

Evaluation méthodologique des projets CPP ou ANSM ?

Philippe RUSCH

CPP Sud-Est 1

Représentant des CPP à

Bruxelles : SANCO « Ad-hoc group on the implementation of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC »

Londres EMA : «WG : Eudralink - EU clinical trials portal and Union database



Sommaire

Introduction

Faut-il une expertise méthodologique spécifique ?
Quand peut intervenir l'analyse de la méthodologie
d'un EC ?

Le règlement européen : « Clinical Trial Regulation »

Mise en place d'une phase pilote CPP-ANSM

Conclusion : Evaluation méthodologique des projets
CPP et ANSM

Introduction

- Evaluation méthodologique des projets CPP ou ANSM ? Même cette si question est d'actualité, ce n'est pas pour moi la bonne façon de poser la question.
 - Je ne vais pas entrer dans une discussion de spécialistes sur l'analyse méthodologique d'un essai clinique (EC)
 - ni parler de qui est compétent pour ...
- On va partir de l'existant CPP ANSM
- Parler du règlement, la révision de la directive 2001/20

Un regard sur comment mettre en œuvre ce règlement

Sommaire

Introduction

Faut-il une expertise méthodologique spécifique ?

Quand peut intervenir l'analyse de la méthodologie d'un EC ?

Le règlement européen : « Clinical Trial Regulation »

Mise en place d'une phase pilote CPP-ANSM

Conclusion : Evaluation méthodologique des projets CPP et ANSM

Evaluation méthodologique

- L'importance de l'analyse de la méthodologie des projets de recherche clinique n'est plus à démontrer.
- Qui évalue aujourd'hui la méthodologie :
 - Officiellement les CPPs
 - Dans la pratique les CPPs et l'ANSM
- Pour les CPPs, une étude récente sur les avis défavorables des CPPs montre que la plupart des remarques de fond portent sur des points qui touchent à la méthodologie des EC.
- En effet, comment prétendre évaluer le rapport B/R et protéger les personnes sans évaluer la méthodologie

Faut-il une expertise spécifique ? Que disent les textes et quelles sont les pratiques

- Ce n'est pas ce qu'a voulu le législateur en 2001 et en 2004
- Pour la France, le législateur a opté pour une réponse en demi teinte : le terme « évaluation méthodologique » figure dans les missions du CPP et il est conforté par le quorum
 - *Mais pas de rapporteur spécifique, pas d'expertise exigée*
- Au début, des pratiques hétérogènes des CPP
- Aujourd'hui un consensus se dégage pour un regard méthodologique partagé par tous les membres du CPP avec un recours au « méthodologiste » pour des points particuliers,

Faut-il une expertise spécifique ?

Quel est le constat

- Les EC sont très variées et le méthodologiste « de service » n'est pas toujours le mieux placé pour expertiser la méthodologie de certains dossiers
- De plus, il n'est pas rare que la méthodologie d'une EC ait fait l'objet d'une expertise méthodologique indépendante avant de nous parvenir (Appels d'offre nationaux) et notre regard portera alors sur sa mise en œuvre
- Enfin, beaucoup de dossiers suivent une méthodologie de référence, un « gold standard » dont le design est facile à vérifier

Faut-il une expertise spécifique ?

Quelques problèmes

- On voit encore beaucoup trop d'études qui n'ont fait l'objet d'aucune approche méthodologique (type cohorte « *pour voir* ») avec un nombre de patients calculé à partir du budget
- N'oublions pas l'avalanche des amendements substantiels qui nous sont présentés dont certains ont un impact négatif sur la méthodologie des EC et que nous sommes amenés à retoquer pour ce motif
- Enfin, il nous arrive de mettre en évidence des biais méthodologiques dans des EC qui ne peuvent être détectés à la lecture seule du protocole mais qui sont dus aux conditions de ces mises en œuvre par exemple à partir de la liste des centres, du mode de recrutement de

Sommaire

Introduction

Faut-il une expertise méthodologique spécifique ?

Quand peut intervenir l'analyse de la méthodologie d'un EC ?

Le règlement européen : « Clinical Trial Regulation »

Mise en place d'une phase pilote CPP-ANSM

Conclusion : Evaluation méthodologique des projets CPP et ANSM

Quand peut intervenir l'analyse de la méthodologie d'un EC

- A tout moment car la méthodologie n'est pas seulement synonyme de Design d'une étude
- Toutes les pièces concourent à cette évaluation (grille de lecture) :
 - Nature de l'étude : (description, classification,...)
 - Organisation de l'étude, plans expérimentaux
 - Les Investigateurs et lieux d'étude
 - Le calendrier de l'étude
 - Le projet scientifique (les prérequis, Objectif principal, Population, Critères)
 - Mise en œuvre (Modalités de recrutement,..., choix des examens)

Estimation de la balance bénéfico/risque

Sommaire

Introduction

Faut-il une expertise méthodologique spécifique ?
Quand peut intervenir l'analyse de la méthodologie d'un EC ?

Le règlement européen : « Clinical Trial Regulation »

Mise en place d'une phase pilote CPP-ANSM
Conclusion : Evaluation méthodologique des projets
CPP et ANSM

Le règlement européen : « Clinical Trial Regulation (EU) No 536/2014 »

- Quelques rappels (médicament) :
 - Perte d'attractivité de EU
 - Dossier trop complexe
 - Pas de transparence
 - Une retranscription hétérogène de la directive 2001/20
- Pistes explorées
 - Attractivité → zéro papier, harmonisation, évaluation unique
 - Complexité → dossier unique, portail européen
 - Transparence → documents publiques sauf exceptions
 - Retranscription → règlement

Le découpage en deux parties

Partie I

- **Lettre du promoteur et engagement**
- **Protocole**
- **Brochure Investigateur**
- **BPF**
- **DPE /Etiquetage**
- **PIP**
- **...**

Partie II

- **Procédure de recrutement**
- **Information & consentement**
- **Lieux d'investigation**
- **Assurance**
- **Arrangement financier**
- **Collection**
- **...**

La méthodologie dans le règlement européen : Partie I

- **Chapitre I : Dispositions générales** *Article 2*

Définitions

- "protocole": un document décrivant les objectifs, la conception, la méthodologie, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai clinique. Le terme "protocole" recouvre les versions successives du protocole, ainsi que ses modifications;

- **Chapitre II Procédure d'autorisation d'essai clinique** : *Article 6 Rapport d'évaluation -Aspects relevant de la partie I*

- les bénéfices escomptés la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique, au vu des modalités statistiques, de la conception de l'essai clinique et de la méthodologie (y compris la taille et la randomisation de l'échantillon, le comparateur et les critères d'évaluation);

La méthodologie dans le règlement européen : Partie II

- la conformité avec les exigences relatives au consentement éclairé fixées au chapitre V (référence à la méthodo.)
- ...
- la conformité avec la directive 95/46/CE (*confidentialité*)
- la conformité avec l'article 49 (*qualification des investigateurs*)
- la conformité avec l'article 50 (*Adéquation des sites d'essais cliniques*)
- la conformité avec l'article 76 (*Compensation de dommages*)

Les états membres vus de l'Europe

- Préambule :
 - Il convient de laisser aux États membres concernés le soin de désigner l'organe ou les organes appropriés participant à l'évaluation de la demande de conduite d'un essai clinique ainsi que d'organiser la participation de comités d'éthique dans les délais fixés par le présent règlement pour l'autorisation d'un essai clinique. [...] En désignant l'organe ou les organes appropriés, les États membres devraient garantir la participation de personnes profanes, en particulier de patients ou d'organisations de patients...

Le règlement ne définit pas qui fait quoi.

- **Chapitre II Procédure d'autorisation d'essai clinique** *Article 4 Autorisation préalable :*

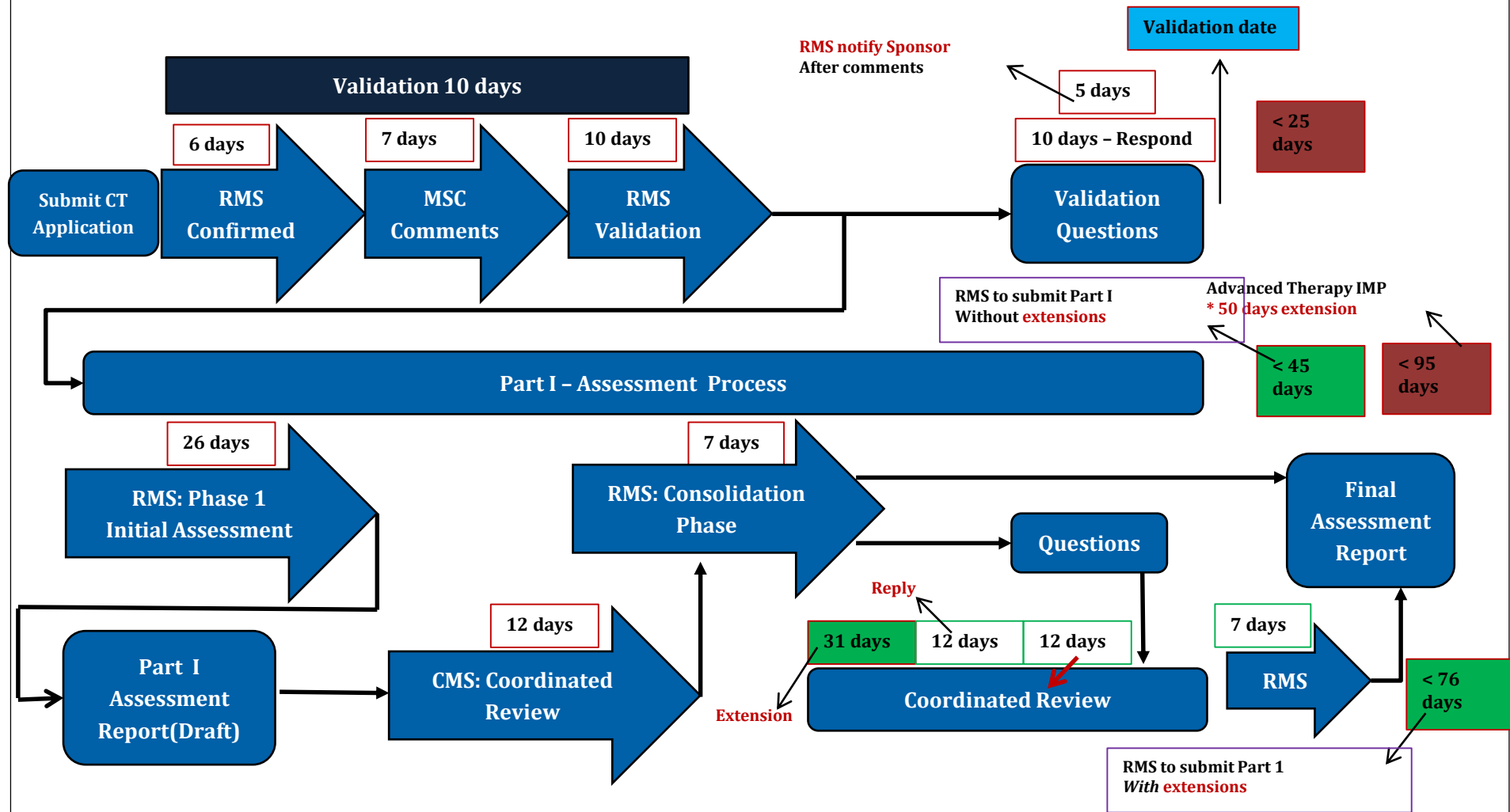
- Un essai clinique est soumis à un examen scientifique et éthique et est autorisé conformément au présent règlement.

L'examen éthique est réalisé par un comité d'éthique conformément au droit de l'État membre concerné. L'examen par le comité d'éthique peut englober des aspects mentionnés dans la partie I du rapport d'évaluation pour l'autorisation d'un essai clinique visé à l'article 6, et dans la partie II dudit rapport d'évaluation visé à l'article 7, comme il convient pour chaque État membre concerné.

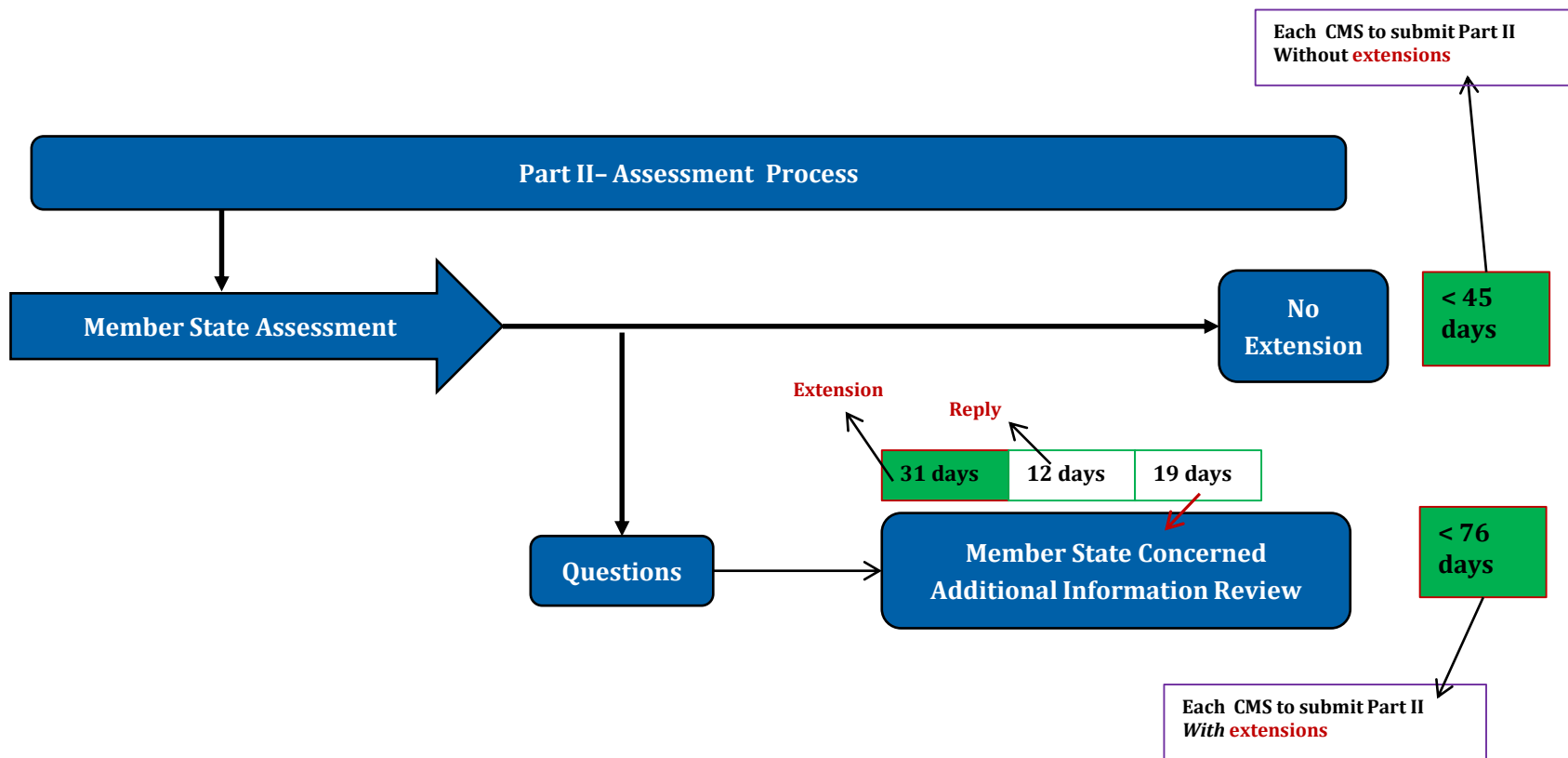
Dépôt du dossier : RMS et MSC

- **Chapitre I Dispositions générales : Article 5**
Dépôt d'une demande
- 1. Pour obtenir une autorisation, le promoteur dépose un dossier de demande auprès des États membres concernés (MSC) prévus par le biais du [...] "portail de l'Union".
 - Le promoteur propose l'un des États membres concernés comme État membre rapporteur (RMS).

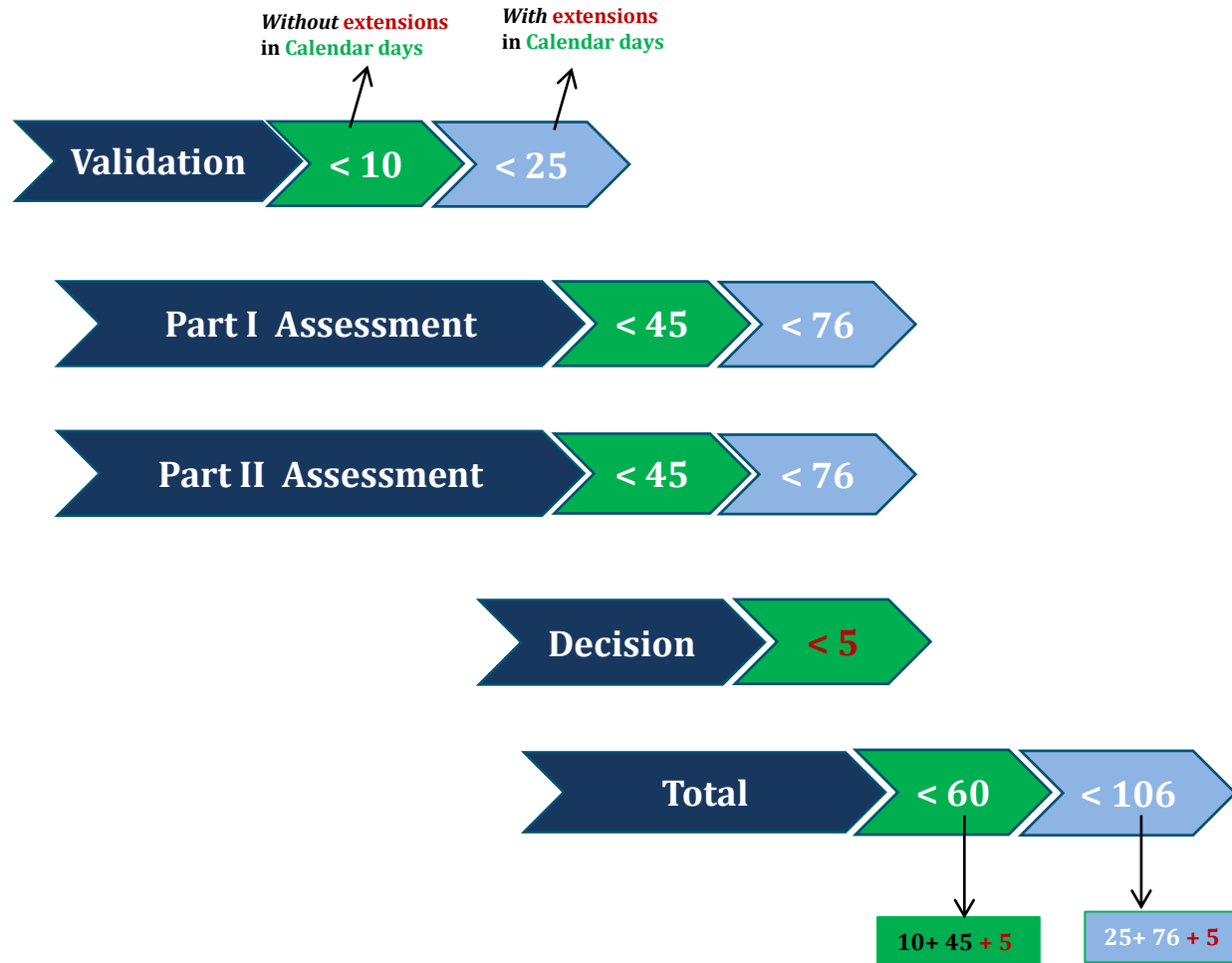
Timelines: Validation & Assessment– Part 1



Timelines: Assessment– Part 2



Les délais



Procédure d'autorisation d'essai clinique

- Un rapport d'évaluation du RMS sur la partie I conformément aux articles 6
- Des rapports d'évaluation des MSC de la partie II article 7 du règlement.
- Les rapports sont uniques par MS quelle que soit l'organisation interne (agence / CE)
- Les rapports sont mis sur le "portail de l'Union"

et évaluation de demandes limitées aux aspects relevant de la partie I ou de la partie II du rapport d'évaluation

- À la demande du promoteur, la demande d'autorisation d'un essai clinique, son évaluation et la conclusion y afférente sont limitées aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation.
- Après notification de la conclusion relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation, le promoteur peut, dans un délai de deux ans, déposer une demande d'autorisation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation. [...] Cette demande est alors évaluée conformément à l'article 7, et l'État membre concerné notifie sa décision relative à l'essai clinique conformément à l'article 8. Dans les États membres où le promoteur ne demande pas d'autorisation limitée aux aspects relevant de la partie II du rapport d'évaluation dans un délai de deux ans, la demande relative aux aspects relevant de la partie I du rapport d'évaluation est réputée caduque.

Sommaire

Introduction

Faut-il une expertise méthodologique spécifique ?

Quand peut intervenir l'analyse de la méthodologie d'un EC

Le règlement européen : « Clinical Trial Regulation »

Mise en place d'une phase pilote CPP-ANSM

Conclusion : Evaluation méthodologique des projets
CPP et ANSM

Mise en place d'une phase pilote CPP-ANSM

- Sur la base du volontariat
- En respectant la réglementation actuelle mais en prenant en compte les contraintes du règlement
- Un dépôt en parallèle Partie I et partie II

Conclusion : Evaluation méthodologique des projets CPP ou ANSM ? CPP et ANSM

- La partie I peut être évaluée les deux instances, la partie II apparemment relève plus spécifiquement des CER (ex CPP) mais s'avère très utile pour les procédures d'inspection
- Une évaluation éthique et une bonne protection des personnes y participant nécessitent une évaluation des parties I et II du dossier de EC par les deux instances
- Il n'y aura de toute façon qu'un seul rapport
- Hormis le cas de l'article 11, on se retrouve dans un processus en parallèle, processus qui fonctionne bien depuis de nombreuses années.

Merci