

Appel à projets 2014

Projets libres de recherche en Sciences Humaines et Sociales, Epidémiologie et Santé Publique

Dossier de candidature

Le projet doit être rédigé en français et en anglais

Soumission en ligne: <http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/shsesp14>

Date limite: 31 mars 2014 - minuit

Titre du projet :	Impact d'un accès public au protocole d'étude sur le biais de présentation sélective des critères de jugement dans les essais cliniques en oncologie	
<i>Project title :</i>	Impact of a public access to protocols on outcome reporting bias in cancer trials	
Nom et prénom du coordonnateur du projet <i>Name of the project coordinator</i>	RAVAUD Philippe	
Email :	Philippe.ravaud@htd.aphp.fr	
Organisme bénéficiaire de la subvention <i>Funding recipient body</i>	INSERM	
Durée prévue du projet : (24 /36) <i>Expected duration of the projet –</i>	24	
Montant demandé à l'INCa <i>Requested funding</i>	47 840	
Expert(s) récusé(s), voir p 5 <i>Experts not to be contacted for the peer-review</i>	oui	non

SOMMAIRE / CONTENTS

1	Résumé du projet / <i>Project summary</i>	3
2	Mots clés/Key words	6
3	Experts récusés/ <i>experts objected to the peer-review</i>	6
4	Management du projet : <i>management of the project</i>	7
5	Budget prévisionnel et financement/ <i>Estimated budget and requested funding</i>	10
6	Projet scientifique	11
7	Calendrier et étapes clés du projet / <i>schedule and key steps</i>	35
8	Description du management du projet / <i>management of the project</i>	35
9	Valorisation du projet / <i>Exploitation of the project result</i>	37
10	Compétences et expertises / <i>skills and expertises</i>	37
11	Ressources techniques spécialisées (à décrire si pertinent)/ <i>Specialised technical resources (if applicable)</i>	42
12	Signatures et engagements des organismes	44

NB :

L'ensemble du dossier est transmis en 1 seul fichier Word sous format électronique.

Partie I

1 Résumé du projet / *Project summary*

Attention, ce résumé est indispensable pour l'expertise de votre projet

Evaluation du biais de présentation sélective des critères de jugement dans les essais cliniques en oncologie et de l'impact d'un accès public aux protocoles.

Résumé scientifique du projet (4996 caractères)

Le biais de présentation sélective des critères de jugement représente le fait de rapporter différemment les critères de jugements dans le protocole et dans l'article publié en fonction des résultats. Entre 40% et 62% des essais publiés auraient un critère de jugement principal modifié, rajouté ou omis par rapport au protocole d'étude.

Le biais de présentation sélective des critères de jugement favorise la publication de résultats positifs dans les essais, biaisant ainsi les conclusions des revues systématiques et méta-analyses. De fait, il impacte directement la manière dont les médecins soignent leurs patients.

L'identification du biais de présentation sélective des critères de jugement repose sur la comparaison entre articles et documents établis avant le début de la recherche (protocoles et/ou enregistrements dans les registres publics d'essais cliniques (par exemple : clinicaltrials.gov)).

La comparaison avec le protocole d'étude est la méthode la plus fiable pour détecter des changements du critère de jugement. Cependant, les protocoles sont des documents confidentiels, dont l'accès est difficile.

Afin de résoudre ce problème, l'ICMJE, un groupe international d'éditeurs de journaux médicaux, a demandé que des éléments clés du protocole soient enregistrés dans des registres publics d'essais cliniques (par exemple : clinicaltrials.gov) avant le début de la recherche. Cependant, seuls 45.5% des essais sont enregistrés correctement avec des critères de jugement principaux précis permettant d'identifier des modifications. Les enregistrements imprécis pourraient masquer des modifications entre protocole et publication et favoriser des résultats positifs.

Nous allons étudier une cohorte d'essais contrôlés randomisés en oncologie et :

- 1) Comparer les critères de jugement décrits dans les protocoles, les registres publics d'essais cliniques et les publications. Identifier des discordances entre ces différentes descriptions et déterminer si ces discordances favorisent des résultats positifs.
- 2) Evaluer l'impact de l'accès public au protocole, comme demandé par certains journaux, sur le biais de présentation sélective des critères de jugement

Méthodes

Nous allons identifier les essais contrôlés randomisés en oncologie publiés dans 10 journaux en 2012-2013 et retrouver leurs fiches d'enregistrement dans les registres publics d'essais cliniques. Nous obtiendrons les protocoles d'étude en contactant les auteurs.

- 1) Nous extrairons les critères de jugement dans le protocole, dans les registres d'essais cliniques (enregistrement initial, final et résultats) et dans l'article publié.
Nous classerons les différences entre protocole, enregistrement dans le registre d'essai clinique et publication en :
 - Présentation sélective de certains critères de jugements (omission d'un critère de jugement)
 - Création ou modification d'un critère de jugement (création d'un critère de jugement; présentation d'un critère de jugement principal comme critère de jugement secondaire (et vice versa); rassemblement de critères de jugement séparés en critère composite; fragmentation d'un critère de jugement composite en plusieurs critères séparés; modification

de la méthode ou du moment d'évaluation d'un critère de jugement)

- Changement dans la précision de la description d'un critère de jugement, évalué à l'aide de la classification de *Zarin* et al.

Nous étudierons l'association entre ces différences et le fait que les résultats soient statistiquement significatifs.

- 2) Afin d'évaluer l'impact d'un accès public aux protocoles sur le biais de présentation sélective des critères de jugement, nous réaliserons une étude cas témoin comparant les essais publiés dans des journaux demandant l'accès public du protocole (cas) et les essais publiés dans les autres journaux (témoins).

Cas et témoins seront appariés en fonction du financement de l'étude et du facteur d'impact du journal. Le critère de jugement sera la présence de biais de présentation sélective des critères de jugement, défini comme la modification d'au moins 1 critère de jugement, et sera établi en aveugle de la source (cas ou témoin) de l'essai.

Résultats attendus

Le biais de présentation sélective du critère de jugement est un problème important en oncologie car les traitements sont coûteux et ont une balance bénéfice-risque étroite. Des résultats d'essais biaisés peuvent donc amener à traiter le patient avec le mauvais traitement.

Notre étude est originale car elle sera la première à :

- Evaluer le biais de présentation sélective des critères de jugement au sein de la triade « protocole, registre public d'essais cliniques, publication », aboutissant à une meilleure identification des essais mal enregistrés afin d'améliorer la transparence de la recherche.
- Evaluer l'impact d'un accès public au protocole sur le biais de présentation sélective des critères de jugement. Cette pratique, peu coûteuse et facile à mettre en place pourrait réduire les biais dans les essais et augmenter leur validité.

Evaluation of outcome reporting bias in cancer trials: impact of public access to protocols

Scientific abstract (4850 characters)

Outcome reporting bias refers to unacknowledged changes from protocol to publication depending on the nature and direction of the results. When comparing protocols to published articles, 40% to 62% of trials were found to have at least one primary outcome that was changed, introduced, or omitted. Cancer trials are not safe from such practices: 14% of oncology trials were found to have discordances between primary outcomes planned and reported in journal articles. Outcome reporting bias distorts the evidence available in the literature by favoring positive results, thereby affecting conclusions of trials, reviews and meta-analyses, which may have serious consequences for patients.

The identification of outcome reporting bias relies on comparison between published articles and documents established prior to the beginning of research, that is the study protocol and/or registration reports in public clinical trial registries (e.g., ClinicalTrials.gov). Comparisons of the protocol and published study remain the most reliable means to evaluate whether changes in study outcomes occurred. However, protocols are confidential documents and difficult to obtain.

To overcome this problem and provide transparency in research for patients, clinicians and researchers, the ICMJE, an international group of medical journal editors, requires registration of key protocol information in public clinical trial registries (e.g., ClinicalTrials.gov) before the start of the research. However, identification of outcome reporting bias by comparing published articles with reports in public clinical trial registries depends on the quality of information entered in those registries. Only 45.5% trials are adequately registered, with a primary outcome clearly specified. Besides affecting transparency of research, imprecise registration reports may serve as a cover for

unacknowledged modifications from protocol to publication.

For a cohort of randomized controlled trials (RCTs) of oncology, we aim to

- 1) Compare all outcomes reported in protocols, public clinical trial registries and publications to assess whether discrepancies (including lack of precision) between the protocol, registered and published outcomes favor positive results, and
- 2) Assess the impact of public access to protocols required by some journals on outcome reporting bias.

Methods

We will identify RCTs of oncology published in 10 journals in 2012-2013. An investigator will retrieve information registered in public clinical trial registries and obtain the study protocol by contacting authors.

- 1) We will examine all study outcomes in protocols, clinical trial registries (initial registration, final registration and results) and published articles.

For each outcome, 2 different investigators, blinded to the outcome source, will assess discrepancies between protocols, public clinical trial registries and publications in terms of the following:

- Selective reporting of some outcomes and not others (e.g., deletion of a primary or secondary outcome)
 - Creation or modification of an outcome (e.g., creation of an outcome; a primary outcome becoming secondary or a secondary outcome becoming primary; separate outcomes merged in a composite outcome or a composite outcome separated into multiple outcomes; modification of the method of assessment of an outcome and modification of the time point of an outcome)
 - Change in the precision of the outcome description, assessed by the framework of Zarin *et al.*
- We will study the association between these discrepancies and statistical significance.

- 2) We will perform an assessor blinded case-control study to assess the impact of public access to protocols required by some journals on outcome reporting bias. Cases will be defined as trial reports published in journals requiring public access to protocols and controls as trial reports published in journals not requiring public access to protocols.

Cases and controls will be matched by primary funding of studies and journal rank by impact factor. We will compare the frequency of outcome reporting bias for cases and controls.

Expected results

Outcome reporting bias is an important problem in oncology because treatments are expensive and have a tight risk–benefit balance. Biased evidence from the literature may have profound effects on patient management and counseling. Our study will be the first to evaluate outcome reporting bias with the triad “protocol–clinical trial registry report–journal article”. The study may lead to improvement in quality of registration and thereby enhance the transparency of research. Our study will also be the first to assess the impact of public access to protocols on outcome reporting bias. It could result in a low-cost method that is easy to put into practice to reduce this kind of bias and strengthen the validity of clinical trials.

2 Mots clés/Key words

-Spécialité(s) : -Research Area(s):	Oncology Methodology Randomized controlled trial Outcome reporting bias
-Organe: -Organ/Cancer site:	
- Autres : - Other :	

3 Experts recusés/experts objected to the peer-review

Si nécessaire, indiquer les experts recusés pour l'évaluation
If needed, state the experts objected to the peer-review

Nom & Prénom/Last name & first name	Pays /country	E-mail	Justification

3.1 Coordonnateur(s) du projet/ *Coordinator* (Equipe N° 1)

Nom prénom :	Ravaud Philippe			
A cocher :	Dr	Pr X	Mme	Mr
Titre :				
Statut/Grade :	PUPH			
Adresse de correspondance et lieu d'exercice :	Centre d'épidémiologie clinique Hôpital Hôtel Dieu 1 Place du Parvis Notre Dame 75004 Paris, France			
Adresse électronique :	philippe.ravaud@htd.aphp.fr			
Téléphone :	01 42 34 89 86			
Fax	01 40 25 67 73			
Structure(s) administrative(s) de rattachement (employeur) en cas d'appartenance multiple, indiquer tous les organismes) (Intitulé/Adresse /Ville/ Code Postal)	APHP- Centre d'épidémiologie Clinique Hôpital Hôtel Dieu, 1 Place du Parvis Notre Dame, 75004 Paris INSERM- Centre de recherche Epidémiologies et Biostatistiques U1153; équipe Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques, Paris Université Paris Descartes-Paris			
Structure de valorisation de rattachement /IP management structure	INSERM - TRANSFERT			

3.2 Responsables et personnels impliqués dans le projet (à adapter selon le nombre d'équipes participantes) / Associated teams and personnel involved in the project

Nom name	Téléphone E-mail	Affiliation principale/ <i>Affiliated institution</i> (a)	Statut/ <i>Position</i> (b)	% temps sur le projet/% time allocated to the project
Equipe 1/Team 1				
Ravaud, Philippe	Philippe.ravaud@htd.aphp.fr	APHP INSERM Université Paris Descartes	HU	30%
Dechartres, Agnès	Agnès.dechartres@htd.aphp.fr	Poste d'accueil INSERM	Chercheur INSERM	30%
Tran, Viet-Thi	Thi.tran-viet@htd.aphp.fr	Université Paris Diderot	CCA, doctorant	30%
Equipe 2/team 2				
Altman Douglas	Doug.altman@csm.ac.uk	Center for Statistics in Medicine, Oxford, United Kingdom	Director	15%
Autres personnels/Others staff				

(a) Exemples : CNRS, INSERM, CEA. Université, CHU et autres organismes impliqués dans le projet...

(b) Exemples : Chercheur, Universitaire, Hospitalo-Universitaire (HU), Praticien-Hospitalier (PH), Clinicien, ITA/ IAT OS, doctorant, post-doctorant et autres CDD

3.3 Organisme bénéficiaire de la subvention¹ / *funding beneficiary Institution*

Nom de l'organisme bénéficiaire de la subvention / <i>funding beneficiary</i> : Représentant légal (ou personne dûment habilitée)² legal representative : Nom prénom : (Titre et fonction): Adresse :	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Délégation Régionale Paris 5 (INSERM DR Paris 5) JEANJEAN Nicolas Délégué Régional 2 rue d'Alésia, CS51419 75014 Paris
Statut juridique : N° SIREN : Comptable public (oui/non) :	Organisme Public : EPST (établissement public à caractère scientifique et technologique) 1 800 36 048 Oui
Nom et prénom de la personne chargée du suivi administratif du dossier / <i>administrative representative in charge of the dossier</i>: Adresse de correspondance : e-mail : Téléphone : Fax :	GUIDA Tiphaine Gestionnaire des contrats de recherche 2 rue d'Alésia, CS51419 75014 Paris Gpre.paris5@inserm.fr 01-40-78-49-13 01-40-78-49-98

¹ Cancéropôle, EPST, Université, etc .Voir texte Appel à projet « Modalités de participation »

² Personne habilitée à signer les conventions

4 Budget prévisionnel et financement/ Estimated budget and requested funding

47840 euros

4.1 Annexe financière – tableau excel (formulaire)

Cette annexe financière comprend :

- un tableau de résumé des coûts par équipes
- des tableaux descriptifs par équipe (ajouter les tableaux selon le nombre d'équipes)
- un tableau résumé des coûts totaux du projet

4.2 Autres financements pour ce projet/ Other available fundings for this project:

Avez-vous demandé des financements complémentaires à d'autres organismes ?/ *Did you request other grant for the project?*

No

Veuillez préciser les montants et les noms des organismes /
Please indicate the requested amount and the funding organisms :

-

4.3 Bénéficiez-vous déjà de subvention(s) INCa ?/ Have you been previously granted by INCa?

En tant que coordonateur/as project coordinator : -

En tant que membre d'équipes /as associated team member:

Nom de l'appel à projets/ *call for proposals*: AOM10213

Année /*year*: 2010

-titre du projet/*project title* : SPIIN

Partie II

5 Projet scientifique

Le projet doit être rédigée en français et anglais et comprendra notamment les thèmes suivants :

Projet scientifique (max. 20 pages; Tahoma 11 pts)

Problématique, hypothèse(s) et objectif(s)

Le biais de présentation sélective des critères de jugement représente le fait de rapporter différemment les critères de jugements dans le protocole et dans l'article publié en fonction des résultats (statistiquement significatifs, en accord avec les attentes du sponsor ou de l'investigateur, en faveur de nouvelles thérapies, contredisant des résultats antérieurs, etc.) et non de ce qui avait été défini avant le début de l'étude. Le biais de présentation sélective des critères de jugement altère la connaissance médicale en favorisant les résultats positifs ¹. Par exemple, dans l'étude CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Study), seuls les résultats statistiquement significatifs à 6 mois ont été publiés et les résultats non significatifs à 12 mois ont été omis ².

Le biais de présentation sélective des critères de jugement affecte les conclusions des essais, et de fait, celles des revues systématiques et méta analyses. Au final, il peut donc conduire à traiter un patient avec un traitement inadéquat. Des études antérieures ont estimé que 40 à 62% des essais contenaient des modifications du critère de jugement principal (omis, modifié ou ajouté) ³.

Les essais en oncologie sont également concernés par ce problème. Bien que la survie globale soit le critère de jugement de référence pour montrer l'efficacité d'un nouveau traitement, de nombreux essais utilisent d'autres critères de jugements tels que la survie sans progression, la taille de la tumeur, des marqueurs biologiques, des indices de qualité de vie etc. ⁴. Ces critères de jugements ne sont pas toujours aussi dénués d'ambiguïté que la survie globale et 14% des essais en oncologie comporteraient un biais de présentation sélective des critères de jugement pour le critère de jugement principal ⁵.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de méthode statistique pour identifier le biais de critère de jugement ⁶ et sa détection repose sur la comparaison entre les articles publiés et des documents établis avant le début de la recherche.

Les protocoles d'étude constituent la description la plus précise de l'étude avant le début de la recherche et leur contenu ne peut pas être influencé par les résultats de celle-ci ⁷. Cependant, ce sont des documents confidentiels. Les études ayant mis en évidence un biais de présentation sélective des critères de jugement en comparant les publications aux protocoles d'études portaient sur des protocoles soumis à des comités d'éthique, entre 1988 et 1998, dans certains pays ⁸⁻¹⁰. Depuis lors, aucune étude n'a plus comparé les protocoles et les articles publiés.

Afin de résoudre ce problème et améliorer la transparence en recherche, l'ICMJE, un groupe international d'éditeurs de journaux médicaux, a demandé que les principales informations du protocole soient enregistrées avant le recrutement du premier participant, sous forme d'un enregistrement dans un registre public d'essais cliniques (par exemple : Clinicaltrials.gov) ¹¹. Notre équipe a comparé les critères de jugement décrits dans les articles publiés et les registres publics d'essais cliniques : 31% des essais comportaient des différences entre les critères de jugement principaux enregistrés et publiés ¹. En oncologie, 14% des essais publiés entre 2005 et 2009 dans les 10 principaux journaux comportaient des discordances entre les critères de jugement enregistrés et publiés ⁵.

Cependant, l'identification d'un biais de présentation sélective des critères de jugement à l'aide de ces enregistrements n'est possible que si les critères de jugement enregistrés sont suffisamment précis. Dans un éditorial publié dans *Annals of Internal Medicine*, D. Zarin a reconnu qu'un grand nombre de critères de jugement enregistrés dans le registre clinicaltrials.gov étaient « vagues,

erronés»¹² : seuls 62.8% des critères de jugement principaux enregistrés étaient suffisamment précis et clairs pour permettre une comparaison avec les articles publiés¹. Ceci était également vrai pour les essais en oncologie où seuls 37% des essais comportaient un enregistrement du critère de jugement principal suffisamment précis et clair pour permettre une comparaison avec les articles publiés⁵. Par exemple, lorsqu'au cours de l'essai ENHANCE, les doutes émis quand à la modification du nombre et de la localisation des mesures pour évaluer l'épaisseur de l'intima-media des carotides n'ont pas pu être confirmés par l'examen des registres d'essais cliniques car le critère de jugement enregistré était « Epaisseur intima-media des carotides ». Ces résultats suggèrent que les registres publics d'essais cliniques, dans leur forme actuelle, ne sont pas suffisants pour identifier le biais de présentation sélective des critères de jugement.

Hypothèses

- 1) Les registres ne peuvent servir leur rôle « éthique d'informer le public sur les essais en cours et terminés »¹³ que si les informations enregistrées sont précises et claires. Nous posons l'hypothèse qu'un grand nombre de critères de jugement sont enregistrés de manière imprécise et ne permettent pas d'identifier des modifications entre le protocole et les articles publiés.
- 2) Certains journaux (par exemple : *Journal of Clinical Oncology* ou *New England Journal of Medicine*) ont adopté une politique visant à promouvoir la transparence dans la recherche en demandant un accès public au protocole d'étude lors de la publication des articles. Nous posons l'hypothèse que cette politique permet de prévenir et réduire le biais de présentation sélective des critères de jugement.

Objectifs principaux

Nous allons étudier une cohorte d'essais contrôlés randomisés en oncologie et :

- 1) Comparer les critères de jugement rapportés dans les protocoles, les registres publics d'essais cliniques, et les publications afin d'identifier des différences (y compris changements dans la précision de la description d'un critère de jugement). Nous évaluerons si ces différences favorisent des résultats positifs.
- 2) Evaluer l'impact de l'accès public au protocole, demandé par certains journaux, sur le biais de présentation sélective du critère de jugement

Positionnement des travaux dans le contexte national et international des connaissances actuelles

Les patients espèrent être soignés avec les traitements les plus efficaces et les moins nocifs, en accord avec les données de la science. Cependant, si certains résultats d'essais cliniques sont biaisés ou omis, cela peut affecter les conclusions de ces essais ainsi que des revues systématiques et méta-analyses, voire conduire à traiter les patients avec un traitement inadéquat.

Jusqu'à présent, la détection d'un biais de présentation sélective des critères de jugement reposait sur la comparaison des articles publiés avec soit les protocoles d'études, soit les enregistrements dans des registres publics d'essais cliniques.

A notre connaissance, aucune étude n'a encore étudié la triade « protocole d'étude-enregistrement dans un registre d'essai clinique-article publié ».

Chan *et al.* a comparé les protocoles et articles publiés dans deux cohortes d'études. Dans la première, il a étudié 102 protocoles d'études soumis à des comités d'éthiques au Danemark entre 1994 et 1995 : 62% des essais avaient au moins un critère de jugement omis, modifié ou ajouté entre le protocole et l'article publié⁸. Dans la seconde étude, il a étudié 48 protocoles soumis à des comités d'éthiques canadiens entre 1988 et 1998 : 40% des essais comportaient des discordances entre les critères de jugement décrits dans le protocole et publiés⁹. Plus récemment, Redmond *et al.* a comparé 227 protocoles soumis à des comités d'éthiques en Suisse entre 1988 et 1998 avec les articles correspondant et a trouvé 29.3% de discordance entre les critères de jugements de ces deux sources¹⁰.

Ces études ont évalués des protocoles soumis à des comités d'éthique avant 1998. Il semble donc

nécessaire de réaliser une étude internationale portant sur des recherches plus récentes.

L'identification d'un biais de présentation sélective des critères de jugement par comparaisons entre les enregistrements dans des registres publics d'essais cliniques et les articles publiés a été principalement étudiée par Mathieu *et al.* dans 323 essais en cardiologie, rhumatologie et gastro-entérologie ¹. Dans cette étude, 45.5% des essais contenaient une description précise du critère de jugement, permettant une comparaison et 31% de ces essais contenaient des différences entre le critère de jugement publié et enregistré.

Hannink *et al.* a évalué 327 essais en chirurgie. Pour 33% d'entre eux, aucun enregistrement dans un registre public d'essai clinique n'a été retrouvé. Parmi les essais enregistrés, 49% des études montraient une discordance entre critères de jugement publiés et enregistrés ¹⁴.

En Oncologie, You *et al.* a évalué 366 études publiées dans les 10 journaux majeurs en oncologie : seuls 36.6% des enregistrements de ces essais contenaient une description précise du critère de jugement, permettant une comparaison. Parmi ces essais, 14% montraient des discordances entre critères de jugement publiés et enregistrés ⁵.

L'utilisation des registres publics d'essais cliniques pour identifier des modifications entre ce qui a été prévu initialement et ce qui est publié est donc limitée par la qualité de l'enregistrement des essais dans ces registres. Si 54.5% et 66% des essais sont « mal » enregistrés, avec des descriptions imprécises des critères de jugement ne permettant pas de comparaisons avec les articles publiés, cela résulte en une probable sous estimation du biais de présentation sélective des critères de jugement.

Au cours de notre étude, nous évaluerons : 1) la proportion des critères de jugement dont l'enregistrement est insuffisamment clair pour comprendre ce qui a été réalisé; 2) le délai entre le premier enregistrement de ces critères de jugement et celui où ils ont été mis à jour avec des descriptions plus précises dans les registres publics d'essais cliniques; et 3) si ces enregistrements vagues et imprécis des critères de jugement dans les registres d'essais cliniques sont associés à des modifications entre protocole et publications.

Notre étude sera la première à évaluer l'impact d'un accès public aux protocoles, comme requis par certains journaux, sur le biais de présentation sélective des critères de jugement. Cette politique, facile à mettre en place et peu coûteuse pourrait améliorer la transparence de la recherche.

Description détaillée de la méthodologie mise en œuvre

Notre étude comprendra 2 parties

- Tout d'abord, nous comparerons les critères de jugement rapportés dans les protocoles, les registres publics d'essais cliniques et les publications afin d'identifier des différences et déterminer si celles-ci favorisent des résultats positifs.
- Ensuite, nous réaliserons une étude cas témoin comparant le biais de présentation sélective des critères de jugement dans des essais publiés : dans des journaux demandant un accès public au protocole (cas) et dans les autres journaux (témoins)

Définitions

Registre public d'essai clinique : nous considérons comme registre public d'essai clinique, les répertoires publics, accessibles en ligne, contenant les protocoles d'essais cliniques sous forme de résumés destinés aux patients et professionnels, conformément aux standards de l'OMS ¹⁵. L'enregistrement des essais dans un registre public d'essais cliniques est requis par l'ICMJE depuis 2005.

Enregistrement initial : Nous considérons comme « enregistrement initial », le premier enregistrement sur le registre contenant une description des critères de jugement principaux et secondaires.

Enregistrement final : Nous considérons comme « enregistrement final », la dernière mise à jour

des données du registre d'essais cliniques, si les résultats n'ont pas été postés; ou la dernière mise à jour des données du registre avant publication des résultats, si les résultats ont été postés.

Publication des résultats dans un registre : Nous considérons comme « publication des résultats dans un registre », la dernière mise à jour des données du registre d'essai clinique si les résultats ont été publiés (La publication des résultats se réfère à l'enregistrement obligatoire du diagramme de flux des participants et des principaux résultats concernant les critères de jugements principaux et les événements indésirables ¹⁶. Les résultats publiés sur les registres comportent souvent des informations absentes des articles ¹⁷.)

Figure 1 : Exemple d' « enregistrement initial », « final » et de « publication de résultats » dans un registre public d'essai clinique (ici : ClinicalTrials.gov).

Updated	View	Type of info changed	
2005_06_23	Study	Nothing (earliest version on record)	
2005_06_30	Study Changes	Misc.	
2005_07_25	Study Changes	Protocol	Initial registration
2005_08_01	Study Changes	Protocol	
2005_12_08	Study Changes	Internal-use (not shown)	
2008_01_04	Study Changes	Protocol, Recruitment status, Recruitment, Misc.	Final registration
2012_04_30	Study Changes	Protocol, Recruitment, Location/Contact, Administrative, Results, Misc.	
2012_05_02	Study Changes	Protocol, Recruitment, Results, Misc.	Results posted

Première partie : Comparaison entre les critères de jugement rapportés dans les protocoles d'étude, les enregistrements dans les registres d'essais cliniques et les articles publiés

Dans une cohorte d'essais contrôlés randomisés en oncologie, nous comparerons les critères de jugement rapportés dans : 1) les protocoles; 2) à différents moments dans les registres publics d'essais cliniques (enregistrement initial, enregistrement final, résultats postés); et 3) les publications.

Identification et sélection des études

Nous chercherons systématiquement MEDLINE en utilisant Pubmed afin d'identifier des essais contrôlés randomisés de phase III en oncologie publiés en 2012-2013. Pour cela, nous utiliserons la même stratégie de recherche que You *et al.* Nous chercherons 10 journaux qui publient la majorité des essais cliniques en oncologie (table 1) en utilisant les mots clés suivants : « cancer, controlled clinical trial or phase III trials » ⁵ et les filtres élaborés par le Collaboration Cochrane .

Les critères d'inclusion sont :

- Phase III
- Essais contrôlés randomisés
- Tous sujets (y compris soins symptomatiques, soins palliatifs, hémopathies malignes, essais en prévention)

Les critères d'exclusion sont :

- Publications secondaires d'essais déjà publiés
- Publications utilisant des données provenant de plusieurs essais
- Méta analyses et revues systématiques

Recherche des données d'enregistrement dans les registres publics d'essais cliniques

Pour chaque essai identifié, un investigateur retrouvera les données d'enregistrement dans les registres d'essais cliniques. Tout d'abord, il cherchera si les auteurs ont rapporté dans l'article un numéro d'enregistrement. Si aucun numéro d'enregistrement n'est rapporté, il contactera les auteurs par e-mail. Finalement, si les auteurs ne répondent pas, il cherchera : 1) clinicaltrials.gov

(NCT); 2) l'International Standard Randomized Controlled trial number register (ISRCTN); et 3) le registre national du pays du premier auteur de l'article.

Recherche du protocole d'étude

Nous obtiendrons les protocoles d'étude en cherchant systématiquement : 1) les données complémentaires des articles; et 2) le site internet de l'institution du premier auteur. Si le protocole d'étude n'est pas trouvé de cette manière, nous contacterons les auteurs par e-mail.

Table 1 : Journaux utilisés lors de la sélection des essais et les instructions aux auteurs à propos de l'accès public au protocole d'étude.

	Accès public au protocole*	Accès "privé" au protocole **	Accès au protocole à la demande***	Instruction aux auteurs
New England Journal of Medicine	X			"The protocols of a clinical trial should be submitted as a separate PDF file, independent of the Supplementary Appendix." ¹⁸
Lancet	X			"All accepted Articles should include a link to the full study protocol published on the authors' institutional website" ¹⁹
Journal of Clinical Oncology	X			"a redaction of the protocol for all randomized phase II and III studies must be provided" ²⁰
Journal of the National Cancer Institute		X		"Authors of Phase III trials must provide to the Journal at the time of submission a brief description of the statistical plan of the original study that includes the primary and secondary endpoints, power calculation, and sample size." ²¹
Lancet Oncology	X			"All accepted Articles should include a link to the full study protocol published on the authors' institutional website" ²²
Annals of Oncology				- ²³
British Journal of Cancer			X	"By publishing papers in BJC, authors agree that they will make reasonable efforts, wherever possible, to make available to colleagues in academic research any of the (...) protocols used in the research reported (...)." ²⁴
European Journal of Cancer				- ²⁵
Cancer				- ²⁶
Breast Cancer Research and treatment				- ²⁷

*Accès public au protocole : le protocole est directement accessible au public. **Accès "privé" au protocole : le protocole est accessible à l'éditeur et aux rapporteurs au moment de l'évaluation du manuscrit. ***Accès au protocole à la demande : les auteurs s'engagent à fournir le protocole aux lecteurs, s'ils le demandent.

Recueil des données

Pour chaque essai inclus dans l'étude, deux investigateurs extrairont en double, et de manière indépendante, des données concernant les caractéristiques générales de l'étude et les critères de jugement de l'étude.

1) Caractéristiques générales de l'étude

- Détails relatifs à la publication (nom du journal, année de publication, institution du premier auteur)
- Population de l'étude (localisation de la tumeur, type de traitement (i.e. : curatif néo-adjuvant, adjuvant, palliatif, « ligne de traitement » (i.e. : première, seconde, >troisième))
- Type de traitement (i.e. : médicament, procédure, comportemental, dispositif médical, radiothérapie, régime, biologie, génétique, autre)
- Design (supériorité, non-infériorité)
- Diagramme de flux (nombre de bras, nombre de participants par bras)
- Financement de l'étude (pas de financement, financement par l'industrie, financement

par l'université/ hospitalier/gouvernemental, autre)

2) Critères de jugement de l'étude

Nous identifierons tous les critères de jugement décrits à 5 moments de la recherche pour chaque essai inclus dans l'étude: 1) dans le protocole d'étude; 2) dans les articles publiés; 3) dans l'enregistrement initial; 4) dans l'enregistrement final; et 5) dans les résultats publiés dans un registre d'essai clinique. En ce qui concerne les publications, si les méthodes sont rapportées dans un autre article, nous considérerons l'article mentionné.

a) Caractéristiques des critères de jugement

- Date de publication, date du protocole (ou de l'amendement au protocole), date de l'enregistrement dans le registre d'essais cliniques (ou de la mise à jour du registre)
- Critère de jugement principal ou secondaire. Les critères de jugement principaux sont ceux explicitement définis comme tels. Si aucun n'est rapporté, nous utiliserons le critère de jugement utilisé pour le calcul du nombre de sujets ¹.
- Critère de jugement composite. Nous considérons qu'un critère de jugement prenant en considération simultanément plusieurs événements est composite.
- Type de critère jugement selon la classification de Wood *et al.* (Mortalité toute cause, résultat d'examen complémentaire, critère chirurgical ou instrumental, critère rapporté par un patient (patient reported outcome), critère évalué par un médecin, critère composite, retrait d'étude) ²⁸

b) Précision de la description des critères de jugement

La précision de la description du critère de jugement sera évaluée à l'aide de la classification de Zarin D. *et al.* ² et utilisée dans SPIRIT ²⁹. Cette classification prend en compte :

- Domaine (par exemple : anxiété)
- Mesure (par exemple : Echelle de mesure d'anxiété de Hamilton)
- Métrique (par exemple : changement par rapport à la mesure initiale)
- Méthode d'agrégation des données (par exemple : proportion de patients avec une baisse >50%)
- Moment de l'évaluation (exemple : à 6 mois)

c) Détails à propos de l'évaluation du critère de jugement

- *Y avait-il une méthode standardisée pour évaluer le critère de jugement ?* (par exemple : formation et évaluation des évaluateurs afin de s'assurer de la fiabilité de l'évaluation; utilisation d'outils ayant démontré une validité et reproductibilité; double mesure du critère de jugement, etc.) ²⁹
- *Est-ce que l'identité des évaluateurs était bien définie ?* (Nom, formation, etc.)
- *Si l'évaluation du critère de jugement était réalisée par plusieurs investigateurs, était-il clairement expliqué comment des différences d'évaluation ont été résolues ?*
- *Était-il clairement expliqué si les évaluateurs étaient en aveugle de l'intervention reçue ?*
- *Était-il clairement expliqué comment les évaluateurs ont été mis en aveugle de l'intervention reçue ?*

d) Résultat. Nous considérons comme statistiquement significatifs les résultats supportant ou réfutant l'intervention (ou favorisant un des groupes dans un essai multi bras) ($p < 0.05$).

Les données relatives aux critères de jugements seront ecollectées dans une base de données différente de celle contenant les détails de l'étude. Ainsi, l'évaluation de différence entre les critères de jugement décrits entre les différentes sources sera faite en aveugle de la source (Auteurs, Journaux, Nom de l'étude) du critère de jugement.

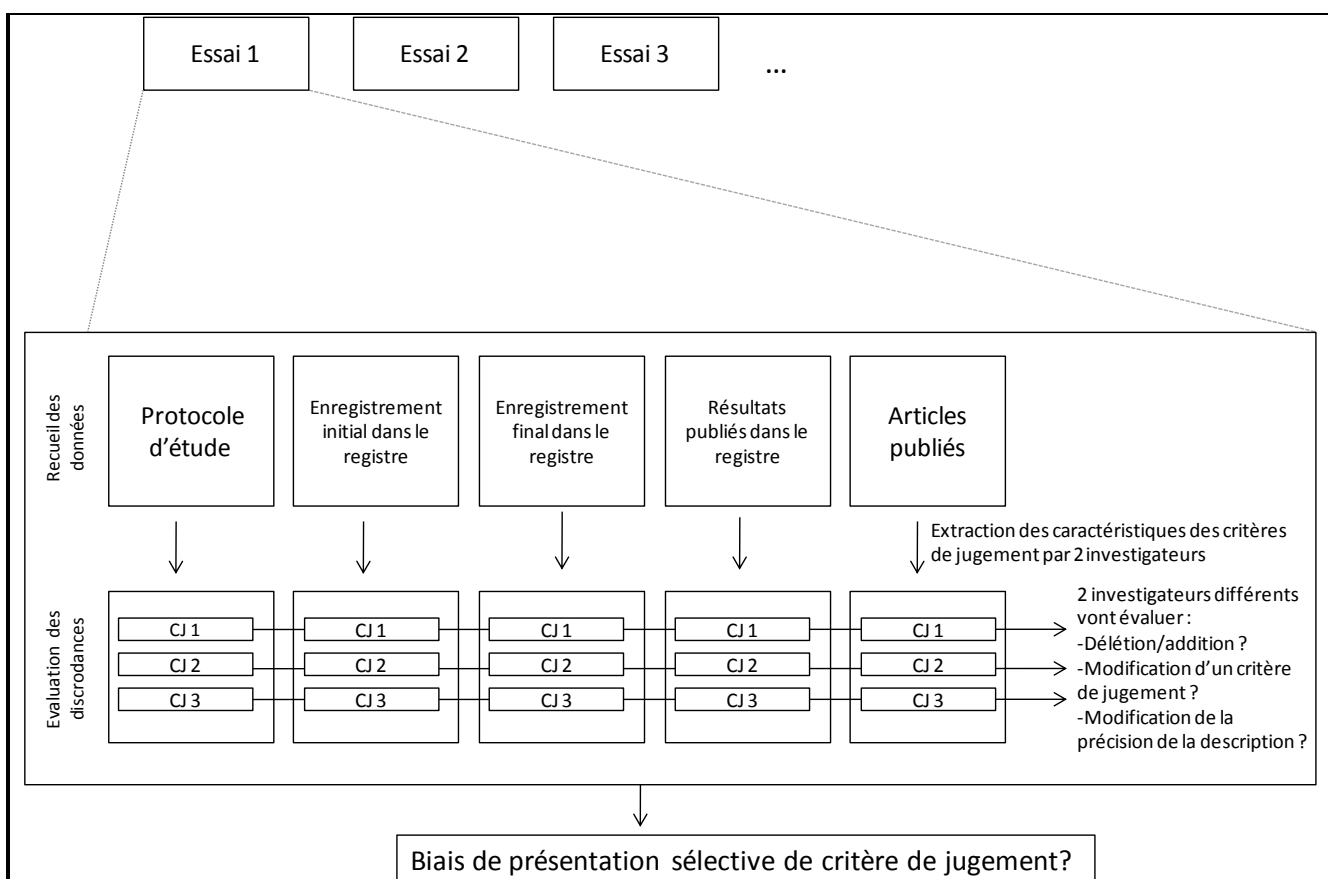


Figure 2 : Déroulement de la partie 1. CJ= critère de jugement

Evaluation de discordances entre les critères de jugement rapportés dans les protocoles, les registres d'essais cliniques et les articles publiés

Deux investigateurs, différents de ceux ayant réalisé l'extraction des données, en aveugle de la source du critère de jugement, évalueront les discordances entre les critères de jugement rapportés à plusieurs moments de la recherche. En cas de désaccord entre les évaluateurs, ils aboutiront à un consensus ou demanderont à un troisième investigateur de trancher.

Nous effectuerons 5 comparaisons entre:

- 1) *Le protocole et l'article publié* (considéré comme étant la référence pour déterminer la présence ou l'absence de biais de présentation sélective des critères de jugement ⁷. En cas de discordance, les éventuels amendements au protocole seront examinés)
- 2) *L'enregistrement final et l'article publié* (ce qui est actuellement réalisé dans les études les plus récentes pour identifier la présence ou l'absence de biais de présentation sélective des critères de jugement ^{1,14,30})
- 3) *Les résultats publiés dans un registre d'essais cliniques et l'article publié* (cela permettra d'évaluer si un enregistrement imprécis des critères de jugement est corrigé au moment de la publication des résultats)
- 4) *Le protocole et l'enregistrement initial* (cela permettra d'évaluer si le manque de précision lors de l'enregistrement des critères de jugement d'un essai était justifié dans le protocole)
- 5) *Le protocole et l'enregistrement final*

Le biais de présentation sélective du critère de jugement sera classé selon :

- Présentation sélective de certains critères de jugement mais pas d'autres
 - Omission d'un critère de jugement principal ou secondaire
- Création ou modification d'un critère de jugement
 - Création d'un nouveau critère de jugement principal ou secondaire
 - Critère de jugement primaire devenant secondaire

- Critère de jugement secondaire devenant primaire
 - Critères de jugement séparés fusionnés en un critère composite
 - Critère composite fragmenté en plusieurs critères de jugement séparés
 - Modification de la méthode d'évaluation d'un critère de jugement
 - Modification du moment d'évaluation d'un critère de jugement
- Changement dans la précision de la description d'un critère de jugement (défini comme l'absence d'au moins un élément de la classification de Zarin *et al.*). Par exemple : « Anxiété évaluée à 2 mois » et « Anxiété évaluée à l'aide de l'échelle d'anxiété de Hamilton et définie par la différence entre la mesure initiale et à 2 mois »

Les discordances seront considérées comme favorisant des résultats statistiquement significatifs si : 1) un nouveau critère de jugement statistiquement significatif est introduit dans l'article ou si 2) un critère de jugement non statistiquement significatif est omis ou défini comme non principal dans l'article.

Les analyses secondaires compareront la proportion de chaque « type » de biais de présentation sélective des critères de jugements (Présentation sélective de certains critères de jugements mais pas d'autres, création ou modification d'un critère de jugement, changement dans la précision de la description d'un critère de jugement).

Nous étudierons des sous-groupes d'essais définis par : 1) le pays où réside l'institution du 1^{er} auteur; 2) le facteur d'impact du journal dans lequel est publié l'essai et 3) le financement de l'essai.

Partie 2: Etude cas-témoin

A partir des données collectées au cours de la première partie, nous réaliserons une étude cas témoin comparant le biais de présentation sélective des critères de jugements dans des essais de phase III, en oncologie, publiés dans des journaux demandant la publication du protocole d'étude (cas) et dans des journaux ne le demandant pas (témoins). L'évaluation du critère de jugement sera en aveugle de la source des études.

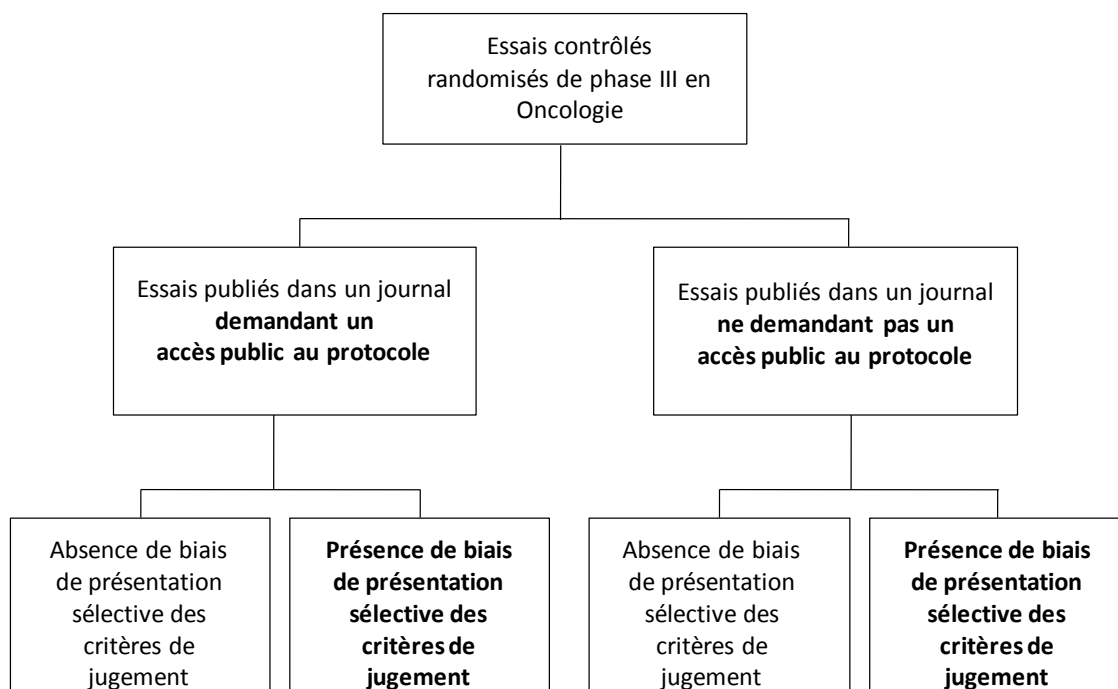


Figure 3: Diagramme de flux de l'étude cas-témoin

Définition des cas

Les cas seront les essais publiés dans des journaux nécessitant un accès public au protocole d'étude (sous sa forme complète ou de partielle) au moment de la publication des articles. Dans notre échantillon, ces journaux seront : le *New England Journal of Medicine*, le *Lancet*, le *Journal of Clinical Oncology* et le *British Journal of Cancer*

Exemple: Instruction aux auteurs pour la publication d'un essai dans le *Journal of Clinical Oncology*

"JCO believes that for the editors and reviewers to properly peer review a submission, as well as for readers to thoroughly interpret an article, a redaction of the protocol for all randomized phase II and III studies must be provided. This applies to reports of primary planned endpoints of the study, as well as planned or unplanned subset analyses (...). The information provided must reflect the most recent, revised version of the protocol.

- Selection of patients, including both eligibility and ineligibility criteria
- Schema and treatment plan, including administration schedule
- Rules for dose modification
- Measurement of treatment effect including response criteria, definitions of response and survival, and methods of measurement
- Reasons for early cessation of trial therapy
- Objectives and entire statistical section (including endpoints)

Authors should upload this material as a supplemental file. It will be available to the editors and reviewers during the peer review process and, if your manuscript is accepted, will be published online."

Exemple: Instruction aux auteurs pour la publication d'un essai dans le *New England Journal of Medicine*

"The protocols of a clinical trial should be submitted as a separate PDF file, independent of the Supplementary Appendix. A statistical analysis plan may be included with the protocol, in the same PDF document."

Définition des témoins

Les témoins seront les essais publiés dans des journaux ne nécessitant un accès public au protocole au moment de la publication des articles. Dans notre échantillon, ces journaux sont : le *Journal of the National Cancer Institute*, *Les Annals of Oncology*, *l'European Journal of Cancer*, *Cancer* et *Breast Cancer Research and treatment*.

Cas et témoins seront appariés en fonction de :

- a. *Rang du facteur d'impact du journal au moment de la publication* parmi les journaux de sa catégorie. En pratique, nous appairerons les articles publiés dans les 10% meilleurs journaux de leur catégorie (*New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Journal of Clinical Oncology* and *Lancet Oncology* vs *Journal of the National Cancer Institute* et *Annals of Oncology*) et les articles publiés dans les 10-20% meilleurs journaux de leur catégorie (*British Journal of Cancer* vs *European Journal of Cancer*, *Cancer* et *Breast Cancer Research and Treatment*)
- b. *Financement de l'essai* (Pas de financement, financement industriel, académique ou gouvernemental, autre)

Cas et témoins seront appariés sur ces variables car elles sont significativement associées à un enregistrement de meilleure qualité dans les registres publics d'essais cliniques des essais en oncologie : (62.8% vs. 20.4% ($p < 0.0001$) d'enregistrements adéquats pour les essais publiés dans des journaux avec un facteur d'impact élevé; et 49.3% vs. 18.4% ($p < 0.0001$) d'enregistrements adéquats pour les essais ayant reçu un financement industriel) ⁵.

	Facteur d'impact (JCR 2012)	Demande l'accès public au protocole	Rang et catégorie
New England Journal of Medicine	51.68	X	1 - Médecine générale et médecine interne (Top 10%)
Lancet	39.06	X	2 - Médecine générale et médecine interne (Top 10%)
Journal of Clinical Oncology	18.038	X	5 - Oncologie (Top 10%)
Journal of the National Cancer Institute	14.336		7 - Oncologie (Top 10%)
Lancet Oncology	25.117	X	3 - Oncologie (Top 10%)
Annals of Oncology	7.384		18 - Oncologie (Top 10%)
British Journal of Cancer	5.082	X*	35 - Oncologie (10-20%)
European Journal of Cancer	5.061		36 - Oncologie (10-20%)
Cancer	5.201		32 - Oncologie (10-20%)
Breast Cancer Research and treatment	4.469		43 - Oncologie (20-30%)

Table 2: Facteur d'impact 2012 des journaux utilisés pour le recueil de données. * Le protocole doit être disponible et accessible aux lecteurs qui en feraient la demande.

Déroulement de l'étude

Pour chaque cas et témoin, nous utiliserons les données collectées dans la partie 1 afin de décrire les caractéristiques des études et des critères de jugements utilisés.

Critère de jugement

Le critère de jugement de l'étude cas témoin sera la présence d'un biais de présentation sélective des critères de jugement entre les cas et témoins.

Deux investigateurs indépendants, en aveugle de la source du critère de jugement (cas ou témoin), évalueront, pour chaque étude, les disparités entre les critères de jugement dans les protocoles d'études, les enregistrements dans les registres publics d'essais cliniques et les articles publiés.

La présence d'un biais de présentation sélective des critères de jugement reposera sur la même définition que dans la partie 1 (Présentation sélective de certains critères de jugements mais pas d'autres, création ou modification d'un critère de jugement, changement dans la précision de la description d'un critère de jugement).

Les essais contenant au moins une discordance seront considérés comme « présentant un biais de présentation sélective des critères de jugement ».

Le rôle de chaque équipe (qualité du partenariat)

La présente étude sera réalisée par une équipe ayant déjà montré une grande expertise sur ce sujet.

Le Pr Ravaud a réalisé la première étude comparant les enregistrements des registres publics d'essais cliniques et les articles publiés ¹, conduit de multiples travaux sur des sujets proches ^{17,31}, en particulier en oncologie ³².

Le Pr Altman est considéré comme étant un spécialiste de l'identification du biais de présentation

sélective des critères de jugement et a participé à une grande partie des travaux sur ce sujet ^{1,8,9,33-35}. Il est également connu pour son implication dans l'amélioration de la transparence de la recherche et prône notamment la diffusion publique des protocoles d'études.

Ces deux équipes comprennent des médecins, méthodologistes et statisticiens expérimentés et familiers avec le sujet et permettant que ce sujet soit examiné sous plusieurs angles différents (auteurs d'essais contrôlés, médecins cliniciens, statisticiens).

De fait, le groupe de recherche résultant aura une expertise exceptionnelle sur ce sujet, assurant à cette étude une grande crédibilité. Nous pourrions espérer une diffusion mondiale des résultats.

Résultats attendus

- 1) Nous étudierons le biais de présentation sélective des critères de jugement dans les essais en oncologie et évaluerons : 1) la proportion de discordance entre les critères de jugement décrits dans les protocoles d'étude, les enregistrements dans les registres d'essais cliniques publics et les publications; 2) comment ces discordances altèrent la connaissance médicale en favorisant les résultats positifs.
- 2) Nous montrerons que des critères de jugements bien décrits dans les protocoles sont parfois mal enregistrés dans les registres publics d'essais cliniques. Nous étudierons si ces critères de jugements mal enregistrés sont significativement associés à des modifications entre protocole et articles publiés.
- 3) Nous étudierons l'impact d'un accès public aux protocoles d'études, comme requis par certains journaux, sur le biais de présentation sélective des critères de jugement.

Retombées scientifiques du projet attendues

Le biais de présentation sélective des critères de jugement altère les résultats des essais et, de fait, biaise les conclusions des revues systématiques et méta-analyses. Ceci est particulièrement inquiétant car les médecins se fondent sur ces données biaisées pour traiter les patients. De plus, le biais de présentation sélective des critères de jugement peut conduire à la duplication de recherches déjà effectuées mais non publiées et donc à un gaspillage de ressources scientifiques et financières. Ce biais affecte donc particulièrement l'oncologie où les nouveaux traitements sont souvent à la fois coûteux et ont une balance bénéfice-risque étroite.

Notre étude servira à estimer la fréquence du biais de présentation sélective des critères de jugement dans les essais en oncologie et son impact sur la présentation de résultats uniquement positifs. En comparant la triade « protocole d'étude, enregistrement dans les registres publics d'essais cliniques et articles publiés », notre étude sera la première à évaluer la validité et performance de l'utilisation des registres d'essais cliniques pour détecter le biais de présentation sélective des critères de jugement.

Il est nécessaire d'améliorer la détection du biais de présentation sélective des critères de jugement. L'examen par les pairs (peer review) a prouvé son inefficacité pour cette tâche; en effet, les rapporteurs utilisent très rarement les registres publics d'essais cliniques pour comparer ce qui était planifié et publié ³¹. Si les rapporteurs n'ont pas le temps ou les moyens de le faire, il est nécessaire de donner aux lecteurs des articles les moyens pour détecter et évaluer les études biaisées. Aujourd'hui, une minorité de journaux demandent de donner un accès public au protocole de l'étude au moment de la publication. Cette pratique pourrait néanmoins permettre d'identifier, voire même de réduire le biais de présentation sélective des critères de jugement. Notre étude évaluera et quantifiera à quel point cette pratique permet de prévenir ce biais; et donc améliorer la validité des essais publiés en assurant une meilleure transparence de la recherche.

Références

1. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. Sep 2 2009;302(9):977-984.
2. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. *N Engl J Med*. Mar 3 2011;364(9):852-860.

3. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66844.
4. Sylvester R, Van Glabbeke M, Collette L, et al. Statistical methodology of phase III cancer clinical trials: advances and future perspectives. *Eur J Cancer*. Mar 2002;38 Suppl 4:S162-168.
5. You B, Gan HK, Pond G, Chen EX. Consistency in the analysis and reporting of primary end points in oncology randomized controlled trials from registration to publication: a systematic review. *J Clin Oncol*. Jan 10 2012;30(2):210-216.
6. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011; www.cochrane-handbook.org.
7. Chan AW. Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med*. Nov 25 2008;5(11):e230.
8. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. May 26 2004;291(20):2457-2465.
9. Chan AW, Krolez-Jeric K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. Sep 28 2004;171(7):735-740.
10. Redmond S, von Elm E, Blumle A, Gengler M, Gsponer T, Egger M. Cohort study of trials submitted to ethics committee identified discrepant reporting of outcomes in publications. *J Clin Epidemiol*. Sep 24 2013.
11. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA*. Sep 15 2004;292(11):1363-1364.
12. Zarin DA, Tse T. Trust but verify: trial registration and determining fidelity to the protocol. *Ann Intern Med*. Jul 2 2013;159(1):65-67.
13. Zarin DA, Keselman A. Registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest*. Mar 2007;131(3):909-912.
14. Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Ann Surg*. May 2013;257(5):818-823.
15. WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2013; <http://www.who.int/ictip/en/>. Accessed 12/20, 2013.
16. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. *Chest*. Jul 2009;136(1):295-303.
17. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med*. Dec 2013;10(12):e1001566; discussion e1001566.
18. New England Journal of Medicine. Author Center - Supplementary Appendix. 2014; <http://www.nejm.org/page/author-center/supplementary-appendix>. Accessed 7th of march, 2014.
19. Lancet. Instructions for Authors. 2014; <http://www.thelancet.com/lancet-information-for-authors/article-types-manuscript-requirements>. Accessed 7th of march, 2014.
20. Journal Clinical Oncology. Redacted protocol for all randomized phase II and III studies. 2014; <http://jco.ascopubs.org/site/ifc/protocol.xhtml>. Accessed 7th of march, 2014.
21. Journal National Cancer Institute. Instructions to Authors. 2014; http://www.oxfordjournals.org/our_journals/jnci/for_authors/index.html. Accessed 7th of march, 2014.
22. Lancet Oncology. Instructions for Authors. 2014; <http://www.thelancet.com/lancet-oncology-information-for-authors>. Accessed 7th of march, 2014.
23. Annals of Oncology. Instructions to Authors. 2014; http://www.oxfordjournals.org/our_journals/annonc/for_authors/index.html. Accessed 7th of march, 2014.
24. British Journal of Cancer. Submitting to BJC. 2014; <http://www.nature.com/bjc/authors/submit.html>. Accessed 7th of march, 2014.
25. European Journal of Cancer. Author information. 2014; <http://www.ejancer.com/authorinfo>. Accessed 7th of march, 2014.

- 26.**Cancer. Author guidelines. 2014; {European Journal of Cancer, 2014 #52}. Accessed 7th of march, 2014.
- 27.**Breast Cancer Research and Treatment. Instruction for Authors. 2014; <http://www.springer.com/medicine/oncology/journal/10549>. Accessed 7th of march, 2014.
- 28.**Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. Mar 15 2008;336(7644):601-605.
- 29.**Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
- 30.**Rosenthal R, Dwan K. Comparison of randomized controlled trial registry entries and content of reports in surgery journals. *Ann Surg*. Jun 2013;257(6):1007-1015.
- 31.**Mathieu S, Chan AW, Ravaud P. Use of trial register information during the peer review process. *PLoS One*. 2013;8(4):e59910.
- 32.**Nguyen TA, Dechartres A, Belgherbi S, Ravaud P. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States. *J Clin Oncol*. Aug 20 2013;31(24):2998-3003.
- 33.**Chalmers I, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet*. Feb 6 1999;353(9151):490-493.
- 34.**Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. Apr 2 2005;330(7494):753.
- 35.**Chan AW, Upshur R, Singh JA, Ghera D, Chapuis F, Altman DG. Research protocols: waiving confidentiality for the greater good. *BMJ*. May 6 2006;332(7549):1086-1089.
- 36.**Altman DG, Moher D. Declaration of transparency for each research article. *BMJ*. 2013;347:f4796.

Scientific project (max. 20 pages; Tahoma 11 pts)

Context, hypothesis and research work's main objective(s)

Outcome reporting bias refers to the tendency to selectively report results in journal articles based on outcome characteristics (statistical significance, consistence with sponsor's or investigator's agenda, support new therapies, contradiction of previous findings, etc.) and not on what was planned initially in the study protocol. Outcome reporting bias distorts the evidence available in the literature by favoring positive results ¹. For example, in Celecoxib Long-term Arthritis Study (CLASS), only statistically significant results at 6 months were published and non-statistically significant results at 12 months were omitted ¹².

This situation affects conclusions of trials, reviews and meta-analyses, which may lead to treating patients with the wrong medication. An estimated 40% to 62% of trials have at least 1 primary outcome that was changed, introduced or omitted ³.

Cancer trials might not be safe from such practices. Although overall survival (OS) is the gold standard for the demonstration of clinical benefit, many trials use different endpoints such as progression-free survival, tumor size, biologic markers, symptom control, quality of life or economic evaluations ⁴. These outcomes might not be as objective and unambiguously defined as overall survival and therefore, an estimated 14% of trials in oncology may feature outcome reporting bias.

Statistical methods to detect within-study selective reporting are not well developed ⁶ and the only way to assess outcome reporting bias is by comparing published articles and documents established prior to inception of research.

Protocols constitute the most comprehensive description of study design before trial inception and their content cannot be influenced by trial results ⁷. However, protocols are confidential documents. The first studies of outcome reporting bias compared protocols to publications but were limited by the difficulty in accessing protocols. They examined protocols submitted to national ethics committees from 1988 to 1998 ⁸⁻¹⁰. Since then, no other study has compared publications and protocols.

To overcome this problem and provide transparency in clinical research for patients, clinicians, researchers and policy makers, the ICMJE, an international group of journal editors, requires access to key protocol information in the form of registration in public clinical-trial registries (e.g., ClinicalTrials.gov) before enrollment of the first participant ¹¹. Our team compared outcomes reported in public clinical-trial registry reports and published articles and found that 31% of trials showed evidence of discrepancies between the outcomes registered and published ¹. In oncology, 14% of trials published between 2005 and 2009 in the 10 most important journals in oncology showed discrepancies between primary outcomes registered and published ⁵.

Identification of outcome reporting bias using public clinical trial registration is only possible if outcomes are fully and clearly registered before the beginning of the trial. In an editorial published in the *Annals of Internal Medicine*, D. Zarin acknowledged that a significant number of registrations could be "vague, erroneous, or out of date" ¹². Indeed, when examining clinical-trial registries, only 62.8% of registered outcomes were precise enough to allow for comparison with published articles ¹. This result was similar in oncology, for which only 37% of trials provided a clear enough outcome description to allow comparison between publications and registration ⁵. For example, the ENHANCE trial featured changes in the number and location of measures to assess carotid intima-media thickness that could not be confirmed using the record from public clinical trial registry in which the outcome was described only as "carotid intima media thickness" ¹². These results suggest that registration in public clinical trial registries is not sufficient to reveal outcome reporting bias.

Hypotheses

- 1) Registries can only serve "the ethical function of ensuring that the public has information about ongoing and previously conducted trials" ¹³ if information registered is precise and

unambiguous. We hypothesize that a large number of outcomes are vaguely registered in clinical-trial registries and that those imprecise registrations may serve as a cover for outcome reporting bias.

- 2) Some journals (e.g., *Journal of Clinical Oncology*, *Annals of Internal Medicine*, *The New England Journal of Medicine*) adopted a policy about making protocols publicly available. This policy could serve as a method to prevent and reduce outcome reporting bias.

Main Objectives

From a cohort of RCTs in oncology, we aim to

- 1) Compare all outcomes reported in protocols, public clinical-trial registries and publications to assess whether discrepancies (including lack of precision) between the protocol, registered and published outcomes favor positive results.
- 2) Assess the impact of public access to protocols required by some journals on outcome reporting bias.

National and international relevance, state of the art

Patients expect to be treated with the most efficient and harm-free treatments according to information available in clinical studies. However, if results from trials are biased or if some results are obscured, then conclusions of reviews and meta-analyses could be flawed. Ultimately this situation may lead clinicians to treat patients with the wrong medication.

The detection of outcome reporting bias has relied on comparisons of published articles with study protocols or registration records in public clinical-trial registries.

To our knowledge, no study has assessed the triad “protocol–clinical trial registry report–published article”.

- Chan *et al.* first compared study protocols and publications in 2 cohorts. The authors studied 102 protocols submitted to Danish ethics committees in 1994-1995 and found that 62% had at least 1 primary outcome that was changed, introduced or omitted ⁸. They then studied 48 trials submitted to Canadian ethics committees from 1990 to 1998 and found that primary outcomes differed from protocol and published articles for 40% of trials ⁹. More recently, Redmond *et al.* compared 227 protocols submitted to a Swiss ethics committee from 1988 to 1998 with matching articles and found 29.3% of outcomes were reported discrepantly ¹⁰. These studies were limited by the difficulty in accessing study protocols ⁷. As a result, they evaluated trials whose protocols were 1) submitted to country-specific ethics committees and 2) submitted before 1998. An international study on more recent research is needed.
- Comparison of public clinical-trial registry reports and publications was mainly assessed by Mathieu *et al.* for 323 trials in cardiology, rheumatology and gastro-enterology and their registration reports: 45.5% were adequately registered and among these, 31% showed evidence of discrepancy between outcomes registered and outcomes published ¹. Hannink *et al.* evaluated 327 surgical trials. Registration was lacking for 33% of published papers, and among trials with adequate registration, 49% trials showed some evidence of discrepancies between outcomes registered and published ¹⁴. Finally, in oncology, You *et al.* examined 366 studies in the 10 most important journals in oncology: only 36.6% of studies had a clearly defined primary outcome in registry; 14.2% showed discrepancies between registration and publication.

All these recent studies relied on the hypothesis that public clinical-trial registry reports could be used for comparing what was planned originally and what was done and reported. Because of a high proportion of inadequately registered trials (from 54.5% to 66% ^{1,5,14}), discrepancies identified could only be the tip of the iceberg, leading to underestimation of outcome reporting bias.

Our study will explore 1) how often outcomes are vaguely registered; 2) if these inadequately

described outcomes are changed in public clinical trial registries before publication (and if so, when); and 3) whether these vaguely registered outcomes in trials are associated with outcome reporting bias.

Our study will be the first to assess the impact of public access to protocols (as required by some journals) on outcome reporting bias. It could result in a low-cost method that is easy to put into practice to reduce this kind of bias and strengthen validity of clinical trials.

Detailed description of the envisioned methodology

This study comprises 2 parts.

- 1) We will compare, for each included study, outcomes described in 1) protocols; 2) at different times in public mandatory clinical trial registries (e.g., Clinicaltrials.gov); and 3) publications.
- 2) We will perform an assessor-blinded, case-control study of trials in oncology published in journals requiring publication of protocols (cases) and journals that do not require it (controls).

Definitions

- 3) *Clinical trial registry*: We consider as clinical trial registration, the internationally-agreed set of information about the design, conduct and administration of clinical trials published on a publicly accessible website conforming to World Health Organization standards ¹⁵. Clinical-trial registration is required by the ICMJE for publication since 2005. Since 2007, submission of summary results, including adverse events is required by the FDA for US-based trials and noncompliance is penalized up to \$10,000 a day.
- 4) *Initial registration*: We consider as initial registration the first record on a mandatory clinical trial registry containing a description of primary and secondary outcomes.
- 5) *Final registration*: We consider as final registration the last updated record if no results have been posted, or the last record before posting of results if results have been posted.
- 6) *When results have been posted*: We consider as "results posted" the last updated record at the time of the study, if results have been posted (posting of basic results refers to the mandatory registration of participant flow chart, main outcomes results, harm results in a clinical trial registry ¹⁶. Results posted have shown to include information not present in journal articles ¹⁷).

Figure 1: Example of "initial registration", "final registration" and "results posted" from a registry report in ClinicalTrials.gov.

Updated	View	Type of info changed	
2005_06_23	Study	Nothing (earliest version on record)	
2005_06_30	Study Changes	Misc.	
2005_07_25	Study Changes	Protocol	Initial registration
2005_08_01	Study Changes	Protocol	
2005_12_08	Study Changes	Internal-use (not shown)	
2008_01_04	Study Changes	Protocol, Recruitment status, Recruitment, Misc.	Final registration
2012_04_30	Study Changes	Protocol, Recruitment, Location/Contact, Administrative, Results, Misc.	
2012_05_02	Study Changes	Protocol, Recruitment, Results, Misc.	Results posted

Part 1: Comparison of outcomes reported in protocols, registries and publications

We will compare outcomes described in 1) protocols; 2) at different times in public mandatory clinical-trial registries (e.g., ClinicalTrials.gov); and 3) publications in a sample of phase III RCTs in oncology.

Identification and selection of studies

We will systematically search MEDLINE via Pubmed to identify phase III RCTs in Oncology published in 2012-2013 using the same search strategy as You *et al*. We will focus on 10 journals that publish

most of the RCT reports in oncology (Table 1) and use the following keywords: cancer, controlled clinical trial, or phase III trials ⁵ as well as filters elaborated by the Cochrane Collaboration.

Inclusion criteria are:

- 7) Phase III
- 8) RCT
- 9) All topics (including supportive care, palliative care, hematologic malignancies, prevention trials)

Exclusion criteria are:

- 10) Secondary reports of previously published trials
- 11) Publications pooling data from 2 or more trials
- 12) Meta-analyses, overviews

Search for public clinical-trial registry information

For each identified trial, one investigator will obtain a trial registration report. First, he will systematically determine whether authors reported registering the trial and if a trial registration number was reported. When no registration number was reported, he will contact authors by email. Finally, in case of no response, he will search ClinicaTrials.gov (NCT), the International Standard RCT number register (ISRCTN), and the registry country of the first author's institution.

Search for study protocol

We will obtain study protocols by systematically searching supplementary data provided with the article and the first author's institution website. If protocols are not provided, we will contact the author by e-mail to ask for the latest version of the protocol.

Table 1: Journals that will be searched and their policies about access to study protocol.

	Public access to protocol*	"Private" access to protocol**	On demand***	Authors' instructions
New England Journal of Medicine	X			"The protocols of a clinical trial should be submitted as a separate PDF file, independent of the Supplementary Appendix." ¹⁸
Lancet	X			"All accepted articles should include a link to the full study protocol published on the authors' institutional website" ¹⁹
Journal of Clinical Oncology	X			"a redaction of the protocol for all randomized phase II and III studies must be provided" ²⁰
Journal of the National Cancer Institute		X		"Authors of Phase III trials must provide to the Journal at the time of submission a brief description of the statistical plan of the original study that includes the primary and secondary endpoints, power calculation, and sample size." ²¹
Lancet Oncology	X			"All accepted articles should include a link to the full study protocol published on the authors' institutional website" ²²
Annals of Oncology				No information provided ²³
British Journal of Cancer			X	"By publishing papers in BJC, authors agree that they will make reasonable efforts, wherever possible, to make available to colleagues in academic research any of the (...) protocols used in the research reported (...)." ²⁴
European Journal of Cancer				No information provided ²⁵
Cancer				No information provided ²⁶
Breast Cancer Research and treatment				No information provided ²⁷

*access to the protocol to all readers. ** submission of the protocol at the same time as the manuscript and access to editors and reviewers only. *** protocol provided upon reader requests.

Data collection

For each trial included, 2 investigators will independently extract study details and outcome details using standardized extraction forms.

1) General characteristics

- Publication details (journal name, year of publication, geographic location of the first author's institution)
- Details of the study population (tumor site, treatment intent [i.e., curative neo-adjuvant, adjuvant, palliative], "line of treatment" [i.e., first, second, >third])
- Treatment type (i.e., drug, procedure, biology, behavioral, device, radiation, dietary supplement, genetic, other)
- Trial design (superiority, non-inferiority)
- Study flow chart (number of arms, number of participants per arm)
- Primary funding sources (no funding, industry, university/hospital/government, other/association)

2) Outcome details

For every study included, 2 investigators will independently extract outcome details at five stages of research: 1) in the study protocol; 2) in the published article and/or publications about the study protocol; 3) in the initial trial registration (first registration containing a description of primary and secondary outcomes); 4) in the "final" trial registration (last updated registration before posting results) and; 5) in results posted in a mandatory clinical-trial register.

In published articles, if methods are reported in another article, we will consider the cited article. We will extract data about:

a) Outcome characteristics

- Publication date, protocol amendment date, record update date in public clinical-trial registry
- Primary outcome or secondary outcome: we will consider as primary outcomes only those explicitly reported as such ¹. If none is explicitly reported, we will use the outcome used in sample size calculations.
- Composite outcome, defined as outcomes consisting of 2 or more component outcomes ¹⁰
- Type of outcome as defined by Wood *et al.*:²⁸ all-cause mortality, lab tests, instrumental/surgical, patient-reported outcomes, physician-assessed disease outcome; combined outcome, withdrawals or dropouts.

b) Completeness of outcome descriptions

Outcome descriptions will be assessed by the framework from Zarin D. *et al.* ² by SPIRIT guidelines ²⁹, taking into account the following:

- Domain (e.g., anxiety)
- Specific measurement (e.g., Hamilton Anxiety Rating Scale)
- Specific metric used to characterize each participant's results (e.g., change from baseline at a specified time),
- Method of aggregation of data within each group (e.g., a categorical measure such as proportion of participants with a decrease greater than or equal to 50%)".
- Time frame

c) Details about outcome assessment

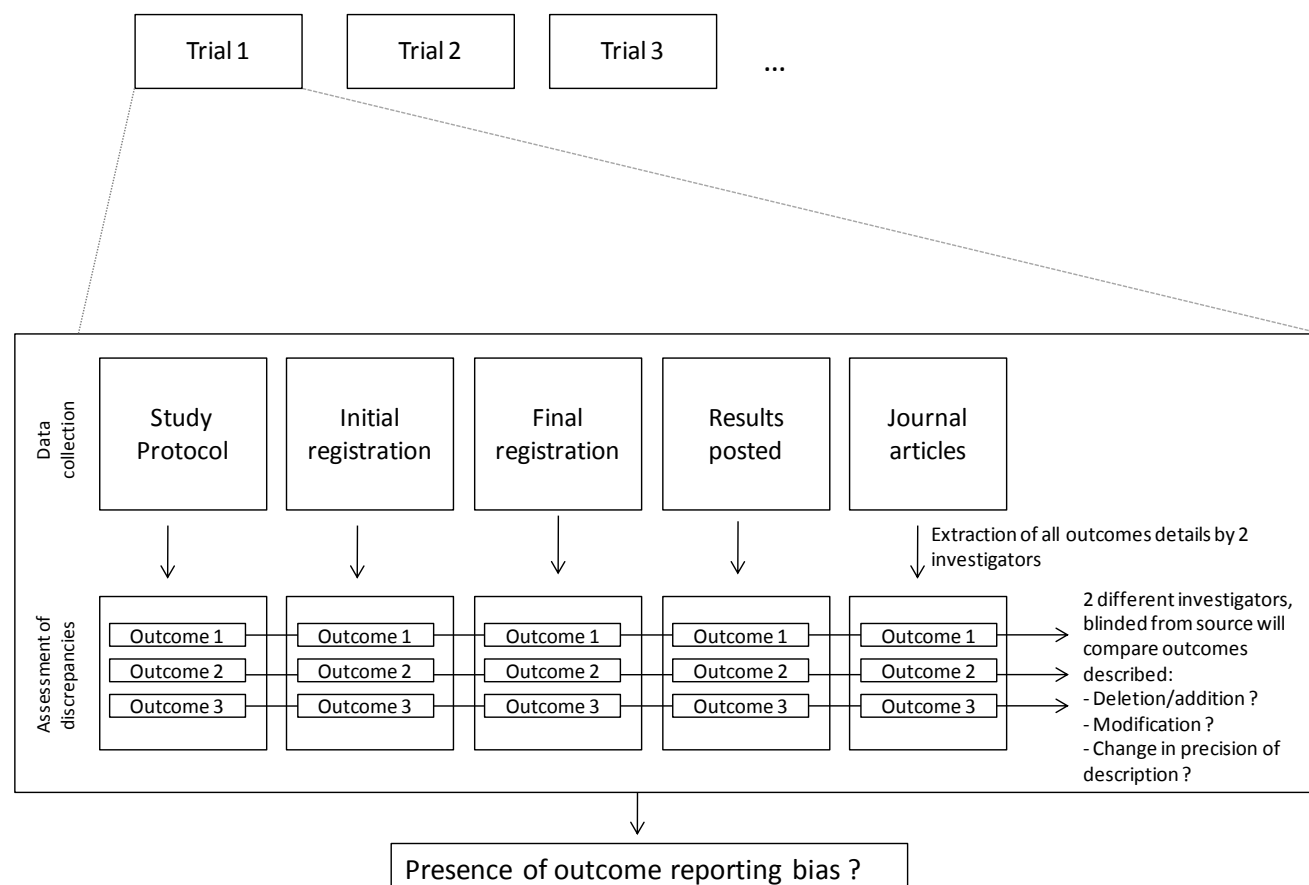
- *Was there a standardized assessment procedure* (e.g., training and testing of outcome assessors to promote consistency; tests of the validity or reliability of study instruments; and duplicate data measurements) ²⁹?
- *Is it clear who assessed the outcome, if it is an investigator: name/job/training?*
- *If multiple investigators were involved, is it clear how differences of assessment were resolved?*
- *Is it clear if assessors were blinded from intervention received?*

- *Is it clear how assessors were blinded from intervention received?*

d) Statistical significance, defined as results supporting or refuting the study interventions or favoring one of the groups in multiarm trials ($p < 0.05$).

Information about outcomes will be reported in a separate database, so that assessment of discrepancies between different stages of research is blinded from outcome source (study name, journal, authors etc.).

Figure 2: General conduct of part 1



Assessment of discrepancies between outcome described in protocol, record from public clinical trial registries and published articles

Two different investigators, blinded from outcome source, will independently assess discrepancies between how outcomes are described at different stages of research and reach consensus. If consensus cannot be reached, they will request adjudication of a third investigator.

We will perform 5 comparisons:

- 1) *Protocol to published article* (considered as reference for presence or absence of outcome reporting bias⁷. In case of discrepancy, we will examine date of possible amendments to the protocol.)
- 2) *Final registration to published article* (what is usually done in studies that assess outcome reporting bias^{1,30})
- 3) *Results posted in a trial registry to published article* (how often vaguely registered outcomes are corrected in registries at the time of publication)
- 4) *Protocol to initial registration* (to identify whether vaguely registered outcomes were justified in the protocol¹²)
- 5) *Protocol to final registration*

Outcome reporting bias will be classified as:

- **Selective reporting of some outcomes but not others**
 - o Deletion of a primary or secondary outcome
- **Creation or modification of outcomes**
 - o Creation of a new primary or secondary outcome
 - o Primary outcome becoming secondary outcome
 - o Secondary outcome becoming primary outcome
 - o Separate outcomes merged in composite outcome
 - o Composite outcome separated in multiple outcomes
 - o Modification of method of assessment of a primary outcome
 - o Modification of time point of a primary outcome
- **Lack of precision of outcome description** (defined as at least 1 component missing from the framework of Zarin *et al.*). For example: "Anxiety assessed at 2 months" and "Anxiety, assessed by change from baseline to 2 months by Hamilton Anxiety Rating Scale."

Discrepancies will be considered to favor statistically significant results when 1) a new significant outcome is introduced in the article or 2) when a nonsignificant outcome is deleted or defined as nonprimary in the published article.

Secondary analyses will compare the proportion of each type of outcome reporting bias (selective reporting of some outcomes but not others, creation or modification of outcomes, lack of precision of outcome description) in the same 5 situations described previously.

Subgroup analyses will be performed by 1) country of the first author's institution; 2) journal impact factor and 3) presence of industry funding.

Part 2: Case-control study

We will use studies identified during part 1 to perform an assessor-blinded, case-control study of phase III trials of oncology published in journals requiring and not requiring publication of protocols.

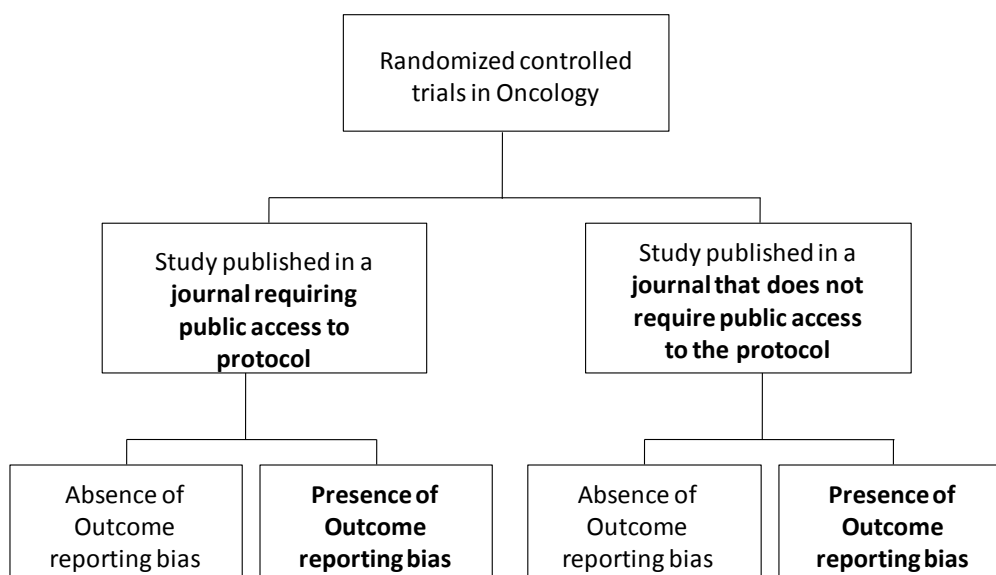


Figure 3: Flow chart of the case-control study to compare outcome reporting bias in studies published in journals requiring and not requiring public access to protocols.

Definition of cases

Cases are trials published in journals requiring public access to protocols (complete or incomplete) at the time of article submission: *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Journal of Clinical Oncology*, *Lancet Oncology* and *British Journal of Cancer*.

For example, the *Journal of Clinical Oncology* requires the following:

"JCO believes that for the editors and reviewers to properly peer review a submission, as well as for readers to thoroughly interpret an article, a redaction of the protocol for all randomized phase II and III studies must be provided. This applies to reports of primary planned endpoints of the study, as well as planned or unplanned subset analyses (...). The information provided must reflect the most recent, revised version of the protocol.

- Selection of patients, including both eligibility and ineligibility criteria
- Schema and treatment plan, including administration schedule
- Rules for dose modification
- Measurement of treatment effect including response criteria, definitions of response and survival, and methods of measurement
- Reasons for early cessation of trial therapy
- Objectives and entire statistical section (including endpoints)

Authors should upload this material as a supplemental file. It will be available to the editors and reviewers during the peer review process and, if your manuscript is accepted, will be published online."

For example, the *New England Journal of Medicine* requires the following:

"The protocols of a clinical trial should be submitted as a separate PDF file, independent of the Supplementary Appendix. A statistical analysis plan may be included with the protocol, in the same PDF document."

Definition of controls

Controls are trials published in journals that do not require public access to protocol (complete or incomplete): *Journal of the National Cancer Institute*, *Annals of Oncology*, *European Journal of Cancer*, *Cancer*, *Breast Cancer Research and Treatment*.

Controls will be matched for:

- Journal impact factor at the time of publication* using the rank of the journal/total number of journals in that category. We will match journals published in the 10% top journals of their categories together (*New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Journal of Clinical Oncology* and *Lancet Oncology* vs *Journal of the National Cancer Institute* and *Annals of Oncology*) and journals published in the 10-20% top journals of their categories together (*British Journal of Cancer* vs *European Journal of Cancer*, *Cancer* and *Breast Cancer Research and Treatment*)
- Primary funding* (no funding, industry, university/hospital/government, other/association)

We matched these 2 variables because You *et al.* showed that, for trials in oncology, primary outcomes were more clearly defined in registries 1) for journals with high impact factor (62.8% vs. 20.4%, $p < 0.0001$) and 2) in industry-funded trials (49.3% vs. 18.4%, $p < 0.0001$)⁵.

	Impact factor (JCR 2012)	Requires public access to protocol	Rank
<i>New England Journal of Medicine</i>	51.68	X	1 General & Internal (10% top)
<i>Lancet</i>	39.06	X	2 General & Internal (10% top)
<i>Journal of Clinical Oncology</i>	18.038	X	5 Oncology (10% top)
<i>Journal of the National Cancer Institute</i>	14.336		7 Oncology (10% top)
<i>Lancet Oncology</i>	25.117	X	3 Oncology (10% top)
<i>Annals of Oncology</i>	7.384		18 Oncology (10% top)
<i>British Journal of Cancer</i>	5.082	X*	35 Oncology (20% top)

<i>European Journal of Cancer</i>	5.061		36 Oncology (20% top)
<i>Cancer</i>	5.201		32 Oncology (20% top)
<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	4.469		43 Oncology (30% top)

Table 2: 2012 Impact factors of journals used for data collection, their policies regarding publication of study protocol and their impact factor rank according to the Journal of Citation reports. *Protocol is available upon request of readers.

Conduct of study

For each case and control, we will use data from part 1 to assess 1) study details and 2) outcome details for each study outcome.

Assessment of endpoint

The endpoint is the “presence of outcome reporting bias” between cases and controls.

Two independent investigators, blinded to outcome source (case or control), will independently assess, for each study outcome, outcome reporting bias (e.g., selective reporting of some outcomes but not others; creation or modification of outcomes; lack of precision of outcome description) by comparing registration reports and/or study protocols and publications. Trials containing at least one evidence of outcome reporting bias will be considered to have “presence of outcome reporting bias”.

Each associated team and partnership added value

This work is conducted by a team with internationally renowned expertise in this topic.

Pr Ravaud led the first study comparing trial registry reports and publications to identify outcome reporting bias ¹ and has conducted multiple works on related subjects^{17,31}, including methodology of oncology trials ³².

Pr Altman can be considered a specialist of outcome reporting bias. He has been involved in almost all major research projects in this research area ^{1,7-9,29,33-35}. He is also advocating for public access to protocols and other confidential documents.

Both teams have access to experienced personnel in methodology and statistics.

The research group will therefore have exceptional expertise in the conduct of this project, leading to worldwide outreach of study results.

Expected results

- 1) We will study outcome reporting bias in cancer trials and assess 1) the frequency of discrepancies between protocol, registry reports and publications and 2) how these discrepancies affect the available evidence.
- 2) We will highlight that although precise information is available in protocols, registration records are often too vague to understand the process of research. We will assess whether vaguely registered outcomes can predict modification or deletion of outcomes in publications.
- 3) We will investigate how public availability of protocols, as required by some journals, could help reduce outcome reporting bias.

Research outcomes

Outcome reporting bias distorts the evidence used for clinical decision-making (from trials to systematic reviews and meta analyses) but may also contribute to useless duplication of research and waste of scientific and financial resources.

This bias may have consequences for patients by compromising the identification of what works best for patients. This is more preminent for oncology trials because they often assess new treatments that are both expensive and have a tight risk–benefit balance.

Our study will help in estimating how often this bias occurs in trials of oncology and how much it favors positive results. By comparing protocols, public clinical trial registries and articles, our study will also be the first to assess the validity and reliability of using public clinical trial registries to detect outcome reporting bias.

The next step is to find a way to improve detection of outcome reporting bias. Peer review is failing

to in this area: we have shown that reviewers rarely use public clinical-trial registries to assess outcome reporting bias^{31,36}. If reviewers cannot assess such bias, then we must give journal readers the tools to assess, detect and report biased studies. The new policy adopted by some journals to require public access to the study protocol at the time of publication may help in identifying or even reducing outcome reporting bias. Our study will assess this assumption and quantify how much this policy can help in preventing outcome reporting bias. Our findings may lead to a low-cost method that is easy to put into practice to improve transparency of research.

References

1. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. Sep 2 2009;302(9):977-984.
2. Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. *N Engl J Med*. Mar 3 2011;364(9):852-860.
3. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66844.
4. Sylvester R, Van Glabbeke M, Collette L, et al. Statistical methodology of phase III cancer clinical trials: advances and future perspectives. *Eur J Cancer*. Mar 2002;38 Suppl 4:S162-168.
5. You B, Gan HK, Pond G, Chen EX. Consistency in the analysis and reporting of primary end points in oncology randomized controlled trials from registration to publication: a systematic review. *J Clin Oncol*. Jan 10 2012;30(2):210-216.
6. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011; www.cochrane-handbook.org.
7. Chan AW. Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med*. Nov 25 2008;5(11):e230.
8. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. May 26 2004;291(20):2457-2465.
9. Chan AW, Krolez-Jeric K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. Sep 28 2004;171(7):735-740.
10. Redmond S, von Elm E, Blumle A, Gengler M, Gsponer T, Egger M. Cohort study of trials submitted to ethics committee identified discrepant reporting of outcomes in publications. *J Clin Epidemiol*. Sep 24 2013.
11. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA*. Sep 15 2004;292(11):1363-1364.
12. Zarin DA, Tse T. Trust but verify: trial registration and determining fidelity to the protocol. *Ann Intern Med*. Jul 2 2013;159(1):65-67.
13. Zarin DA, Keselman A. Registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest*. Mar 2007;131(3):909-912.
14. Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Ann Surg*. May 2013;257(5):818-823.
15. WHO. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2013; <http://www.who.int/ictpr/en/>. Accessed 12/20, 2013.
16. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. *Chest*. Jul 2009;136(1):295-303.
17. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med*. Dec 2013;10(12):e1001566; discussion e1001566.
18. New England Journal of Medicine. Author Center - Supplementary Appendix. 2014; <http://www.nejm.org/page/author-center/supplementary-appendix>. Accessed 7th of march, 2014.

19. Lancet. Instructions for Authors. 2014; <http://www.thelancet.com/lancet-information-for-authors/article-types-manuscript-requirements>. Accessed 7th of march, 2014.
20. Journal Clinical Oncology. Redacted protocol for all randomized phase II and III studies. 2014; <http://jco.ascopubs.org/site/ifc/protocol.xhtml>. Accessed 7th of march, 2014.
21. Journal National Cancer Institute. Instructions to Authors. 2014; http://www.oxfordjournals.org/our_journals/jnci/for_authors/index.html. Accessed 7th of march, 2014.
22. Lancet Oncology. Instructions for Authors. 2014; <http://www.thelancet.com/lancet-oncology-information-for-authors>. Accessed 7th of march, 2014.
23. Annals of Oncology. Instructions to Authors. 2014; http://www.oxfordjournals.org/our_journals/annonc/for_authors/index.html. Accessed 7th of march, 2014.
24. British Journal of Cancer. Submitting to BJC. 2014; <http://www.nature.com/bjc/authors/submit.html>. Accessed 7th of march, 2014.
25. European Journal of Cancer. Author information. 2014; <http://www.ejancer.com/authorinfo>. Accessed 7th of march, 2014.
26. Cancer. Author guidelines. 2014; {European Journal of Cancer, 2014 #52}. Accessed 7th of march, 2014.
27. Breast Cancer Research and Treatment. Instruction for Authors. 2014; <http://www.springer.com/medicine/oncology/journal/10549>. Accessed 7th of march, 2014.
28. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. Mar 15 2008;336(7644):601-605.
29. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;346:e7586.
30. Rosenthal R, Dwan K. Comparison of randomized controlled trial registry entries and content of reports in surgery journals. *Ann Surg*. Jun 2013;257(6):1007-1015.
31. Mathieu S, Chan AW, Ravaud P. Use of trial register information during the peer review process. *PLoS One*. 2013;8(4):e59910.
32. Nguyen TA, Dechartres A, Belgherbi S, Ravaud P. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States. *J Clin Oncol*. Aug 20 2013;31(24):2998-3003.
33. Chalmers I, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet*. Feb 6 1999;353(9151):490-493.
34. Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. Apr 2 2005;330(7494):753.
35. Chan AW, Upshur R, Singh JA, Ghera D, Chapuis F, Altman DG. Research protocols: waiving confidentiality for the greater good. *BMJ*. May 6 2006;332(7549):1086-1089.
36. Altman DG, Moher D. Declaration of transparency for each research article. *BMJ*. 2013;347:f4796.

6 Calendrier et étapes clés du projet / *schedule and key steps*

Adéquation et justification du calendrier proposé au regard des objectifs du projet

Etapes /key steps	Calendrier /schedule	Justification /justification
Part 1: Comparison of outcomes described in protocols, registries and publications	Study selection: 2 months Data extraction: 6 months Analysis: 6 months	Selection of randomized controlled trials in 10 journals in oncology Search for registration reports Search for study protocols Double independent extraction of study characteristics and all study outcomes. 1-Analysis of discrepancies by 2 other independent investigators Consensus 2-Statistical analysis of data
Part 2: Assessor blinded, case-control study of trials in oncology published in journals requiring and not requiring publication of protocols.	Definition of cases and controls: 2 months Analysis: 3 months	Use of data collected in part 1 to define cases and controls Statistical analysis
Synthesis of results Writing of reports	3 months	INSERM - TRANSFERT

7 Description du management du projet / *management of the project*

- Description du management du projet – valeur ajoutée des équipes –reporting et communication - les modalités de coordination du projet et du contrôle qualité -adéquation et justification du financement demandé-
- Description of management -Added value of the associated teams -meeting, reports and communication - methods for project management and quality control- funding adequacy and justification of the estimated funding

Description of management

As this is a methodological project, it does not require extensive management.

A scientific committee (Pr Ravaud, Pr Altman, Dr Dechartres and Dr Tran) will supervise the study for both scientific and organizational issues.

- Data extraction will be performed by 2 investigators, in duplicate and independently. Prior to extraction, the investigators will train on a sample of studies, under supervision of the scientific committee.
- Analysis of discrepancies will be performed by 2 investigators with training in methodology (Dr Dechartres and Dr Tran).
- Statistical analyses will be performed by experienced statisticians. Work will be closely monitored by the scientific committee.

Pr Altman's team in Oxford will assess the validity of both data extraction and analyses.

Meetings, reports and communication

Four in-person team meetings, involving both teams, will take place at 1) the beginning of study; 2) end of data extraction; 3) end of analyses of discrepancies; and 4) end of statistical analyses.

The separate teams will meet frequently to identify any problems that could occur during the study. All issues will be resolved by the scientific committee.

During assessment of discrepancies, the 2 investigators (Dr Dechartres and Dr Tran) will meet frequently to reach consensus. In case of disagreement, they will refer to a third investigator (Pr Ravaud or Pr Altman).

Methods for project management and quality control

Identification of studies will be performed by personnel who also work for the Cochrane Collaboration.

Quality of data extraction and analyses will be ensured by double, independent extraction by 2 investigators.

Analyses will always be performed blinded from trial sources. To ensure this, study details and outcome details will be extracted on 2 different databases.

Funding adequacy and justification of the estimated funding

This project requires funding for:

- Data selection and extraction: estimated as 2 months of a full-time job for 2 investigators with training in methodology
- Data analysis: estimated as 7 months of work for 2 investigators with training in methodology
- Data management: constitution of 2 different databases for study details and outcome details so that all analyses will be blinded from study sources.
- Statistical analyses: estimated as 6 months of work for a full-time statistician (3 months for part 1 + 3 months for part 2)

8 Valorisation du projet / Exploitation of the project result

Si pertinent (if relevant) Quelle valorisation est envisageable pour le projet / Perspectives in terms of :IP (patent), technological, economic and social potential	
Not relevant	
Quelle(s) structure(s) de valorisation choisie(s) / IP management structure	

9 Compétences et expertises / *skills and expertises*

9.1 Coordonnateurs / *coordinators*

CV court du coordonnateur / short CV of the coordinators (max 2 pages sans publication)
Philippe Ravaud, né le 02/03/1958 Diplômes Universitaires -Docteur en médecine, Rhumatologue, DEA Epidemiologie (1992), Thèse d'université en Epidemiologie (Nancy I, 1996), HDR (Paris Descartes, 1999) Cours Professionnel - Interne des hôpitaux de Paris (1983), CCA, PH santé Publique, PU-PH en épidémiologie (Paris Diderot en 2000, Paris Descartes depuis 2009) - Senior Lecturer Columbia University, New York, USA(2010 -) Fonctions de Direction d'Unités Inserm - responsable de l'équipe 2 UMR-S 738 (Méthodologie de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques) 2009-2013 - responsable du CIC-Epidémiologie Clinique Bichat (CIC-EC 801, 2007-2011) Prix et Distinctions 2005- PEDR puis Prime d'Excellence Scientifique 2008 Prix Louis-Daniel Beauperthuy, Académie des Sciences Activités d'enseignement et de formation - Fonction de Responsabilité dans l'enseignement - Responsable d'enseignements de santé Publique dans l'UFR de Médecine de Paris Descartes (

PACES UE7, UEs IFSI, LCA D3-D4)

- Responsable du M2 Recherche « méthodes en évaluation thérapeutique : épidémiologie clinique, biostatistiques » cohabilité P5-P7
- Responsable de l'UE « Therapeutic Evaluation : Thinking in complex systems » (40h) dans le cadre du "Erasmus Mundus Joint Masters in Complex Systems Science » à l'école Polytechnique
- Responsable de deux Summer Courses (Meta-analysis and Comparative effectiveness Research) 40 h et du module Meta-analysis (12h) dans l'enseignement Causal Thinking in Epidemiology destinés à tous les nouveaux PhD students en Epidemiologie (Mailman School of Public Health, New York City, USA)
- Responsable de la série de « practicum seminars » pour les étudiants du Master of Public Health effectuant leur practicum à Paris (Reid Hall, Columbia University , Paris)

- Enseignements réalisés

Environ 200h par an (sans tenir compte des encadrements)

- Formation à et par la recherche

Encadrement de plus de 25 étudiants en M2, 15 doctorants (11 Thèses soutenues) et 5 post-doctorants.

Rapporteur de nombreuses thèses, HDR et président de jury de thèse.

En 2010-2012, encadrement de 5 doctorants, 2 post-doctorants, 2 M2, 3 MPH Columbia

Appartenance à des conseils scientifiques et instances d'organismes de recherche (depuis 2000)

- Membre du Comité national de la recherche clinique (2001-2003) puis President du PHRC national (2003-2007), du PHRC Cancer INCA (2005)
- Membre et/ou président de multiples groupes d'experts (appels d'offres CIC, CIC-EC, CIC Biothérapies, commission d'expertise scientifique de l'APHP, comité de direction scientifique de l'INCA, Conseil scientifique de l'UFR de Médecine Paris Diderot, comité de suivi de la réforme de la gouvernance de la recherche dans les CHU, Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique de l'AP-HP, ..)
- Membre du Haut Conseil de la Santé Publique (2008-2011)
- Conseiller du directeur de l'ITMO Sante Publique (2008-2010)
- Membre de la CSS 9 INSERM (2012-)
- Membre du Strategy and Oversight group du UK National Institute for Health Research

Expertises de projets scientifiques pour des organismes nationaux et internationaux

Au niveau national : PHRC, INCA,...

Au niveau international: German research Foundation panel and German Federal Ministry of Education and Research, Scientific Committee European Science Foundation (Development of medical research in clinical practice), essais F-CRIN

Expertises pour des revues : JAMA, Ann Intern Med, BMJ, PloS Medicine,...

Principales publication du coordonnateur du projet attestant de son expertise dans le domaine concerné au cours des cinq dernières années

Major scientific publications of the project coordinator demonstrating his/her expertise in the project field during the last five years

1. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, **Ravaud P**. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009;302(9):977-984.
2. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, **Ravaud P**. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med*. 2013;10(12):e1001566; discussion e1001566.
3. Nguyen TA, Dechartres A, Belgherbi S, **Ravaud P**. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States. *J Clin Oncol*. 2013;31(24):2998-3003.
4. Mathieu S, Chan AW, **Ravaud P**. Use of trial register information during the peer review process. *PLoS One*. 2013;8(4):e59910.
5. Boutron I, Dutton S, **Ravaud P**, Altman DG. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA*. 2010;303(20):2058-64.

Principaux articles publiés et répertoriés dans des revues à comité de lecture international ou toutes autres publications significatives au cours des cinq dernières années max 15 (titres et références)³

Major scientific publications in indexed journals and peer-reviewed with international committees or any other significant publications during the last five years (titles and references)

1. Bafeta A, Trinquart L, Seror R, **Ravaud P**. Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review. *BMJ*. 2014;348:g1741.
2. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, **Ravaud P**. Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Med*. 2013;10(12):e1001566; discussion e1001566.
3. Nguyen TA, Dechartres A, Belgherbi S, **Ravaud P**. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States. *J Clin Oncol*. Aug 20 2013;31(24):2998-3003.
4. Bafeta A, Trinquart L, Seror R, **Ravaud P**. Analysis of the systematic reviews process in reports of network meta-analyses: methodological systematic review. *BMJ*. 2013;347:f3675.
5. Dechartres A, Trinquart L, Boutron I, **Ravaud P**. Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2013;346:f2304.
6. Yavchitz A, Boutron I, Bafeta A, Marroun I, Charles P, Mantz J, **Ravaud P**. Misrepresentation of randomized controlled trials in press releases and news coverage: a cohort study. *PLoS Med*. 2012;9(9):e1001308.
7. Hopewell S, **Ravaud P**, Baron G, Boutron I. Effect of editors' implementation of CONSORT guidelines on the reporting of abstracts in high impact medical journals: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2012;344:e4178.
8. Bafeta A, Dechartres A, Trinquart L, Yavchitz A, Boutron I, **Ravaud P**. Impact of single centre status on estimates of intervention effects in trials with continuous outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2012;344:e813.
9. Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, **Ravaud P**. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2011;155(1):39-51.
10. Boutron I, Dutton S, **Ravaud P**, Altman DG. Reporting and interpretation of randomized

³ Mettre en caractères gras les publications réalisées avec le concours financier de l'Institut National du Cancer/ A TRADUIRE

controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. <i>JAMA</i> . 2010 ;303(20):2058-64.
11. Thabut G, Christie JD, Ravaud P , Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Ann Intern Med</i> . 2009 ;151(11):767-74.
12. Pibouleau L, Boutron I, Reeves BC, Nizard R, Ravaud P . Applicability and generalisability of published results of randomised controlled trials and non-randomised studies evaluating four orthopaedic procedures: methodological systematic review. <i>BMJ</i> . 2009;339:b4538.
13. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P . Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. <i>JAMA</i> . 2009;302(9):977-984.
14. Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P . Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. <i>BMJ</i> . 2009;338:b1732.
15. Ravaud P , Flipo RM, Boutron I, Roy C, Mahmoudi A, Giraudeau B, et al. ARTIST (osteoarthritis intervention standardized) study of standardised consultation versus usual care for patients with osteoarthritis of the knee in primary care in France: pragmatic randomised controlled trial. <i>BMJ</i> . 2009;338:b421.

9.2 Responsables scientifiques des équipes associées/ *Scientific manager of the teams involved*

CV court de chaque responsable d'équipe short / CV of the managers (max 2 pages sans publication)

Prof. Doug Altman graduated in statistics from the University of Bath. His first job was in the Department of Community Medicine at St Thomas's Hospital Medical School. He then spent 11 years working for the Medical Research Council's Clinical Research Centre where he worked almost entirely as a statistical consultant in a wide variety of medical areas. In 1988 he became head of the newly formed Medical Statistics Laboratory (now Medical Statistics Group) at ICRF (now Cancer Research UK), and in 1995 also became founding director of the Centre for Statistics in Medicine (CSM) in Oxford. In 1998 he was made Professor of Statistics in Medicine by the University of Oxford.

Doug is statistical advisor to the British Medical Journal, where he is a member of the editorial "hanging committee". In 1997 he received the Bradford Hill Medal for his contributions to medical statistics and a DSc from the University of London. He is a co-convenor of the statistical Methods Group of the Cochrane Collaboration. He is author of *Practical Statistics for Medical Research* (1991) and co-editor of *Statistics with Confidence* (1989 and 2000), *Systematic Reviews* (1995), and *Systematic Reviews in Health Care* (2001).

His varied research interests include the use and abuse of statistics in medical research, studies of prognosis, regression modeling, systematic reviews and meta-analysis, randomized trials, and studies of medical measurement.

Principaux articles publiés par le responsable de l'équipe associée attestant de son expertise dans le domaine concerné au cours des cinq dernières années

Major scientific publications of the associated team manager demonstrating his/her expertise in the project field during the last five years

1. Chan AW, **Altman DG**. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. 2005;330(7494):753.
2. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, **Altman DG**. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004;291(20):2457-65.
3. Chan AW, Krolez-Jeric K, Schmid I, **Altman DG**. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004;171(7):735-40.
4. Mathieu S, Boutron I, Moher D, **Altman DG**, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009;302(9):977-84.
5. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, **Altman DG**, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ*. 2011;342:c7153.

Principaux articles publiés et répertoriés dans des revues à comité de lecture international ou toutes autres publications significatives au cours des cinq dernières années max 15 (titres et références) ⁴

Major scientific publications in indexed journals and peer-reviewed with international committees or any other significant publications during the last five years (titles and references)

1. Glasziou P, **Altman DG**, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet*. 2014;383(9913):267-76.
2. Calvert M, Blazeby J, **Altman DG**, Revicki DA, Moher D, Brundage MD. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA*. 2013;309(8):814-22.
3. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, Riley D, Hemingway H, **Altman DG**. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381.
4. Chan AW, Tetzlaff JM, **Altman DG**, Dickersin K, Moher D. SPIRIT 2013: new guidance for content of clinical trial protocols. *Lancet*. 2013;381(9861):91-2.
5. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, **Altman DG**. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308(24):2594-604.
6. Schriger DL, Savage DF, **Altman DG**. Presentation of continuous outcomes in randomised trials: an observational study. *BMJ*. 2012;345:e8486.
7. Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2012;157(6):429-38.
8. Mallett S, Halligan S, Thompson M, Collins GS, **Altman DG**. Interpreting diagnostic accuracy studies for patient care. *BMJ*. 2012;345:e3999.
9. Collins GS, **Altman DG**. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*. 2012;344:e4181.
10. **Altman DG**, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2012;9(5):e1001216.
11. Bouwmeester W, Zuithoff NP, Mallett S, Geerlings MI, Vergouwe Y, Steyerberg EW, **Altman DG**, Moons KG. Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Med*. 2012;9(5):1-12.

12. Dekkers OM, Egger M, Altman DG , Vandenbroucke JP. Distinguishing case series from cohort studies. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;156(1 Pt 1):37-40.
13. Collins GS, Mallett S, Altman DG . Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. <i>BMJ.</i> 2011;342:d3651.
14. Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG , Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. <i>BMJ.</i> 2011;342:c7153.
15. 1. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, Altman DG . Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. <i>JAMA.</i> 2010 ;303(20):2058-64.

10 Ressources techniques spécialisées (à décrire si pertinent)/ *Specialised technical resources (if applicable)*

Environnement technique spécialisé nécessaire à la réalisation du projet	
Accès aux ressources biologiques <i>Access to Biological resources</i>	Not applicable
Tumorothèques impliquées Biobanks involved	Not applicable
Autres Plateaux techniques relatifs au projet Other specific technological platforms related to the project	Not applicable

Partie III

12 Signatures et engagements des organismes

12.1 Organismes et équipes partenaires

Equipe n° :1

Nom de l'organisme: INSERM

Nom du représentant légal ou personne dûment habilitée : Nicolas JEANJEAN

Je, soussigné(e), nom prénom : Nicolas JEANJEAN

Représentant légal ☐

Ou bien personne dûment habilitée ☒

Cette personne est soit le représentant légal de l'organisme auquel est rattachée l'équipe, soit toute autre personne dûment habilitée et bénéficiant d'une délégation de pouvoir ou de signature établie par le représentant légal. En cas de délégation de pouvoir ou de signature, joindre la copie de délégation.

- déclare avoir pris connaissance du règlement n°2014-01 relatif aux subventions allouées par l'INCa (consultable à : <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/subventions/attribution-apres-le-1er-janvier-2014>)
- m'engage à respecter l'ensemble des dispositions qui concerne mon organisme,
 - autorise le (s) équipe(s) de mon organisme à participer au projet suivant :
« **Evaluation of outcome reporting bias in cancer trials: impact of public access to protocols** »
- m'engage à leur en permettre la réalisation,
- le cas échéant, je m'engage à mobiliser intégralement les crédits obtenus sur le projet précité.

Cachet de l'organisme

Signature :

Fait à PARIS le

Signature du responsable de l'équipe/projet :

m'engage à respecter l'ensemble des dispositions qui me concernent,

Signature :

Fait à PARIS le

12.2 Organismes et équipes partenaires

Equipe n° :2

Nom de l'organisme: Center for Statistics in medicine

Nom du représentant légal ou personne dûment habilitée : Douglas Altman

Je, soussigné(e), nom prénom :

Représentant légal ☐

Ou bien personne dûment habilitée ☐

Cette personne est soit le représentant légal de l'organisme auquel est rattachée l'équipe, soit toute autre personne dûment habilitée et bénéficiant d'une délégation de pouvoir ou de signature établie par le représentant légal. En cas de délégation de pouvoir ou de signature, joindre la copie de délégation.

- déclare avoir pris connaissance du règlement n°2014-01 relatif aux subventions allouées par l'INCa (consultable à : <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/subventions/attribution-apres-le-1er-janvier-2014>)
- m'engage à respecter l'ensemble des dispositions qui concerne mon organisme,
 - autorise le (s) équipe(s) de mon organisme à participer au projet suivant :
« **Evaluation of outcome reporting bias in cancer trials: impact of public access to protocols** »
- m'engage à leur en permettre la réalisation,
- le cas échéant, je m'engage à mobiliser intégralement les crédits obtenus sur le projet précité.

Cachet de l'organisme

Signature :

Fait à OXFORD le

Signature du responsable de l'équipe/projet :

m'engage à respecter l'ensemble des dispositions qui me concernent,

Signature :

Fait à OXFORD le

12.3 Engagement du représentant légal de l'organisme bénéficiaire et du coordonnateur

Nom de l'organisme bénéficiaire de la subvention INCa : INSERM

Je, soussigné(e)¹, Nicolas JEANJEAN

Représentant légal ☐

Ou bien personne dûment habilitée ☒

¹ Cette personne est soit le représentant légal de l'organisme auquel est rattachée l'équipe, soit toute autre personne dûment habilitée et bénéficiant d'une délégation de pouvoir ou de signature établie par le représentant légal du candidat. En cas de délégation de pouvoir ou de signature, joindre la copie de délégation de signature.

- Déclare avoir pris connaissance de l'appel à projets «projets libres de recherche en sciences humaines et sociales, épidémiologie et santé publique 2014 »,
- Déclare avoir pris connaissance du projet « **Evaluation of outcome reporting bias in cancer trials: impact of public access to protocols**»
et certifie l'exactitude des informations présentes dans ce dossier;
- déclare avoir pris connaissance du règlement N° 2014-01 relatif aux subventions allouées par l'INCa, consultable à : <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/subventions/attribution-apres-le-1er-janvier-2014>;
- m'engage à respecter l'ensemble des dispositions qui concerne mon organisme;
- le cas échéant, m'engage à faire supporter aux organismes, dont une ou plusieurs équipes collaborent à la réalisation du projet, les obligations qui les concernent et qui résultent de ce règlement;
- le cas échéant, autorise les équipes de mon organisme à participer au projet et m'engage à leur en permettre la réalisation;
- le cas échéant, m'engage à mobiliser intégralement les crédits obtenus sur le projet précité et /ou à reverser les fonds aux équipes et organismes collaborant au projet;
- déclare que l'organisme que je représente est en règle au regard de l'ensemble des déclarations sociales et fiscales (ainsi que des cotisations et paiements y afférant) et au regard des obligations résultant de l'article 10 de la loi n°2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations;
- certifie l'exactitude des informations présentes dans ce dossier.

Cachet de l'organisme

Signature :

Fait à PARIS le

Signature du coordonnateur de projet :

Je, soussigné(e),

Coordonnateur de projet

- - Déclare avoir pris connaissance de l'appel à projets « SHSESP 2014 », du règlement n°2014-01 relatif aux subventions allouées par l'INCa (consultable à : <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer/subventions/attribution-apres-le-1er-janvier-2014>)
- m'engage à respecter l'ensemble des dispositions qui me concernent.

Signature :

Le : _____

Veuillez envoyer les signatures originales et non scannées par courrier

Délai : 31 mars 2014 (minuit)

Format papier comprenant :

- un exemplaire original du présent dossier (format Word) et de l'annexe financière (format excel) (signatures originales manuscrites et non scannées);
- un relevé d'identité bancaire de l'organisme bénéficiaire de la subvention INCa

à l'adresse suivante (cachet de la poste faisant foi) :

**Institut National du Cancer –
AAP SHSESP 2014**
52, avenue André Morizet
F - 92513 Boulogne-Billancourt cedex

ET

Format électronique :

- ⇒ Un fichier word dossier de candidature, la taille du fichier Word finalisé [uniquement Word97-2003] ne doit pas excéder 4 Mo.
- ⇒ Un fichier Excel annexe financière

Attention : aucun format PDF ne sera accepté.

Les signatures ne sont pas exigées sur le format électronique.

transmis par téléchargement en ligne via le site de soumission :

<http://www.e-cancer.fr/aap/recherche/shsesp2014>