



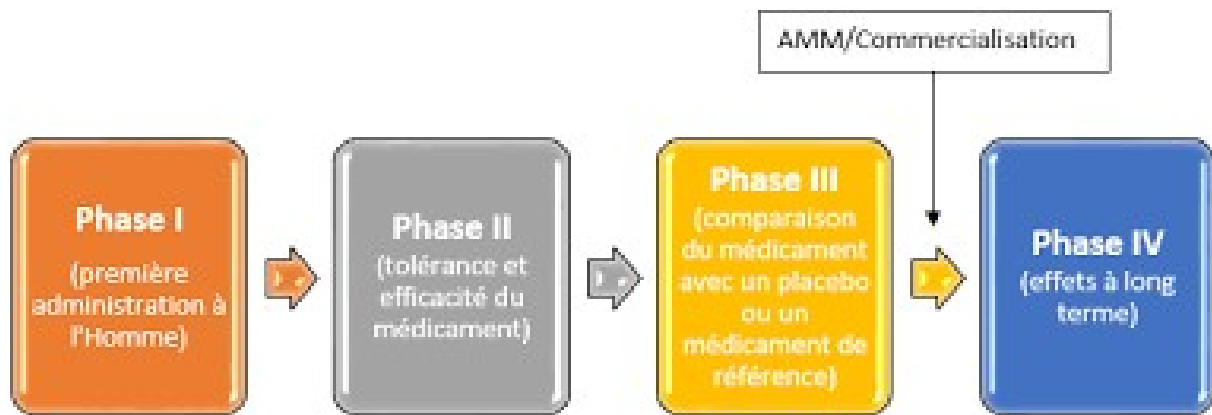
CENTAUR CLINICAL

Solutions for MDR and IVDR compliance

L'ESSAI CLINIQUE



Les différentes phases de l'Etude Clinique



La mise en place d'un essai clinique

La mise en place d'un essai clinique est strictement encadrée pour assurer la sécurité des patients et répondre à des questions de recherche précisément posées.

Un essai clinique nécessite plusieurs étapes en amont. Celui-ci doit être ensuite soumis à l'avis du **Comité de protection des personnes (CPP)** et à l'autorisation de l'**Agence nationale pour la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**. Le CPP est indépendant et veille à la protection des patients et à la qualité de leur information. L'ANSM évalue, quant à elle, la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des participants est garantie. Le travail d'expertise, de coordination et de mise en place pour obtenir les autorisations peut parfois prendre du temps, en particulier si l'essai est mené simultanément dans plusieurs centres.

Tout est fait pour garantir la sécurité et la qualité de l'étude, et s'assurer que la participation d'un patient ne puisse constituer une perte de chance pour lui.

Un essai clinique est le plus souvent conduit par un médecin qu'on appelle « **investigateur de l'essai** ». Il vérifie que le patient présente tous les critères requis (âge, sexe, antécédents médicaux, types de tumeur...), appelés « **critères d'inclusion** », propres à chaque essai. Le patient doit également être affilié à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

Tous les soins liés spécifiquement à l'essai sont à la charge financière du « **promoteur** » : c'est l'institution ou la société qui propose de mettre en oeuvre un essai clinique qui en assure son financement.

Le design de l'étude

Dans un premier temps, il est nécessaire de définir avec votre CRO le « **Design de l'étude** », c'est à dire les grandes lignes qui permettront d'aboutir au protocole : le type d'étude, la durée, le nombre de site, les revendications principales et secondaires, le nombre de sujet, les critères d'inclusion et d'exclusion et critères d'évaluation.

Puis la CRO vous proposera de rédiger le **protocole** de l'étude qui sera soumis aux autorités pour entamer des acceptation le démarrage de l'étude.

Le protocole de l'essai clinique

Le protocole de recherche clinique doit être rédigé avec soin. Il doit contenir le détails des rubriques suivantes :

- ✓ Justifications, données de la littérature scientifique
- ✓ Objectifs
- ✓ Critères de jugement
- ✓ Evaluation des bénéfices et des risques attendus
- ✓ Matériel et méthodes
- ✓ Analyse des données
- ✓ Résultats attendus
- ✓ Alternative en cas de sortie d'essai (préciser les propositions faites au patient en cas de sortie d'essai) et participation du patient au choix thérapeutique

La brochure investigateur

Document dans lequel sont spécifiées toutes les informations relatives au produit (phase de recherche préclinique, publications scientifiques, effets indésirables etc...).

La rédaction de ce document nécessite une expertise et une maîtrise technique. Les autorisations d'accès au document devront être directement sollicitées à la compagnie propriétaire du produit dans le cas où l'étude clinique est organisée par un médecin ou une institution publique.

Le consentement



Le consentement est l'accord de la personne qui décide librement de participer à un essai clinique après avoir reçu des explications claires et précises.

Le principe général est l'obligation de donner une information claire et précise aux patients pour toutes les recherches. Les modalités de recueil du consentement peuvent être différentes selon les types d'essais (consentement écrit, oral, simple non-opposition).

En signant le document de consentement, le sujet (sain ou malade) consent à participer à l'étude sous les conseils du médecin qui jugera de la pertinence de sa participation. Le sujet est libre d'interrompre à tout moment sa collaboration.

Ce document **ne doit pas être négligé**, il sera envoyé au Comité de Protection des Personnes (CPP) qui sera chargé d'émettre un avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche impliquant la personne humaine, au regard des critères définis par l'article L 1123-7 du Code de la Santé Publique (CSP).

L'étude de faisabilité

L'étude de faisabilité se fait à la suite de la phase préclinique. Elle permet de mettre au point la technique et de déterminer les critères d'efficacité appropriés. Selon le contexte, une ou plusieurs études sont nécessaires pour répondre à différentes questions.

Dans la plupart des cas, le type d'étude adapté méthodologiquement est l'essai prospectif non comparatif.

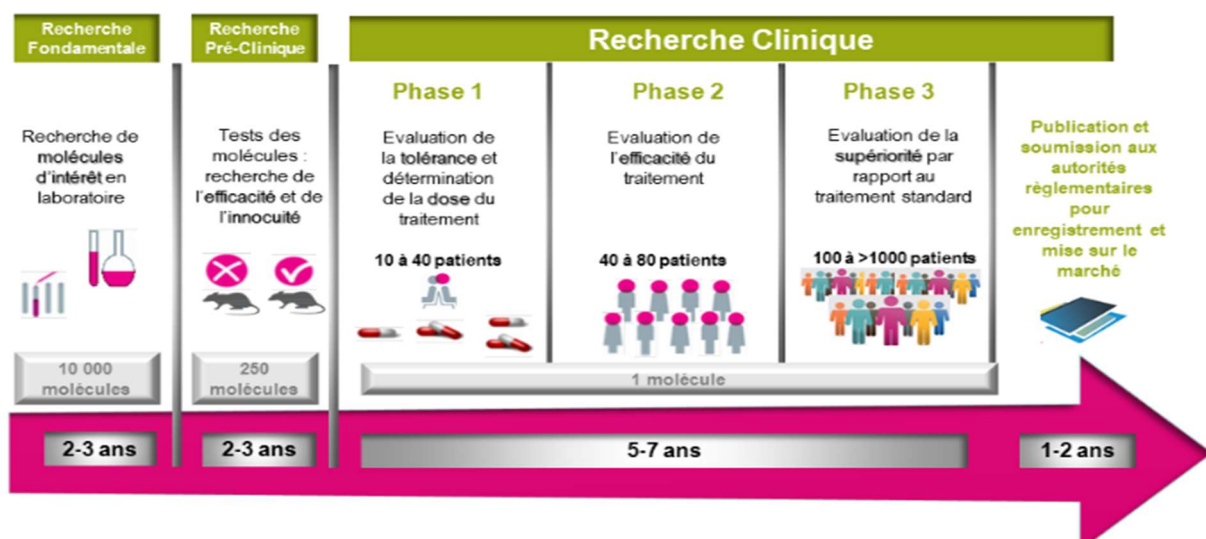
Le choix du seuil d'efficacité est primordial. En effet, avant d'envisager des études incluant un grand nombre de patients, un porteur de projet ou un industriel devrait vérifier que son nouveau DM est prometteur en termes d'efficacité. La première étape consiste donc à choisir un critère d'efficacité à partir des données de la littérature ou en s'appuyant sur des avis d'experts et à déterminer les probabilités

d'efficacité et d'inefficacité. Ces probabilités permettront de construire des règles d'arrêt ou de poursuite en incluant le moins de patients possible.

Les études de faisabilité sont utiles pour :

- Evaluer la sécurité du produit.
- La mise au point de la technique : Certains DM nécessiteraient une mise au point (sur l'usage, les paramètres si applicable, la pose...) en décrivant les différents temps opératoires, mais également le plateau technique et le personnel nécessaires. Cette mise au point ne peut se faire que dans le cadre d'une étude clinique. Bien que la technique d'implantation puisse continuer de s'améliorer après cette étape, ceci ne doit pas retarder la mise en place d'une étude pour la démonstration du bénéfice.
- La mesure de l'efficacité : L'étude de faisabilité est un préalable pour construire l'hypothèse à tester et calculer le nombre de sujets nécessaires dans une étude comparative. À ce stade du développement, la détermination du critère de jugement principal est essentielle/fondamentale car c'est ce critère qui permettra de mesurer l'efficacité du DM. Le critère doit être clinique et pertinent au regard de la pathologie et de l'action recherchée, comme la réduction de la mortalité ou d'une complication cliniquement mesurable. Si un critère intermédiaire ou de substitution est utilisé, celui-ci devra avoir été validé.
- Les complications et les risques : À la différence des études pharmacologiques n'impliquant pas d'acte médical, deux types d'évènements indésirables peuvent être rapportés lorsqu'il s'agit de DM : ceux liés directement au DM et ceux qui sont en rapport avec la technique d'implantation ou opératoire. Les études de faisabilité ont également pour objectif d'estimer les principales complications, qui seront documentées lors de toutes les étapes, pour établir le futur rapport bénéfice/risque. Ces étapes sont indispensables pour la démonstration ultérieure de l'efficacité par l'intermédiaire des essais contrôlés randomisés.

L'étude clinique



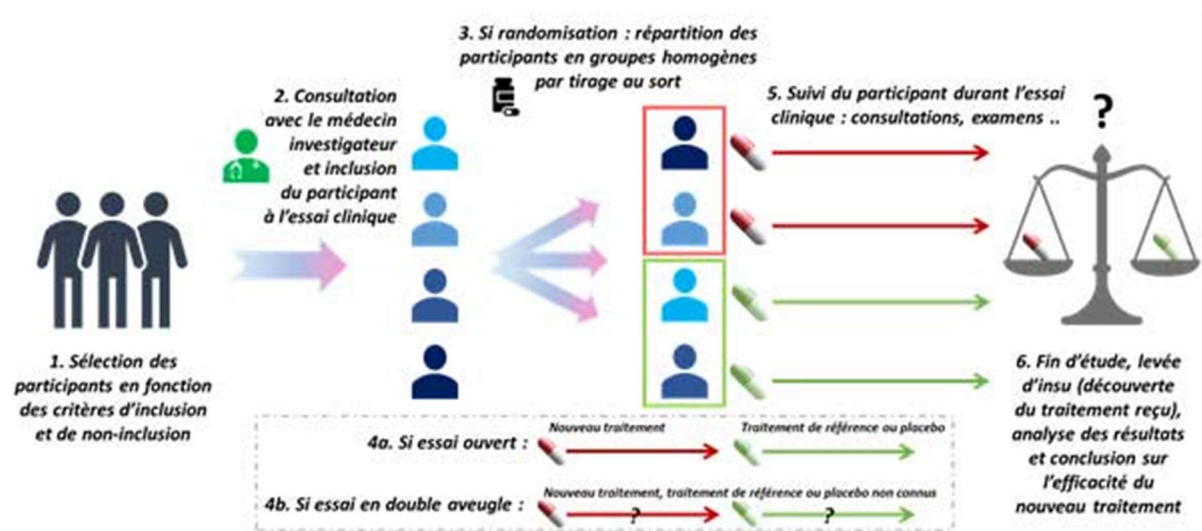
Les études contrôlées **randomisées en double aveugle** restent la référence incontournable de l'évaluation de tout produit de santé. En effet, seules la randomisation et la comparaison en double aveugle permettent de rendre les deux groupes étudiés comparables. Cette méthode permet formellement l'imputabilité des résultats à la technologie évaluée. Le double aveugle permet d'affranchir l'évaluation des biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'absence de randomisation dans certains essais. D'une part, un essai randomisé est plus coûteux qu'une série de cas. D'autre part, la randomisation peut être jugée a priori impossible, le plus souvent pour des raisons pratiques (préférence du patient ou du professionnel pour un nouveau dispositif médical potentiellement efficace...).

L'aveugle (également appelé insu) est un élément important des essais cliniques, car il permet de limiter les biais de classement ou de mesure liés à la subjectivité du médecin ou du patient. L'impossibilité de distinguer les traitements comparés est un élément crucial pour respecter l'aveugle. L'aveugle peut concerner tous les intervenants dans la chaîne de soins ou une partie seulement : le patient, le médecin administrant le traitement, la personne recueillant le critère de jugement ou le statisticien.

On parle de double aveugle lorsque ni le patient, ni le clinicien ne connaissent le traitement reçu par le patient.

L'aveugle est plus souvent impossible dans les essais non pharmacologiques pour des raisons éthiques ou pratiques. Dans ces situations, des alternatives ont été développées afin d'évaluer, de la manière la plus objective possible, l'efficacité d'un traitement non pharmacologique. Dans certains cas, l'aveugle de ces personnes clés est impossible. Ceci est particulièrement dommageable, d'autant plus que l'influence du médecin était également bien plus marquée que dans les essais pharmacologiques. Or, les essais en ouvert surestiment de 14 % la taille de l'effet par rapport aux essais réalisés en double aveugle.



Le recrutement des patients

La faible taille de la population éligible constitue une spécificité des études portant sur les dispositifs médicaux. En effet, la population concernée peut être restreinte, une technologie pouvant ne concerner que quelques centaines de patients dans certains cas.

Le choix de la population étudiée est important. Si les patients éligibles sont sélectionnés de manière trop stricte, le rapport bénéfice/risque pour le dispositif sera optimisé, mais la validité externe de l'étude sera plus limitée. En revanche, une sélection plus large peut faciliter le recrutement et la possibilité de généralisation des résultats, mais risque d'échouer à cibler la population la plus susceptible de tirer bénéfice du nouveau dispositif médical. Le choix des critères d'inclusion et de non-inclusion dans l'étude est un des points clés du protocole de l'étude. Le choix d'une CRO capable de rédiger un protocole optimal pour votre étude est donc primordial.

Critères	Définition	Objectifs
Inclusion	Ils déterminent, avant la randomisation, la capacité d'un sujet à participer à l'essai.	Homogénéité. Représentativité. Stabilité.
Non-inclusion	Ils fixent, avant la randomisation, les facteurs interdisant la participation à l'essai.	Éthique. Homogénéité. Représentativité. Stabilité.
Exclusion	Ils stipulent, à tout moment après l'inclusion, les conditions de retrait d'un sujet.	Éthique. Homogénéité. Représentativité. Stabilité.

Le rapport d'évaluation clinique

Document requis pour l'obtention du marquage CE. Il évalue et analyse les données cliniques propres à un dispositif médical pour statuer sur la sécurité et la performance de ce dispositif.

Le rapport final d'étude

Document requis par les instances réglementaires. Il présente les analyses biostatistiques, résume les résultats de l'étude et en donne les conclusions.

La définition du nombre de participants

Élément primordial : **la méthode biostatistique** va déterminer le nombre de patients ou de volontaires qu'il faudra pour répondre à votre hypothèse, mais cela est en général non applicable sur les études de faisabilité ou pilote (petit nombre de sujets). Par conséquent, le biostatisticien définira la méthode à utiliser indispensable à la constitution du protocole.

Le monitoring

Le monitoring se définit par la supervision des avancées d'une étude clinique.

Il assure que l'étude soit menée, enregistrée et rapportée conformément au protocole d'investigation clinique, aux procédures opératoires standard ainsi qu'aux normes internationales et exigences réglementaires applicables.

Le monitoring sera réalisé par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) de la CRO en charge de votre étude. Les ARC se déplacent sur les centres sélectionnés pour l'étude, veillent à son bon déroulement, au respect du protocole, la récolte des données, la qualité des données sources, la revue du classeur investigateur et un accompagnement à l'équipe du centre participant à l'étude.

La collecte des données

Une étude clinique n'est pas exploitable si les données cliniques sont manquantes ou lorsque la qualité n'est pas garantie.

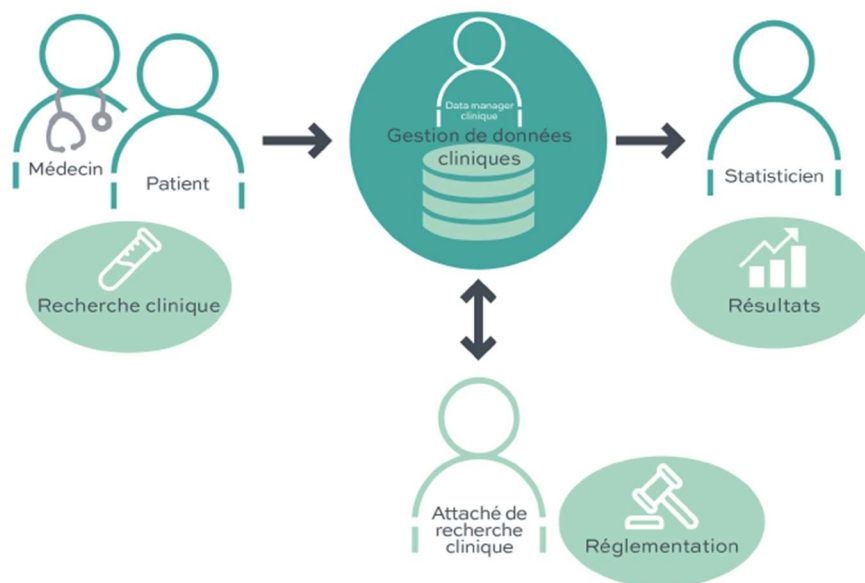
La qualité des données cliniques : **une première garantie d'un essai de qualité**
Il s'agit de définir des données de qualité comme des données complètes, précises, exactes et saisies sur l'eCRF au plus proche de leur obtention. Les déclarations d'événements doivent respecter les délais spécifiques à leur gravité. Les demandes de correction par le gestionnaire des données du eCRF doivent être effectuée dans des délais raisonnables.

Pour un centre sans personnel dédié à la recherche clinique, assurer la qualité des données à recueillir peut être difficile. Lorsque nécessaire, Centaur Clinical peut déléguer des ARCs ou TECs directement sur site afin d'assurer la saisie des données et la réponse aux demandes de correction/précision.

Le recueil des données est optimal lorsque l'eCRF est bien construit. CC adopte une approche transverse pour préparer en amont un eCRF concis, claire et précis.

Le Data Management

Un plan de data management adapté aux besoins de l'étude est mis en place pour assurer un contrôle qualité de la base de données. Le data manager réalise la base de données biomédicales en contrôlant la cohérence et la structure des bases en respectant la réglementation en vigueur. Il structure les données de recherche dans la base pour vérifier leur cohérence et pour les préparer à une analyse statistique



Analyse statistique

L'analyse des données consiste à extraire des informations des données pour prendre des décisions éclairées.

Le Plan d'analyse statistique est essentiel lors du développement d'un essai clinique. Il constitue l'un des documents réglementaires essentiels pour l'enregistrement de l'étude.

Le PAS est un document technique qui décrit les méthodes statistiques d'analyse de la recherche, par opposition au protocole, qui représente l'analyse.

Un plan d'analyse des données peut être défini comme une feuille de route qui décrit comment vous allez analyser les données d'enquête de la manière la plus efficace. Ce plan a pour but de répondre à vos principales questions d'études qui ont été décrites avant la réalisation de l'étude.

L'analyse des données doit être faite par un biostatisticien confirmé.

Surveillance Clinique Après Commercialisation(ou PMCF Post Market Clinical Follow up)

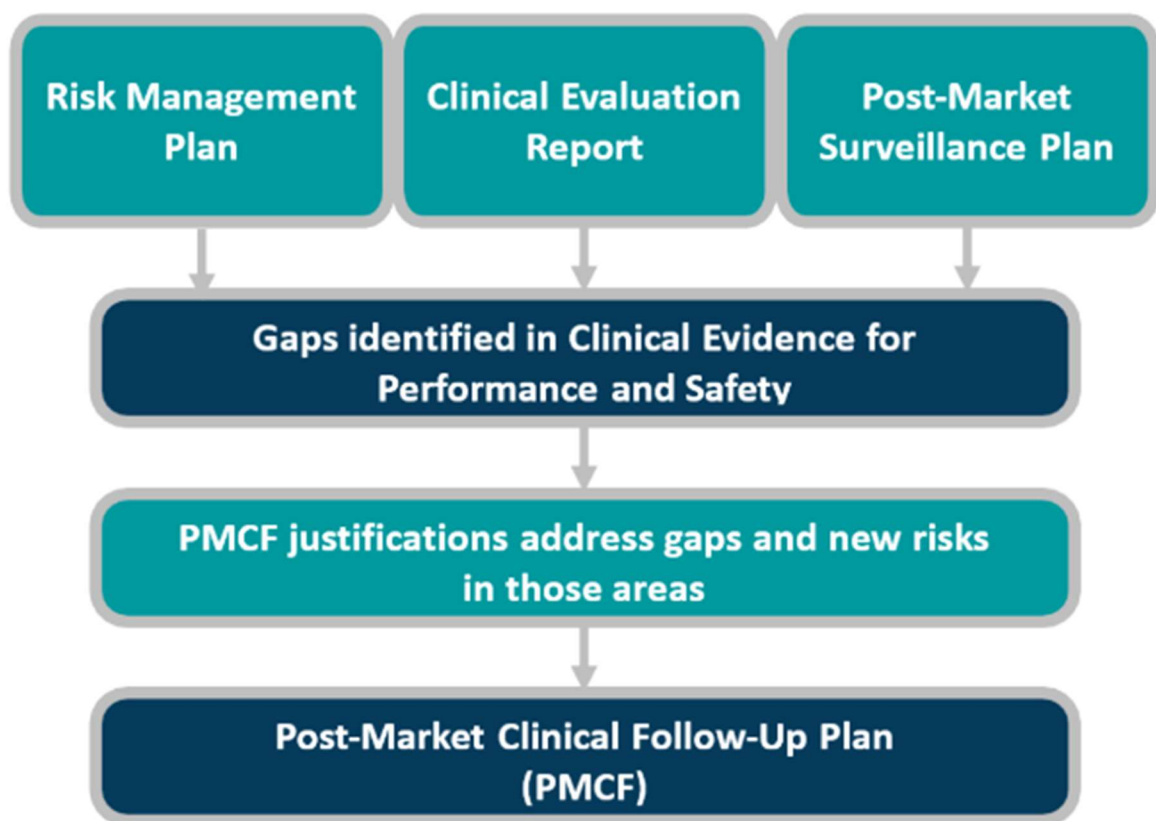
Le SCAC est obligatoire sous le **nouveau règlement 2017/45** et consiste à collecter des données cliniques en vie réelle dans le but de surveiller la sécurité et les performances d'un dispositif médical une fois mis sur le marché et jusqu'à la fin de son cycle de vie. Il s'agit d'un processus continu visant à mettre à jour le rapport d'évaluation clinique (CER), un des dossiers majeurs du dossier technique.

Evaluation du cadre applicable

Evaluation des critères permettant de confirmer les revendications de performance et de sécurité

Mise en place du plan SCAC et de l'étude clinique si nécessaire.

Analyse des données cliniques



Rédaction du rapport de SCAC

Le suivi clinique post-commercialisation est devenu ainsi une obligation réglementaire pour l'ensemble des dispositifs médicaux à quelques rares exceptions près. Son objectif est de s'assurer que les dispositifs continuent de répondre aux exigences de sécurité et de performance tout au long de leur durée de vie. Il permet également d'apporter des preuves complémentaires de sécurité et de performance, qui n'auraient pas été mises en évidence lors de la rédaction du CER.

Nous espérons que la lecture de ce livre blanc vous aura apporté quelques informations utiles.

A bientôt pour un prochain thème !

CENTAUR CLINICAL CRO vous propose un accompagnement dédié et personnalisé tout au long du processus de marquage CE.

Notre équipe d'experts est à votre disposition. Quel que soit le stade de développement de votre DM, n'hésitez pas à nous contacter si vous avez des questions.

Nous nous engageons à vous répondre dans les 48h et vous offrons un RDV téléphonique ou visio gratuit pour éclaircir les étapes de votre projet.

Pour nous joindre :

infos@centclin.com

Tel 09 67 08 56 76

www.centauroclinical.com

et suivez-nous sur linkedin !

<https://www.linkedin.com/company/25496043/admin/dashboard/>