

Bulletin d'information trimestriel sur l'actualité du **Centre de Recherche Clinique (CRC)**

Thème

Le Data and Safety Monitoring Board (DSMB)

Emilie Alirol et Antoine Hadengue

1) Le DSMB : un comité pas comme les autres

Le rôle du DSMB, en français Comité de Surveillance et de Suivi, est de vérifier que la sécurité et les intérêts des sujets de recherche sont préservés tout au long de l'étude. Les DSMB ont été introduits dans les années 60 aux Etats Unis et au Royaume Uni. Ils sont de plus en plus souvent utilisés de nos jours, en particulier dans les essais multicentriques ¹.

Le DSMB est généralement composé d'experts du domaine thérapeutique étudié. Il peut comprendre également des statisticiens, des bioéthiciens ou des pharmacologues. Les membres de DSMB doivent être indépendants de l'étude, de l'équipe investigatrice et du promoteur. Ils ne doivent pas avoir d'intérêt financier, intellectuel, ou professionnel dans l'issue de l'étude. Le DSMB est mis en place par le promoteur de l'étude, et c'est au promoteur que le DSMB fait part de ses recommandations.

Le DSMB se distingue du Comité d'Ethique du fait qu'il évalue les données de l'étude au fur et à mesure. Ses avis n'ont par ailleurs aucune valeur « légale », et le promoteur peut ne pas en tenir compte. Le DSMB se distingue également du Comité Directeur de l'Etude qui est impliqué dans la conception de l'étude et qui peut comprendre des investigateurs.

2) Les exigences légales

Il existe peu de références au DSMB dans la réglementation. La Loi sur les Produits Thérapeutiques (LPT) et l'Ordonnance sur les Essais Cliniques (OClin) n'en font pas mention²⁻³. Dans l'ICH-GCP E6 on trouve le seul article 5.5.2 : « The sponsor may consider establishing an independent data-monitoring committee to assess the progress of a clinical trial including the safety data and the critical efficacy endpoints at intervals and to recommend to the sponsor whether to continue, modify, or stop a trial ».

La réglementation américaine en revanche est plus complète. La FDA ainsi publié en 2006 des directives à l'intention des promoteurs pour la mise en place de DSMB ⁴.

3) Création d'un DSMB, question d'éthique

La mise en place d'un DSMB est sous-tendue par un certain nombre de questions éthiques. Doit-on poursuivre une étude si son design se révèle inapproprié ? Tenir compte de nouvelles informations sur le même médicament ? Que faire si on atteint l'objectif avec moins de sujets et donc plus tôt que prévu ? Que faire si on se rend compte au contraire, que l'objectif ne sera jamais atteint avec la taille d'échantillon prévue ? Doit-on interrompre l'étude si les risques s'avèrent plus importants que ce qui avait été anticipé ? Les réponses à ses questions ne peuvent être apportées par les seuls investigateurs ou le promoteur. Ceux-ci ont en effet trop d'intérêts dans la poursuite d'une étude, il faut donc faire appel à un regard externe, et c'est là qu'intervient le DSMB.

4) Mon étude a-t-elle besoin d'un DSMB?

Chaque essai clinique doit faire l'objet d'une surveillance, et le promoteur doit évaluer régulièrement la sécurité du médicament à l'étude. Cependant, toutes les études n'ont pas besoin d'un DSMB. Parlent en faveur de la création d'un DSMB:

- Les endpoints primaires et secondaires comprennent la mortalité ou une morbidité importante ; l'intervention testée est jugée « à haut risque »
- L'étude se situe dans la phase précoce du développement d'un médicament et on connaît peu de choses sur la substance
- L'étude est conduite dans une situation d'urgence
- L'étude est conduite auprès d'une population vulnérable (enfants, personnes âgées, populations pauvres, etc...)
- L'étude se déroule sur une très longue période et implique un très grand nombre de patients

Pour résumer, un DSMB est requis lorsqu'une analyse intermédiaire est nécessaire pour préserver la sécurité des sujets d'étude ou bien lorsqu'un regard externe est important pour assurer la validité scientifique de l'étude.

5) DSMB : *modus operandi*

Le DSMB doit évaluer les données de l'étude au fur et à mesure. Cette évaluation se base sur les résultats de données agrégées et individuelles, notamment les rapports de SAE (Serious Adverse Events). Dans le cas d'essais cliniques en double aveugle, le DSMB a accès au code ce qui lui permet de comparer le bras interventionnel et le bras contrôle.

Le promoteur peut également demander à ce que le DSMB procède à une analyse de la qualité de l'étude. Dans ce cas, le DSMB examine les taux de recrutement, le nombre de violations du protocole, le nombre de perdus de vue, l'équilibre des variables pronostiques entre les bras de l'étude, etc... dans chacun des sites d'étude. Ceci permet d'interrompre l'étude dans les centres les moins performants, de détecter les difficultés de recrutement assez tôt et de prendre des mesures correctives le cas échéant.

La plupart des DSMB fonctionnent selon une charte qui détaille la mission du comité, les données qu'il doit analyser, les méthodes et la fréquence des analyses, la façon dont les décisions sont votées et comment le comité communique ses recommandations. Le promoteur doit également définir dans le protocole et dans la charte du DSMB les « stopping rules », c'est-à-dire les règles d'arrêt de l'essai clinique. Celles-ci se basent sur des méthodes statistiques bien précises⁵.

6) La difficile question de l'indépendance des DSMB

Récemment, le New England Journal of Medicine a évoqué le dysfonctionnement d'un DSMB dont l'indépendance n'était pas garantie pharmaceutique⁶. Ce journal s'est fait l'écho des chercheurs cliniciens qui aspirent à une meilleure régulation des DSMB, face à la pression de sponsors privés.

Ces prises de position concernent surtout le choix des membres et leur indépendance, ainsi que le financement du DSMB. Il a été proposé que le choix des membres d'un DSMB et le financement de celui-ci soient placés sous l'autorité d'un organisme public et que le comité de pilotage d'une étude communique les résultats au DSMB, avant de les donner au sponsor. Enfin, il faut reconnaître que dans les domaines spécialisés, l'indépendance réelle des membres d'un DSMB n'est pas facile à concilier avec leur compétence dans le domaine considéré.

En conclusion, l'objectif principal d'un DSMB demeure l'amélioration de la sécurité des sujets de recherche. On aura compris que la structure même d'un DSMB, sa composition et son mode de fonctionnement doivent être adaptés en fonction du contexte institutionnel et du type d'étude (nature du sponsor, niveau de risque, gravité de la pathologie, taille de l'échantillon). Enfin, rappelons que la constitution d'un DSMB ne retire rien à la responsabilité du promoteur en matière de gestion des effets indésirables graves.

1. Tharmanathan P, Calvert M, Hampton J, Freemantle N. The use of interim data and Data Monitoring Committee recommendations in randomized controlled trial reports: frequency, implications and potential sources of bias. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:12.
2. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux. Conseil Fédéral; 15 Décembre 2000.
3. Ordonnance sur les essais cliniques des produits thérapeutiques. Conseil Fédéral; 17 Octobre 2001.
4. Guidance for Clinical Trial Sponsors On the Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. In: Administration FaD, editor. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2006.
5. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics.* 1979 Sep;35(3):549-56.
6. Don't mess with the DSMB. Drazen, MJ and Wood AJJ. *N Engl J Med* 363(5): 477-8.

Projet chercheurs avancés 2011

24 projets ont été soumis cette année. Ces projets ont été revus par les membres du comité du CRC, puis soumis à des reviewers internationaux. La décision finale a été prise le 8/12, par deux experts externes à notre Faculté. Deux projets sont encore en suspens.

Seront financés :

1. **A. Finkh** : *Evaluation of a novel screening strategy for rheumatoid arthritis, using first degree relatives of patients*
2. **N. Mach** : *Immunologic analysis of patient specific anti-tumor cell therapy combining irradiated autologous tumor cells and macrocapsules containing allogeneic cells genetically modified to produce huGM-CM.*
3. **J. Seebach** : *Investigation of natural killer (NK) cells before and after liver transplantation.*

Nous félicitons les lauréats et remercions tous ceux qui ont soumis des projets, tout en regrettant que nos moyens financiers limités nous obligent à refuser la plupart des demandes.