



Agence nationale de
recherches sur le sida

Soumission, mise en place et suivi des essais thérapeutiques VIH dont l'ANRS est promoteur

**Action coordonnée n°5 "essais thérapeutiques"
& cellule "recherche clinique et thérapeutique"**

S o m m a i r e

- | | | | |
|----------|--|-----------|--|
| 1 | Contacts ANRS | 9 | Projet résumé d'essai clinique |
| 3 | Soumission du protocole de l'essai
Types de projets considérés
Mode de soumission des projets
Evaluation des projets | 11 | Annexes |
| 5 | Mise en place de l'essai | 12 | n°1 - Recueil et déclaration des événements indésirables graves |
| 7 | Suivi de l'essai
Rôle de la cellule "recherche clinique et thérapeutique"
Rôle de l'investigateur-coordonnateur
Rôle de l'AC 5 | 14 | Echelle de sévérité des événements indésirables |
| 8 | Clôture de l'essai et publication | 15 | n°2 - Rôle du moniteur d'étude clinique ANRS sur site |
| | | 17 | n°3 - Comités intervenant dans le fonctionnement d'un essai clinique |
| | | 19 | Procédure expérimentale d'évaluation accélérée
applicable à certains protocoles thérapeutiques soumis à l'ANRS
AC 5 |

**Contacts cellule "recherche
clinique et thérapeutique"
de l'ANRS**

101 rue de Tolbiac 75013 Paris

France AGID

chargée de mission,
responsable de la cellule

Tél. : 01 53 94 60 34

Fax : 01 53 94 60 02

E-mail : france.agid@anrs.fr

Marie-Josèphe COMMOY

affaires réglementaires et budgétaires

Tél. : 01 53 94 60 36

E-mail : marie-josephe.commoy@anrs.fr

Claudine GINER

établissement des conventions,
secrétariat

Tél. : 01 53 94 60 39

E-mail : claudine.giner@anrs.fr

Thierry MENVIELLE

gestion des surcoûts

Tél. : 01 53 94 60 38

E-mail : thierry.menvielle@anrs.fr

Annie BOUXIN-METRO

suivi des dossiers,
bonnes pratiques cliniques (BPC),
pharmacovigilance

Tél. : 01 53 94 60 35

E-mail : annie.metro@anrs.fr

**Contact AC 5 "essais
thérapeutiques"**

Patrick YENI

Hôpital Bichat-Claude Bernard

service de médecine interne

46 rue Henri Huchard 75877 Paris cedex 18

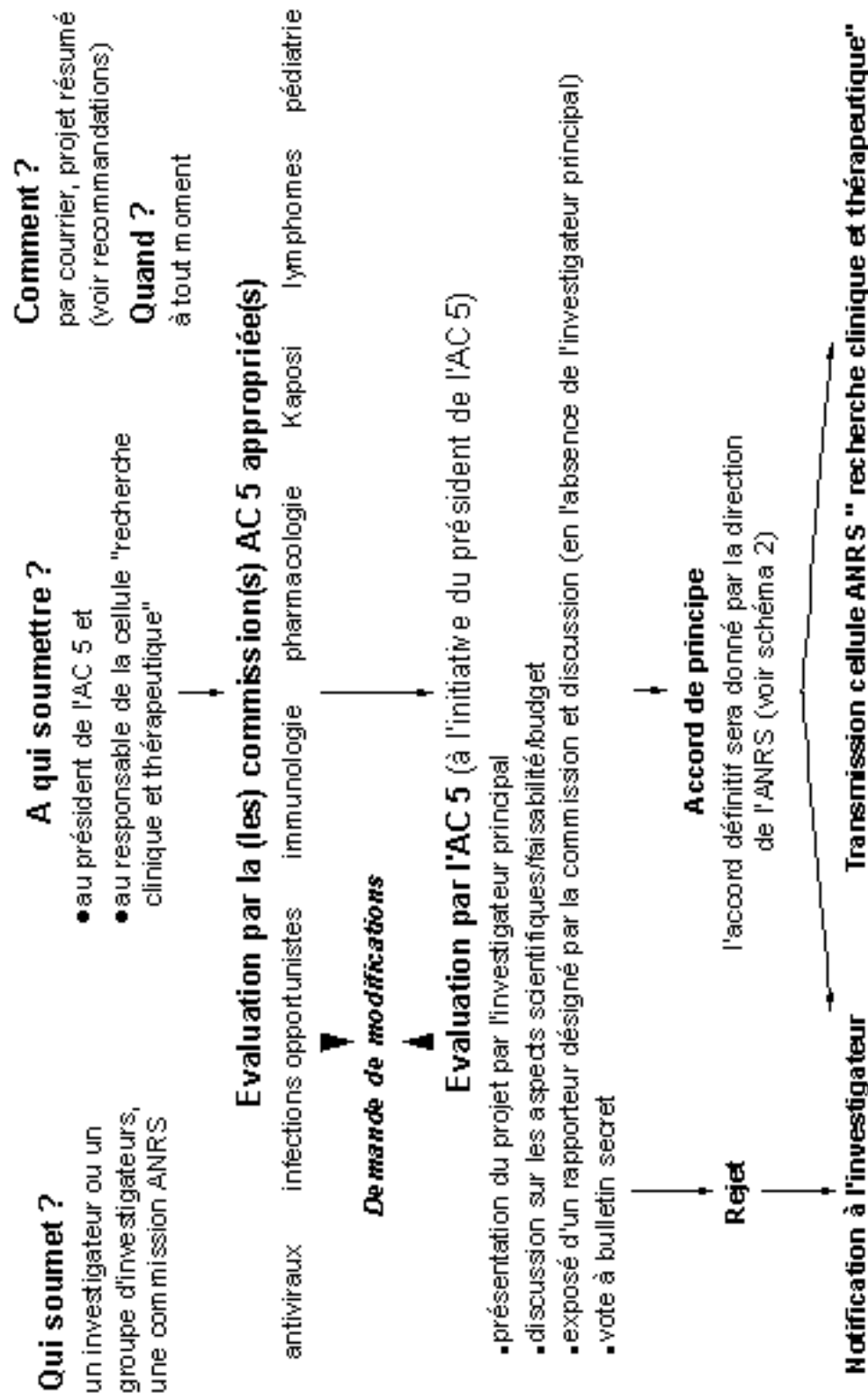
Tél. : 01 40 25 70 03

Fax : 01 40 25 88 45

E-mail : patrick.yeni@bch.ap-hop-paris.fr

SCHEMA 1

Soumission à l'ANRS - AC 5 d'un projet d'essai thérapeutique



Soumission du protocole de l'essai

Types de projets considérés

L'AC 5 examine les projets avec bénéfice individuel direct dans le domaine de l'infection par le VIH, y compris les projets ayant une composante physiopathologique ou pharmacologique. Elle examine en priorité les projets à ambition stratégique mais s'intéresse également à l'évaluation de nouvelles molécules.

Mode de soumission des projets

1 - Les projets peuvent émaner d'un investigateur, d'un regroupement d'investigateurs, d'une commission de travail de l'ANRS, d'une société savante, etc. L'ANRS favorise les coordinations et les projets multicentriques, mais il est nécessaire de pouvoir identifier un médecin qui assurera le rôle d'investigateur-coordonnateur et sera le principal interlocuteur de l'Agence.

2 - Les projets peuvent être soumis à tout moment à l'ANRS. Ils doivent être adressés au président de l'AC 5 et au responsable de la cellule "recherche clinique et thérapeutique". L'AC 5 se réunit chaque mois à l'instigation de son président selon un ordre du jour adressé au moins une semaine à l'avance avec les documents correspondants. Chaque réunion fait l'objet d'un compte rendu.

3 - Les projets soumis doivent être suffisamment détaillés (voir p. 9). Le service proposé pour assurer la méthodologie et gérer l'essai (INSERM SC 10 et SC 4, U 330, éventuellement une autre structure) doit être autant que possible identifié. Les projets insuffisants sur le fond ou la forme seront retournés au demandeur pour être complétés (voir schéma 1 ci-contre).

Evaluation des projets

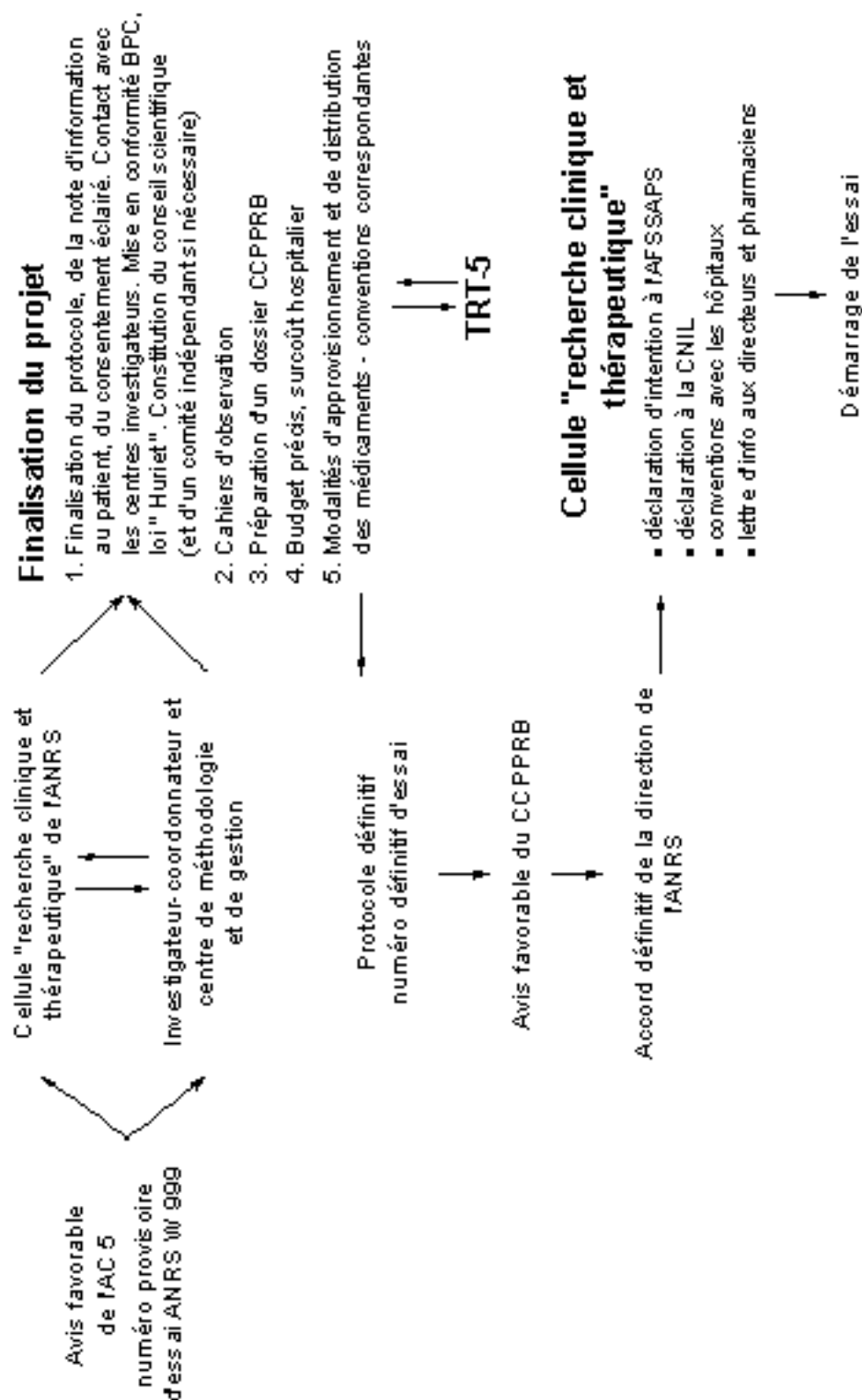
Les projets sont évalués en deux étapes, d'abord par une commission de travail de l'AC 5 puis par l'AC 5 elle-même.

Les commissions de travail de l'AC 5 examinent les projets que lui soumet le président de l'AC 5. Elles peuvent se faire aider par des experts. Elles se réunissent chaque fois que nécessaire et fournissent à la cellule "recherche clinique et thérapeutique" et à l'AC 5 des avis écrits. Le président de chaque commission est invité à la délibération de l'AC 5 (s'il n'en est pas déjà membre) quand il s'agit d'un projet que sa commission a instruit. Un rapporteur est désigné pour chaque projet. Il existe, en 1999, 7 commissions : antiviraux, infections opportunistes, immunologie, lymphomes, maladie de Kaposi, pédiatrie, pharmacologie. Chaque commission peut coopter les experts qu'elle souhaite.

L'AC 5 évalue les projets en tenant compte de leur originalité scientifique, de leur faisabilité, des moyens à réunir pour gérer l'essai. Elle doit disposer, au moment de la délibération, d'un protocole finalisé ou, tout au moins, de documents écrits suffisants et d'une évaluation budgétaire préliminaire élaborée avec la cellule "recherche clinique et thérapeutique" selon un modèle analytique fourni par l'ANRS. Tout projet sera soumis à un vote à bulletin secret et retenu s'il réunit la majorité des voix des membres présents du conseil. Un projet refusé peut être réexaminé si des faits nouveaux apparaissent, qui pourraient modifier le jugement des experts.

SCHEMA 2

Mise en place d'un essai thérapeutique ANRS - AC 5



Mise en place de l'essai

L'avis favorable de l'AC 5 résulte principalement d'une évaluation des aspects scientifiques du projet mais ne vaut pas accord du promoteur et ne suffit pas à permettre le démarrage de l'étude. L'accord définitif est donné par la direction de l'ANRS. Un important travail doit être réalisé en aval de l'avis de l'AC 5, qui implique l'investigateur-coordonnateur, le chef de projet du centre de méthodologie et de gestion de l'essai et les membres de la cellule "recherche clinique et thérapeutique" chargés des affaires réglementaires et de l'assurance qualité (voir schéma 2 ci-contre).

Dès réception de l'avis favorable de l'AC 5, les démarches suivantes doivent être menées à leur terme avec le maximum de rigueur :

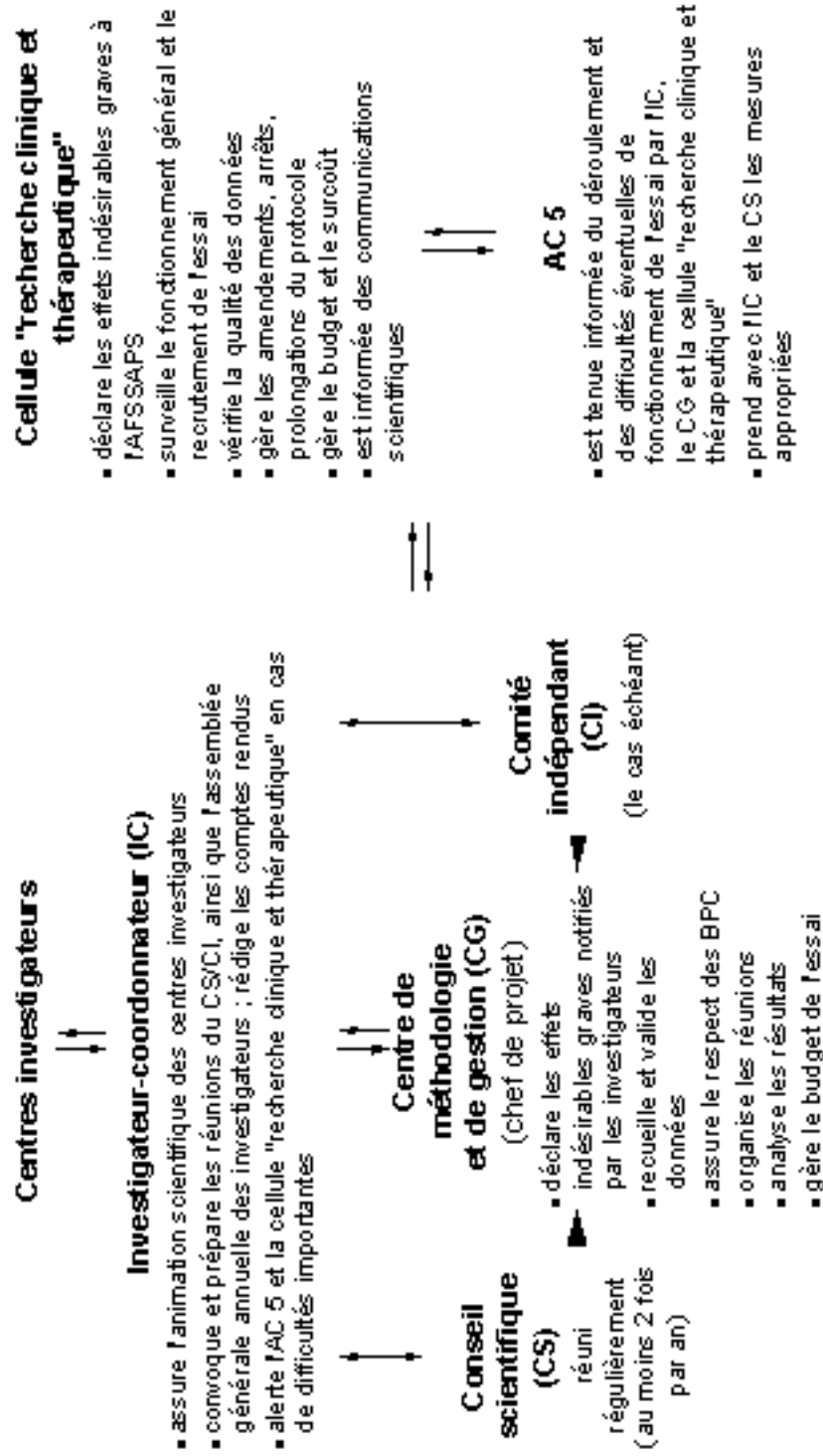
- Finalisation du protocole (y compris la lettre d'information au patient et le formulaire de consentement) en conformité avec la loi " Huriet ", les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les procédures de l'ANRS.
- Mise au point des conditions de fourniture des médicaments pour le protocole et de leur distribution aux pharmacies des centres investigateurs. Demande aux laboratoires pharmaceutiques des brochures " investigateurs " actualisées sur les produits de l'étude.
- Etablissement de la liste des centres investigateurs (intitulé des services hospitaliers et nom des chefs de service) et de leurs prévisions de recrutement dans l'essai.
- Finalisation du budget recherche et du surcoût hospitalier.
- Soumission du protocole, de la notice d'information et du formulaire de consentement à un groupement d'associations de lutte contre le sida (groupe TRT-5). Une réunion est organisée à cet effet par l'ANRS, en présence de l'investigateur-coordonnateur. Après cette réunion, l'investigateur-coordonnateur pourra être conduit à réviser la notice d'information.
- Soumission du protocole par l'investigateur-coordonnateur au Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CCPPRB) de sa région avec les attestations nécessaires (assurance, paiement du droit fixe) prises par l'ANRS et une version préliminaire du cahier d'observation. Un double du dossier de soumission au CCPPRB doit être transmis à la cellule "recherche clinique et thérapeutique" de l'ANRS. Après avis favorable du CCPPRB, le protocole est considéré comme finalisé. Pour être définitivement accepté par l'ANRS, il doit être signé par le directeur de l'ANRS et l'investigateur-coordonnateur.
- Envoi du protocole, accompagné du cahier d'observation finalisé, à tous les investigateurs de l'étude et retour des pages de signature au centre de gestion et de méthodologie.
- Déclaration de la recherche par la cellule "recherche clinique et thérapeutique" de l'ANRS à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, ex- Agence du médicament) sous forme d'une lettre d'intention, et demande d'avis à la Commission nationale informatique des libertés (CNIL).
- Envoi de la lettre d'information aux directeurs d'hôpitaux, accompagnée du protocole et d'une convention avec l'ANRS précisant le surcoût hospitalier. Envoi du résumé du protocole aux pharmaciens hospitaliers.
- Rédaction d'une convention entre l'ANRS et les firmes pharmaceutiques partenaires de l'essai, précisant les conditions de fourniture des médicaments et les responsabilités des deux parties.

SCHEMA 3

Suivi d'un essai thérapeutique ANRS - AC 5

Réseau d'animation et de gestion

Liaison avec le promoteur et l'AC 5



Suivi de l'essai

Le suivi d'un essai se fait en étroite relation entre le promoteur, l'AC 5 et les équipes constituées autour de l'investigateur-coordonnateur (voir schéma 3 ci-contre).

Rôle de la cellule "recherche clinique et thérapeutique"

La cellule "recherche clinique et thérapeutique" (voir page 1) est responsable du suivi de tous les essais dont l'ANRS est promoteur. Ceci suppose de s'assurer que l'essai se déroule conformément au protocole et aux BPC, et que les résultats sont valides. La cellule clinique délègue cette tâche dans la plupart des essais au centre de méthodologie et de gestion de l'essai qui travaille en liaison étroite avec l'investigateur-coordonnateur. Pour s'assurer du respect des BPC, elle effectue des audits dans les sites cliniques investigateurs et les centres de gestion et de méthodologie. Elle assure la gestion du surcoût hospitalier généré par l'essai.

La cellule "recherche clinique et thérapeutique" de l'ANRS déclare à l'AFSSAPS tout événement indésirable grave survenant au cours de l'étude et toute modification du protocole (voir annexe 1). A la fin de l'essai, elle archive les consentements éclairés des patients, de façon anonyme, dans un lieu sûr, non accessible à un tiers, ce qui peut être délégué aux centres de gestion et de méthodologie.

Rôle de l'investigateur-coordonnateur

L'investigateur-coordonnateur travaille en collaboration étroite avec le chef de projet du centre méthodologique. Il est en relation fréquente avec les centres investigateurs pour stimuler les inclusions et résoudre les problèmes éventuels. Il adresse régulièrement à l'ANRS le bilan des inclusions.

Il convoque le conseil scientifique de l'essai et le comité indépendant selon les modalités définies dans le protocole (voir annexe 3). Il organise une réunion de l'ensemble des investigateurs au minimum une fois par an.

Il s'assure que les événements indésirables graves sont notifiés au promoteur par le centre de gestion et de méthodologie avec la documentation qui s'y rapporte (voir annexe 1). Il prend, avec le promoteur, les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes participantes et transmet ces informations au CCPPRB si ce dernier en a formulé la demande.

En cas de nécessité de modification du protocole, approuvée par le conseil scientifique de l'essai, il soumet le texte de l'amendement correspondant à l'ANRS pour avis et signature, puis au CCPPRB. Tout amendement majeur (c'est-à-dire impliquant une modification de la population de l'étude, des traitements, des modalités de suivi, des critères d'évaluation) et/ou nécessitant une révision budgétaire doit être soumis à l'approbation de l'AC 5. L'investigateur-coordonnateur diffuse ensuite cet amendement avec l'avis du CCPPRB à l'ensemble des investigateurs.

Rôle de l'AC 5

L'AC 5 donne son avis sur les essais en cours quand des modifications importantes du protocole sont nécessaires (ou quand il convient d'arrêter l'essai). De telles modifications interviennent généralement à la demande du conseil scientifique des essais considérés. L'AC 5 peut également être saisie par son président ou par le responsable de la cellule "recherche clinique et thérapeutique". L'avis de l'AC 5 est pris,

dans la mesure du possible, en concertation avec le conseil scientifique, et le cas échéant le comité indépendant, des essais considérés. En cas de litige, l'avis du directeur de l'ANRS est demandé.

Clôture de l'essai et publication

Le centre de méthodologie et de gestion de l'essai est responsable de la rédaction du rapport final de l'étude, lequel comporte le rapport de l'analyse statistique.

L'investigateur-coordonnateur rédige ou délègue à un comité de rédaction (avec rédacteur responsable), le(s) projet(s) de publication. Les règles établissant l'ordre des signataires auront été préalablement définies. Ce projet sera ensuite soumis au conseil scientifique de l'essai pour avis et transmis au président de l'AC 5. Si un projet d'article n'est pas finalisé trois mois après la remise des données statistiques, l'AC 5 se réserve la possibilité, après un délai supplémentaire d'un mois, de nommer un nouveau comité de rédaction.

L'ANRS doit être, de façon appropriée, identifiée comme promoteur dans chaque article scientifique et communication à congrès. La référence de l'essai doit impérativement figurer dans toute communication et porter le numéro attribué par l'Agence. Dès réception d'une communication (article, abstract...), celle-ci sera transmise à la cellule "recherche clinique et thérapeutique" qui évaluera avec la cellule "information et communication" et les auteurs, l'opportunité d'actions de communication.

Le promoteur et chaque investigateur sont responsables de l'archivage de l'ensemble des documents ayant trait à l'essai pendant une durée de 15 ans minimum dans un endroit sûr, inaccessible à des tiers.

Projet résumé d'essai clinique

*(Renseignements minimums requis
pour la soumission d'un protocole à l'ANRS)*

A - Résumé du protocole

- titre complet
- justifications de l'essai
- objectif principal
- critères d'inclusion et de non-inclusion (profil des patients de l'essai)
- médicaments de l'essai
- critères de jugement (principal et secondaires)
- durée de l'essai : durée par patient, durée des inclusions, durée totale de l'essai
- nombre de patients (et justification)
- calendrier du suivi clinique et biologique

B - Critères de faisabilité

- investigateur-coordonnateur pressenti
- étude des possibilités de recrutement (nombre de sites, nombre de patients par site)
- identification d'une équipe acceptant de prendre en charge la méthodologie et la gestion de l'essai
- négociations ouvertes avec les partenaires industriels sur la fourniture des médicaments
- budget recherche et surcoût hospitalier prévisionnels établis

Annexes

Recueil et déclaration des événements indésirables graves

Le recueil des événements indésirables dans les essais thérapeutiques est particulièrement important en raison de ses conséquences pour la protection des personnes. On peut être amené à interrompre prématurément une recherche biomédicale si le rapport bénéfice/risque escompté pour les patients devient défavorable.

La réglementation française (Article L 209.12 du livre II bis du Code de la Santé Publique) et les bonnes pratiques cliniques (BPC), devenues internationales (International Conference on Harmonization, ICH), font obligation au promoteur et à tous les investigateurs d'un essai thérapeutique de déclarer dans les plus brefs délais à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, ex-Agence du médicament) **les événements indésirables graves et toute information relative à un fait nouveau** lorsque ce fait est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes participant à la recherche.

■ Quels événements graves déclarer ?

La réglementation française oblige à déclarer tout événement indésirable grave "susceptible d'être dû à la recherche" c'est-à-dire **tout événement dont la survenue ne peut raisonnablement être attribuée à une cause indépendante des conditions de la recherche**. L'expression "conditions de la recherche" inclut toutes les contraintes imposées par elle, c'est-à-dire les traitements étudiés mais aussi les investigations pratiquées : examens complémentaires, tests diagnostiques et leurs conditions de réalisation. Ainsi, les obligations de déclaration vont au delà de ce qu'on estime être lié aux médicaments de la recherche.

Est qualifié de **grave** tout événement dont l'évolution est **fatale** ou qui est susceptible d'être une menace vitale immédiate, un événement qui entraîne une hospitalisation ou prolonge une **hospitalisation**, un événement qui entraîne une invalidité ou incapacité c'est-à-dire un **handicap cliniquement significatif temporaire ou permanent**. En outre, toute **anomalie**

congénitale est considérée comme un événement indésirable grave.

Les recommandations internationales vont encore au delà de ces définitions. En effet, elles prévoient que les événements cliniques ou biologiques *potentiellement graves*, c'est-à-dire susceptibles de mettre en cause la sécurité des personnes ou nécessitant une intervention médicale pour éviter d'atteindre le seuil de gravité, doivent aussi être considérés comme graves et déclarés comme tels. Ceci inclut de fait la plupart des événements cliniques et biologiques définis comme de degré 3 et *a fortiori* de degré 4 de la classification OMS ou ACTG.

Attention : un événement dit "sévère" n'est pas obligatoirement un événement grave. Le terme "sévère" décrit une intensité. Elle peut être relative à un symptôme considéré comme mineur, comme une céphalée ou une nausée.

■ Quels faits nouveaux déclarer ?

D'une façon générale il s'agit de toute information nouvelle pouvant conduire à une réévaluation dans le sens défavorable du rapport bénéfice/risque de la recherche. Cela peut être une fréquence accrue d'un événement indésirable connu, un taux de morbidité ou de mortalité supérieur à celui attendu. Enfin, il faut déclarer les événements indésirables inhabituels (encore appelés inattendus). Un effet indésirable est inattendu si sa nature, son intensité ou sa fréquence diffère de celle décrite dans la brochure de l'investigateur pendant le développement du médicament ou dans le résumé des caractéristiques du produit après AMM.

Cas particulier : la grossesse

La survenue d'une grossesse, l'interruption volontaire de grossesse dans la période ou au décours immédiat d'un essai, ne constituent pas, *stricto sensu*, un événement grave. Toutefois une grossesse doit être déclarée selon les mêmes modalités qu'un événement indésirable grave au centre de gestion de l'essai, car la grossesse fera l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouchement. Toute anomalie constatée sur le fœtus ou l'enfant sera alors déclarée.

ANNEXE 1

■ Quels événements graves ne pas déclarer ?

Les événements clairement diagnostiqués comme pathologie VIH, de même que les surdosages sans manifestation de gravité ne sont pas à déclarer.

Les infections ou manifestations liées au VIH ne sont pas à rapporter au chapitre "tolérance". Ces événements VIH doivent être inscrits dans le cahier d'observation dans un chapitre à part "événements VIH".

L'hospitalisation nécessitée par une intervention chirurgicale programmée antérieurement à l'inclusion dans l'essai, de même que l'hospitalisation pour circonstance sociale, ne sont pas soumises à déclaration.

■ Comment déclarer ? Modalités et délais

Les antirétroviraux étant tous enregistrés selon une procédure européenne, les responsables de la pharmacovigilance de l'AFSSAPS sont tenus de notifier à la pharmacovigilance européenne tout événement grave et/ou inattendu dans les **7 jours** calendaires pour un décès ou une menace vitale et dans les **15 jours** pour les autres événements graves. Ces délais imposent un engagement de tous les acteurs du circuit de déclaration. **L'ANRS, pour sa part, demande aux investigateurs de ses essais de déclarer au centre de gestion de l'essai tout événement indésirable grave. Cette déclaration doit s'effectuer dans les plus brefs délais, c'est-à-dire,**

autant que possible, dans les 48 heures et en tout cas dès que l'investigateur connaît l'identité du patient et la nature de l'événement". La fiche standardisée de déclaration initiale", située dans le cahier d'observation, devra être utilisée à cet effet. Elle est par ailleurs disponible auprès des centres de gestion (SC 4, SC 10, U 292, U 330 Inserm).

Il est capital de ne pas attendre de recueillir l'ensemble de l'information sur le cas suspect et, *a fortiori*, ne pas attendre la visite de l'Assistant de recherche clinique pour déclarer.

Chaque événement grave doit être soigneusement documenté pour qu'on puisse juger de la relation de cause à effet (causalité/imputabilité) avec le ou les médicaments testés. Les examens complémentaires, voire le compte rendu d'hospitalisation, doivent être adressés au centre de méthodologie et de gestion avec le feuillet de déclaration complémentaire ou final.

Beaucoup d'investigateurs se plaignent de la lourdeur des procédures de pharmacovigilance et ne perçoivent pas la nécessité de la démarche systématique exigée par la réglementation européenne et française. Ce type d'approche est pourtant indispensable pour assurer la protection des personnes, et notamment pour détecter les effets toxiques rares ou que personne n'aurait pu prévoir. C'est pourquoi l'ANRS et les investigateurs qui travaillent avec elle doivent conjuguer leurs efforts pour une démarche de pharmacovigilance d'excellence.

Echelle de sévérité des événements indésirables

Pour les événements non décrits dans les échelles de gravité de l'ANRS, la cotation suivante peut être utilisée pour estimer le degré de sévérité :

Degré 1 : léger

gêne légère ou transitoire, sans limitation dans l'activité journalière, ne nécessitant pas d'intervention médicale ou de traitement correcteur

Degré 2 : modéré

limitation modérée de l'activité ; une aide peut être nécessaire, nécessitant ou non une intervention médicale ou un traitement correcteur

Degré 3 : sévère

perturbation importante de l'activité nécessitant une aide, nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur ; hospitalisation possible

Degré 4 : menaçant

activité très limitée, nécessitant une aide importante, une intervention médicale importante, et un traitement correcteur en milieu hospitalier

Rôle du moniteur d'étude clinique ANRS sur site

Le moniteur d'étude clinique (MEC) est un médecin plein temps ou mi-temps qui aide à la réalisation, dans les sites hospitaliers, des essais cliniques dont l'ANRS est promoteur. Sa mission consiste à vérifier que l'essai est mené conformément au protocole, dans le respect des bonnes pratiques cliniques et de la réglementation en vigueur et que les droits et le bien-être des personnes se prêtant à la recherche clinique sont protégés.

Le MEC est impliqué dans les essais cliniques dont le chef de service ou les praticiens hospitaliers du service sont investigateurs. Si l'investigateur de son service est investigateur-coordonnateur, le moniteur peut être investi de responsabilités plus larges dans le cadre d'un essai multicentrique. Dans le cadre de ses fonctions, le MEC peut, à la demande du chef de service, être impliqué dans le suivi médical de patients participant à l'essai, si cette fonction ne retient pas sur la fonction première de gestionnaire d'essai clinique.

■ Rôle général d'information et de communication avec les intervenants dans le protocole

Avant le début de l'essai et pendant son déroulement, le moniteur doit dialoguer avec de nombreuses personnes : personnels médicaux et non médicaux du service, en particulier techniciens d'études cliniques (TEC), pharmaciens, personnels des laboratoires.

- Il définit tout d'abord, avec l'investigateur principal du site, les modalités de mise en place et de suivi de l'étude. Il présente aux co-investigateurs potentiels, lors d'une réunion de recherche clinique ou lors du staff du service, un résumé du protocole avec les critères de sélection, les examens complémentaires et le calendrier des visites. Il explique au personnel paramédical le but et le déroulement pratique de l'essai.
- Au cours de l'essai, il dialogue avec tous les investigateurs de son service, identifie les problèmes et stimule les inclusions. Il est, avec l'investigateur principal du site et le TEC, l'interlocuteur du pharmacien hospitalier responsable des essais théra-

peutiques, du virologue, de l'immunologiste en charge du protocole sur le site et, selon les besoins, des responsables des laboratoires de biochimie, hématologie, bactériologie.

Il assiste le chef de projet et les moniteurs du centre de gestion, lors des visites de mise en place ou de suivi de l'étude. De même, il assiste la cellule clinique de l'ANRS et/ou des centres de méthodologie et de gestion dans leurs tâches d'assurance qualité.

Il participe aux réunions d'investigateurs et rend compte de ces réunions aux médecins de son centre.

■ Relations avec les patients

Le moniteur est à l'écoute des patients inclus dans les essais et répond à leurs questions. Il assiste, si nécessaire, l'investigateur pour expliquer au patient le but, les contraintes et les risques d'un essai. Il commente la notice d'information et répond aux demandes d'informations complémentaires.

Il aménage au mieux, pour chaque patient de l'essai, un calendrier de visites et le circuit "médecin, prélèvements, pharmacie", dans le but de diminuer au maximum les contraintes et les attentes liées à l'essai.

Il vérifie que le consentement éclairé a bien été signé et daté par le patient et l'investigateur, et veille à ce que tous les formulaires de consentement soient rangés dans un endroit non accessible à un tiers.

Il vérifie, avant la visite d'inclusion, que les patients remplissent les critères d'inclusion et de non-inclusion.

■ Rôles spécifiques dans la conduite d'un essai

Le moniteur aide l'investigateur à remplir correctement tous les items des cahiers d'observation en temps réel. Il vérifie que les informations portées dans le cahier d'observation sont conformes aux données sources issues du dossier hospitalier, et conformes au protocole.

ANNEXE 2

Il s'assure que les examens complémentaires nécessaires au protocole ont été demandés et sont effectués en temps utile (planning à définir avec les laboratoires) et que les résultats sont disponibles pour la consultation.

Il veille à ce que les examens complémentaires soient rangés dans un dossier annexe du cahier d'observation. Si nécessaire, il reporte dans le cahier d'observation les résultats des examens biologiques.

Il documente avec l'investigateur les modifications de traitement et de posologie (médicaments de l'essai et médicaments associés).

Il s'assure que les corrections des cahiers d'observation qui ont été demandées, sont faites et veille à ce qu'elles soient signées et datées par l'investigateur.

S'il constate des écarts au protocole ou à ses amendements, il en avertit l'investigateur.

Il documente et déclare dans les plus brefs délais les événements indésirables graves, ou s'assure qu'ils ont bien été déclarés au

centre de gestion et au promoteur (voir annexe 1).

Il applique ou vérifie l'application des procédures de monitoring définies par le centre de méthodologie et de gestion (par exemple : envoi de copies de documents sources, saisie des données sur réseau télématique, envoi des feuillets des cahiers d'observation, disponibilité lors des visites de monitoring).

Il réunit et met à jour la documentation légale de l'essai (version finale du protocole et amendements, avis du CCPPRB, CV des investigateurs, attestation d'assurance, etc.).

Il suit les inclusions de son site et s'assure que leur rythme permettra de respecter les engagements pris par l'investigateur.

Il génère, à l'attention des laboratoires de virologie ou d'immunologie, des documents avec les dates théoriques d'examens d'un patient par rapport à sa date d'inclusion. A la fin de l'essai, il aide l'investigateur pour l'archivage des consentements éclairés.

Comités intervenant dans le fonctionnement d'un essai clinique

Un essai clinique décidé par le promoteur et approuvé par le CCPPRB va passer par trois phases schématiques : recrutement, suivi des patients inclus dans l'essai pendant la durée prévue par le protocole, fin de l'essai et analyse (sans préjuger d'un suivi à long terme). L'investigateur-coordonnateur et le chef de projet (situé dans le service de méthodologie de l'essai) assument, dans toutes ces phases, les responsabilités les plus importantes. Mais ils sont entourés de plusieurs comités qu'ils ont le devoir de consulter périodiquement. Les attributions de ces comités sont définies ci-après.

■ Conseil scientifique de l'essai

Appelé parfois " comité de pilotage ", il doit intervenir dans toute décision importante concernant la marche de l'essai.

Composition

Sa composition est consignée par écrit et communiquée à l'ANRS. Elle varie selon l'essai considéré, mais le conseil scientifique doit au minimum comporter :

- l'investigateur-coordonnateur (médecin),
- le méthodologiste et le statisticien de l'essai,
- le chef de projet,
- deux représentants des sites cliniques participant à l'essai,
- un représentant de l'ANRS (membre de la cellule " recherche clinique et thérapeutique " ou de l'AC 5),
- un virologue et/ou un immunologiste et/ou un pharmacologue en fonction de la nature de l'essai,
- un représentant de chacun des industriels fournissant les molécules.

Selon les besoins, d'autres personnes pourront faire partie du conseil scientifique de l'essai, notamment si l'essai est de grand volume, multicentrique et international. Il y a cependant intérêt à limiter la taille de ce conseil (15 personnes au maximum) pour qu'il puisse se réunir facilement et délibérer avec efficacité. Le conseil scientifique nomme un président, qui n'est pas forcément l'investigateur-coordonnateur.

Rôle

Le rôle du conseil scientifique est de prendre les décisions qui concernent la bonne marche

de l'essai, à la demande de l'investigateur principal, notamment les suivantes :

- toutes mesures permettant de faciliter le recrutement dans l'essai ;
- amendements au protocole avant leur présentation au CCPPRB ;
- décision d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'essai ;
- décision d'arrêt anticipé ou de prolongation de l'essai, notamment après avis du comité indépendant ;
- discussion en fin d'essai des résultats et de la stratégie de publication de ces résultats.

Réunions

Le conseil scientifique doit se réunir sur convocation de son président immédiatement avant le démarrage de l'essai puis chaque fois que nécessaire, et au minimum 2 fois par an. A l'issue de la réunion, le président du conseil scientifique prend contact dans les 48 heures avec la cellule " recherche clinique et thérapeutique " pour signaler les faits importants nécessitant des décisions rapides de l'AC 5 et du promoteur. Le compte rendu de la réunion est rédigé rapidement et adressé, après aval des membres du conseil scientifique, au promoteur (président de l'AC 5 et cellule " recherche clinique et thérapeutique " de l'ANRS) et à l'ensemble des investigateurs participants. Les réunions et comptes rendus du conseil scientifique de l'essai sont l'occasion pour le promoteur de s'assurer du bon déroulement de l'essai et d'intervenir si nécessaire pour résoudre des problèmes qui auraient pu être détectés dans le fonctionnement de l'essai (difficultés de recrutement, nécessité d'amendement, etc.). Les décisions nécessitant un amendement majeur ou une modification de budget devront être approuvées par le promoteur après avis de l'AC 5.

■ Assemblée générale

Elle est formée par les représentants de tous les sites participant à l'essai (cliniciens, biologistes, pharmaciens, moniteurs d'études cliniques et moniteurs d'études biologiques). Elle se réunit une première fois au moment du démarrage de l'essai. Ensuite, l'assemblée générale est convoquée 1 à 2 fois par an. L'investigateur principal, le chef de projet et le méthodologiste présentent l'avancement de l'essai, expliquent les amendements et encou-

ANNEXE 3

ragent les inclusions. Une dernière assemblée générale présente les résultats de l'essai en fin d'étude.

■ Comité de validation des événements

Un tel comité doit être nommé chaque fois que les critères de jugement d'un essai (efficacité et/ou tolérance) risquent de poser des problèmes d'interprétation, susceptibles de conduire à des jugements hétérogènes d'un site à l'autre (clinique, imagerie, photographies de fonds d'œil, etc.). Les données sources sont fournies au comité sans indication du groupe de traitement (avant levée de l'insu, si l'essai en comporte un, ou après masquage de cette information dans le cas contraire). Ce sont les décisions du comité qui font foi dans l'analyse de l'essai.

■ Comité indépendant de surveillance (CIS)

(En anglais DSMB ou DSMC : Data and Safety Monitoring Board ou Committee)

Rôle

Son rôle premier est de veiller à ce que la sécurité thérapeutique des personnes participant à l'essai soit assurée. Sa nécessité est évidente dans les essais avec insu sur les traitements. En l'absence d'insu sur les traitements, le CIS est la seule instance de l'essai qui doit avoir connaissance, en cours de l'essai, des résultats décodés par groupe de traitement.

Le CIS a par ailleurs un rôle consultatif à l'égard de l'investigateur principal et du conseil scientifique : il donne un avis général sur la marche de l'essai et aide à prendre, en cours d'essai, les décisions difficiles pour lesquelles un jugement " indépendant " est souhaitable, telles que :

- arrêt prématuré de l'essai pour toxicité ou parce que l'essai n'est plus réalisable ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés ;
- modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de l'essai ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles ;
- demande d'analyse intermédiaire ;
- demande d'analyses complémentaires des données de l'essai.

Composition

Le comité indépendant se compose d'un petit nombre de personnes, en principe trois :

- un statisticien qui n'est pas celui de l'essai,
- un clinicien non impliqué dans l'essai,
- un " éthicien " ou, tout au moins, un observateur indépendant, de préférence une personnalité respectée familière de la recherche thérapeutique chez l'homme.

Réunions

Le comité indépendant se réunit au rythme prévu dans le protocole, à sa demande ou à la demande du conseil scientifique de l'essai ou du promoteur. Ceux-ci doivent saisir par écrit le comité indépendant des questions à débattre.

Les réunions de ce comité doivent comporter les séquences suivantes :

- Rencontre initiale avec des représentants du conseil scientifique. Ceux-ci exposent l'état de l'essai et résument les questions pour lesquelles ils demandent une aide à la décision.
- Réunion à huis clos du comité indépendant. Celui-ci délibère en tenant compte des données décodées par groupe de traitement que lui fournit le statisticien du comité indépendant ou celui de l'essai et de données extérieures à l'essai (littérature ou autres essais en cours) qui doivent être prises en compte pour les décisions.
- Le comité indépendant transmet ensuite son avis par écrit au conseil scientifique et au promoteur. Cet avis est généralement bref et avare de détails pour ne pas risquer de dévoiler involontairement des " tendances " dont personne ne sait, en général, en cours d'essai, si elles seront ou non confirmées.

Le conseil scientifique prend acte de l'avis du comité indépendant et délibère en fonction de cet avis. Cependant, il n'est pas obligé de le suivre, cet avis n'étant que consultatif. Il peut ou non le rendre public. Selon les circonstances, l'avis du CIS peut être transmis non seulement au promoteur (ANRS), mais aussi, sur l'avis des instances précitées, au CCPPRB et aux autorités administratives compétentes.

Toute modification profonde du protocole sera soumise au comité indépendant par le conseil scientifique de l'essai, avant d'être soumise au promoteur *via* l'AC 5.

Procédure expérimentale d'évaluation accélérée

Procédure expérimentale d'évaluation accélérée

applicable à certains protocoles thérapeutiques soumis à l'ANRS AC 5

OBJECTIFS D'UNE PROCÉDURE ACCÉLÉRÉE

Favoriser la mise en place rapide de protocoles thérapeutiques méthodologiquement simples et visant à répondre à une question d'actualité.

Cette procédure s'ajoute à la procédure de soumission existante, et concerne une minorité de protocoles.

ARGUMENTS

Dans la procédure actuelle, les projets sont d'abord examinés par l'un des groupes de travail du conseil scientifique de l'AC 5. Si leur intérêt scientifique est reconnu, ils sont ensuite discutés avec l'investigateur jusqu'à ce que leur niveau de finalisation soit suffisant pour permettre au conseil scientifique de l'AC 5 de rendre un avis motivé.

Cette étape de discussion avec l'investigateur permet de s'assurer que les caractéristiques du protocole (schéma d'étude, type et nombre de patients, durée, recueil des données, etc.) sont adaptées à la question posée, et que sa faisabilité (centre de gestion, possibilités de recrutement, disponibilité des médicaments, etc.) a été convenablement évaluée. Les groupes de travail de l'AC 5 assistent presque toujours les investigateurs dans la finalisation de leur projet, mais cette étape est plus ou moins longue selon l'état du projet initial. Au total, la procédure de soumission peut durer depuis environ trois mois (par exemple,

Montana) jusqu'à plus d'un an (par exemple, Trilège) dans le cas des protocoles les plus complexes. Aucun engagement sur la durée de la procédure d'évaluation n'est pris *a priori*.

L'individualisation d'une procédure accélérée de soumission (par analogie à la "Fast Track" de revues scientifiques) pourrait permettre de raccourcir significativement les délais d'évaluation de certains protocoles.

CARACTÉRISTIQUES DE LA PROCÉDURE ACCÉLÉRÉE

Déclenchement de la procédure

- à la demande de l'investigateur,
- après accord de principe du président de l'AC 5,
- en fonction de critères définis :

- l'objectif du projet répond à une question d'actualité et justifie une évaluation rapide,
- le schéma d'étude proposé est adapté, et simple :
 - nombre limité de patients,
 - durée brève,
 - critères de jugement déjà validés (par exemple : clinique, charge VIH plasmatique, taux de lymphocytes CD4+),
- le projet fournit des garanties de faisabilité :
 - centre de gestion identifié,
 - possibilités de recrutement étudiées,
 - disponibilité des médicaments,

- évaluation préliminaire du budget,

- le protocole est rédigé, au besoin avec l'aide du méthodologiste associé.

Déroulement de la procédure (en trois mois maximum)

- Evaluation du protocole par le groupe de travail compétent, ainsi que par la cellule "recherche clinique et thérapeutique", dans le mois qui suit l'acceptation du principe de la procédure accélérée. Le président de l'AC 5 et/ou le groupe de travail peuvent désigner un membre de l'AC 5 pour aider l'investigateur à finaliser le protocole, si nécessaire.
- Soumission du protocole à l'AC 5, suivie d'un vote à bulletin secret, dans les trois mois suivant l'acceptation du principe de la procédure accélérée. Si le vote est négatif, le protocole perd définitivement le bénéfice de la procédure accélérée.

ÉVALUATION DE LA PROCÉDURE

Cette procédure sera évaluée après un an d'utilisation, sur la base du nombre de projets concernés, du taux de réussite, et du délai de réponse (soumission-acceptation).



**Agence nationale de
recherches sur le sida**

101 rue de Tolbiac 75013 Paris
Tél. : 33 (0)1 53 94 60 00
Fax : 33 (0)1 53 94 60 02