

GESTION DES COMITÉS DE SURVEILLANCE INDÉPENDANTS

Catherine
Mouchel

CHU de Rennes

PLAN

- Evaluer le besoin de mettre en place un CSI
- Mettre en place un CSI
- Charte – Procédures de fonctionnement d'un CSI
- Missions d'un CSI
- Responsabilités d'un CSI

SOURCES

- EMA : « Guideline on Data Monitoring Committees »
 - Juillet 2015
- FDA Guidance for Clinical Trial Sponsors : « Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees »
 - Mars 2006

SYNONYMES

- Data Monitoring Committee DMC
- Independent Data Monitoring Committee IDMC
- Data and Safety Monitoring Board DSMB
- Data and Safety Monitoring Committee DSMC
- Comité de Surveillance Indépendant CSI

EVALUER LE BESOIN DE METTRE EN PLACE UN CSI

- En général : pour les grosses études, randomisées, qui évaluent des traitements visant à prolonger la durée de vie ou à réduire le risque de survenue d'évènements majeurs
- → Recommandé pour des études contrôlées, qui comparent un taux de mortalité ou de morbidité majeure, quelle que soient leurs tailles
- Pas nécessaire pour tous les essais cliniques (parfois contreproductifs)

EVALUER LE BESOIN DE METTRE EN PLACE EN CSI

- Éléments à prendre en compte dans la réflexion :
 - Le critère de jugement est tel qu'un résultat positif ou négatif lors d'une analyse intermédiaire peut entraîner, pour des raisons éthiques, l'arrêt d'une étude avant sa fin planifiée (ex : CJP = mortalité)
 - Il y a, *a priori*, un contexte qui nécessite une surveillance accrue de la sécurité des patients (ex : traitements particulièrement invasifs)
 - Le profil de sécurité du médicament expérimental est connu pour être péjoratif (risque de toxicité grave)

EVALUER LE BESOIN DE METTRE EN PLACE EN CSI

- **Éléments à prendre en compte dans la réflexion :**
 - L'étude est réalisée sur une population fragile (enfants, femmes enceintes, personnes âgées, en fin de vie, avec capacité mentale diminuée)
 - L'étude est réalisée sur une population à risque élevée de décès ou autres événements graves même si le critère de jugement de l'étude est de moindre importance que la mortalité
 - L'étude comprend un nombre important de patients, est de longue durée et multicentrique

EVALUER LE BESOIN DE METTRE EN PLACE UN CSI

- **Pas nécessaire pour tous les essais cliniques (parfois contreproductifs) notamment pour :**
 - ❶ Les études ayant un objectif de moindre importance (améliorer des symptômes – indication non critique)
 - Généralement de courte durée et incluant moins de participants
 - Le critère de jugement principal n'est pas un événement irréversible
 - La mise en place d'un CSI est donc rarement appropriée car :
 - L'étude sera souvent terminée avant d'avoir le temps d'organiser un CSI pour une analyse intermédiaire

EVALUER LE BESOIN DE METTRE EN PLACE UN CSI

- Pas nécessaire pour tous les essais cliniques (parfois contreproductifs) notamment pour :
 - Les études de phases précoces (1, 2), les études pilotes, les études de faisabilité
 - En général, c'est une groupe d'experts internes au promoteur qui évalue le risque sauf si :
 - celui-ci est spécialement élevé (nouvelle approche pour traiter une pathologie)
 - l'investigateur ou le promoteur a un intérêt financier ou intellectuel qui pourrait influencer grandement leur jugement (ex : l'investigateur est aussi le fabricant)

EVALUER LE BESOIN DE METTRE EN PLACE UN CSI

- Pas nécessaire pour tous les essais cliniques (parfois contreproductifs) notamment pour :
 - Les études de phases précoces (1, 2), les études pilotes, les études de faisabilité
 - Rôle du CSI différent du cas des phases 3. Les phases précoces sont des études exploratoires le plus souvent non randomisées ou contrôlées et dont les résultats en cours d'étude sont connus des investigateurs et promoteurs : la problématique relative aux biais d'interprétation des analyses intermédiaires ou à la confidentialité des résultats de ces analyses est donc moins prégnantes que pour les études de phase 3
 - Clairement, les évaluations réalisées par le CSI sont plus de type clinique que statistique

METTRE EN PLACE UN CSI

- La sélection des membres est très importante car leur mission impacte la sécurité des patients participant à l'étude. Elle est faite par le promoteur en collaboration avec l'investigateur coordonnateur.
- Le promoteur peut indemniser les membres du CSI (honoraires, frais de déplacement par ex)
- **Eléments à considérer :**
 - Connaissance méthodologique des essais cliniques
 - Expertise dans le domaine de l'essai clinique
 - Expérience dans d'autres CSI (au moins 1 membre)
 - Absence de conflits d'intérêts (financiers, intellectuels, publicitaires)
 - Engagement à être présent aux réunions
 - Engagement à respecter la confidentialité des données

METTRE EN PLACE UN CSI

- **Compétences**
 - Cliniciens, Biostatisticiens, Méthodologistes, Pharmacovigilants
 - Toxicologue, Epidémiologiste, Pharmacologue
 - Patient atteint de la maladie qui est le sujet de la recherche
- Le promoteur désigne un **Président** pour le CSI en s'assurant que celui-ci s'engage pour toute la durée de l'étude. Rôles :
 - Faciliter la discussion
 - Intégrer les différents points de vue
 - Diriger le débat vers un consensus
 - Rédiger le compte-rendu

METTRE EN PLACE UN CSI

- Définir la composition du CSI, ses missions, ses procédures de fonctionnement en même temps que la finalisation du protocole afin que les documents soient cohérents les uns avec les autres
 - Transmettre aux membres le draft du protocole
 - Récupérer CV, engagement de confidentialité, déclaration des conflits d'intérêts
- Le promoteur établit une charte incluant des procédures opératoires
- Faire une première réunion avec le CSI avant le début de l'étude afin de valider cette charte et discuter du protocole
- La charte finalisée est ensuite soumise aux instances règlementaires lors de la demande d'autorisation de l'étude
- Le CSI doit être fonctionnel avant l'inclusion du 1^{er} patient afin de pouvoir être consulté en cas de signal de sécurité

CHARTER – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

- Liste des membres du CSI avec leur qualification et leurs responsabilités dans le CSI - Identification du Président
- Définition d'un quorum de membres (incluant la présence des disciplines obligatoires)
- Déclaration des possibles conflits d'intérêts

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

■ Planification et format des réunions

- Fréquence des réunions à fixer en fonction :
 - Du rythme d'inclusion, du taux attendu de survenue d'évènements
 - Du risque relatif au traitement expérimental
 - Du plan d'analyse statistique de l'étude
- Possibilité de réunions extraordinaires si :
 - Evènements indésirables critiques ou Informations nouvelles extérieures à l'étude
- Réunions physiques ou téléphoniques

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

■ Planification et format des réunions

- 1^{ère} partie « en ouvert »
 - avec les représentants du promoteur, investigateurs de l'étude, les membres du conseil scientifique ou d'autres conseils de l'étude
 - échange qui permet de clarifier certains éléments sur la conduite de l'étude et de faire remonter au CSI des points à examiner en particulier
 - discussion sur les données non confidentielles
- 2^{ème} partie en session dite « fermée »
 - examen des données comparatives entre les différents groupes de randomisation
 - données en ouvert
 - seul le biostatisticien qui a réalisé l'analyse peut rester pour présenter les résultats
- Après la session « fermée », le CSI peut reprendre contact avec le promoteur pour transmettre par oral ses recommandations

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

- **Description du flux d'information entre le promoteur (ou une tierce partie) et le CSI**
 - Délai de transmission des documents avant une réunion du CSI
 - Modalités de transmission (fax, e-mail, courrier postal, CD-Rom...)
 - Qui transmet à qui ?
 - Qui aura accès à quoi ?
 - Sécurisation des échanges pour éviter les fuites d'informations
 - Gestion des comptes rendus des réunions de CSI

- **Description des aspects méthodologiques**
 - Nature et quantité des informations qui seront évaluées et méthodes statistiques à appliquer

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

- **Le format et le contenu des rapports intermédiaires d'étude**
 - A définir lors de la 1^{ère} réunion avec le CSI
 - Il est recommandé que le CSI ait accès aux données décodées pour chaque groupe de traitement

Données décodées ou pas ?

Certains argumentent que le CSI pourrait examiner les données en aveugle en comparant les groupes (ex : A versus B)

- affranchirait d'une fuite possible d'informations vers le promoteur
- assurerait une meilleure objectivité pour l'examen des données.

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

■ Le format et le contenu des rapports intermédiaires d'étude

Données décodées ou pas ?

Cependant, cette approche peut conduire à des difficultés pour évaluer la balance bénéfique/risque

- Cela nécessiterait parfois d'attribuer des codes différents pour les résultats de tolérance (A versus B) et d'efficacité (C versus D) car certains EI peuvent révéler le groupe de traitement.
- → Cela empêche le CSI d'évaluer la balance bénéfique/risque qui est la responsabilité principale du CSI

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

■ Le format et le contenu des rapports intermédiaires d'étude

Données décodées ou pas ?

Si le CSI examine les données non décodées, une tendance suggérant un problème de sécurité avec un traitement innovant pourrait entraîner une demande de modification du protocole alors qu'une tendance opposée (le traitement innovant est mieux toléré que le standard) non

→ Une solution pour éviter une fuite par inadvertance des informations sur les groupes de traitement est de communiquer par des modalités séparées :

- le rapport intermédiaire avec les résultats des analyses sans décodage et identifiés en groupes A, B, C...
- le décodage des groupes A, B, C...

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

■ Description des méthodes statistiques à utiliser

■ Plusieurs cas de figures :

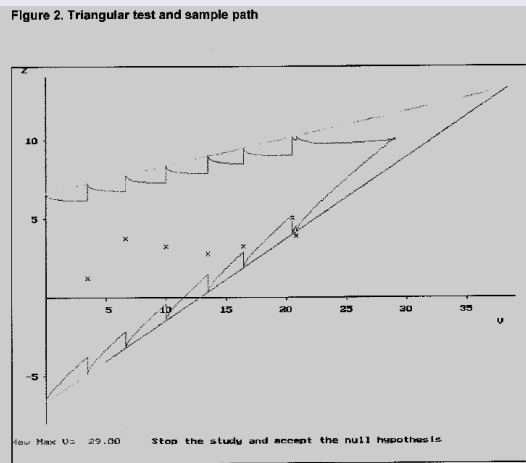
- ① Essai avec une analyse statistique unique prévue à la fin de l'étude
 - Si on lui attribue la mission d'analyser l'efficacité, le CSI réalisera lui-même des analyses intermédiaires sur l'efficacité à chacune de ces réunions
 - Une tierce partie (CRO) pourra également réaliser ces analyses et en fournir les résultats au CSI
 - Le biostatisticien du promoteur transmettra au CSI ou à la CRO uniquement les données brutes des patients
- ② Essai avec analyses intermédiaires ou séquentielles prévues par le protocole
 - Très souvent, le biostatisticien du promoteur effectuera ces analyses et les transmettra au CSI
 - Le CSI peut refaire ces analyses pour vérification

CHARTRE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

■ Description des méthodes statistiques à utiliser

- Une des principales responsabilités d'un CSI est d'évaluer le bénéfice d'un traitement à l'aide d'un critère de jugement principal
- Le problème majeur est que la réalisation répétée d'analyses augmente le risque d'erreur de type 1 = risque de conclure à l'efficacité alors que ce n'est pas le cas (risque alpha, faux positif)
- → des méthodes spécifiques d'analyses intermédiaires doivent être appliquées afin de palier ce problème et que le risque alpha soit toujours globalement à 5% par ex, si cela avait été décidé au départ.
- Ce types d'approches utilisent généralement des bornes ou des frontières pour estimer le bénéfice suffisant permettant l'arrêt précoce d'une étude.

CHARTE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI



CHARTE – PROCÉDURES DE FONCTIONNEMENT D'UN CSI

- **Description des méthodes statistiques à utiliser**
 - Le CSI peut généralement utiliser ces bornes pour recommander l'arrêt d'une étude lorsqu'elles sont franchies mais ce n'est pas obligatoire
 - Ainsi si l'on arrive à la limite d'une borne montrant un bénéfice et que les résultats de l'analyse de tolérance sont mauvais, le CSI peut recommander la poursuite des inclusions (car il faut vraiment s'assurer qu'il y ait une différence importante sur l'efficacité avec le comparateur)
 - Une analyse statistique basée sur la futilité peut aussi suggérer l'arrêt précoce d'une étude lorsqu'il apparaît le plus probable qu'il sera impossible de conclure et donc qu'il n'est pas pertinent de continuer à inclure des patients.

MISSIONS D'UN CSI

■ A- Analyses intermédiaires de l'efficacité

- Exemple d'une étude mdt innovant *versus* placebo pour une maladie grave ou sans traitement standard
 - Si une tendance montre une amélioration des patients recevant le mdt innovant, le CSI pourrait considérer un arrêt prématuré de l'étude → risque d'une conclusion incertaine en terme statistique.
 - → bien déterminer à l'avance les conditions d'arrêt d'une étude pour que le risque de conclusion d'un faux positif soit suffisamment bas.
 - « Tensions » entre les aspects éthiques et les aspects statistiques

MISSIONS D'UN CSI

■ A- Analyses intermédiaires de l'efficacité

- Cas où une analyse intermédiaire suggère que le produit expérimental est sans bénéfice ou que la noncompliance est trop importante pour identifier un possible bénéfice
 - Le CSI peut considérer que la poursuite de l'étude est inutile
 - Dans ce cas → risque de conclusion d'un faux négatif (nécessité de procédures statistiques spécifiques)

MISSIONS D'UN CSI

■ B- Analyses intermédiaires de la tolérance

- ① Analyse de la balance bénéfico-risque
 - Le critère de jugement peut lui-même être un critère de tolérance. Si le groupe expérimental apparaît à plus haut risque de survenue de cet événement, le CSI peut recommander l'arrêt précoce de l'étude
 - Cette situation peut entraîner une conclusion fautive sur le fait qu'il y a un pb de tolérance tout comme on vient de le voir plus haut lorsque l'on fait une analyse de l'efficacité précoce et qu'il y a un risque de faux positifs.
 - Néanmoins, les choses sont un peu différentes entre une situation où les résultats tendent vers un risque et une situation où les résultats tendent vers une efficacité.
 - En effet, il est généralement admis d'accepter un moindre niveau de preuve de risque pour justifier l'arrêt précoce d'une étude par rapport à un niveau de preuve d'efficacité.

MISSIONS D'UN CSI

■ B- Analyses intermédiaires de la tolérance

- ② Comparaison de taux de survenue d'événements indésirables entre 2 groupes de traitement
 - Soit sur des effets indésirables d'intérêt particulier déjà identifiés avant l'étude
 - Soit sur l'ensemble des événements indésirables.
 - Particulièrement important car des EvI peuvent être en lien avec la pathologie étudiée ou avec le produit expérimental et le seul moyen de détecter un effet lié au produit est de comparer les taux de survenue dans les 2 groupes de traitement.
 - Ex : IDM durant une étude réalisée sur une population diabétique

	T (n=751)			C (n=750)		
	n1	%	n2	n1	%	n2
Décès toute cause	17	2,3	17	19	2,5	19
H pour cause cardiovasculaire	180	24,0	237	159	21,2	226
Thérapie inappropriée	38	5,1	49	57	7,6	65
Thérapie inefficace	7	0,9	9	5	0,7	6
TOTAL	224	29,8	312	216	28,8	316

SOC - AE	T (n=751)			C (n=750)		
	T (n1)	%	T (n2)	C (n1)	%	C (n2)
Nervous system disorders	8	1,07	8	4	0,53	4
Fainting	5	0,67	5	3	0,40	3
Cerebrovascular accident	1	0,13	1	1	0,13	1
Ischemic stroke	2	0,27	2	0	0,00	0
Cardiac disorders	128	17,04	172	124	16,53	174
Cardiac insufficiency	67	8,92	90	64	8,53	92
Ventricular arrhythmia	40	5,33	47	36	4,80	43
Supraventricular tachycardia	18	2,40	22	20	2,67	20
Coronary artery disorder	9	1,20	9	12	1,60	13
Pericarditis	1	0,13	1	2	0,27	2
Hemopericardium	1	0,13	1	0	0,00	0
Sinus bradycardia	1	0,13	1	0	0,00	0
Junctional bradycardia	1	0,13	1	0	0,00	0
Vascular disorders	9	1,20	9	9	1,20	10
Hypertensive crisis	0	0,00	0	1	0,13	1
Orthostatic hypotension	3	0,40	3	0	0,00	0
Leg ischemia	6	0,80	6	6	0,80	7
Aortic stenosis	0	0,00	0	1	0,13	1
Carotid artery stenosis	0	0,00	0	1	0,13	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	0,13	1	1	0,13	1
Pulmonary embolism	1	0,13	1	0	0,00	0
Respiratory insufficiency	0	0,00	0	1	0,13	1
Injury, poisoning and procedural complications	79	10,52	99	84	11,20	99
Device migration	12	1,60	12	9	1,20	9
Medical device complication	22	2,93	23	17	2,27	17
Thérapie inappropriée	38	5,06	49	56	7,47	65
Thérapie inefficace	7	0,93	9	5	0,67	6
Device material deterioration (matériovigilance)	6	0,80	6	2	0,27	2
Surgical and medical procedures	2	0,27	2	0	0,00	0
Bypass surgery	1	0,13	1	0	0,00	0
Coronary artery surgery	1	0,13	1	0	0,00	0
TOTAL	224	29,83	312	216	28,80	316

MISSIONS D'UN CSI

■ B- Analyses intermédiaires de la tolérance

■ ③ Analyse de cas individuels

- Lorsque le CSI évalue des comparaisons de taux de survenue d'évènements, il n'examine pas les évènements un par un (ceci relève de la responsabilité du promoteur).
- Néanmoins, pour certaines études, il peut être important que le CSI examine le détail des informations sur des cas individuels. Exemples:
 - Décès
 - Effets attendus (insuffisance hépatique aigüe)
 - Effets pour lesquels un lien de causalité est possible
- Une simple liste d'évènements indésirables, surtout sans information sur le bras de traitement, est rarement utile pour les discussions d'un CSI

Cardiac disorders (200)

	Initiales	N°	Medical history term	Reaction/event in MedDRA terminology (LT)	Date of start of event	Date of end of event	Seriousness criteria	Cause of event	Specify
Hospitalisation le 20/02/08 pour tachycardie ventriculaire traitée par ATP puis choc. Mesures prises : - modification du traitement médicamenteux - réalisation d'une angioplastie transcathédrique de la coronaire droite Résolution sans séquelle le 27/02/08 (fin de l'hospitalisation) Conclusion de l'investigateur : - lié à une maladie pré-existante ou sous-jacente : pathologie cardiovasculaire en rapport avec l'indication du DAI	PKY-CLA	01001		1. Ventricular arrhythmia 2. Ventricular tachycardia	20-Feb-2008	27-Feb-2008	H	Disease under study	Pathologie cardiovasculaire en relation avec le DAI
Hospitalisation le 18/03/08 pour douleurs thoraciques en rapport avec une resténose de l'artère intraventriculaire antérieure. Mesures prises : Traitement correcteur/autre : coronarographie avec pose de stent nu, angioplastie. Résolution sans séquelle le 25/03/08. Antécédents : cardiopathie ischémique (angioplastie et pose de stent nu en 2003). Conclusion investigateur : lié à une maladie pré-existante ou sous-jacente : maladie coronarienne - angioplastie + pose de stent en 2007	LAV-RAO	01007	Ischemic cardiomyopathy	1. Coronary artery disorder 2. In-stent coronary artery restenosis 3. Thoracic pain	18-Mär-2008	25-Mär-2008	H	Disease under study	Maladie coronarienne - Angioplastie + pose de stent en 2007
Hospitalisation le 16/04/08 pour dyspnée, aggravation de l'insuffisance cardiaque. Traitement correcteur : Diurétiques IV Evolution inconnue Conclusion de l'investigateur : lié à une maladie pré existante ou sous-jacente : insuffisance cardiaque.	HAL-BRU	26003	Cardiac insufficiency	1. Cardiac insufficiency 2. Cardiac failure chronic aggravated 3. Dyspnea	16-Apr-2008		H	Disease under study	Insuffisance cardiaque

♦ **EvIG notifié au promoteur : « Pertes de connaissance » → déclaré en Effet Indésirable inattendu (SUSAR) à l'ANSM par le promoteur**

Préambule : patiente incluse dans le protocole STHYM le 03/12/14 avec une implantation du stimulateur cérébral le 16/02/15 (J1) et une activation de la stimulation ou pas (suivant le groupe de randomisation) à M1 le 23/03/15.

TDM post-opératoire (17/02/15) : Sondes de stimulation bi-frontales, dont les extrémités se situent en basi-frontale en regard de la commissure inter-hémisphérique antérieure. Pas de remaniement hémorragique à leur contact. Pas d'anomalie par ailleurs.

Informations de Jérôme Yelnik

« ..., mais au vu de la localisation que j'ai pu faire des électrodes implantées, je peux confirmer qu'elles sont bien situées dans la cible prévue, le noyau accumbens, sans qu'aucun contact ne soit dans ni au contact d'une zone corticale »

A la visite de M7 (07/09/15), la patiente n'était pas répondeuse. La levée d'aveugle a été réalisée par l'investigateur, conformément au protocole, et la patiente avait été randomisée dans le groupe "off" sans stimulation cérébrale de M1 à M7. Puisque non répondeuse, la patiente a donc été stimulée à partir du 09/09/15 avec un paramétrage de 4 Volts, 130Hz, 60µs (période de l'essai clinique en ouvert).

Traitements de fond : Laroxyl 100mg/j, Xeroquel 300mg/j, Tranxène 30mg/j, Stilnox 10mg/j.

Description de l'évènement (critère de gravité : mise en jeu du pronostic vital) :

La patiente a présenté deux malaises le 16 septembre et le 03 octobre 2015, d'installation brutale, sans prodrome et avec amnésie des épisodes. Son premier malaise est survenu au volant vers 11h30, perte de connaissance brutale puis reprise de conscience après un choc avec un camion. La patiente ne peut pas dire la durée de son malaise. Il n'y a pas de blessure physique à la suite de l'accident. Le deuxième malaise est survenu à son domicile, le soir vers 20h30 également sans prodrome. La patiente s'est retrouvée au sol, pas de déficit, pas de morsure de langue, pas de perte d'urine, pas de blessure.

Conclusion investigateur et promoteur : évènement possiblement lié à la stimulation cérébrale → transmis en SUSAR à l'ANSM

MISSIONS D'UN CSI

- **B- Analyses intermédiaires de la tolérance**
 - L'apparition d'un type d'EvI(particulièrement grave) ou l'augmentation de fréquence d'un EvIG peut conduire le CSI à juger que le bénéfice potentiel d'un produit expérimental ne surpassera pas les risques et à recommander l'arrêt prématuré de l'étude.
 - Dans d'autres cas, le CSI pourra recommander des amendements au protocole :
 - Modification des critères d'inclusion
 - Modifier les doses ou la fréquence de prises
 - Mettre en place des procédures de screening des patient à risque élevé
 - Modifier la lettre d'information des futurs participants
 - Obtenir un nouveau consentement des patients en cours d'étude

MISSIONS D'UN CSI

■ C- Analyses du déroulement de l'étude

- Mission partagée avec le promoteur et le conseil scientifique de l'étude
- But : évaluer la qualité d'une étude afin qu'elle puisse répondre à la question d'intérêt de la façon la plus fiable possible
- Eléments à examiner :
 - Courbes d'inclusions réelles par rapport aux inclusions théoriques
 - Nonconformance, déviations au protocole, sorties d'étude (globalement et par centre)
 - Qualité des données (exhaustivité et fiabilité)
 - Degré de concordance entre l'évaluation des évènements par les centres investigateurs et une évaluation centralisée (si applicable)
 - Equilibre entre les deux groupes sur des variables pronostiques importantes (paramètres recueillis à l'inclusion) : ajustement à prévoir si nécessaire

MISSIONS D'UN CSI

■ C- Analyses du déroulement de l'étude

- Le CSI pourra émettre des recommandations au sujet du déroulement de l'étude si certains des éléments cités ont un impact sur la sécurité des patients ou l'intégrité de l'étude.
- Si les données présentées ne sont pas à jour, le CSI ne sera pas à même d'assurer sa mission et d'assurer que l'étude peut se continuer dans un contexte sécuritaire pour les futurs participants
- Autre ex : un nombre trop important de perdus de vue ou de sorties d'étude pourra mettre en péril l'interprétation finale des résultats.

MISSIONS D'UN CSI

- **D- Prise en compte de données externes à l'étude**
 - Publication d'une étude comparable avec problème de tolérance
 - Conséquences possibles :
 - Arrêt de l'étude en cours /Arrêt d'un ou plusieurs groupes randomisés
 - Changement des critères d'inclusion
 - Modification de la dose ou de la durée du traitement
 - Révision de la notice d'information
 - Mise à jour de la BI
 - Rédaction d'une lettre par le promoteur à destination des participants
 - Attention : Le CSI connaît les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude en cours et peut être influencé par ceux-ci.
Il est préférable que ce soit le **promoteur**, ignorant des résultats intermédiaires, qui prenne la décision de modifier un protocole sur la base de données externes

RESPONSABILITÉS D'UN CSI

- **A- Emettre des recommandations**
 - Poursuite de l'étude as designed
 - Arrêt de l'étude
 - Poursuite de l'étude avec modifications majeures ou mineures du protocole
 - Suspension temporaire des inclusions et/ou de la procédure expérimentale jusqu'à l'éclaircissement de certains points.

RESPONSABILITÉS D'UN CSI

■ A- Emettre des recommandations

En raison de leur impact sur la sécurité des patients, les recommandations doivent être exprimées très clairement au promoteur

- Une transmission à la fois écrite mais aussi orale avec la possibilité d'engager une discussion et de poser des questions est envisageable
- Si des changements au protocole sont préconisés, ils doivent être suffisamment argumentés et expliqués afin que le promoteur puisse décider en toute connaissance de cause s'il suit ces recommandations et de quelle manière.

RESPONSABILITÉS D'UN CSI

■ A- Emettre des recommandations

Dans le laps de temps où le promoteur reçoit les recommandations et décide de les suivre ou non, il doit respecter des procédures permettant de limiter la fuite d'informations vers l'équipe projet afin de ne pas biaiser l'étude qui se poursuit dans le même temps.

RESPONSABILITÉS D'UN CSI

■ B- Rédiger un compte-rendu de la réunion

- Il est recommandé de rédiger un CR divisé en 2 parties :
 - 1^{ère} partie : détail des discussions relatives aux données confidentielles
 - 2^{ème} partie : résumé de ces discussions et recommandations finales en respectant l'aveugle
- Cette 2^{ème} partie est transmise au promoteur tandis que la 1^{ère} partie peut être conservée par les membres du CSI jusqu'à la fin de l'étude.
- Rem : si aucune modification n'est conseillée par le CSI, le compte-rendu peut être aussi succinct que la phrase suivante : « Le CSI recommande la poursuite de l'étude as designed »

RESPONSABILITÉS D'UN CSI

■ B- Participer à la publication des résultats

- Le CSI peut également être impliqué dans la rédaction de l'article scientifique :
 - S'assurer qu'un article est publié à la fin de l'étude
 - Veiller à la publication dans un délai le plus court possible
 - Valider le paragraphe consacré au fonctionnement du CSI
 - Relire et commenter l'article

CONCLUSION

- **Bien encadrer les missions d'un CSI**
 - Charte (définir les procédures de travail en même temps que la rédaction du protocole)
 - Compétences
 - Indépendance

- **Mise en place d'un CSI : très consommateur de temps pour l'équipe chef de projet**

- **Rôle d'un membre de CSI : importante responsabilité**