

# Les modalités de réalisation d'une étude clinique post-commercialisation

Yann Fardini de Soladis et Sébastien Ferret de Neomed Services

Soladis et Neomed Services s'associent pour apporter un éclairage sur la génération de données cliniques après commercialisation suite à la publication du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux. Propos illustrés par un exemple d'étude clinique concret.



Yann Fardini, directeur scientifique de Soladis

Source : Soladis

Les études PMCF ("Post Market Clinical Follow-up" ou suivi clinique après commercialisation) sont destinées à assurer la surveillance clinique des dispositifs médicaux (DM) après l'obtention du marquage CE. Elles sont censées répondre à des questions spécifiques relatives à la sécurité ou à la performance clinique d'un dispositif lorsqu'il est utilisé conformément à son étiquetage approuvé.

La nouvelle réglementation européenne (UE) 2017/745 relative aux dispositifs médicaux partage des exigences communes avec la loi Jardé, appliquée uniquement en France, qui cadre les recherches impliquant la personne humaine (RIPH).

Pour accompagner les fabricants, le guide MEDDEV.2.12/2 indique les méthodologies possibles de la surveillance clinique après marquage CE d'un dispositif médical, à savoir :

- la poursuite du suivi de patients enrôlés dans une investigation de pré-commercialisation,
- une nouvelle étude clinique,
- une analyse de données provenant d'un registre,
- une analyse des données rétrospectives de patients précédemment exposés au dispositif.

De plus, il définit les investigations SCAC (Suivi Clinique après Commercialisation) pour lesquelles des procédures invasives ou lourdes, additionnelles

à celles déjà menées dans des conditions normales d'utilisation du dispositif, peuvent être prévues. Cela peut par exemple être le cas pour une étude menée sur un implant marqué CE dans laquelle un examen d'imagerie exploratoire à un temps t est imposé alors qu'il n'est pas réalisé habituellement.

## La loi Jardé : une spécificité française relative aux RIPH

En France, les Recherches Impliquant la Personne Humaine se répartissent en deux sous-parties : les recherches interventionnelles et non interventionnelles. Dans une recherche non interventionnelle, les actes sont pratiqués de manière habituelle, sans action supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

Les études interventionnelles se divisent en deux catégories (RIPH 1 et 2), alors que les études non interventionnelles correspondent aux RIPH 3. Cette classification est établie selon les contraintes et les risques appliqués à la personne humaine.

Les RIPH doivent être validées par différents acteurs :

- d'une part l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), définie



Sébastien Ferret, co-gérant chargé des affaires cliniques et réglementaires chez Neomed Services

Source : Neomed Services

### INFO

Soladis est une société de conseil spécialisée dans la conduite de projets autour de la donnée. Quant à Neomed Services, il s'agit d'un bureau d'études dédié à la conception et à la validation des dispositifs médicaux.

### Cadre réglementaire des études cliniques

Accès à la personne		Pas d'accès à la personne	
Recherche impliquant la personne humaine = RIPH		Recherche n'impliquant pas la personne humaine = RNIPH	
Etude Interventionnelle		Etude Non Interventionnelle = RIPH3	Etude réutilisant des données existantes
Etude Interventionnelle = RIPH1	Etude Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales = RIPH2		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention non justifiée par la prise en charge du patient.</li> <li>• Utilisation d'un dispositif non marqué ou hors marquage CE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation d'un dispositif dans les conditions habituelles</li> <li>• Peut comporter des actes peu invasifs avec peu de risques et contraintes (liste définie par arrêté).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.</li> <li>• Certains actes considérés sans risque ni contrainte peuvent être prévus (liste définie par arrêté).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dossiers médicaux</li> <li>• Echantillons biologiques</li> <li>• Banque d'images</li> <li>• Bases médico-administratives</li> </ul>
↓	↓	↓	↓ Via l'Institut National des Données de Santé
ANSM: Autorisation CPP: Avis favorable CNIL: Autorisation ou MR-001	ANSM: Information CPP: Avis favorable CNIL: Autorisation ou MR-001	ANSM: Information CPP: Avis favorable CNIL: Autorisation ou MR-003	CERES: Avis favorable CNIL: Autorisation (ou MR-004, -005, -006)

Source: Neomed Services

## Standards à respecter à l'égard du patient

	RIPH1	RIPH2	RIPH3	RNIPH
Information	Ecrite	Ecrite	Ecrite	Ecrite*
Consentement	Libre, éclairé, écrit	Libre, éclairé, écrit	Absence d'opposition	Absence d'opposition
Assurance	Obligatoire	Obligatoire	Non	Non

\*Dans certains cas, une exception à l'information du patient peut être envisagée en vertu de l'application de l'article 14, paragraphe 5, point b du RGPD

Source: Neomed Services

DeviceMed

## UN CAS CONCRET D'ÉTUDE PMCF

## Comment calculer la taille de l'échantillon ?

**Prenons le cas d'un dispositif d'implant pariétal permettant de limiter les récurrences de hernies abdominales. Le fabricant souhaite mettre en place une étude afin de collecter des données cliniques post-commercialisation.**

En l'absence de dispositif, un taux de récurrence de 8,0% est décrit dans la littérature. Au cours de la première année, l'industriel attend un taux de récurrence avec son dispositif allant de 0 à 4% avec une valeur cible de 2%.

Plusieurs types d'études peuvent être imaginés, suivant que l'on ait un objectif comparatif ou non. Une approche simple et non comparative consiste à suivre une cohorte de patients recevant le dispositif en posant une hypothèse de récurrence de 2% (0,02).

Un objectif pourrait être par exemple d'estimer la proportion de "récidivistes" avec une précision suffisante (ici :  $\pm 2,0\%$ ). En utilisant la formule de Clopper-Pearson pour

calculer l'intervalle de confiance à 95%, (intervalle à l'intérieur duquel il y a 95% de chances que la valeur visée pour le taux de récurrence figure), un effectif de 409 patients est nécessaire pour que l'estimation de 0,02 soit comprise entre 0,012 et 0,039.

Un autre objectif pourrait être d'estimer également une proportion de 2%, mais avec un intervalle de confiance dont la borne supérieure tolérée aille jusqu'à 8% maximum (le taux de récurrence sans le dispositif). Dans ce cas, un effectif de 96 patients suffit pour estimer une proportion de 0,02, l'intervalle de confiance à 95% s'étendant cette fois plus largement, de 0,002 à 0,072.

Pour résumer, ce qui distingue ces deux cas de figure n'est pas la proportion visée de patients qui récidiveront (elle reste de 2%) mais le niveau de précision souhaité. Il est donc important de bien définir son objectif pour qu'en découle le calcul approprié de l'échantillon.

comme l'autorité compétente française de la vigilance. Elle fait office de police sanitaire et peut donc inspecter l'ensemble des études ;

- d'autre part le Comité de Protection des Personnes (CPP). Il s'agit d'un comité d'éthique dont l'avis favorable est requis sur l'ensemble des RIPH.

Il appartient à l'ANSM d'autoriser les RIPH 1. Pour les RIPH 2 et 3, l'avis du CPP doit simplement être transmis à l'ANSM pour information.

## Quelle typologie adopter pour une étude PMCF ?

Aujourd'hui en France, si l'étude PMCF consiste uniquement à collecter des données existantes dans le dossier médical, elle sera à considérer comme une RNIPH ou étude n'impliquant pas la personne humaine. Dans ce cas, l'INDS (Institut National des Données de Santé) doit recevoir les demandes d'évaluation et le CEREES (Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes, et les Evaluations dans le domaine de la Santé) rend un avis sur la qualité scientifique du projet. La CNIL, quant à elle, autorise

la mise en œuvre du traitement de données en se basant sur l'avis du CPP ou du CEREES en fonction du type de recherche. Pour que les données soient validées, ces recherches doivent respecter les standards éthiques et assurer la sécurité et l'information des patients.

En revanche, si l'accès au patient est nécessaire, (collecte prospective de données spécifiques à l'étude), l'étude sera une RIPH de catégorie 3 voire 2 si des contraintes (interventions minimales) sont appliquées à la personne humaine.

A noter que les RIPH de catégorie 1 n'ont pas vocation à figurer dans le cadre d'une étude PMCF.

## Les principales bases sur lesquelles repose l'étude PMCF

L'étude PMCF doit être conçue en fonction de l'objectif poursuivi et de la nature du dispositif. Voici quelques points clés :

- **Objectif principal** : la performance du dispositif et/ou son innocuité.
- **Critère de jugement** : bénéfice clinique, survenue d'effets indésirables.
- **Méthode d'évaluation** : moyen par lequel le critère de jugement est évalué.
- **Durée de l'étude** : dépendante de ce qui doit être évalué mais aussi de la durée de vie du dispositif.
- **Considérations statistiques et analyses** : approche descriptive, comparative (supériorité, équivalence, non infériorité), plusieurs groupes, groupe contrôle, variables de confusion.
- **Données collectées** : les caractéristiques des patients à l'inclusion, données d'efficacité, données d'exposition, données de sécurité afin de documenter correctement le ou les critères de jugement.
- **Nombre de patients** : il dépend de l'objectif principal de l'étude et du critère primaire de jugement. Il se calcule en amont sur la base d'hypothèses reposant le plus souvent possible sur les données de la littérature.

Une étude PMCF n'est toutefois pas la seule solution pour générer des données cliniques après commercialisation. Le guide MEDDEV 2.12/2 précise que l'étude PMCF n'est pas nécessaire (1) si les données de sécurité à moyen/long terme et les données de performances sont déjà connues par une utilisation précédente, mais aussi (2) si d'autres activités de surveillance après mise sur le marché fournissent des données suffisantes pour évaluer les performances et la sécurité du dispositif.

La mise en place ou non d'une étude PMCF dépend de nombreux paramètres tels que le degré élevé d'innovation du dispositif, les risques importants liés à son utilisation, sa population cible, mais aussi la somme de données cliniques disponibles ou encore le mode d'obtention du marquage CE (basé sur une équivalence ou pas).

Pour résumer, il est important de définir si la conduite d'une étude PMCF est nécessaire ou non. Pour cela, l'analyse de la typologie du produit ainsi que la pertinence de la stratégie de recueil de données après commercialisation sont essentielles.

eg

[www.soladis.com](http://www.soladis.com)

[www.neomed-services.com](http://www.neomed-services.com)