

**DMC DANS LES ESSAIS :
DE LA JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE À L'ORGANISATION**

Coordonnatrice

Modérateur académique

Modérateur industriel

Membres du bureau

Silvy Laporte (CHU Saint-Etienne)

Clara Locher (CHU Rennes)

Peggy Derambure (AbbVie)

Olivier Chassany et Cécile Girault

Composition de la table ronde

Coordinatrice

Silvy Laporte (CHU Saint-Etienne)

Modératrice institutionnelle

Clara Locher (CHU Rennes)

Modératrice industrielle

Peggy Derambure (AbbVie)

Membres du bureau des Ateliers de Giens

Olivier Chassany et **Cécile Girault**

ACADEMIQUES

Dominique Deplanque

Matthieu Roustit

Michel Cucherat

Faëz Zannad

Anne-Françoise Germe

Behrouz Kassai

INSTITUTIONNELS

Corinne Kiger

Tabassome Simon

Claire Bahans

Louis Lacoste

Nadine Petitpain

INDUSTRIELS

Alix Avakiantz

Pierre Fustier

Peggy Derambure

Cécile Train

Contexte

- *CSI, DMC, IDMC, DSMB, DSMC*
 - de + en + utilisés
 - 3–5 membres avec expertise adéquate
 - examinent les données s'accumulent en cours d'un essai
 - recommandent si l'essai doit être
 - responsabilité +++
- Un des comités d'un essai clinique
 - IRB, *sterring committee*, comité d'adjudication, pharmacovigilance
 - Responsabilités parfois partagées entre ces différents comités

➤ Missions à définir

Missions et acteurs de la surveillance

Phases précoces

Surveillance des données individuelles de vigilance
pour discuter de l'imputabilité

Surveillance de données de sécurité agrégées
pour recommander l'arrêt pour sécurité

Surveillance de données d'efficacité agrégées
pour recommander l'arrêt pour efficacité | futilité

Surveillance de données individuelles **pour passer au patient suivant / à la dose suivante**

+ Surveillance des données externes pour statuer sur la légitimité de la poursuite de l'étude

Promoteur

Experts **indépendants**

Experts **internes**
± indépendants

Vigilance des essais

**Comité de surveillance Indépendant |
Data Monitoring Committee**

Comité de surveillance interne
| *Safety review committee*



Identifier les **missions** et **adapter la terminologie**



surveillance nécessite l'analyse des données

- Condition pour surveiller **sécurité ± efficacité** : produire des résultats comparatifs *en cours d'étude* et de *manière parfois répétée*

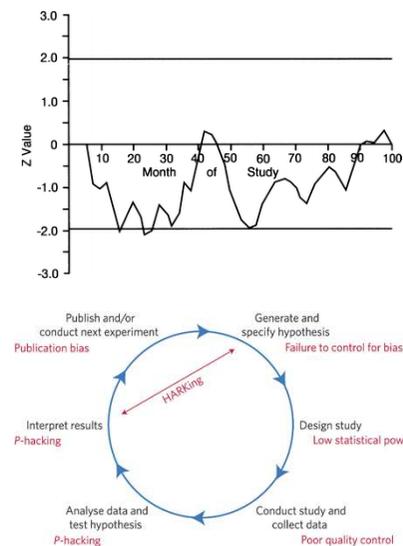
- **Mais la connaissance de ces résultats peut être préjudiciable**

- Risque de **conclure à tort** à l'efficacité du traitement
- Risque de **modifier la conduite de l'étude**

En favorisant le résultat souhaité

- ≠ expérience hypothético-déductive
- Essai confirmatoire ➡ essai exploratoire

- Toute personne impliquée dans un essai **doit être consciente** du risque inhérent aux AI = risque de compromettre l'intégrité scientifique de l'essai



Solutions pour préserver l'intégrité scientifique de l'étude

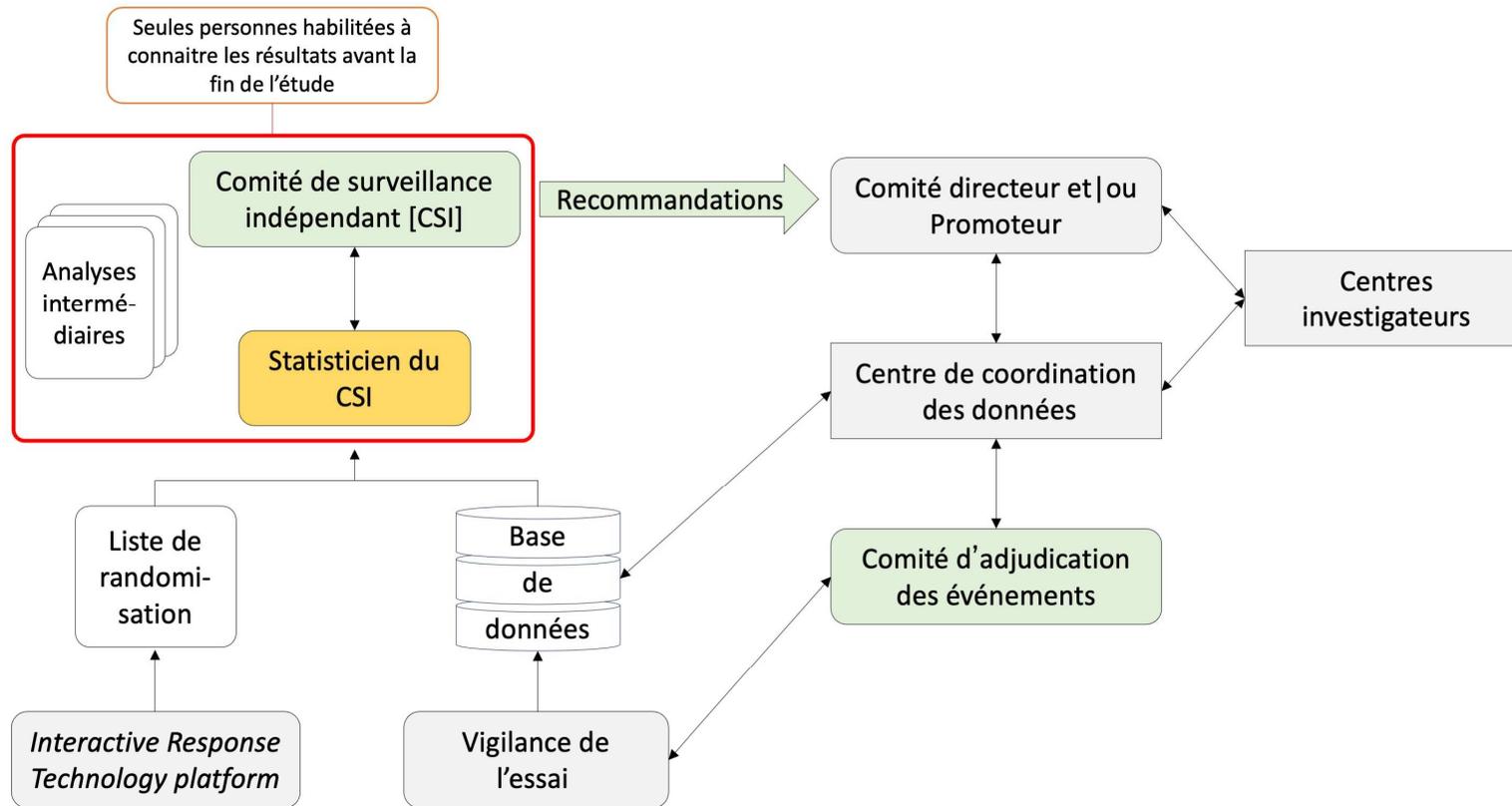
- Donner la garantie que les organes de pilotage **n'ont pas accès aux résultats** en cours d'étude
 - Organes de pilotage = investigateurs, promoteur, *steering committee*, etc.

Le **circuit de production** et de **prise en considération** des résultats des analyses intermédiaires doit être **distinct des organes de pilotage** :



- Analyse statistique indépendante
- Interprétation par un DMC indépendant
- DMC recommande si l'essai doit être    sans divulguer les résultats

Solutions pour préserver l'intégrité scientifique de l'étude



Cloisonner est nécessaire mais pas suffisant

- Le DMC a **le pouvoir d'influencer** le résultat final de l'étude
 - Il est soumis aux mêmes erreurs de conclusion
 - Ce qui peut remettre en cause l'intégrité de l'étude
- Le DMC **ne doit pas avoir une approche inductive** des résultats
 - Les décisions doivent reposer le + possible sur des méthodes gérant ces problématiques

Doivent être sensibilisés



- à l'obligation de confidentialité vis-à-vis des résultats,
- aux problématiques de l'analyse multiple
- aux responsabilités qu'ils prennent au moment d'établir leurs recommandations.

Il est pour cela nécessaire de mettre en place un **programme de formation spécifique**.

Quand mettre en place un DMC ?



Dans la plupart des cas, pas nécessaire. Justifier l'absence de DMC dans le protocole.



Pas de règles universelles car dépend de la question de recherche (P, I, O, S)

Population	Maladie engageant le pronostic vital, populations vulnérables, (nouvelle indication ?)
Intervention	Risque d'EI(G) important inconnu
Comparateur	
Outcomes	
Study design	Analyses intermédiaires, design complexe

Composition du DMC

- Cf guidelines [EMA | FDA]

Use of Data Monitoring Committees in Clinical Trials

Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

**February 2024
Clinical/Medical
Revision 1**



Les membres du DMC doivent être **indépendants de la conduite de l'étude, du promoteur et n'avoir aucun intérêt dans la poursuite ou l'arrêt de l'étude.**



Expérience +++ tout en permettant aux + jeunes de monter en compétences

Données nécessaires pour établir les recommandations

- Pour pouvoir établir des **recommandations fiables**, le DMC doit disposer de **données fiables**.



Le promoteur doit (i) tout mettre en œuvre pour que les données nécessaires au DMC soient **à jour** et **de qualité** et (ii) respecter le calendrier de surveillance.



Le DMC doit **rester en aveugle**. La levée d'aveugle doit être demandée dans l'hypothèse d'une recommandation d'arrêt ou en cas de nécessité pour prendre la décision.

- Les données doivent être prédéfinies dans la charte et en fonction des missions du DMC
- Données « à jour » | base la + complète possible qu'elles soient ou non monitorées
- Dans le cas d'un essai en aveugle, le DMC doit rester en aveugle tant qu'il est « confortable »

Mission de surveillance – efficacité | futilité

- Les essais **arrêtés trop prématurément** sont **peu convaincants**
- Il n'y a **jamais d'urgence** de conclure prématurément à l'efficacité
 - Incertitude sur la sécurité
 - Faible précision des estimations (borne supérieure à 1)
 - Taille de l'effet irréaliste
 - Analyse faite à une fraction d'information non réaliste
 - Impossibilité de voir la cohérence entre les critères ou entre les sous-groupes
 - Non éthique d'arrêter trop tôt pour les prochains patients



En cas de recommandation d'arrêt pour **efficacité**, le DMC doit se poser la question de savoir si les données sont suffisamment **convaincantes pour en faire un *standard of care*** (efficacité)



Dans un contexte de **pratique médicale déjà établie**, et en cas de recommandation d'arrêt pour **futilité**, le DMC doit s'assurer que l'étude non concluante est **suffisamment convaincante pour statuer sur l'absence d'intérêt de l'intervention**

Mission de surveillance – sécurité

- Attention aux faux positifs dus à la multiplicité des critères (faux signaux)
- L'évaluation de la sécurité ne peut se faire qu'en considérant aussi l'efficacité [BBR] :
 - La difficulté sera de pondérer entre gravité et certitude du déséquilibre
 - Un surrisque d'EI grave peut être acceptable au regard de l'efficacité
 - Prendre en compte le décalage temporel entre un EI et bénéfice
- Ne pas confondre la supériorité d'efficacité du nouveau TTT avec un défaut de sécurité du TTT comparateur



En cas de recommandation (i) **d'arrêt pour sécurité** ou (ii) **de modification des critères d'éligibilité et |ou de suivi pour sécurité**, le DMC doit se poser la question de savoir si les données sont **suffisamment convaincantes pour conclure à une BBR non favorable**.

Publication des résultats des analyses intermédiaires

- Risque de perturber la conduite de l'essai et donc de remettre en cause l'intégrité de l'essai
 - Arrêt de traitement, retrait de consentement, switch
 - Expose au risque de ne pas pouvoir conclure sur ce critère d'intérêt



Seuls les résultats des AI concluants peuvent être communiqués.

Attractivité de la fonction de membre d'un DMC

- Compte-tenu de la responsabilité scientifique et médicale, de l'expertise et du temps nécessaires, la fonction de membre d'un DMC est une **mission d'intérêt général**
 - Reconnaissance professionnelle : hospitalière, académique
 - Indemnisation financière :
 - Publication : non
- Pourquoi pris en compte dans la DPI nationale alors que non pris en compte dans DPI européenne ?



Valorisation individuelle dans carrière H | HU + indemnisation de la mission

merci

AdG
LES ATELIERS
DE GIENS

