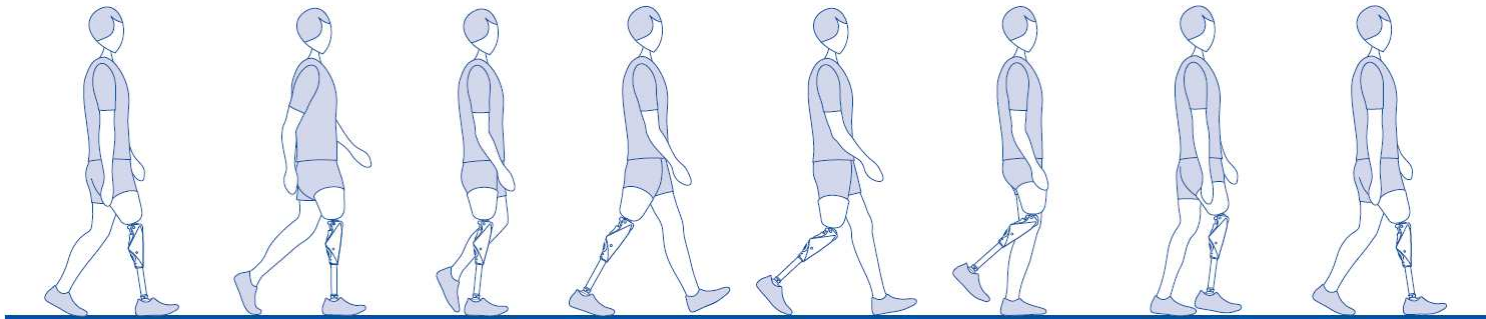


Évaluation : le point de vue de l'industriel

Evaluation clinique, point de vue de l'industriel

Aurélie Lacroix, Chef de projet études cliniques Otto Bock France



AFA-AMPAN – 28 et 29 mai 2015

Introduction

Une évaluation clinique est demandée à l'industriel pour:

- obtenir le marquage CE (pour assurer notamment la sécurité du patient)
- obtenir une prise en charge en France lorsque le dispositif n'entre pas dans les lignes génériques de la LPPR: pour une inscription en nom de marque, la Haute Autorité de Santé (HAS) demande une preuve scientifique de l'**Amélioration du Service Attendu** du dispositif en comparaison avec un dispositif de référence
- maintenir une prise en charge en France puisque la HAS et le Comité économique des produits de santé (CEPS) peuvent demander une **étude « post-inscription »** pour confirmer l'**Amélioration du Service Rendu** du dispositif et pour mieux connaître la population concernée, s'assurer que les conditions de prescription sont adaptées et connaître les centres prescripteurs.

La mise en place d'une évaluation clinique comporte globalement 3 étapes:

1. La définition du protocole
2. La mise en place administrative de l'étude
3. La mise en place et le suivi de l'étude

1. Définition du protocole

Comité scientifique

Définir un protocole, c'est choisir notamment :

- Le type d'étude
- Les critères d'évaluation
- Le nombre de patients
- Le schéma de l'étude
- Les investigateurs

Pour cette étape clé, l'industriel peut faire appel à un **comité scientifique indépendant** qui sera composé d'experts (MPR, méthodologistes)

Les objectifs:

- avoir une étude de bonne qualité méthodologique
- obtenir des résultats avec une amélioration significative sur le critère d'évaluation principale

1. Définition du protocole

Type d'étude : non-interventionnelle ou interventionnelle?

Etude non-interventionnelle

La stratégie médicale relève de la **pratique courante**: aucun dispositif, délai ou procédure de suivi n'est imposé

Les données sont récoltées lors du suivi habituel du patient

- ⇒ Peu de contraintes de mise en œuvre pour l'investigateur
- ⇒ Retour objectif sur les pratiques professionnelles et l'utilisation réelle d'un dispositif
- ⇒ Impossibilité de réduire les biais de l'étude
- ⇒ Niveau de preuve de l'efficacité d'un dispositif plus faible qu'en étude interventionnelle
- ⇒ Exemple : suivi de cohorte

Etude interventionnelle

La stratégie médicale est imposée: type de dispositif, délais, procédure de suivi

- ⇒ Fortes contraintes de mise en œuvre
- ⇒ Schémas d'étude imposé pour réduire au maximum les biais
- ⇒ Niveau de preuve de l'efficacité d'un dispositif élevé
- ⇒ Exemple : essai randomisé

1. Définition du protocole

Type d'étude : monocentrique ou multicentrique?

Etude monocentrique

- ⇒ + Facilite la mise en place et la coordination de l'étude
- ⇒ + La pratique (appareillage, rééducation) ne diffère pas pour chacun des patients de l'étude
- ⇒ - Difficulté pour inclure de nombreux patients

Etude multicentrique

- ⇒ + Permet d'inclure de nombreux patients sur une période d'inclusion plus courte
- ⇒ + Réduit le nombre de patients par investigateur pour faciliter le suivi
- ⇒ - La pratique peut différer légèrement entre chaque centre (effet centre)
- ⇒ - Difficulté pour mettre en place et coordonner l'étude

1. Définition du protocole

Critères d'évaluation

Une étude comporte:

- **Un critère de jugement principal** sur lequel s'appuie la démonstration: critère clinique, échelle validées
(ex: douleur, équilibre, activité locomotrice, capacités fonctionnelles, ...)
- **Un ou plusieurs critères de jugement secondaires**
(ex: satisfaction, qualité de vie, analyse biomécanique,...)

Le choix du critère principal est difficile dans le handicap car:

- Il y a peu d'échelles validées en français
- De nombreuses échelles ont un effet plafond
ex: utilisation difficile chez les personnes amputées d'activité moyenne ou élevée
- Il est parfois difficile d'identifier un critère principal dans l'évaluation globale de la compensation du handicap
- Il est attendu un critère principal clinique (pertinent pour des dispositifs à effet thérapeutique), alors que des critères non cliniques pourraient être pertinents dans la compensation du handicap (confort, durée de port de la prothèse, temps de rééducation...)

1. Définition du protocole

Profil & nombre de patients

Pour démontrer l'efficacité d'un dispositif par rapport à un traitement de référence (autre dispositif ou autre stratégie thérapeutique):

Profil des patients inclus dans l'étude:

- Caractéristiques communes => population homogène dans la mesure du possible
- Représentatifs de la population cible du dispositif

Nombre de patients

=> Le nombre de patients nécessaires est calculé statistiquement en fonction de la différence de résultat attendue sur le critère principal

Si la différence attendue est faible => beaucoup de patients sont nécessaires

Si la différence attendue est importante => peu de patients sont nécessaires

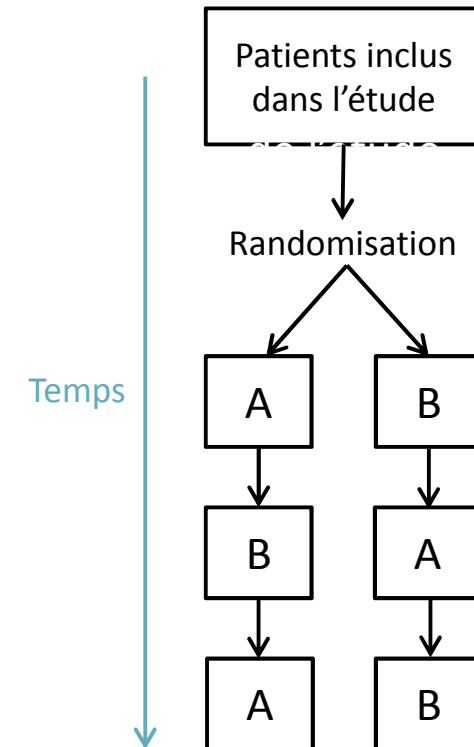
=> Pour les dispositifs de compensation du handicap, la différence attendue est souvent répartie sur plusieurs critères et donc faible sur un seul critère de jugement principal. Théoriquement, il faut beaucoup de patients et un échantillon homogène, ce qui est quasiment impossible dans notre domaine.

1. Définition du protocole

Schéma d'évaluation idéal

- **Contrôlé:** le groupe qui reçoit le dispositif est comparé à un groupe recevant le dispositif de référence.
- **Randomisé:** les patients sont répartis dans le groupe intervention ou le groupe témoin de façon aléatoire par tirage au sort
- **Croisé:** le patient reçoit successivement les traitements (le patient est son propre témoin)
- **En aveugle:** le traitement alloué n'est pas connu du patient (simple aveugle) et de l'investigateur (double aveugle)

=> Rarement applicable en appareillage

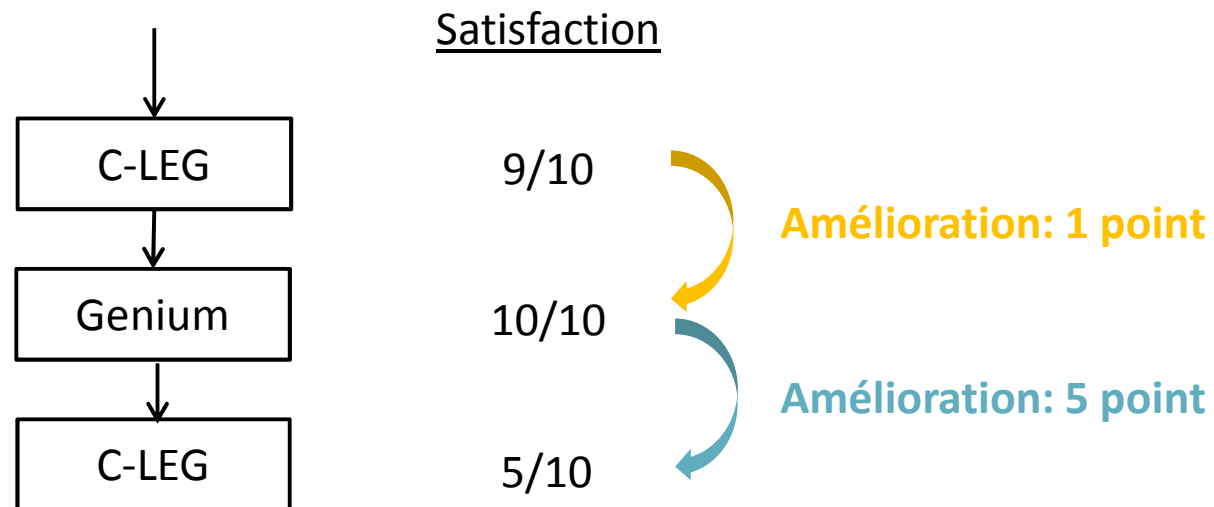


Ce schéma d'étude est idéal mais la mise en œuvre sur un nombre important de patients est difficile car les appareillages sont sur mesures et nécessitent du temps de fabrication, adaptation et rééducation.

1. Définition du protocole

Retour sur expérience : mesure de la satisfaction

Exemple : Essais Genium chez des utilisateurs de C-LEG



La personne ne peut apprécier que par rapport à ce qu'elle connaît
=> intérêt de la randomisation pour mixer l'ordre d'évaluation

2. Mise en place administrative de l'étude

Déclarations administratives et autorisations

Pour une étude observationnelle:

- Avis favorable du **CCTIRS** (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé): il évalue la méthodologie de l'étude, la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci au regard des objectifs de l'étude
- Avis favorable de la **CNIL** (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés): elle s'assure du respect de la loi « informatique et libertés » et protège le sujet de tout usage abusif des données informatiques le concernant

Pour une étude interventionnelle:

- Autorisation de l'**ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) qui est l'autorité compétente en matière de DM
- Le promoteur doit obligatoirement souscrire à une **assurance** spécifique pour l'étude
- Avis favorable du **CPP** (Comité de Protection des Personnes): il veille à la protection des personnes qui se prêtent à une étude interventionnelle et au respect de la législation
- Déclaration **CNIL**

2. Mise en place administrative de l'étude

Conventions & transparence

Convention

En fonction du type d'étude réalisée, le promoteur encadre administrativement son étude par l'intermédiaire d'une convention tripartite (promoteur / investigateur / établissement de santé)

Cette convention définit:

- Le cadre de l'étude et le rôle de chacune des parties
- La rémunération liée à la mise en œuvre de l'étude

Transparence

Loi Bertrand & Sunshine Act: l'industriel doit déclarer au CNOM les conventions et les avantages perçus par les médecins dans le cadre des conventions (d'hospitalité ou de recherche) et les publier sur le site de la transparence.

Les montants des rémunérations liées aux prestations définies dans les conventions de recherche (études) ne sont pas soumises à la publication à ce jour.

3. Mise en place pratique et suivi de l'étude

Investigateurs & centres

- Les médecins investigateurs travaillent principalement dans des **structures SSR** (Soins de Suite et de Réadaptation) et rarement dans des CHU (Centres Universitaires et Hospitaliers): **pas de Techniciens d'Etudes Cliniques** ou d'Assistants de Recherche Clinique pour soutenir les investigateurs
 - ⇒ La mise en œuvre de l'étude repose sur le MPR et son équipe
 - ⇒ Les investigateurs peuvent être sollicités pour plusieurs études simultanément

4. Cas particulier des « études post-inscription »

Extrait du guide de la HAS sur les études post-inscription

Objectifs de la HAS

*« La HAS peut demander le recueil de données complémentaires par la réalisation d'études post-inscription. Celles-ci visent à collecter des informations pragmatiques, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente des technologies concernées, tant sur les **aspects cliniques** (bénéfices et risques pour les patients) que sur les **aspects collectifs** (paramètres économiques, sociétaux...).*

*La HAS souhaite également encourager les médecins à participer aux études demandées par les autorités de santé (études post-inscription ou études post-AMM notamment). En effet, il est primordial en termes de santé publique de pouvoir continuer de disposer, après la mise à disposition des produits de santé sur le marché français, de données de qualité, **en conditions réelles d'utilisation** »*

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf

4. Cas particulier des « études post-inscription »

Difficultés rencontrées par l'industriel

Nombre élevé de patients et d'investigateurs

Compte tenu de la faible incidence de la population concernée, la HAS demande une **étude exhaustive** avec l'inclusion de tous les cas concernés, quel que soit le centre prescripteur

=> Pour l'industriel: Il est difficile d'identifier le prescripteur dont il n'est pas en contact direct lors d'une prescription, de l'informer du protocole, de signer une convention avec l'établissement, de se déplacer dans chaque centre pour une explication des objectifs et des formalités de l'étude.

=> Pour l'investigateur: il doit mettre en place une organisation interne pour suivre un protocole pour quelques cas seulement. La documentation propre à l'étude nécessite de libérer du temps. Il est également difficile d'assurer le suivi du patient jusqu'à la fin de l'étude.

Conclusion

Dans le domaine de l'appareillage, de nombreuses contraintes existent pour mener une évaluation clinique avec une bonne qualité méthodologique, car:

- Population à faible prévalence, nombre limité de patients
- Population hétérogène (différents niveaux d'appareillage, âge, niveau d'activité..)
- Handicaps et pathologies multiples rendant difficile le suivi des protocoles
- Complexité de passer d'un appareillage à un autre avec des délais imposés
- Nombre d'investigateurs limité et sollicités pour plusieurs études
- Assistance manquante (TEC, ARC) pour les investigateurs

⇒ Les études méthodologiquement bien menées ne peuvent être envisagées que pour les dispositifs dont il semble possible d'arriver à montrer une **amélioration significative** du service attendu et pour lesquels le tarif de remboursement et la population cible peut permettre un retour sur investissement.

⇒ Pour les études post-inscription demandées par les autorités sanitaires, il serait intéressant que les autorités communiquent davantage auprès des professionnels de santé pour expliquer l'objectif de ces études