

Synthèse de la table ronde 2- Giens XXI -octobre 2005
**« Adaptation de la mise en œuvre des bonnes pratiques cliniques en fonction
des caractéristiques de certaines recherches »**

Pierre-Henri.Bertoye, Soizic.Courcier-Duplantier, Nicolas.Best

Et tous les membres de la table ronde :

Michel.Abiteboul, Françoise.Augiers de Cremiers, Chantal.Belorgey, S.Blazejewski, Annick.Bouxin-Metro, Geneviève.Chene, Monique.Couderc, Muriel.Danan-Durieux, Anne.Deneulin, François.Faurisson, , Véronique.Foltzer, Jean-Marc.Laurent-Vo, Monique.Malchiodi, Pierre.Marquet, Claire.Orefice, Eric.Postaire, Claire.Rancinan, Jean-Christophe.Reynier, Alain.Spriet, Anne.Tibi, Claire.Toneatti, Jean-Marc.Treluyer, Eric.Vicaut, A.Vincent-Pelletier

La qualité de la conception, de la mise en œuvre et du suivi d'un essai clinique conditionne la sécurité des personnes qui s'y prêtent et la recevabilité et la fiabilité des résultats obtenus sur un médicament ou une stratégie thérapeutique.

La réalisation des essais cliniques se fait dans un cadre réglementaire strict récemment modifié par la directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 « concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. », qui a fait l'objet d'une transposition en France dans la loi d'orientation de Santé Publique du 9 août 2004 (livre 1er, titre II du code de la santé publique) et dont le décret d'application est en cours d'élaboration.

L'application des bonnes pratiques cliniques a également fait l'objet d'une directive européenne, la directive 2005/28/CE du 8 avril 2005 « fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques (BPCs) en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ». Cette directive appelle dans ses 'considérants' un projet de guide relatif à des modalités spécifiques pour la mise en œuvre de ces BPCs.

Dans ce contexte, l'objectif de cette table ronde était d'élaborer des recommandations raisonnables pour la mise en œuvre des BPCs, compte tenu des enjeux des recherches biomédicales. Ces recommandations avaient pour but d'une part d'influencer des réflexions ou des pratiques déjà en application dans certaines structures de recherche, d'autre part d'établir un point de vue consensuel entre les différents partenaires (institutionnels, cliniciens, patients, industriels) qui puisse être présenté et discuté au niveau communautaire pour enrichir les débats sur le guide européen « specific modalities for academic research » en cours d'élaboration (France et UK pays rapporteurs).

Avant toute chose, il est apparu nécessaire de définir de façon précise le périmètre de travail, c'est-à-dire le type de recherches pour lesquelles l'adaptation de la mise en œuvre des BPCs était envisageable.

De façon consensuelle, il a été décidé que les travaux de la table ronde :

- ne concerneraient que les recherches portant sur le médicament et bénéficiant de l'AMM ;
- excluraient toutes les études post AMM à visée « réglementaire », c'est-à-dire réalisées de façon prospective soit dans le cadre d'une AMM conditionnelle, soit dans le cadre de la recherche d'une nouvelle indication ;
- se limiteraient aux essais cliniques interventionnels, et n'aborderaient pas les études non interventionnelles dont le décret fixant le champ d'application par rapport à la loi de santé publique n'est pas encore publié.

Ainsi, à titre d'exemples, ont été retenus dans le champ de la table ronde :

- Les études cliniques de sécurité Post AMM (voir ICHE2E : étudier les risques potentiels identifiés -effets indésirables ou évènements indésirables- qui nécessitent une évaluation et/ou une caractérisation plus précise)
- Les études cliniques visant à préciser une indication (sous population, contre-indication...) menant à des publications pouvant influencer sur des recommandations de bonnes pratiques (exemple : aspirine chez l'insuffisant rénal en prévention des accidents thromboemboliques)
- Les études cliniques de comparaison de stratégies thérapeutiques ou diagnostiques

Une fois le périmètre défini, il est primordial et indispensable avant d'envisager toute adaptation dans la mise en œuvre des BPCs, de définir quels sont les risques et les enjeux liés à la recherche qui va débiter. Ceci doit être entrepris le plus tôt possible, doit être décrit, documenté et détaillé de façon à mettre en regard de ces risques et de ces enjeux un véritable plan qualité.

Deux types de risque ont été identifiés :

- tout d'abord les risques liés aux caractéristiques de la recherche :

Patients de l'essai (populations à risque particulier ?...)

Médicament (toxicité particulière ?...)

Dangers liés au protocole (examens invasifs ?...)

Méthode -design

Structure en charge de la recherche (expérience en recherche clinique ?...)

-ensuite les enjeux liés à l'impact des résultats de la recherche

Enjeux sur les pratiques thérapeutiques (les résultats vont-ils avoir un impact et quel est l'importance de cet impact en cas de résultats de l'essai erronés?)

Enjeux économiques

Besoins de résultats et difficulté de dupliquer si nécessaire

Afin d'évaluer au mieux ces risques et enjeux, le groupe a élaboré une grille d'évaluation (cf. Tableau I en annexe 1) permettant de passer en revue chacun des critères cités précédemment et de l'évaluer, dans le contexte de la recherche, sur une échelle de graduation, cotée de 1 (faible risque) à 4 (risque élevé). Cette échelle doit être appliquée comme un continuum au sein duquel chaque critère devra être pondéré. Il est proposé d'évaluer de façon pilote cette grille dans les mois à venir sur des recherches académiques et /ou industrielles afin d'évaluer son application, de l'affiner ou de la compléter.

Une fois le périmètre défini, les risques et les enjeux évalués, les travaux de la table ronde se sont articulés autour de 3 thématiques principales : le monitoring, le médicament expérimental, les effets indésirables.

MONITORING

La réflexion sur l'adaptation du monitoring pose de nombreuses questions auxquelles la table ronde a essayé de répondre :

Quelles sont les Contraintes réglementaires et que peut-on adapter ?

Le texte ICH-GCP (§ 5.18.3) nous rappelle tout d'abord que tout essai doit être monitoré :

La détermination de l'étendue et des modalités du monitoring mis en oeuvre doit tenir compte de l'objectif, de la complexité, et du type de recherche. Si, dans la majorité des cas, le contrôle sur

site doit être favorisé, dans certains cas il est possible de mettre en oeuvre un monitoring central et/ou un monitoring par sondage.

Quels critères d'adaptation peut-on utiliser ?

1^{ère} méthode : l'approche graduelle appliquée par la DRC de l'AP-HP est un exemple d'adaptation déjà mis en œuvre, tenant compte du niveau de risque lié à la recherche et au produit, et visant à garantir les aspects sécuritaires de la recherche clinique tout en tenant compte des moyens disponibles.

4 classes de risque sont prises en compte :

- risque A : risque prévisible faible ou négligeable (ne concerne pas les essais de médicaments)
- risque B : risque prévisible proche de celui des soins usuels
- risque C : risque prévisible élevé
- risque D : risque prévisible élevé ou très élevé

Les recherches sont classifiées par niveaux de risque, et un niveau graduel de monitoring est implanté en fonction de ce niveau (cf Annexe 2).

Une évaluation prospective de cette approche va être mise en place au travers de l'essai OPTIMON : OPTimisation du MONitorage des études de recherche clinique institutionnelles, coordonné par Geneviève Chêne(URC Bordeaux & INSERM U593).

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, en clusters de deux stratégies de randomisation, l'unité de randomisation étant le centre clinique au sein d'une étude réelle de recherche clinique, et comparant un monitoring classique à un monitoring selon l'approche graduelle inspirée décrite ci-dessus.

Comme il a été précisé précédemment, il a été convenu que les critères pris en compte pour cette approche graduelle, qui a été formalisée par la DRC de l'APHP en vue de réorganiser la gestion des essais pour lesquels elle était le promoteur, seraient complétés par d'autres éléments listés dans le tableau I.

2^{ème} méthode : le monitoring centralisé.

Le monitoring centralisé est défini par l'organisation systématique de la remontée de données prédéfinies essentielles à l'essai. La mise en oeuvre d'un monitoring centralisé ne peut s'envisager sans un minimum de monitoring sur site.

Les avantages du monitoring centralisé sont:

- Une économie des coûts liés aux visites sur site qui deviennent plus distantes
- Une plus grande souplesse dans la gestion de l'essai
- Une efficacité dans la préparation du monitoring sur site
- La possibilité d'espacer le rythme de visites sur site

En revanche il faut être conscient des contraintes

- Une distance par rapport à la réalité du centre
- Une remontée d'informations dépendante de la compréhension du protocole par les investigateurs
- Le déplacement de la charge de travail sur l'investigateur
- Des contraintes liées à la remontée d'informations confidentielles (ex : copies de comptes rendus de biologie devant être rendues anonymes)

3^{ème} méthode : le monitoring par sondage

Trois niveaux d'échantillonnage sont possibles : échantillonnage des données, échantillonnage des observations, échantillonnage des centres.

Dans tous les cas, lorsque cette technique est mise en œuvre, elle doit s'accompagner d'une stratégie prédéfinie en fonction du résultat observé, c'est-à-dire qu'il faut non seulement vérifier la qualité du sondage mais surtout définir une attitude en fonction de la qualité qui sera observée. Ainsi pourront être mises en œuvre des règles, définies au cas par cas, soit à la hausse (pour tous les centres), soit à la baisse (pour le centre considéré)

MEDICAMENT EXPERIMENTAL

La réflexion sur le médicament expérimental s'est organisée autour du circuit du (des) médicament(s), de la traçabilité (dont l'étiquetage, dispensation, observance).

Cette réflexion a été menée au travers d'exemples concrets et pour chaque exemple ont été analysés les enjeux en terme de risque, d'impact sur la qualité des résultats et d'impact sur les pratiques médicales avec à la clé des propositions d'allègement pour certains cas.

En préalable à ce travail, il est apparu au groupe qu'il était avant tout nécessaire de définir clairement si la recherche est bien un essai de médicament, et si tel est le cas, de définir clairement quel est le médicament expérimental. La définition de l'IMP (investigational medicinal product) fait l'objet actuellement de discussions au niveau communautaire.

La question notamment dans les essais comparatifs des traitements standards (background therapy) est cruciale : la recommandation du groupe est d'essayer au maximum de sortir le(s) traitement(s) standard(s) de la définition du médicament expérimental si objectif de l'essai ne pose aucune question spécifique et directe sur ce traitement de fond, et si, bien sûr, l'utilisation de ce traitement standard est validée par l'AMM.

Les textes de BPCs et de BPde fabrication prévoient que les médicaments expérimentaux font l'objet d'un étiquetage spécifique et d'une documentation de leur circuit et de leur comptabilité. L'organisation de la traçabilité doit avant tout répondre aux questions suivantes : l'absence éventuelle d'étiquetage spécifique :

- A-t-il un impact sur la sécurité des patients ?
- A-t-il un impact sur la robustesse du résultat ?
- A-t-il un impact sur la mesure de l'observance ?

Le groupe recommande d'utiliser en première approche l'arbre décisionnel 'de base' suivant, qui tient compte de trois éléments :

Facteur 1 : le médicament est-il expérimental ? Facteur 2 : la conception et les objectifs de l'essai nécessitent-ils un conditionnement spécifique à la recherche ? Facteur 3 : le risque d'utilisation est-il supérieur à celui de la pratique courante ?

Si les facteurs 1 et 2 au moins sont présents, ou si les facteurs 1 et 3 au moins sont présents → un étiquetage spécifique pour la recherche est demandé .

Par ailleurs, certaines situations rendent, à l'évidence, difficile l'étiquetage et doivent être prises en compte dans l'arbre de décision. Par exemple :

-lorsque les noms de spécialité des médicaments ne sont pas fixés par le protocole (exemple : identification par la classe ATC),

-lorsque le circuit du médicament doit se faire via des officines de ville

Enfin, dans d'autres situations, l'étiquetage peut même être considéré comme peu utile :

-lorsque le médicament entre dans une préparation réalisée dans une pharmacie hospitalière (PUI) : seule la préparation est étiquetée

-lorsque le médicament est administré sous contrôle direct de l'investigateur (administration IV) et la documentation est réalisée en temps réel.

Il est souligné que, dans tous les cas et notamment lorsqu'il y a simplification, une documentation adaptée et un bilan des circuits sont absolument nécessaires.

EFFETS INDESIRABLES

La réflexion sur l'éventuelle simplification du suivi de la pharmacovigilance dans une recherche biomédicale s'est centrée d'abord sur le type d'opérations à simplifier (Susars, codage, EI non graves, déclarations, Rapport annuel, ...)

Il est apparu que l'adaptation de la mise en œuvre des BPCs en cette matière était très limitée et qu'elle pouvait éventuellement se concevoir pour le médicament, objet de la recherche, qui a déjà une AMM et dont le profil de sécurité est bien connu; dans ce cas, seule une simplification du recueil des événements indésirables non graves est envisageable, qui peut se faire via l'élaboration et l'utilisation de listing standardisé de recueil.

Il est apparu qu'en matière de 'pharmacovigilance' des essais cliniques, les actions les plus utiles à envisager étaient une aide aux investigateurs et aux promoteurs. Cette aide doit porter notamment sur l'évaluation de la causalité au travers d'une approche systématique prenant en compte la chronologie par rapport à la prise du médicament et la sémiologie de l'évènement. De la même manière une aide/formation des investigateurs pour l'évaluation la gravité d'un événement indésirable peut être apportée. Ainsi, au sein de l'ANRS, une grille de cotation de la gravité des événements indésirables a été développée.

La directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001, et sa transposition en France dans la loi de Santé Publique du 9 août 2004, renforcent de façon importante la responsabilité du promoteur en matière de pharmacovigilance. Face à cela, il apparaît nécessaire pour les recherches institutionnelles de mutualiser les moyens et outils nécessaires à mettre en œuvre pour répondre aux nouvelles exigences.

La Circulaire n°DHOS/OPRC/2005/252 du 26 mai 2005 se place dans le contexte de la nouvelle gouvernance des CHU et définit la nécessité de professionnaliser la recherche clinique et de reconnaître les personnels de recherche par la constitution de départements ou de fédérations de recherche clinique au sein des établissements. D'autre part elle stipule par appel à projets la création de structures interrégionales de recherche clinique chargées d'assurer des missions spécifiques d'animation et de soutien de l'activité de recherche, ne pouvant être assurées efficacement au niveau local, notamment, l'appui à la réalisation de certaines missions spécifiques du promoteur telles que système d'assurance qualité, vigilance...

Cette mutualisation pour la vigilance pourrait en particulier concerner :

- Les ressources humaines : les « vigilants »
- Les outils informatiques : base de données
- Le référentiel MedDRA pour le codage (licence, formation)
- La formation à Eudravigilance CT module

En conclusion, l'adaptation de la mise en œuvre des BPCs est possible. Elle tient compte en premier lieu des caractéristiques de la recherche : quels objectifs/quels risques/quels enjeux, plutôt que du type de promoteur (académique ou industriel). Les choix en terme d'adaptation doivent être prédéfinis, documentés et justifiés ; si nécessaire ils seront aussi réévalués en cours d'étude. Enfin il existe peu d'allègement possible sur la 'pharmacovigilance'.

Tableau I : gradation du risque, du moins risqué (1) au plus à risque (4)

Niveau de risque	1	2	3	4
Population (P)	Indications de l'AMM		Agés extrêmes, femmes enceintes	Défaillance significative d'un système,
Médicament (P)	Synthèse des connaissances rassurante et stabilisée	Synthèse des connaissances rassurante et non totalement stabilisée		AMM récente (< 2 ans) Synthèse des connaissances non rassurante ou non stabilisée
Durée de traitement/ posologie (P)				Usage inhabituel : dose, durée, association
Effets Indésirables (P)	Pas de risque grave connu	Effets graves mais non fréquents	Effets graves fréquents mais non vitaux	Risque vital connu
Autres procédures du protocole	Peu invasif (prise de sang) (P)	Sevrage potentiellement dangereux d'un traitement (P)		Procédure invasive comportant un risque vital, procédures complexes/multiples (P/E)
Critère principal (E)	Robuste		Critères composites	Risque d'erreur important
Complexité du schéma de l'étude (E/P)			Analyses intermédiaires avec règles d'arrêt	Essai séquentiel
Structures /investigateurs (E)	Investigateur/ Centre expérimentés	Multicentrique et multinational	Investigateur peu expérimenté/multi-intervenants/centre	
conséquences des résultats : population cible (E)			Gravité de la pathologie	Essai qui ne sera pas répété
Impact économique des résultats (E)				Coût important pour la collectivité

+ Probabilité de l'évènement. ?

+ Risque Patient/risque fiabilité des données ?

Légende : E :
 P :

Monitoring graduel tel que mis en oeuvre par la DRC de l'AP/HP (source : APHP)

D.P.M. D.P.M.		DELEGATION REGIONALE A LA RECHERCHE CLINIQUE		D.I.R.E.Q. D.I.R.E.Q.	
Classification des Recherches par niveaux de risque					
Niveaux de risque	Essai clinique Thérapie générique ou cellulaire	Physiopathologie Génétique	Questionnaires Qualité de vie Psychiatrie	Imagerie Radiologie Radiothérapie Isotopes Chirurgie	Dispositifs Médicaux
Risque A	-	non invasif (prise de sang)	X	Technique en routine Biopsies cutanée, ganglionnaire	DM marqués CE de classe I, IIa, IIb DM de classe I CE hors indication
Risque B	Phase IV Phase III d'association de produits avec AMM	Invasif selon type d'acte avec injection de produit selon produit	Si questionnaire pointu dans pathologie grave	Technique Standard mais mal connue Chirurgie en routine	DM marqués CE en IIa, IIb ou III en routine DM CE en IIa hors indication DM non CE en I (sauf invasif ou actif)
Risque C	Phase III Nouvelle indication Population à risque	Invasif selon type d'acte avec inj. de produit selon produit	-	Phase d'apprentissage Généralisation d'une nouvelle technique	DM marqués CE en IIb hors indication DM marqués CE en III avec peu de recul
Risque D	Phase I ou II	-	-	Nouvelle technique Mise au point	DM marqués CE en III hors indication DM non CE en I (invasif ou actif) IIa, IIb ou III

DRRC-AQ/ VD

D.P.M. D.P.M.		DELEGATION REGIONALE A LA RECHERCHE CLINIQUE		D.I.R.E.Q. D.I.R.E.Q.	
Niveaux graduels de monitoring des promotions AP-HP					
Niveaux de risque	Risque A	Risque B	Risque C	Risque D	
Réunion préliminaire Classification Engagement scientifique / BPC	X	X	X	X	
Consentements des personnes incluses	Pas en temps réel	X	X	X	
EIG / Tolérance Faits nouveaux	X	X	X	X	
Monitoring de base (6 points)	-	X	X	X	
Critère principal d'évaluation	-	X	X	X	
Critères secondaires sélectionnés	-	-	X	X	
Pourcentage de dossiers monitorés à 100 %	-	1er / centre 1er / investigateur	10 à 20 %	100%	

DRRC-AQ/ VD