l'interruption est l'échec du recrutement (*Van den Bergart et al. 2017*)
- Pas de données sur les essais vaccinaux
- En France:
 - Peur de la recherche clinique: Affaire Biotrial
 - Défiance face aux vaccins et hésitation vaccinale

Difficultés de recrutement

- Cobbs *et al.* : participation essai vaccinal vs nouveau médicament (59% vs 70%)
- Besoin de connaître les facteurs associés au refus et à l'acceptation de participer à un essai vaccinal
- Données peu nombreuses (focalisées sur les essais vaccins VIH, vaccins hypothétiques ou populations particulières)

Revue littérature réalisée en 2015/2016 (Detoc *et al.*, *Expert review of vaccines*, 2017)

- Toutes phases, vaccins hypothétique ou réels, âge population supérieur ou égal à 15 ans
- 17 articles ont été inclus dans la revue (VIH = dernières revues seulement + articles post revues) : VIH (6), HPV (3), HCv (4), grippe (3) et dengue (1)

- **Barrières communes:** peur ou craintes envers les procédures médicales liées à l'étude, design de l'étude, peur des éventuels effets secondaires
- **Motivations communes:** altruisme ++, indemnisation, bénéfices personnels (immunisation potentielle)
- **Spécificités liées à certains vaccins:**
 - Peur de contracter le virus via le vaccin, peur de la stigmatisation
 - Intérêt ++ chez les personnes à risque et si concernées

➔ **Objectif:** Epruver ces facteurs dans les centres d'investigation clinique en France

Matériel et méthodes

- Etude prospective multicentrique (5 centres en France dont 4 du réseau i-Reivac)
- Avis favorable du comité d'éthique
- Diffusion de Sept 2016 à Mars 2018 de 2 questionnaires anonymes en systématique à toutes les personnes à qui nous avons proposé de participer à un essai vaccinal préventif
- 9 études vaccinales, phase 1 à 3, pathologies cibles diverses (*Clostridium difficile*, RSV, *Shigella*, Pneumocoque...)
- Données démographiques, ressenti vis-à-vis de la proposition, motivations et freins à la participation
- Difficultés rencontrées: peu de retour de participants qui avaient refusé de participer à l'essai vaccinal + suspension/arrêt d'études internationales

Caractéristiques des participants

n (%)	Panel population (n=341)	Accepting participants (n=210)	Declining participants (n=131)	P
Site				<0.005
1	73 (21.4)	34 (16.2)	39 (29.8)	
2	96 (28.2)	96 (45.7)	0 (0.0)	
3	92 (27.0)	30 (14.3)	62 (47.3)	
4	58 (17.3)	35 (16.7)	23 (17.6)	
5	22 (6.5)	15 (7.1)	7 (5.3)	
Age	45.1 ± 18.2 (n=320)	38.5 ± 14.5 (n=192)	54.9 ± 18.9 (n=128)	<0.005
Gender				0.204
Female	235 (68.9)	150 (71.4)	85 (64.9)	
Male	106 (31.1)	60 (28.6)	46 (35.1)	
Level of education				<0.005
High level	176 (51.6)	128 (61)	48 (36.6)	
Children				<0.005
Yes	217 (63.6)	113 (53.8)	104 (79.4)	
Distance between clinical trial center and home (n=207)				0.259
<10 km	133 (39.3)	89 (43)	44 (33.6)	
Between 10 and 30 km	83 (24.6)	51 (24.6)	32 (24.4)	
Between 30 and 50 km	29 (8.6)	15 (7.2)	14 (10.9)	
>50 km	93 (27.5)	52 (25.1)	41 (31.3)	
Clinical research awareness				0.621
Yes	224 (66.9)	135 (65.9)	89 (68.5)	
Prior participation to a clinical trial				0.112
Yes	69 (20.4)	48 (23.1)	21 (16)	

▶ 341 répondants: 210 « Accord » et 131 « Refus »

▶ Effet centre : centre 2

▶ Population majoritairement féminine

▶ Les « accord » avaient un plus haut niveau d'éducation ($p < 0.005$) et les « refus » étaient plus âgés et plus susceptibles d'avoir des enfants ($p < 0.005$ pour les deux variables)

▶ 66.9% ont déclaré être sensibilisés à la recherche clinique et 20.4% avaient déjà participé à un essai clinique

n (%)	Panel population (n=341)	Accepting participants (n=210)	Declining participants (n=131)	P
Study awareness by...				
Physician of the clinical center team	135 (39.9)	65 (31.4)	70 (53.4)	<0.005
Other physician	60 (17.6)	34 (16.4)	26 (19.8)	0.422
Poster	8 (2.3)	6 (2.9)	2 (1.5)	0.419
Media	16 (4.7)	10 (4.8)	0 (0)	0.011
Word of mouth	29 (8.6)	24 (11.6)	5 (3.8)	0.013
Internet	23 (6.8)	17 (8.2)	6 (4.6)	0.196
Postal letter	37 (10.9)	30 (14.5)	7 (5.3)	0.009
More than one source of information (physician and other)	17 (5)	6 (2.9)	11 (8.4)	0.022
Financial incentives**				0.042
Study compensated	213 (62.5)	140 (66.7)	73 (55.7)	<0.005
Study phase				<0.005
Phase 1&2a	169 (49.6)	132 (62.9)	37 (28.2)	
Other phases (2b, 3)	172 (50.4)	78 (37.1)	94 (71.8)	
Vaccination opinion				<0.005
Positive opinion	286 (84.6)	192 (92.3)	94 (72.3)	
Treating physician opinion				0.814
Yes	59 (17.4)	37 (17.8)	22 (16.8)	

► Pour 40% des participants, la proposition a été faite par le médecin du CIC

► Près de la moitié ce sont vus proposer un essai en phase précoce (> « accord ») et 62.5% un essai avec indemnisation

► Les « accords » étaient plus nombreux à avoir un avis positif sur les vaccins

► 17.4% des participants ont demandé l'avis de leur MT et 67.8% ont suivi cet avis.

Quels sont les facteurs associés à la décision? (n=245)

Explanatory variables	Univariate analysis OR (95 % CI)	p	Multivariate analysis aOR (95%CI)	
Age OR for one year increase in age	0.97 (0.95-0.98)	<0.005	0.94	<0.005
Male gender	1.25 (0.74-2.09)	0.399	-	-
Having Children	0.66 (0.37 – 1.20)	0.173	1.89 (0.77-4.69)	0.165
Prior participation in a PVT	0.92 (0.46 – 1.85)	0.817	-	-
Clinical research awareness	0.64 (0.38-1.10)	0.117	0.71 (0.38-1.38)	0.317
Asking treating physician's opinion	1.60 (0.85 – 3.00)	0.137	1.24 (0.53-2.88)	0.619
Favorable opinion about vaccines	3.04 (1.49 – 6.23)	0.002	4.98 (1.88-13.2)	<0.005
Multiple source of information	0.09 (0.01 – 0.75)	0.006	0.09 (0.01-0.77)	0.028
Higher level of education	1.18 (0.7-1.99)	0.535	-	-
Information by the physician of the clinical research team	0.72 (0.43-1.20)	0.206	-	-
Early Phase	1.10 (0.63-1.92)	0.726	-	-
Financial incentives	0.48 (0.28 – 0.80)	<0.005	0.16 (0.07-0.37)	<0.005

Analyse des facteurs associés à la décision = centres ayant inclus les deux types de participants

Décliner la proposition = Etre âgé de plus de 50 ans, recevoir plusieurs sources d'information et recevoir une indemnisation

Accepter de participer = Etre favorable aux vaccins en général

Ressenti et motivations des « acceptants »?

80% n'ont pas été surpris de la proposition, ont trouvé cela naturel

24.6% étaient inquiets du fait que ce soit un vaccin qui soit à l'étude

29% déclarent penser prendre un risque en acceptant de participer

Motivations for accepting participants	Respondents (n=206)
<i>Reasons that would encourage you to consent to participate in a preventive vaccine trial were...</i>	
... To help research/to do advance science	192 (93.2)
... To help neighbors/to protect others	135 (65.5)
... Because the study is compensated	118 (57.3)
... Because I feel concerned about the disease/the topic	81 (39.3)
... To protect myself from the disease prevented by the vaccine	80 (38.8)
<i>Points that helped me make my decision to participate in a PVT were...</i>	
Quality of information provided by the physician	145 (70.3)
Theme of the clinical trial	124 (60.2)
Medical follow-up planned for this study	120 (58.2)
Financial incentives if such were the case	98 (47.6)
Possibility to withdraw at any time	92 (44.6)
Opinion of my general practitioner or referent physician	63 (30.6)
Opinion of my entourage/relatives	59 (28.6)

- Altruisme
- Indemnisation
- Information reçue

➤ 17.8% avaient pris l'avis du MT et 75.6% l'ont suivi

Quelles étaient les raisons des « refus » ?

Barriers for declining participants

Respondents
(n=131)

Reasons that would discourage you to consent to participate in a PVT were...

I'm afraid about side effects	48 (36.6)
I don't have time to come to appointments	38 (29.0)
I live too far away	30 (22.9)
I'm afraid about components of the vaccine	26 (19.8)
I'm not sure how effective the vaccine is	19 (14.50)
My entourage advised me against it	15 (11.45)
I don't trust studies promoted by pharmaceutical companies	15 (11.45)
I've been scared since trial drug in Rennes (France)	13 (9.92)
I'm not a guinea pig	9 (6.87)
I have a bad experience in the past	5 (3.82)
do not want to participate in a research project	12 (9.16)
I'm against vaccination	13 (9.92)
I don't want to be injected with the product	13 (9.92)
My treating physician advised me not to participate	5 (3.82)
I'm afraid of needles	3 (2.29)
I feel that my interest comes after that of the realization of the study	3 (2.29)
I don't think I'm at risk of getting the disease affected by this vaccine	0 (0.00)
The study is not adequately compensated	0 (0.00)
Beliefs/Religion/Culture	0 (0.00)
Others	24 (18.32)

- Peur des effets secondaires,
- Manque de temps, distance

- Mais ne sont pas forcément contre la vaccination

➤ Problèmes de santé, charge en soin = population + âgée

Décision variable en fonction de la galénique et de la pathologie ciblée

- Scénario 1: Si concernés par la pathologie? 27.3% (35/131) « refus » auraient accepté de participer
- Scénario 2: Si médicament à l'étude et non vaccin: 27.3% (35/128) auraient accepté de participer
- Scénarios 3: Changement de cible

	% des « Accords » qui auraient refusé de participer	% des « Refus » qui auraient accepté de participer
	44.5% (90/202)	9.23% (12/130)
	42.4% (86/203)	16.15% (21/130)
Papillomavirus	40.5% (79/195)	--
Grippe	29% (59/195)	26.4% (34/129)

« Ca me fait peur, c'est le VIH ! »

« Je ne connais pas »

« Trop de risques »

« C'est grave et ça coûte cher »

« Déjà vacciné, cela peut m'arriver »

« Il y a moins de risques »

Discussion

- Peu d'études sur le sujet
- Essais réels et vraie vie d'un CIC
- Motivateurs:
 - Favorable aux vaccins
 - Altruisme
 - Indemnisation = un + chez les jeunes dans les phases précoces, effet négatif chez les plus âgés
 - Qualité de l'information donnée importante ++
- Barrières:
 - Peur des effets secondaires (commun à l'hésitation vaccinale)
 - Contraintes: distance, visites régulières
- Décision dépendante de la pathologie ciblée
- Avis du MT largement suivi

Futures approches...

- Avant proposition d'essai connaître l'opinion vis à vis des vaccins en général
- Bien expliquer le bénéfice attendu, la pathologie ciblée mais aussi les effets secondaires potentiels (informer des données de sécurité existantes)
- Parler de la proposition au médecin référent
- Développer des outils d'aide à la décision dans le domaine des essais cliniques

Remerciements

- Les équipes des centres de Cochin, Clermont-Ferrand, Strasbourg et Bordeaux pour leur collaboration

Pr G. Launay, Dr C. Dualé, Dr C. Mutter, Pr JC. Le Huec et les ARC (Sylvia Boulliau, Stéphane Bourret , Naouel Nedjaar, Gwénaëlle Badre, Sandrine Bendele)

- Les participants ayant pris le temps de répondre aux questionnaires

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci de votre attention !

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.