

Quel type d'étude clinique réaliser pour quel objectif ?

Odile Capronnier,
Rédactrice médicale,
membre du groupe
AFCROs-DM

Les exigences réglementaires en matière d'études cliniques ne sont pas les mêmes selon que les fabricants cherchent à obtenir le marquage CE de leur DM, à négocier son remboursement ou à satisfaire à leurs obligations de suivi clinique après commercialisation. Odile Capronnier nous éclaire sur le sujet.



Source : AFCROs

Odile Capronnier rappelle que, dans le cadre de l'obtention du marquage CE, le recours aux données cliniques de DM équivalents est très restreint par le nouveau règlement.

Le recueil de données cliniques est devenu incontournable pour la plupart des dispositifs médicaux (DM), en particulier depuis le vote du Règlement européen 2017/745, qui sera opposable en mai 2020. Les fabricants sont incités, voire contraints dans certains cas, à mettre en œuvre des collectes proactives de données sur leurs DM, et ce tout au long du cycle de vie de leurs produits. Si l'essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, est considéré comme le « gold standard » de l'investigation clinique, ce n'est pas le seul schéma d'étude acceptable et utile pour répondre aux besoins d'évaluation du dispositif médical. Rappels sur des points de méthodologie à prendre en compte en fonction de la situation.

Lorsqu'un DM brigue le marquage CE, il doit faire la preuve de ses performances et de sa sécurité, afin de démontrer un rapport bénéfice / risque favorable, dans les conditions revendiquées de son utilisation. Le recours aux données cliniques de DM équivalents étant très restreint par le nouveau règlement, le fabricant devra envisager une étude **interventionnelle**, soit une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de catégorie 1 au sens de la loi française (Loi « Jardé modifiée », applicable depuis novembre 2016) : les personnes acceptant de s'y

prêter vont subir une intervention hors d'une prise en charge habituelle. Cette recherche sera forcément **prospective** : les données recueillies concernent des événements survenant après l'inclusion des patients. Dans la plupart des cas elle sera **longitudinale** : les patients seront suivis le temps nécessaire à l'observation des effets du DM. Afin de limiter le biais de confusion, il faudra s'assurer que l'effet observé n'est pas dû au hasard ou à l'évolution naturelle de la situation clinique. Pour cela, **la comparaison à un groupe contrôle** est bien souvent indispensable. Parfois, le patient peut être son propre comparateur : on comparera alors les critères d'évaluation au cours de périodes sans et avec utilisation du DM (ex : étude en **cross-over**), ou sur deux sites corporels indépendants pour les DM à action locale. Le tirage au sort, ou **randomisation**, est la méthode de choix pour éviter le biais de sélection, situation où le patient reçoit un traitement plutôt que l'autre du fait de ses caractéristiques, et non du hasard. Mais il n'est pas toujours applicable : c'est le cas si le médecin ne maîtrise pas les deux stratégies de soin à comparer de la même façon. Le biais de mesure, ou d'évaluation, survient si l'évaluateur (le médecin ou le patient lui-même) est influencé par sa perception subjective de l'un ou l'autre traitement. La meilleure façon de s'en affranchir est de mettre en place des procédures en **aveugle**. Dans l'idéal, ni le médecin ni le patient ne savent quelle stratégie a été utilisée. En pratique, c'est souvent compliqué (ex : acte chirurgical associé). Autant que faire se peut, il faudra alors utiliser des critères d'évaluation objectifs, et/ou faire réaliser les **évaluations par une tierce personne** qui n'aura pas connaissance du traitement.

Des niveaux d'exigence variables selon le mode de remboursement

Dès lors que le DM a reçu son marquage CE, d'autres designs d'études s'ouvrent au fabricant dont l'ambition est d'accéder au marché par le remboursement. Si son objectif est d'obtenir un prix supérieur à celui de ses concurrents (inscription en nom de marque sur la liste des produits et prestations remboursables), il devra apporter des arguments solides issus d'une étude comparative avec une **puissance statistique** capable de démontrer la **supériorité**, que les critères d'évaluation soient cliniques ou médico-économiques. Pour une inscription sur une ligne générique, une démonstration d'**équivalence** ou de **non-infériorité** suffira. À noter que ces données cliniques ont pu être recueillies en tout ou

partie au cours de l'étude pré-marquage. Pour un produit marqué CE, il est possible que l'étude rentre dans la catégorie des RIPH 2 (**étude interventionnelle à risques et contraintes minimales**) ou 3 (**étude observationnelle**). Dans le premier cas, seules des consultations ou explorations sont réalisées en plus des soins courants ; dans le second, le patient est traité comme s'il n'était pas inclus dans une étude et le promoteur n'est pas obligé de souscrire une assurance.

Etudes post-commercialisation : une méthodologie souvent plus simple

Lorsqu'il s'agit de remplir ses obligations réglementaires de suivi clinique après commercialisation (SCAC, ou PMCF en anglais), le fabricant d'un DM déjà sur le marché peut se contenter d'une étude observationnelle, souvent moins coûteuse (les traitements ne sont pas à la charge du fabricant et la logistique de l'étude est réduite). Un suivi **rétrospectif** peut s'avérer suffisant : dans ce cas, les données à collecter sont antérieures à l'inclusion du patient, elles sont principalement issues du dossier médical ou font appel aux souvenirs des médecins et des patients. La précision des données n'est pas parfaite, mais peut convenir lorsqu'il s'agit d'identifier des événements factuels comme un décès ou une reprise chirurgicale. La méthodologie est criti-

DeviceMed

INFO

Le rédacteur médical élabore les documents nécessaires à la mise en place des essais cliniques : protocole, notice d'information, cahier d'observations... En fin d'étude, il rédige le rapport clinique, les articles scientifiques et les posters pour les congrès. Il réalise également des synthèses bibliographiques, notamment pour les rapports d'évaluation clinique du dossier de marquage CE.

quable, car les biais ne sont pas contrôlés, mais ces données viennent en appui d'autres éléments de preuves. De plus, elles reflètent l'utilisation du DM en vie réelle, intégrant la variabilité de la prise en charge des patients et leur diversité. Pour des DM utilisables sur du très long terme (prothèses orthopédiques, stents...), un **registre** initié dès la mise sur le marché peut être précieux : il permet de suivre des cohortes de patients de façon simple, mais large et prospective, pour répondre *a minima* aux exigences essentielles.

Enfin, il est possible d'exploiter des données de santé déjà recueillies pour une autre finalité, sans que de nouvelles informations soient collectées auprès des personnes concernées. Dans ce cas, l'étude sort du cadre de la Loi Jardé, car elle n'implique pas directement la personne humaine. L'**exploitation de bases de données** médico-administratives comme celle de l'assurance maladie (SNIRAM), des causes de décès (CépiDC), de registres agréés ou autres entrepôts de données a été considérablement simplifié en France ces dernières années. Ces études permettent d'étayer les dossiers d'évaluation clinique de DM déjà sur le marché, en identifiant des facteurs pronostiques d'échec ou de succès, grâce à des méthodes spécifiques (étude cas témoin, score de propension, techniques de machine learning...).

www.afcros.com

eg

www.devicemed.de



12632

DeviceMed existe aussi en allemand !

Pour toute information complémentaire, appelez le 04.73.61.95.57 ou écrivez-nous à : evelyne.gisselbrecht@devicemed.fr

www.devicemed.de

est une marque de

www.vsmpto.de



Votre fournisseur de titane

Une décennie d'expérience et de succès avec nos alliages de titane pour applications médicales

A votre service dans toute l'Europe
info@vsmpto.de

