



Évaluation des Dispositifs Médicaux :

Spécificités Méthodologiques



M-C Picot
Médecin délégué, CIC 1001
Responsable Unité Recherche Clinique
CHU Montpellier

Vendredi 15 avril 2011



Évaluation des Dispositifs Médicaux (DM)



- Le contexte
- Principaux obstacles à l'évaluation clinique des DM
- Solutions possibles...



Contexte

- Évaluation des Dispositifs Médicaux et Innovations Technologiques
 - Processus d'évaluation peu clair
 - *Décembre 2009* : **Parcours du dispositif médical**
Guide pratique
 - Améliorer le niveau de preuves scientifiques des essais :
Place du nouveau DM
 - Règles de mise sur le marché : Service Rendu ?
 - Manque de formation en recherche clinique
 - Fonds limités (petites entreprises, institution...)
 - Évolution rapide des techniques

**Parcours
du dispositif médical**

Guide pratique

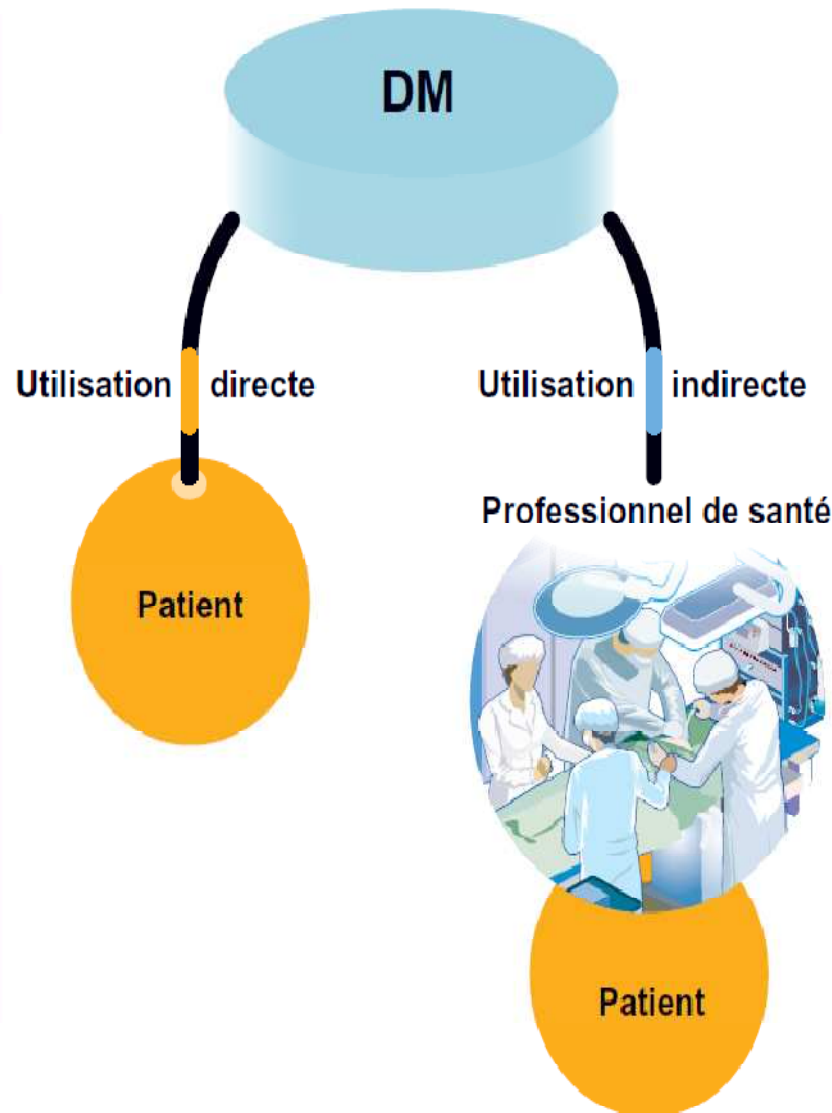




Parcours du dispositif médical

Guide pratique

Hétérogénéité des DM Niveau de Risque (classe I à III)



Prendre en compte la nature du DM
Déterminer le **statut**
(association avec un médicament ?)

Tenir compte de l'**évolutivité** :
cycle de vie ou durée de vie courts

Discerner la **performance technique**

/ **Bénéfice
clinique**

Tenir compte du caractère
opérateur-dépendant, de la **courbe
d'apprentissage**, du **plateau technique**

Tenir compte du **nombre de patients**
qui peut parfois être faible



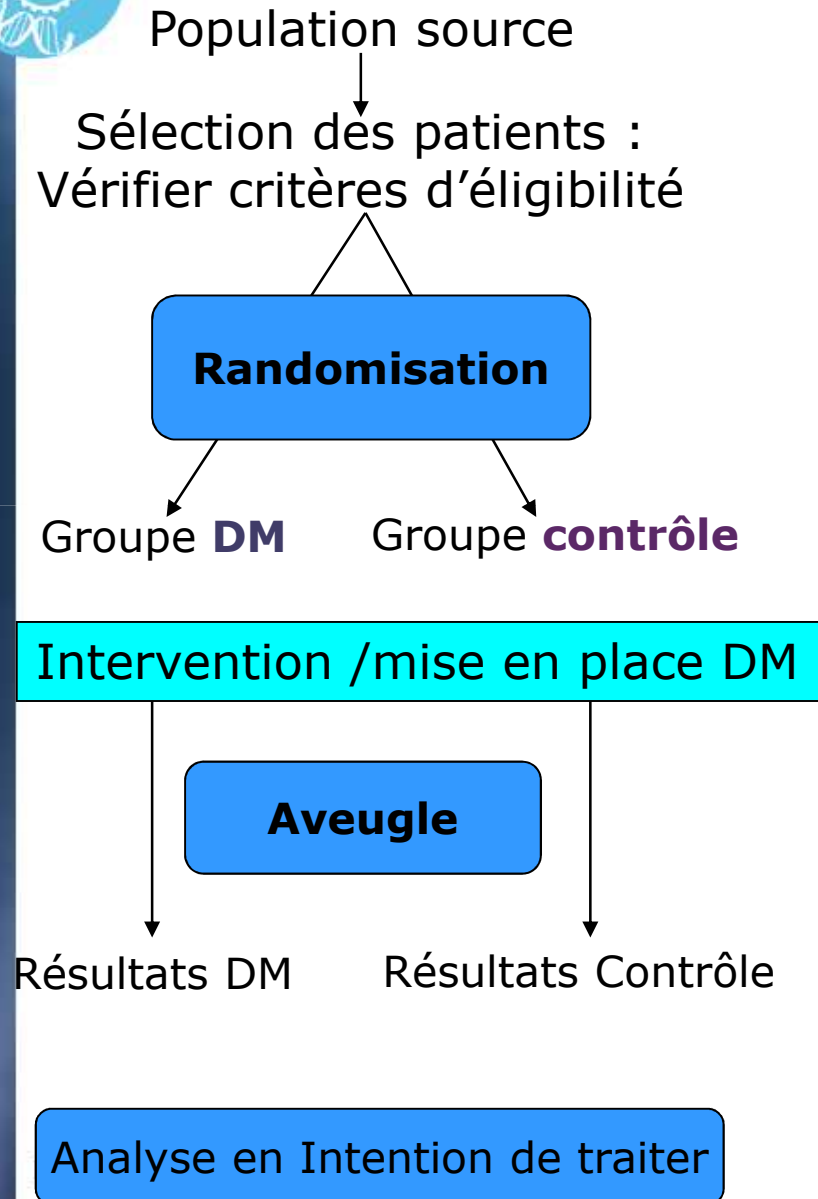
Contexte



- Directive européenne 2007 applicable au 20 mars 2010 : Démontrer l'impact clinique ou médico-économique
- **Essai comparatif randomisé contrôlé** : Gold standard de l'évaluation des médicaments
- s'impose pour implants et DM classe III
- *Problème* : **difficilement transposable aux DM**
- *Contraintes* : Nécessité d'évaluer en situation réelle de travail (urgences...) avec les professionnels de santé (performance) dans l'environnement habituel (équipement des centres)



Essai contrôlé randomisé



Points clés et Difficultés :



1. Allocation **secrète** DM/comparateur
2. Comparateur : Utilisation **placebo**?
3. **Standardisation** intervention, **Apprentissage**, Compétences de l'opérateur, Équipement des centres
4. Évaluation du critère de jugement : **double aveugle**
5. Prise en compte des **sorties d'étude et écarts au protocole**



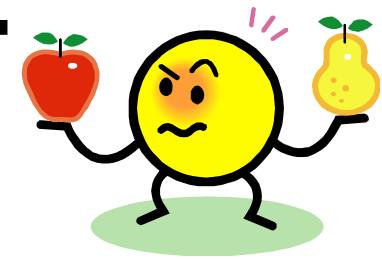
La Randomisation



- Attribuer le traitement **par tirage au sort** à chaque patient inclus
 - ▶ Seul moyen d'obtenir 2 groupes **comparables au début de l'essai (ne diffèrent que par le traitement)**
 - ▶ Supprime les biais de sélection
 - ▶ Équilibre la répartition des facteurs pronostiques
- Limites : Acceptabilité de la randomisation
 - par le médecin (réticence/ changement de pratiques)
 - par le patient (difficulté à accepter le principe d'ambivalence, situation d'urgences...)
Ex. : Comparer aspirine à faible dose versus chirurgie de la carotide



Choix du comparateur : Placebo ?



- Traitement de référence : habituellement réalisé et censé donner le meilleur résultat
 - autre DM
 - un médicament
 - prise en charge chirurgicale
 - autre prise en charge (kinésithérapie...)
 - et/ou un placebo :
 - Permet évaluation en simple ou double aveugle
 - Prend en compte l'Effet placebo
 - ➔ Parfois impossible



L'aveugle...

Au cours du déroulement d'un essai, de nombreux phénomènes peuvent modifier unilatéralement les groupes à comparer :

- traitements complémentaires (antalgiques ...)
- surveillance inégale (un groupe plus à risque...)
- sujets perdus de vue ...

→ Les groupes ne sont plus comparables à la fin de l'essai

→ Différence finale observée ne peut être attribuée à la seule différence de traitement



L'aveugle...

Pour limiter ces biais :

Essai **en « double aveugle »** :

Traitements à comparer **indiscernables** pour 1) le patient 2) le médecin et l'équipe soignante

ou en **Triple aveugle** : 1) Patient, 2) Médecin et équipe soignante et 3) Personne qui évalue les résultats

Intérêts :

- Comportement identique vis à vis des malades tout au long de l'essai

- Évaluation neutre de l'efficacité des traitements et des effets secondaires

→ Pas en aveugle et allocation non secrète = surestimation de 25% de l'effet du traitement (Wood et al., BMJ 2008)



Comment obtenir l'aveugle ?

- Traitements médicamenteux

→ comprimés identiques (forme, couleur, odeur, goût, fréquence et mode d'administration)

- Traitements non médicamenteux :

Plus difficile à réaliser et à maintenir (*McCulloch et al., 2002; Boutron et al., 2004 et 2007*)

→ Dispositif ou appareils médicaux inactivés

→ Simulation de l'intervention

→ Simulation de l'utilisation du dispositif médical

→ Utilisation de prothèses d'aspect identique



Comment obtenir l'aveugle ?

- ▶ Simulation de l'utilisation du dispositif médical en rééducation : Session avec même fréquence et même durée mais contenu différent
- ▶ Implants en Ophtalmologie : Simuler intervention sous anesthésie locale
- ▶ Stimulateur du Nerf vague (traitement épilepsie pharmacorésistante) : Dans le groupe contrôle, le stimulateur est inactivé



Individualisation du traitement





Standardiser l'intervention

- Pour un acte chirurgical : Standardiser l'anesthésie, l'acte chirurgical, les soins post-opératoires, la rééducation ...
- Décrire la procédure (*GLASZIOU et al., BMJ, 2008*) :
 - Rédiger Procédures Opératoires Standardisées pour chaque étape (pré-études)
 - Publication : Détailler l'intervention dans chaque groupe (quand, comment faire en pratique ?)
CONSORT, 2007

What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews?



Replicating non-pharmacological treatments in practice depends on how well they have been described in research studies, say **Paul Glasziou** and **colleagues**



L'opérateur & le centre





Impact de l'opérateur

- Compliance à l'intervention : L'opérateur respecte t-il le protocole ?
Films, audits
- Niveau de compétence de l'opérateur ?
Nombre d'actes
- Courbe d'apprentissage à évaluer



Mannequin d'apprentissage



Impact des centres

- Niveau d'équipement du centre (référence, compétence...)
 - Nombre d'actes réalisés dans le centre
 - Effet Opérateur + centre
- ➔ Avant le début de l'essai : Pré-sélection des centres après Evaluation





Les solutions possibles

- Design d'études spécifiques :
 1. Méthode Zelen
 2. Étude en cluster
 3. Evaluation du CJP par un évaluateur « extérieur » si aveugle non réalisable





1. Méthode Zelen

- **Intérêt** : Diminuer le nombre de refus de participation ou d'abandons liés à la randomisation (*Zelen, 1979, 1990*)
- **Principe** : Permettre à chaque patient de bénéficier du traitement qui a ses préférences, tout en conservant l'allocation aléatoire
- **Consentement postérieur au tirage au sort** :
Le patient peut refuser le résultat du tirage au sort, il bénéficie alors de l'autre traitement (mais reste évalué dans le groupe dans lequel il a été randomisé)
- **Risque** : Nombre excessif de changements de bras ou de bras fortement inégaux (attraction d'un bras) : si taux de changements trop élevé (arbitrairement $>10\%$), l'essai doit être abandonné (sinon majorer le Nb de sujets)

Schéma de Zelen avec simple consentement

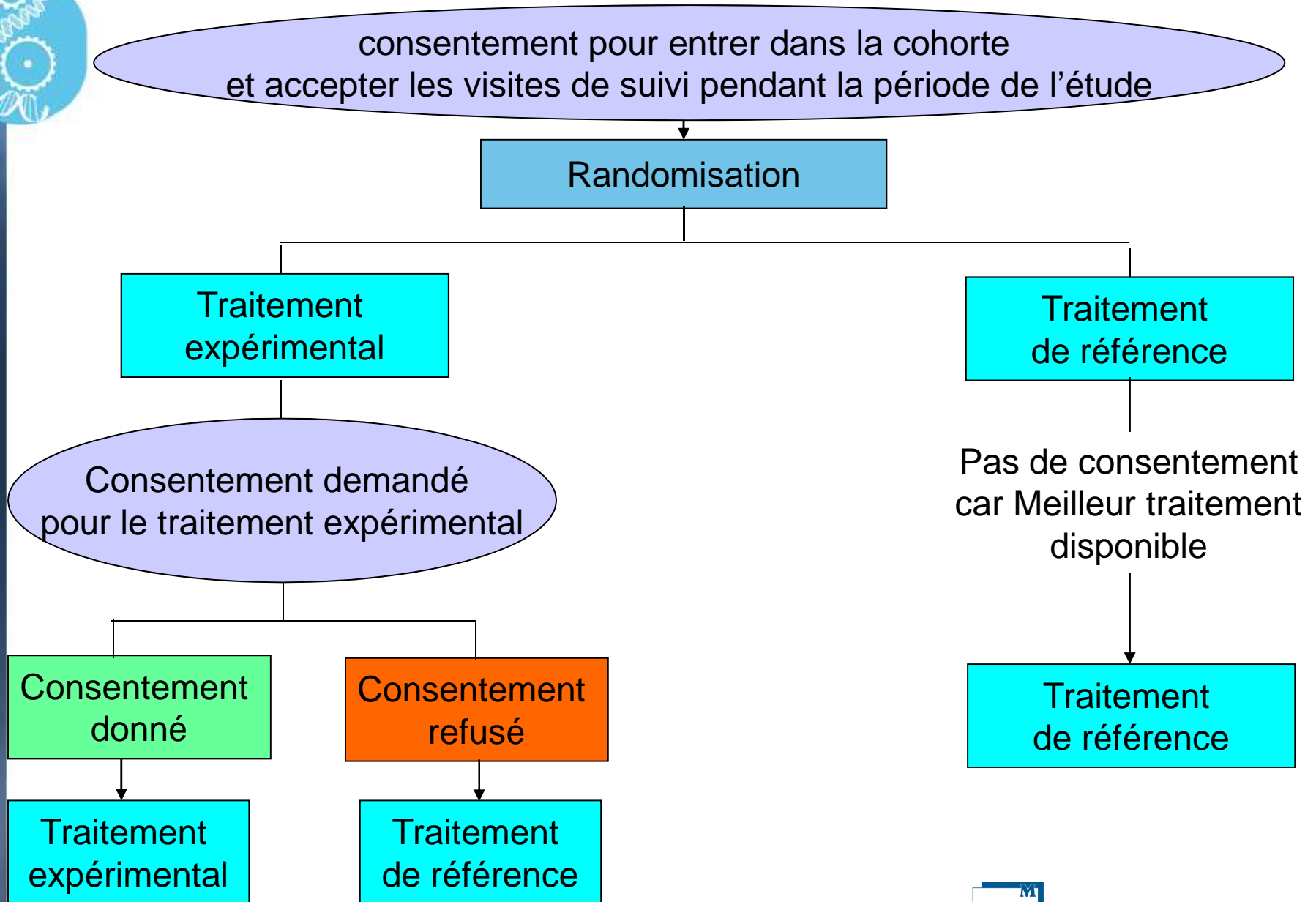
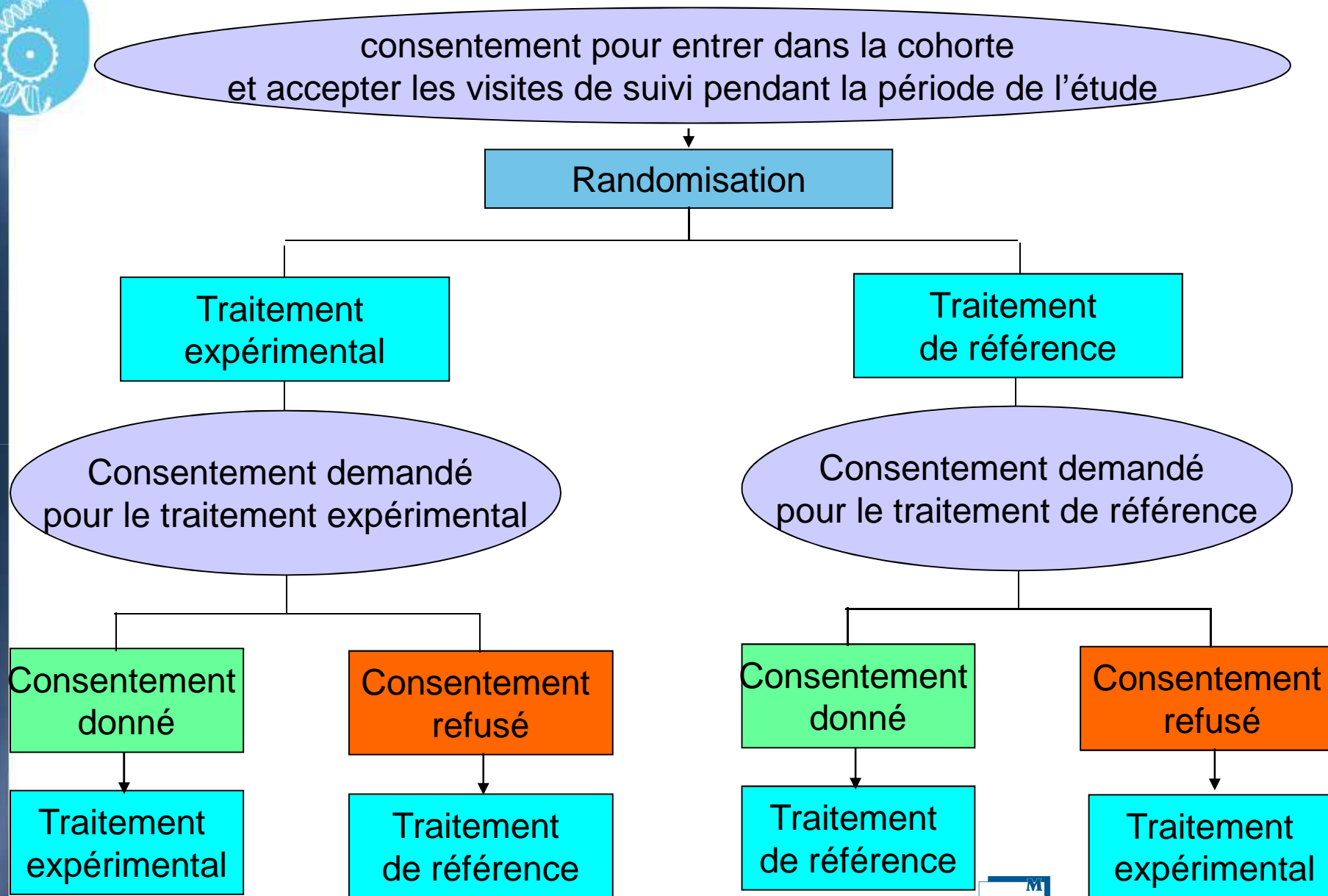


Schéma de Zelen avec double consentement





2. Etude en cluster



- Lorsque la randomisation **individuelle** de l'intervention à évaluer est **impossible ou difficile**
 - *Exemple* : Centres ou investigateurs n'utilisent qu'une des 2 techniques
 - Unité de Randomisation = une collectivité de patients (« clusters ») : des centres, des services ou des investigateurs
 - la randomisation précède le consentement
- Pourquoi randomiser des clusters ?
 - Compétences des investigateurs
 - Meilleure adhésion des investigateurs
 - Moins de contraintes logistiques (équipement)



2. Etude en cluster



- Conséquence statistique
 - Les observations d'un même cluster sont plus semblables que les observations de clusters distincts → **données corrélées**
- **Tenir compte de cette corrélation :**
 - **Dans la planification :** calcul du NSN majoré par le facteur d'inflation $[1+(n-1)\rho]$ ou coefficient de corrélation intraclasse
 - **Dans l'analyse :** Modèle mixte...



3. Évaluation « en aveugle »



Pour des raisons éthiques ou matérielles, parfois **impossible d'effectuer l'essai en double aveugle (essai « en ouvert »)**, dans ce cas :

- Éviter toutes déviations au protocole
- Suivre tous les malades entrés dans l'essai **sans** exception (même si non-respect de protocole)
- Avoir des **critères de jugement aussi objectifs** que possible
- Faire évaluer les résultats (Critère de jugement principal) par un observateur ignorant le traitement administré : **lecture en aveugle du traitement reçu**



Valorisation :
**Les recommandations
pour publier les résultats**

CONSORT group
*(CONSolidated Standards Of
Reporting Trials)*



Groupe CONSORT : Extension aux traitements non pharmacologiques

ACADEMIA AND CLINIC

Annals of Internal Medicine

Methods and Processes of the CONSORT Group: Example of an Extension for Trials Assessing Nonpharmacologic Treatments

Isabelle Boutron, MD, PhD; David Moher, PhD; Douglas G. Altman, DSc; Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; and Philippe Ravaud, MD, PhD, for the CONSORT Group*

Ann Intern Med. 2008;148:W-60-W-66.

www.consort-statement.org



- ➔ 11 items modifiés et 1 item supplémentaire regroupés en 5 sections / 22 items de la checklist des traitements pharmacologiques



Publier les résultats

5 sections spécifiques aux traitements non pharmacologiques :

- ▶ Décrire l'intervention, les co-interventions, la méthode de standardisation du traitement et l'adhésion des investigateurs au protocole
- ▶ Impact des investigateurs et du volume des centres sur l'effet du traitement (expérience des investigateurs, qualification, nombre d'années de pratique, formation spécifique, compétences et courbe d'apprentissage)
- ▶ Analyse statistique : prendre en compte le « clustering » des patients traités par un même investigateur ou dans un même centre dans le calcul du NSN et dans l'analyse
- ▶ Difficultés liées à l'aveugle
- ▶ Généralisation des résultats (validité externe) en fonction du comparateur, des investigateurs (très spécialisés...) et des centres



Conclusion

- Choix méthodologique adapté en tenant compte des contraintes éthiques
- Soutien méthodologique :
 - Plateforme d'évaluation des DM (Ex. : EVADIMM)
 - Unités de Recherche Clinique
 - CIC et CIC-IT
- Résultats des études cliniques :
Conditionne l'avis du CNEDiMTS qui évalue l'amélioration du service rendu