

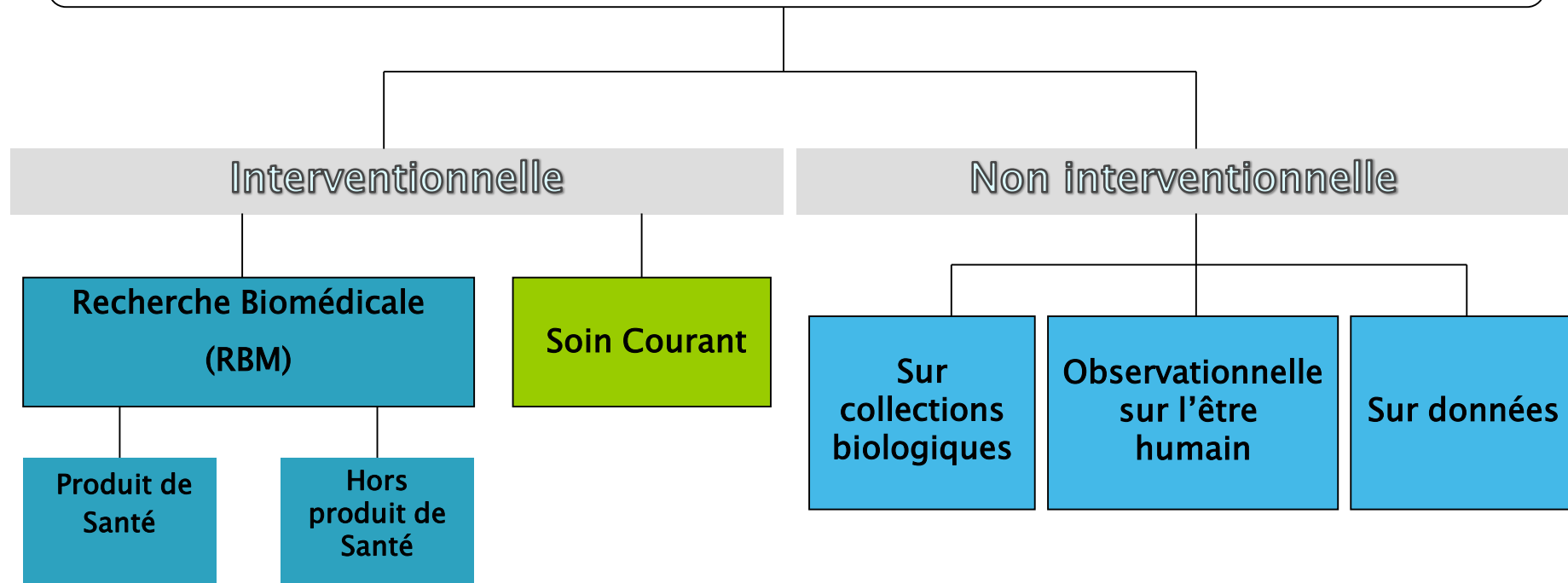
Evaluation méthodologique des projets : CPP ou ANSM ?

Pr Eric BELLISSANT

CIC INSERM 1414

CHU de Rennes – Université de Rennes 1

Loi du 9 août 2004 : Recherche clinique



ANSM

CPP : Comité de Protection des Personnes

Comité d'Ethique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

Loi du 9 août 2004

▶ Article L1123-8

Nul ne peut mettre en œuvre une recherche biomédicale sans **autorisation** de l'autorité compétente délivrée dans un délai fixé par voie réglementaire.

....

Le comité de protection des personnes est informé des modifications apportées au protocole de recherche introduites à la demande de l'autorité compétente.

→ *Rien n'est indiqué sur la nature de l'évaluation par l'ANSM*

Rôle ANSM

▶ Article L1123-7

Le comité rend son avis notamment au regard de :

- la protection des personnes
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ...
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche
- **la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions**
- **l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre**
- la qualification du ou des investigateurs
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants
- les modalités de recrutement des participants

Rôle CPP

Décret du 26 avril 2006

► Article R. 1123-29

L'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la **sécurité des personnes** qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment

la **sécurité et la qualité des produits** utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur,

leur **condition d'utilisation**

et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées

ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes

Rôle ANSM

► Article R. 1123-4

Les CPP comprennent 14 membres titulaires répartis en **deux collèges** :

Le premier collège est composé de :

1- Quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, dont au moins deux médecins et **une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie ;**

2- Un médecin généraliste ;

3- Un pharmacien hospitalier ;

4- Un infirmier ;

Le deuxième collège est composé de :

1- Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;

2- Un psychologue ;

3- Un travailleur social ;

4- Deux personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique ;

5- Deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

Rôle CPP

Décret du 26 avril 2006

► Article R. 1123-30

Le dossier comprend :

- 1- Un dossier administratif ;
- 2- Un dossier sur la recherche biomédicale comportant notamment **le protocole** et la brochure mentionnés à l'article R. 1123-20 ;
- 3- Le cas échéant, un **dossier technique** relatif aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées dans le cadre de la recherche ;
- 4- L'avis du comité de protection des personnes si celui-ci s'est prononcé.

Rôle ANSM

► Article R. 1123-20

Le dossier comprend :

- 1- Un dossier administratif ;
- 2- Un dossier sur la recherche biomédicale comportant notamment **le protocole** constitué par un document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant **le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche** ainsi qu'une brochure pour l'investigateur.

Rôle CPP

Décret du 26 avril 2006

► Article R. 1123-11

Pour être valables, les délibérations du comité requièrent la présence de 7 membres au moins, dont au moins 3 appartiennent au premier collège mentionné à l'article R. 1123-4 comprenant **au moins 1 personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie** et 3 appartiennent au deuxième collège comprenant au moins un représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

Rôle ANSM

Rôle CPP

Conclusion / Loi 2004

- ▶ L'évaluation de la qualité méthodologique des études semble plus relever de la compétence du CPP que de celle de l'ANSM
- ▶ L'évaluation de l'ANSM porte sur les produits expérimentaux (médicaments, DM), les procédures expérimentales et le suivi médical des patients

Rôle des CPP « retour du terrain »

- Résultat d'une enquête présentée en 2014

CN
Conférence
des

CP
Nationale
CPP

Les avis défavorables émis par les CPP

Colloque CNCP 2014

Atelier 20 Juin
Limoges

L. LACOSTE
Vice-président
CPP Ouest III – Poitiers

M. GIRARD
Collège 1
CPP SOOM4 – Limoges



Rôle des CPP « retour du terrain »

- ▶ Retour sur 100 avis défavorables
 - Raisons classées en 5 rubriques (et résultats)
 - Qualification de la recherche (21)
 - Méthodes **(85)**
 - Balance bénéfice/risque (40)
 - Recrutement, information-consentement, personnes protégées, administratif (46)
 - Moyens (8)

Rôle des CPP « retour du terrain »

► Détail des avis défavorables portant sur la méthodologie

- **9 pré requis** : *bibliographie ? Etudes faites ! Dose sélectionnée ?*
- **3 recrutements** : *faisabilité, et un biais possible*
- **19 schémas de l'étude** :
 - . *pas de groupe témoin, témoins historiques*
 - . *pas de placebo, placebo inutile*
 - . *problème d'aveugle, traitement de référence (classe...)?*
 - . *groupes disparates, pas de stratification*
 - . *nombre de visites différent (effet coaching)*
 - . *objectifs confus*
 - . *3 médicaments variables pour 1 étudié*
 - . *traitement étudié présent dans les 2 groupes*
 - . *exposition trop courte*

Rôle des CPP « retour du terrain »

► Détail des avis défavorables portant sur la méthodologie

- **2 essais « tiroirs » :**

- . 3 études, 5 études de I à IIIb avec 8 traitements possibles selon un schéma hypothétique

- **20 critères de jugement :**

- . Critères mal définis, imprécis, non référencés, non conformes, non pertinents, impossible à utiliser

- . Dédoublé variable, variable, composite non validé, non fournis(QS)

- . Relevés trop tôt (4)

- **1 escalade de dose intra patient**

Rôle des CPP « retour du terrain »

- ▶ Détail des avis défavorables portant sur la méthodologie

- **31 statistiques :**

- n : *inadaptés(6), peu clairs ou non justifiés(6), à revoir après définition du critère principal(1)*

- tests : *inadaptés(5), peu clairs(6), incomplets(1)*

- plan à posteriori(5)

- plan modifié après levée d'aveugle(1)

Loi Jardé : Recherche clinique

Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)

Recherche Interventionnelle

Produit de Santé

Hors produit de Santé

Recherche interventionnelle à risque minime

Hors médicament

Recherche non interventionnelle

Produit de Santé

Hors produit de Santé

Recherche rétrospective sur données

ANSM

CPP

CNIL

CCTIRS

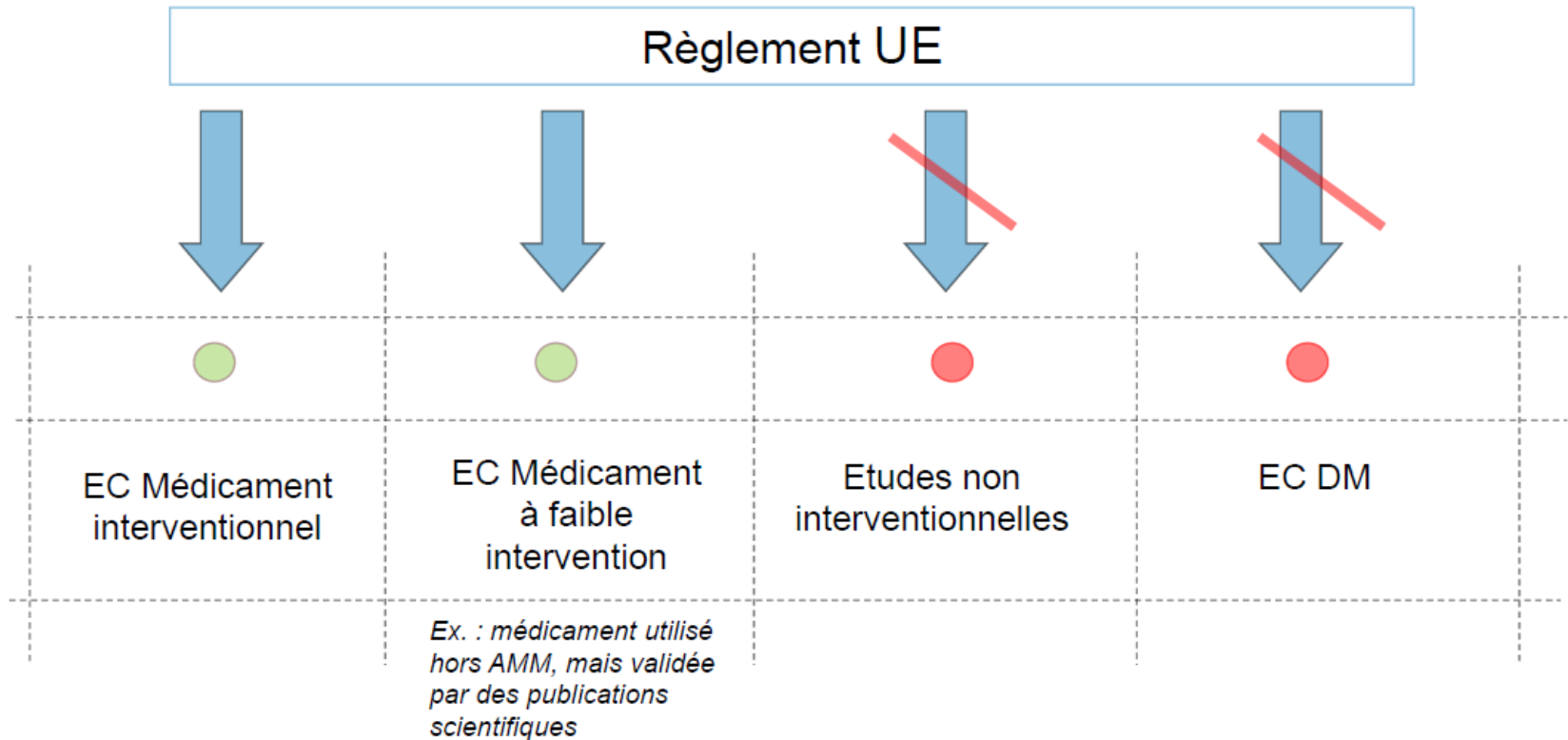
Loi Jardé

- ▶ Rien de différent par rapport à la précédente loi
- ▶ Rien de différent par rapport à la précédente loi si ce n'est **l'élargissement du champ de l'évaluation par les CPP aux RIPH non interventionnelles**

Rôle ANSM

Rôle CPP

Règlement Européen



Règlement Européen

Le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique contient l'ensemble des documents et informations nécessaires à la validation et à l'évaluation visées au chapitre II et concerne:

- la conduite de l'essai clinique, y compris le contexte scientifique et les modalités choisies;
- le promoteur, les investigateurs, les participants potentiels, les participants et les sites d'essais cliniques;
- les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, en particulier leurs propriétés, l'étiquetage, la fabrication et le contrôle;
- les mesures de protection des participants;
- les raisons pour lesquelles il s'agit d'un essai clinique à faible niveau d'intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel.

Le dossier comporte deux parties évaluées :

- **Par l'AC de l'état-membre rapporteur pour la partie 1**
- **Par le CPP pour la partie 2**

Règlement Européen

Rapport d'évaluation — Aspects relevant de la partie I

L'État membre rapporteur évalue la demande au regard des *aspects* suivants:

- a) la question de savoir si l'essai clinique est bien un essai clinique à faible niveau d'intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel;
- b) la conformité au chapitre V en ce qui concerne:

- i) les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique, en tenant compte de tous les éléments suivants:**

- les caractéristiques des médicaments expérimentaux et les informations relatives à ces médicaments,
 - la pertinence de l'essai clinique, y compris la représentativité des groupes de participants à l'essai clinique par rapport à la population à traiter ou, à défaut, des explications et des justifications fournies ; l'état actuel des connaissances scientifiques; le fait que l'essai clinique ait été recommandé ou imposé par les autorités réglementaires chargées de l'évaluation et de l'AMM de médicaments; et, le cas échéant, tout avis formulé par le comité pédiatrique sur un plan d'investigation pédiatrique,
 - 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);

- ii) les risques et les inconvénients pour le participant, en tenant compte de tous les éléments suivants:**

- les caractéristiques des médicaments expérimentaux et auxiliaires et les connaissances relatives à ces médicaments,
 - les caractéristiques de l'intervention comparées à une pratique clinique normale,
 - les mesures de sécurité, y compris les dispositions relatives aux mesures de minimisation des risques, au suivi, aux notifications de sécurité et au plan de sécurité,
 - les risques pour la santé du participant qui résultent de la condition médicale pour laquelle le médicament expérimental fait l'objet de l'investigation;

- c) la conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires;
- d) la conformité avec les exigences d'étiquetage fixées au chapitre X;
- e) le caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur.

Règlement Européen

Rapport d'évaluation — Aspects relevant de la partie I

L'État membre rapporteur évalue la demande au regard des *aspects* suivants:

- a) la question de savoir si l'essai clinique est bien un essai clinique à faible niveau d'intervention, lorsque le promoteur le présente comme tel;
- b) la conformité au chapitre V en ce qui concerne:

- i) les bénéfices escomptés sur le plan thérapeutique et de la santé publique, en tenant compte de tous les éléments suivants:**

- les caractéristiques des médicaments expérimentaux et les informations relatives à ces médicaments,
 - la pertinence de l'essai clinique, y compris la représentativité des groupes de participants à l'essai clinique par rapport à la population à traiter ou, à défaut, des explications et des justifications fournies ; l'état actuel des connaissances scientifiques; le fait que l'essai clinique ait été recommandé ou imposé par les autorités réglementaires chargées de l'évaluation et de l'AMM de médicaments; et, le cas échéant, tout avis formulé par le comité pédiatrique sur un plan d'investigation pédiatrique,

- 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);**

- ii) les risques et les inconvénients pour le participant, en tenant compte de tous les éléments suivants:**

- les caractéristiques des médicaments expérimentaux et auxiliaires et les connaissances relatives à ces médicaments,
 - les caractéristiques de l'intervention comparées à une pratique clinique normale,
 - les mesures de sécurité, y compris les dispositions relatives aux mesures de minimisation des risques, au suivi, aux notifications de sécurité et au plan de sécurité,
 - les risques pour la santé du participant qui résultent de la condition médicale pour laquelle le médicament expérimental fait l'objet de l'investigation;

- c) la conformité avec les exigences fixées au chapitre IX en matière de fabrication et d'importation de médicaments expérimentaux et auxiliaires;
- d) la conformité avec les exigences d'étiquetage fixées au chapitre X;
- e) le caractère exhaustif et approprié de la brochure pour l'investigateur.

Règlement Européen

Rapport d'évaluation — Aspects relevant de la partie II

Chaque État membre concerné évalue, pour son territoire, la demande au regard des aspects suivants:

- la conformité avec les exigences relatives au **consentement** éclairé fixées au chapitre V;
- la conformité des modalités de **rétribution ou d'indemnisation** des participants avec les exigences fixées au chapitre V et des investigateurs; 27.5.2014 L 158/17 Journal officiel de l'Union européenne FR
- la conformité des modalités de **recrutement** des participants avec les exigences fixées au chapitre V;
- la conformité avec la directive 95/46/CE (**Traitement des données** personnelles);
- la conformité avec l'article 49 (**Adéquation des personnes** participant à la conduite de l'essai clinique) ;
- la conformité avec l'article 50 (**Adéquation des sites** d'essais cliniques);
- la conformité avec l'article 76 (**Compensation** de dommages);
- la conformité avec les règles applicables en matière de collecte, de conservation et d'utilisation future des **échantillons biologiques** du participant.

Conclusion / Règlement européen

- ▶ Contrairement à la pratique actuelle, **l'AC devrait évaluer la balance bénéfice/risque et la méthodologie**, les CPP semblant a priori plus dans un rôle d'évaluation d'éléments de nature très « juridique » au regard du droit national.



Modification potentiellement importante des rôles respectifs des AC et CPP par rapport à la Loi de 2004

- ▶ Les CPP devront continuer à jour leur rôle actuel pour les essais qui ne rentrent pas dans le champ du règlement européen :
 - Essais sur les Dispositifs Médicaux (un règlement européen est également à venir)
 - Essais non interventionnels