

# Focus sur les avis défavorables des CPP

**Lille, 27<sup>ème</sup> Colloque de la CNCP  
21 Juin 2018**

**Dr Louis LACOSTE  
président CPP Ouest III  
CNCP**



## Plan d'intervention

1. Rappel historique , Igas 2005
2. Base de l'avis des CPP
3. Bilan CPP 2012 à 2017
4. Retour sur 2017
5. Forme de l'avis défavorable
6. Evolution 2014 à 2017 : 340 avis défavorables

Favorable  
?  
?  
?  
**Défavorable**

**Méthodes ?**

**? Moyens**

**Balance ?**

# Rappel historique I, Igas 2005

## Avis défavorables des CCPPRB

2001 à 2003 : environ 1% des projets initiaux  
0,5% des modifications

**= rare**

# Rappel historique II , Igas 2005

- Comités et questions posées par cette rareté:
  - Indépendance ?
  - Vigilance ?
  - Utilité ?
- Difficile émergence des arguments éthiques
- Question de la pertinence pour la santé publique de certaines recherches

# Rappel historique III , Igas 2005

- essentiel que tous les dossiers soient débattus en séance
- 5 nouveaux projets / séance
- favoriser une situation idéale de parole
- Principes reconnus de la décision éthique :  
*principes de la bienfaisance, de la non-malfaisance, respect de l'autonomie, question de la justice et de l'égalité d'accès*

# Bases de l'avis du CPP

Art. L1123-7

# Bases de l'avis du CPP, I

- La protection des personnes
- L'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites
- La procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé/*ou le cas échéant vérifier la non opposition*
- La nécessité éventuelle d'un délai de réflexion
- La justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé

## ....Bases de l'avis du CPP, II

- La nécessité éventuelle d'une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou d'une période d'exclusion
- La pertinence de la recherche  
Le rapport bénéfices/risques et le bien-fondé des conclusions *pour R1 hors art L 5311-1, R2 et R3/ R1 mdct jusqu'à RE*
- L'adéquation entre les objectifs et les moyens
- La qualification des investigateurs

## ....Bases de l'avis du CPP, III

- Les modalités de recrutement des participants
- Les montants et les modalités d'indemnisation des participants
- Pertinence des collections au cours des RIPH
- Méthodologie, nécessité et pertinence des données collectées
- L'existence éventuelle d'un comité de surveillance indépendant (R1 et R2)

## Bases de l'avis du CPP..., IV

- Qualité des lieux de recherche : *moyens adaptés et compatibles avec la sécurité des personnes*
- Autorisation des lieux de recherche pour :
  - *R1 de première administration à l'homme*
  - *R1 en dehors des lieux de soins,*
  - *R1 dans services hospitaliers ou autres... pour des actes autres que ceux pratiqués usuellement, sur des personnes de condition clinique distincte de celle pour laquelle le service a compétence*

# CPP : bilan 2012-2017

# CPP : bilan 2012-2017 activité

## **16 779 Dossiers initiaux**

Recherches Biomédicales(RBM)/R1 : 66%

R. sur Soins Courants (SC)/R2 : 17%

« collections »/R3 : 17%

## **40 864 Modifications substantielles,**

# CPP : bilan 2012-2017

## Avis défavorables



# CPP : bilan 2012-2017 avis défavorables

**3,2 % des dossiers initiaux : n= 532**

2,8% des RBM/R1, *n=305*

4,9% des SC/R2, *n=141*

3,1% des « collections »/R3, *n=86 dossiers*



**0,8% des modifications substantielles**

# CPP : bilan 2017

## avis défavorables

**Année 2017, dossiers initiaux,**  
*avis défavorables : 6,3%*



Expliqué par arrivée des R3  
*avis défavorables : 9%*  
mais touche aussi les R1  
*avis défavorables : 5,6%*

2017 : 115/185 avis défavorables  
analysés



# 2017 : 115/185 avis défavorables analysés



## Motifs classés en 5 rubriques :

- Qualification de la recherche
- Méthodes
- Balance bénéfiques – risques
- information / consentement, personnes protégées, éthique
- Administratifs/ données, moyens

# Qualification non retenue ( n=33)

- 15 R3 = R2  
10 SC/R2 = R1; *75% institutionnels*
- 5 MS =études nouvelles; *80% industriels*
- 3 Autres

# Méthodes (n=52) I

- 9 pré requis
- 7 populations
- 44 schémas de l'étude :
  - . Objectifs, groupe contrôle, comparateur, randomisation
  - . dose non testée. étude cas témoin ≠ prévalence, cross over inadapté, supériorité → infériorité, descriptif → comparatif, essai tiroir, 2 études en 1, DM et 1 seul opérateur, délai adulte-enfant, pratique non validée, adaptation des doses? Dose de secours variable!
    - 2 variables pour 1 étudiée!,
  - . Outils
  - . facteurs confondants, biais d'interprétation, levée d'aveugle!...

:

# Méthodes (n=52) II

- **1 enchainement de phase 1 à 2** *avant avis CPP*

- **11 critères de jugement**

*critères absents , composites, non ou mal définis, discutables  
variables*

*recueil non encadré ( domicile)*

*mauvais timing*

# Méthodes (n=52) III

- **30 statistiques :**

- n (23) : *souvent non justifiés(17)*

- analyse intermédiaire : *non prise en compte*

- tests : (7)

# Balance bénéfiques/risques (n=15) I

- 9 situations à risque
- 2 contraintes
- 4 sécurité : *DSMB(3)*;

# Information/consentement (n=27)

## - 27 information/consentement

- Risques minorés (8), dose, contraintes et déroulé imprécis(14), alternatives, assurance
- mal expliquée,
- Inadaptée: enfant, proche, patient à postériori
- Fallacieuse, culpabilisante
- «trop médicale », traduction..., redondance
- Sans contact singulier, délai de réflexion(2)

# Autres (n=38)

- 14 personnes protégés
- 2 Recrutement : flou, mail-courrier?

# Éthique (n=19)

## - 19 éthique

- **EIG (2)** : non transparence, prise en charge par qui?
- production de données non robustes, enchainement **études sans résultats antérieurs fournis (3)**, non prise en compte des surcoûts
- Vulnérables : enfants avant résultats adultes, étude non scientifiques sur vulnérables
- Site et **aspects financiers incitatifs**, rémunération!
- **Comparateurs inactifs, antalgiques de secours insuffisants (3)**
- (2) : observation risque suicidaire sans intervention, réactivation de vécus douloureux
- Clause exonératoire de responsabilité du promoteur, délai de réflexion court, refus avec signature patient

# Autres ( n=38)II

- **24 administratifs** : dossiers (12) : titres imprécis, dossier incomplet ( BI, CE), inhomogène, mal présenté, non finalisé, contradictoire, 2 pages!, 3 pages!, changements itératifs du dossier, problème de traduction,

Promoteur?

A. lieux de recherches (4), assurance (8) MS sans avis dossier initial

MS sur étude terminée, étude déjà faite à 40%

- **8 Protection des données**
- **7 moyens humains**

# Synthèse I pour promoteurs

Chaque essai doit reposer un **schéma** permettant de mettre en évidence l(es) effet(s) recherché(s) en s'appuyant sur des **statistiques (n justifié et tests)** d'autant plus faciles à présenter que les **critères de jugement** seront **précis**, validés et relevés au bon moment.

La présentation d'une **information « éclairée »** ( CSP Art. 1122-1) sera suivie d'un **délai de réflexion** qui précédera le recueil du consentement, selon le cas échéant **une procédure adaptée** aux différentes catégories de personnes protégées (sans indemnité ou autre incitation pour ces dernières).

# Synthèse II pour promoteurs

Les procédures ou situations à risque sont à éviter en tenant compte des **données établies**, du **résultat des études précédentes**, en **renforçant les critères de non inclusion et de surveillance** et en prévoyant des règles d'arrêt et de prise en charge.

Les **qualifications** en R3, R2 ou MS ne doivent pas sous estimer. Vérifiez **la complétude et la cohérence** des divers documents (y compris assurance et autorisation de lieux si nécessaire)

Respecter les **valeurs éthiques**.

Le recrutement doit être possible, **adapté** à l'objectif de l'essai et à la population cible. Assurez vous des moyens mis en œuvre.



**REJECTED**

# **Forme de l'avis et procédure d'appel**

# Délibération I quorum

- **Séance plénière**, au moins **7** dont :
  - 3 du collège I (*avec 1 qualifié biostatistique ou épidémiologie*)
  - 3 du collège II (*avec au moins 1 représentant des associations agréées de malades et d'usagers du syst. de santé*)
- Le suppléant siège aux séances en l'absence du titulaire

# Délibération II quorum

- **Procédure allégée**, au moins **5** dont :
  - 2 du collège I (*avec 1 qualifié biostatistique ou épidémiologie*)
  - 2 du collège II
  - et le ( vice) président
- Le suppléant siège aux séances en l'absence du titulaire

## Délibération III spécialiste(s)

- Personne **mineure** < 16 ans :  
*pédiatre si le CPP n'en comprend pas*
- Majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement :

*personne qualifiée au regard de la maladie et de la population concernée si le CPP n'en comprend pas*

Ces spécialistes délibèrent sur la recherche concernée

# Dossiers particuliers

- **Si rayonnement ionisant =**  
1 qualifié en radioprotection
- **Si première administration chez l'homme =**  
1 expert en la matière

# Délibération IV

- Pas de conflit d'intérêt, indépendance vis à vis
  - du promoteur
  - du site concerné
  - de(s) l'investigateur(s) participant(s)
  - des personnes finançant

libre d'autres influences injustifiées

Et ayant satisfait à la déclaration annuelle d'intérêt financier

*Art. 9 règlement européen n°.../2014*

# L'avis comporte... I

- L'identification et l'intitulé de la recherche
- L'investigateur (ou IC)
- Le promoteur
- L'identification datée des documents
- Le cas échéant, l'identification des modifications intervenues en cours d'instruction du dossier ou après le commencement de la recherche.
- Le lieu de la recherche, **si** soumis à autorisation

## L'avis comporte... II

- La date de la séance
- le nom des personnes ayant délibéré
- la catégorie à laquelle ils appartiennent,
- leur qualité de titulaire ou de suppléant;
- Sa motivation

***Le CPP transmet les avis défavorables à la CNRIPH qui les diffuse aux autres CPP et les analyse.***

***Le CPP communique, pour information,  
tout avis à l'AC***

# Délai

- **45 jours** à réception (notifiée) du dossier complet
- Si questions du CPP = délai **porté à 60 jours**, avec clock stop
- **Silence gardé par le CPP au delà du délai = rejet**

# Procédure d'appel

- Dans le délai **d'un mois** suivant la notification de l'avis défavorable, le promoteur peut saisir La CNRIPH d'une demande de réexamen de son projet par un autre CPP.

# Avis défavorables des CPP, évolution sur 3 périodes

# Avis défavorables des CPP, évolution

Motifs	< 2013 (%) n=100	2014-2016 (%) n=125	2017(%) n=115
<b>Qualification</b>	<b>21</b>	<b>32</b>	<b>29</b>
<b>Méthodes</b>	<b>85</b>	<b>52</b>	<b>45**</b>
<i>dont Prérequis</i>	9	14	8
<i>Schéma</i>	19	22	38**
<i>Critères</i>	20	13	10*
<i>Statistiques ( n /tests)</i>	31	23	26
<b>Bénéfices risques</b>	<b>40</b>	<b>31</b>	<b>13*</b>
<b>Info/consentement</b>	<b>29</b>	<b>28</b>	<b>27</b>
<b>Personnes vulnérables</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>14</b>
Recrutement*	4	6	2
<b>Ethique</b>	-	<b>8</b>	<b>19*</b>
Administratif/Données	4	9	24**/8*
Moyens	8	7	7

conclusion

La répartition aléatoire des dossiers garantit désormais l'indépendance des CPP. Les avis défavorables émis par ces derniers ne sont pas rares pour les dossiers initiaux, toutes catégories de recherche confondues; le rôle des CPP est ainsi confirmé; l'expression éthique s'affirme dans ces avis dont la diffusion vers les autres CPP reste essentielle pour la protection des personnes.