

DONNÉES D'IMAGERIE

Les atouts des *corelabs* dans les investigations cliniques

Les laboratoires centraux d'imagerie ou *corelabs*, qui permettent d'exploiter les données de l'imagerie médicale, constituent un atout méthodologique majeur dans l'élaboration des dossiers d'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Explications avec l'AFCROs.

Cécile Train et Maurice Bagot d'Arc du groupe AFCROs-DM



Le recours à un *corelab* permet de fonder l'analyse sur des lectures centralisées, plutôt que sur celles des centres d'investigation, souvent sources de variabilité et de subjectivité.

Egalement désignés par le terme anglais de *corelab*, les laboratoires centraux d'imagerie sont des comités formés de radiologues qui collectent, standardisent, analysent et interprètent de manière indépendante et en aveugle les données d'imagerie médicale issues des centres investigateurs. Cette démarche assure une évaluation objective, harmonisée et conforme aux exigences réglementaires des critères radiologiques d'une investigation clinique. Le recours à un tel comité permet de fonder l'analyse sur des lectures centralisées, plutôt que sur celles des centres d'investigation, souvent sources de variabilité et de subjectivité inter-centres et inter-opérateurs. Il en résulte des analyses fiables, qui reposent sur une reproductibilité de la méthode de lecture et la minimisation des risques d'erreurs. Le rôle des *corelabs* apparaît comme essentiel pour réduire les sources de biais de connaissance en particulier lorsque l'aveugle des centres d'investigation est impossible, ce qui est fréquemment le cas dans l'analyse d'images. Une autre application possible concerne l'utilisation d'un

critère de jugement spécifique, rarement employé en pratique courante et nécessitant une formation ciblée des experts chargés de son interprétation.

Quid du cadre réglementaire ?

Il n'existe pas d'exigence réglementaire explicite imposant l'utilisation d'un *corelab* dans le cadre d'une investigation clinique, ni dans le Règlement (UE) 2017/745 (MDR), ni dans les guides MDCG.

Cependant, les différentes lignes directrices et recommandations des agences réglementaires, ainsi que les bonnes pratiques cliniques issues notamment des normes ISO, tendent à préconiser la mise en place d'un tel dispositif quelle que soit la phase du développement clinique.

La HAS invite à la mise en place de *corelabs* pour des études expérimentales lorsque l'aveugle ne peut pas être garanti, ou de comités d'experts pour l'évaluation des événements d'intérêt dans le cadre des études en vie réelle. Ainsi, les normes ISO 5840 et 5910 sur les implants cardiovasculaires amènent à considérer l'adjudication par un *corelab* ou de justifier son absence le cas échéant.

La FDA a publié un guide sur les critères de jugement d'imagerie des essais cliniques, qui s'applique aux médicaments mais dont les recommandations peuvent être considérées pour les dispositifs médicaux. Le guide recommande la création de procédures spécifiques à l'essai clinique et décrites dans un manuel, concernant l'acquisition d'images, leur affichage, leur interprétation et leur archivage. Il recommande aussi la mise en place d'un *corelab* sauf si d'autres mesures permettent d'éviter les biais et d'assurer la qualité des images.

Conseils pour la mise en place d'un *corelab*

L'organisation optimale d'un *corelab* doit prendre en compte différentes étapes.

En premier lieu, il convient de **définir la composition du comité et les modalités de mise en œuvre** : selon nous, une configuration optimale consisterait en un comité de trois membres se réunissant périodiquement,

idéalement en présentiel, supervisé par un tiers objectif dûment qualifié (type CRO). Si des arbitrages doivent être faits quant à la décision de mettre en place ce comité, ceux-ci devront l'être à la lumière des besoins inhérents à la méthodologie de l'étude et de la faisabilité opérationnelle - notamment budgétaire (disponibilités des membres, support technique à utiliser pour le flux de données, honoraires des experts, frais d'organisation des réunions du comité...).

La deuxième étape consiste à **élaborer le manuel du corelab** qui doit contenir *a minima* :

- les responsabilités des différents acteurs (promoteur, CRO, membres du comité...);
- des informations sur les membres du comité (identité, qualifications, éventuels conflits d'intérêts, critères de sélection et compensations);
- le programme de formation (dans le cadre du *corelab*);
- les procédures d'acquisition, de stockage, de contrôle qualité et d'analyse des images;
- la définition des critères de lecture, des procédures opératoires correspondantes et des informations nécessaires à une évaluation adéquate sans risquer d'introduire un biais, voire de rompre l'aveugle le cas échéant;
- les procédures de gestion des requêtes émises par le comité pour clarification ou demande d'informations supplémentaires auprès des centres d'investigation;
- la définition du consensus en cas de différences d'interprétation entre les experts (e.g. intervention d'un expert tiers si l'évaluation initiale est faite par deux membres);
- le plan de communication et de transfert des données entre les différents acteurs.

Ce manuel doit bien entendu être approuvé par les membres du *corelab* et le promoteur avant toute évaluation d'images.

Troisième étape : **la mise à disposition d'une plateforme d'accès aux images**. Elle est recommandée pour faciliter le travail des experts, enregistrer et tracer leurs évaluations (plateforme d'*Imaging Clinical Trial Management System* ou ICTMS). L'utilisation d'une telle plateforme contribue à renforcer l'engagement des membres (facilité d'accès, meilleure organisation des données, traçabilité des échanges, suivi à long terme optimisé). Cette plateforme devra répondre aux exigences réglementaires (intégrité, sécurité, traçabilité et validation



Source: AFCROs

Cécile Train



Source: AFCROs

Maurice Bagot d'Arc

des données, existence d'audit trails, respect de la confidentialité des données patients).

Enfin la dernière étape concerne la **formation des membres du comité aux spécificités du plan d'investigation clinique et du manuel du corelab** avant toute évaluation. Nous recommandons la présentation de cas concrets pour inviter les experts à partager leur point de vue et identifier d'éventuelles divergences d'interprétation afin de standardiser les futures évaluations et la gestion des discordances d'avis.

La Société américaine d'échocardiographie qui a publié un référentiel pour la mise en place d'un *corelab* est un exemple à suivre pour une organisation optimale.

Quels sont les avantages du recours à un corelab ?

De nombreux articles ont été publiés, comparant les résultats d'analyses faites par un *corelab* à celles réalisées par les centres d'investigations ou mesurant la variabilité des résultats analysés par ces derniers. Ces analyses sont spécifiques à chaque type d'imagerie et à chaque pathologie étudiée, mais permettent de conclure à une meilleure fiabilité et précision des évaluations faites par les *corelabs*. Dès lors, la question de la valorisation et de la transparence concernant leur mise en place devient cruciale.

Le rôle et l'organisation du *corelab* doivent donc être décrits dans les rapports d'investigation clinique ainsi que dans les communications scientifiques, notamment :

- son utilisation et son organisation (indépendant, en aveugle...);
- sa composition, son expertise et la formation de ses membres;
- la sélection des cas à évaluer;
- la liste des informations mises à la disposition des membres;
- la définition des critères et la méthodologie d'évaluation;
- la méthode de réconciliation des discordances;
- toute méthode utilisée pour évaluer la fiabilité des résultats.

En conclusion...

Un *corelab* constitue un moyen éprouvé de gagner en fiabilité et en objectivité des résultats d'une investigation clinique. Il représente un atout majeur lors de la préparation des dossiers réglementaires tout au long du développement clinique d'un dispositif médical, qu'il s'agisse des demandes d'autorisation des investigations, de l'obtention du marquage CE ou encore des démarches liées au remboursement du dispositif.

Le recours à une CRO dans la planification, la mise en place des activités et la gestion des aspects logistiques complexes d'un laboratoire centralisé d'imagerie permet de s'appuyer sur une expertise indispensable pour garantir la qualité, la conformité réglementaire et la fiabilité des données produites. (eg)

www.afcros.com

Toute la bibliographie sur laquelle se base cet article est à retrouver dans sa version digitale publiée sur notre site internet : www.urlr.me/RVFyZW

INFO

Un cas d'application concret

Une méta-analyse comparant les taux de recanalisation après traitement endovasculaire d'un AVC ischémique aigu a montré que les évaluations réalisées par les centres d'investigation étaient significativement plus favorables que celles effectuées par le laboratoire d'imagerie centralisé.

Cette différence suggère une tendance à l'optimisme dans les évaluations des centres, renforçant ainsi l'intérêt d'une lecture centralisée indépendante pour garantir l'objectivité et la standardisation des résultats.