

QUAND FAIRE APPEL À UN COMITÉ DE SURVEILLANCE INDÉPENDANT (CSI) POUR VOS ESSAIS CLINIQUES ?

Les essais cliniques durent souvent plusieurs mois voire plusieurs années. Pour savoir si les données recueillies lors de l'essai en cours permettent déjà de répondre à la question posée et ainsi arrêter précocement les inclusions ou le suivi, la surveillance de critères de sécurité et/ou d'efficacité peut être confiée à un comité de surveillance indépendant (CSI)¹.

POURQUOI SURVEILLER LES DONNÉES D'UN ESSAI CLINIQUE EN COURS ?

Au cours d'un essai clinique, différents dispositifs de surveillance assurent la protection des personnes participant à l'essai et contribuent à la qualité de l'essai.

Parmi ces dispositifs, l'unité de vigilance des essais examine, sous la responsabilité du promoteur, les événements indésirables, sur la base des données individuelles. Cette unité a pour objectif d'évaluer la causalité entre l'événement déclaré et l'intervention à l'étude².

En complément de la surveillance des événements indésirables, il peut être nécessaire d'analyser des données d'efficacité et/ou de sécurité, en vue de s'assurer que les données accumulées depuis le début de l'étude ne permettent pas déjà de répondre à la question posée par l'essai. Si l'incertitude quant aux avantages et inconvénients du traitement persiste, cela permet de justifier de la nécessité d'acquérir de nouvelles données et donc la nécessité de poursuivre l'étude. Mais de façon contre-productive, la connaissance et la prise en compte de ces résultats intermédiaires peut, dans certaines conditions, compromettre l'intégrité des résultats. Pour cette raison, les données comparatives sont évaluées par un groupe d'experts indépendants du promoteur et des investigateurs. Ce groupe d'experts compose le comité de surveillance indépendant (CSI) ou Data Monitoring Committee (DMC) en anglais³.

QUELS SONT LES RISQUES INHÉRENTS AUX ANALYSES EN COURS D'ÉTUDE ?

Risque 1 : influencer de manière préjudiciable la poursuite de l'étude. Lorsque des modifications du protocole – i.e., hiérarchie des critères de jugement d'efficacité ou critères d'inclusion – sont justifiées par des résultats acquis en cours d'étude, l'essai sort du raisonnement hypothético-déductif, au risque de remettre en cause l'intégrité scientifique de l'essai.

Risque 2 : conclure à tort à l'intérêt du traitement. En raison des fluctuations aléatoires d'échantillonnage, particulièrement importantes en début d'essai lorsque la quantité d'information et/ou le nombre d'événements est faible, il est possible que les résultats puissent être ponctuellement en faveur de l'efficacité du traitement évalué. La connaissance de ces résultats en cours d'étude offre donc la possibilité d'interrompre les inclusions et de conclure à l'efficacité du traitement à un moment où le résultat observé n'est pas le reflet de la réalité. Ces résultats faussement positifs sont préjudiciables pour les patients puisqu'ils peuvent conduire à l'enregistrement puis à l'utilisation de traitements sans intérêt ou de traitements qui ne sont pas supérieurs au traitement standard en cas de comparaison à ce dernier.

QUELLES SOLUTIONS POUR PRÉSERVER L'INTÉGRITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉTUDE ?

Pour permettre la surveillance de critères de sécurité et/ou d'efficacité en cours d'étude tout en préservant l'intégrité de l'étude, les données doivent donc être analysées :

- de façon confidentielle – i.e., diffusées à un nombre restreint de personnes ;
- par des personnes indépendantes – i.e., non impliquées dans le pilotage de l'essai (investigateurs, comité directeur, sponsor, promoteur, etc.).

C'est pour répondre à ces prérogatives – confidentialité et indépendance – que les missions et l'organisation des CSI ont été conçues. De plus, les membres du CSI doivent formuler au comité directeur (Steering Committee) et au promoteur des recommandations d'arrêt ou de poursuite de l'étude en veillant à ce qu'elles soient brèves et formulées sans divulguer la tendance prise par les résultats.

1. Locher C, Laporte S, Derambure P, et al. Comité de surveillance indépendant dans les essais cliniques : de la justification scientifique à l'organisation. *Thérapie*. 2023 Nov 3 : S0040-5957(23)00179-8. French.

2. Cf. fiche pratique Janvier 2021 – Comment est organisée la vigilance des essais cliniques du CHU de Rennes ?

3. Le terme Data Safety and Monitoring Board (DSMB) fréquemment utilisé dans la littérature du magazine des chercheurs en santé, doit être abandonné dans la mesure où il met principalement l'accent sur la sécurité.

QUAND METTRE EN PLACE UN COMITÉ DE SURVEILLANCE INDÉPENDANT ?

En l'absence de règle universelle codifiant la nécessité d'un CSI, il est essentiel pour le promoteur, en collaboration avec le comité directeur, de s'interroger sur la pertinence d'un CSI pour chaque essai clinique. Cette réflexion doit être engagée au moment du montage de l'étude avec la DRI, le méthodologiste et le vigilant. Les éléments à prendre en compte sont essentiellement : la population à l'étude, le type d'intervention ainsi que le design de l'étude. Il pourra ainsi être recommandé d'ajouter une surveillance par un CSI dans les situations suivantes : maladie engageant le pronostic vital, populations vulnérables, risque d'effets indésirables importants ou inconnus, règles d'arrêt reposant sur l'analyse des résultats⁴. En conformité avec l'arrêté du 2 décembre 2016, les « motifs de constitution ou non d'un comité de surveillance indépendant » devront être présentés au comité de protection des personnes⁵.

QUELLE EST LA COMPOSITION DU COMITÉ DE SURVEILLANCE INDÉPENDANT ?

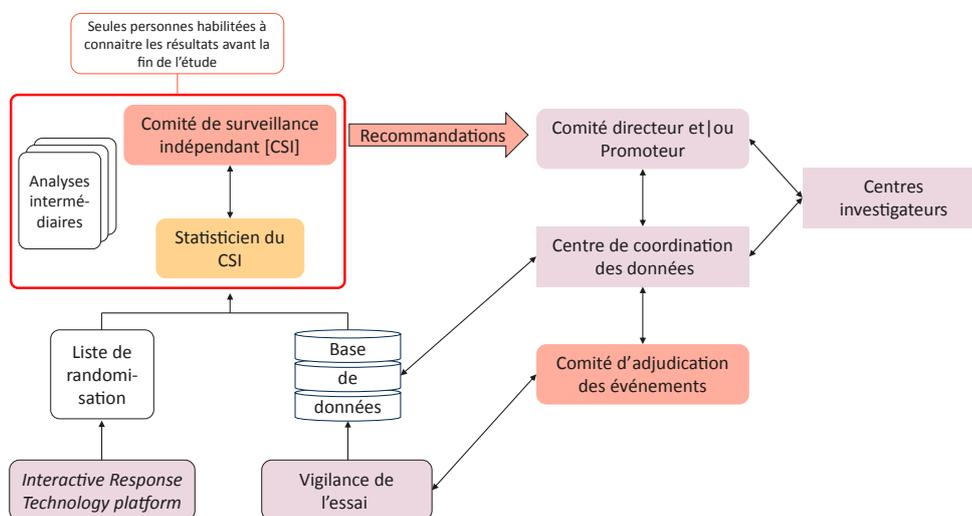
Si la nécessité de constituer un CSI est confirmée, le nombre est idéalement de trois ou cinq membres. Les membres doivent s'engager pour toute la durée de l'étude. Selon les besoins de l'étude, les experts sont généralement des cliniciens accompagnés par au moins un biostatisticien

ou méthodologiste ou expert en développement clinique et en analyse de données. Les membres du CSI doivent avoir une expérience dans le domaine médical étudié, y compris en recherche clinique et être indépendants de l'étude. L'indépendance de l'expert signifie qu'il n'a rien à perdre ou à gagner dans la recommandation de poursuite ou non de l'étude, y compris sur le plan personnel s'il est engagé dans un essai similaire. Idéalement, les membres du CSI d'un essai ne sont donc pas engagés dans un essai concurrent.

QUELLES SONT LES MISSIONS DU COMITÉ DE SURVEILLANCE INDÉPENDANT ?

C'est le protocole et la charte établis avant le début de l'étude qui fixent les missions confiées au CSI. Selon ces missions, le CSI peut établir des recommandations d'arrêt ou de poursuite de l'étude du fait des données de sécurité, d'efficacité et/ou de fertilité. Ces prises de décision demandent une forte expertise des membres du CSI et le respect de toutes les règles d'organisation logistique des analyses intermédiaires. Pour cette raison, il est nécessaire que les membres des CSI soient parfaitement formés aux enjeux scientifiques qui doivent guider leurs recommandations.

Pour plus de renseignements sur la justification scientifique vis-à-vis de l'organisation des CSI, vous pouvez contacter le méthodologiste de votre étude et/ou consulter l'article suivant rédigé dans le cadre des ateliers de Giens¹.



4. Evans SR. Independent Oversight of Clinical Trials through Data and Safety Monitoring Boards. NEJM Evidence 2022;1:EVIDctw2100005. <https://doi.org/10.1056/EVIDctw2100005>.
5. Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain - Légifrance n.d. www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033545400.