**Annexe : Validation Clinique**

**REGLEMENT**

Contexte général :

Le secteur de la Santé bénéficie d’une attention particulière au sein de la Région de Bruxelles-Capitale qui se traduit chez Innoviris par la mise en œuvre de l’axe stratégique Santé présenté dans le *Plan Régional de l’Innovation 2016-2020[[1]](#footnote-2)*.

Par ailleurs, les études de type *Health Technology Assessment* (HTA) sont indispensables pour évaluer la sécurité et l’efficacité d’une technologie, d’un médicament ou d’un vaccin[[2]](#footnote-3). Ces évaluations assurent le déploiement d’une médecine factuelle (*evidence-based medicine*) et donc d’un système de santé durable et de qualité. À cet égard, les validations cliniques jouent un rôle clef car elles évaluent et valident scientifiquement les innovations dans le secteur de la santé auprès des populations réelles. Elles constituent une étape critique et essentielle dans la mise au point d’un nouveau médicament ou de dispositifs médicaux (qu’il soit informatique/mobile ou non).

Dans ce contexte, Innoviris s’engage à participer au financement de validations cliniques intégrées dans des projets industriels de recherche ou développement. En effet, ces essais exploratoires, qui mènent à un premier *proof-of-concept* lors des phases pré-commerciales, comportent encore beaucoup de risques et donnent des informations capables d’améliorer le produit en développement.

Cadre légal et définitions :

Cette section reprend l’ensemble des définitions et concepts qui déterminent le cadre de la validation clinique telle qu’envisagée par Innoviris.

Médicaments :

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de **l’OMS** (WHO Drug Dictionary Enhanced) et celle de la **Directive européenne 2001/83/CE**, un médicament est *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines.* Toute substance ou composition pouvant être administrée à l’homme en vue d’établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l’homme est également considérée comme médicament.

Essais cliniques pour les médicaments – Cadre légal :

Les médicaments font l’objet d’essais cliniques strictement encadrés par la législation. Ainsi, la **loi belge du 7 mai 2004** relative aux expérimentations sur la personne humaine définit les essais cliniques comme étant *toute investigation menée chez la personne humaine, afin*

* *de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux*
* *et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux*
* *et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.*

Essais cliniques pour les médicaments – Phase éligible  :

Pour obtenir des preuves fiables de la sécurité et de l’efficacité de son utilisation chez l’homme, le candidat médicament est testé au cours d’essais successifs, correspondant à différentes phases. Chaque phase permet de fournir des réponses spécifiques sur le produit testé.

La phase éligible pour un financement ‘validation clinique’ concerne la phase la plus proche du développement du produit, à savoir la Phase I. Cette phase est risquée et les résultats obtenus permettent d’améliorer le développement du candidat médicament :

Phase 1 : généralement sur 20-80 sujets sains

Préliminaire à l'étude d'efficacité d'un candidat médicament, cette phase étudie la cinétique et le métabolisme de la molécule, la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets sains. Les essais de phase 1 peuvent être aussi proposés à des patients en [impasse thérapeutique](http://fr.wikipedia.org/wiki/Impasse_thérapeutique), pour lesquels le traitement étudié représente la seule chance de survie.

Dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux sont définis par la **Directive européenne 98/79/EC** comme étant *tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l’homme à des fins:*

* *de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d’atténuation d’une maladie,*
* *de diagnostic, de contrôle, de traitement, d’atténuation ou de compensation d’une blessure ou d’un handicap,*
* *d’étude ou de remplacement ou modification de l’anatomie ou d’un processus physiologique,*
* *de maîtrise de la conception,*

*et dont l’action principale voulue dans ou sur le corps humain n’est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens*

Aujourd’hui, les produits mobile-health qui créent de l’information de santé sont considérés comme des dispositifs médicaux et doivent être évalués en tant que tel.

Validation clinique pour les dispositifs médicaux :

Tout dispositif médical doit démontrer sa conformité aux exigences essentielles reprises dans le nouveau Règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux[[3]](#footnote-4).

De plus, une évaluation clinique est obligatoire pour l’obtention du marquage CE auprès de l’Agence des médicaments (AFMPS). Ces évaluations cliniques visent à démontrer la sécurité et les performances pour chaque indication revendiquée pour le dispositif concerné. Elles doivent également prouver que le dispositif médical répond aux normes applicables.

Notons également que l’annexe VIII du Règlement 2017/745 classe les dispositifs médicaux en fonction de leur risques associés :

* Classe I : risque faible (bandes de fixation, verres correcteurs)
* Classe 2a : risque faible à moyen (canules trachéales, produit d’obstruction dentaire)
* Classe 2b : risque moyen à élevé (appareils de radiographie, plaques et vis pour les os)
* Classe 3 : risque élevé (valvules cardiaques, implants mammaires et tout dispositif médical implantables actif)

L’évaluation clinique des dispositifs médicaux repose sur une analyse critique des données cliniques pouvant provenir :

* 1. des investigations cliniques du produit concerné (échantillon généralement inférieur à 100 patients) ;
  2. des investigations cliniques ou autres études citées dans la littérature scientifique d’un dispositif similaire pour lequel l’équivalence avec le dispositif concerné est démontré ;
  3. de rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire équivalent.

Dans la suite de ce document, nous utiliserons le terme ***validation clinique*** pour se référer à ***toute étude qui évalue la sécurité et l’efficacité d’un dispositif médical (informatisé ou non) ou d’un candidat médicament***.

Conditions d'éligibilité :

Pour bénéficier de l’intervention financière de la RBC, la validation clinique pour un candidat médicament ou un dispositif médical doit remplir les conditions suivantes :

* Le subside alloué à la validation clinique ne peut excéder 20 000€ par patient et ne peut pas dépasser un plafond de 500 000€.
* Dans le cas des essais cliniques pour les candidats médicaments, seule la phase I est éligible.
* Dans le cas des validations cliniques pour les dispositifs médicaux, les frais administratifs liés à la certification et à la labellisation ne sont pas éligibles.
* La validation clinique concerne des produits dont le champ d’application est la santé humaine.
* Le respect des exigences imposées par le Règlement européen 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.

Procédure :

* + 1. **Soumission du formulaire annexe : workpackage ‘validation clinique’**

Au sein du programme de travail développé dans le projet industriel, la validation clinique doit faire l’objet d’un **workpackage spécifique** dont toutes les spécificités sont précisées dans le **formulaire annexe : workpackage ‘validation clinique’**

1. **Sélection du projet**

Comme la conceptualisation d’une validation clinique et comme l’obtention des autorisations nécessaires sont des processus longs, ce formulaire annexe doit fournir des informations les plus complètes possible mais elles peuvent encore être considérées comme préliminaires (tels que la durée de la validation, les paramètres mesurés, le nombre de patients à recruter, …).

La sélection du projet se fera sur base de ces informations préliminaires.

1. **Démarrage du workpackage ‘validation clinique’**

Si le projet est accepté, le financement de la validation clinique sera conditionné par la re-soumission du **formulaire annexe : workpackage ‘validation clinique’** dûment rempli et de l’ensemble des autorisations nécessaires[[4]](#footnote-5) **deux mois avant le démarrage prévu de la validation clinique**. Notez que la libération des fonds associés à ce workpackage étant prise au terme de l’analyse de ce formulaire annexe, il est crucial que les informations fournies dans le présent formulaire soient à ce moment complètes, détaillées et étayées. Une réunion pour présenter la validation clinique peut également être demandée par Innoviris.

Par ailleurs, Innoviris se réserve le droit de consulter des experts extérieurs pour évaluer la qualité de la validation clinique soumise. Cette consultation est aussi l’opportunité de conseiller les porteurs du projet si cela est nécessaire. Les experts en charge de l’évaluation de la validation clinique sont soumis à un devoir de respect de la confidentialité, par le biais d’un accord de confidentialité consultable via demande auprès d’Innoviris.

**FORMULAIRE ANNEXE :**

**WORKPACKAGE VALIDATION CLINIQUE**

Afin de bénéficier d’un financement pour un évaluation clinique d’un candidat médicament ou d’un dispositif médical, ce formulaire annexe doit être dûment rempli. Il est **à joindre avec le formulaire de demande de financement des projets RDI en deux exemplaires papier et une version électronique à** [**funding-request@innoviris.brussels**](mailto:funding-request@innoviris.brussels)

Lors du dépôt du projet, il sera toléré que certaines informations présentent encore un caractère préliminaire et que les autorisations nécessaires soient en cours d’obtention.

Mais, **le financement de la validation clinique en tant que telle est toujours conditionné par la re-soumission de ce formulaire annexe complet accompagné de l’ensemble des autorisations nécessaires[[5]](#footnote-6)**  **deux mois avant le démarrage du workpackage de validation clinique**. A ce stade, il est crucial que les informations fournies soient complètes, détaillées et étayées.

Notez qu’Innoviris se réserve le droit de consulter des experts extérieurs pour évaluer la demande et qu’une réunion peut également être organisée.

Ce formulaire a été réalisé en 2018 et inspiré par le formulaire élaboré par le KCE dans le cadre des ‘Pragmatic clinical trials’.

Les informations fournies en vert dans le texte devront être effacées lors de la soumission du projet.

**Nom de l'entreprise**

*« Titre du projet »*

|  |  |
| --- | --- |
| **Date de début de la validation clinique** | *DD/MM/YYYY* |
| **Durée de la validation clinique** | *XX***mois** |
| **Montant du budget total dédié à la validation clinique** | *XXXX***€** |

* 1. Problème de santé visé par la solution :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 500 mots :*  *- Le problème de santé concerné par la solution en développement*  *- Son incidence et sa prévalence* |

* 1. Patients visés par la solution :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 500 mots :*  *- Description du groupe de patients ciblés par la solution. Comment se définissent les individus ou groupe de personnes concerné par le problème, l’état ou la caractéristique particulière ?* |

1. Solution en développement testée :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 750 mots :*  *- La solution (molécule, dispositif médical) à valider*  *- Le stade de développement où se situe la solution lors du démarrage de la validation clinique*  *- A quelle catégorie appartient la solution : molécule, dispositif médical*  *- En cas de produit de santé mobile, justifiez pourquoi il s’agit d’un dispositif médical*  *- Pour les dispositifs médicaux, indiquez à quelle classe de risque il appartient* |

1. Justification de la mise en place de la validation clinique :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 500 mots :*  *- La question de recherche (ce qui sera validé)*  *- Pourquoi une phase de validation clinique est nécessaire*  *- Les principales étapes de la validation envisagée* |

1. Patients inclus dans la validation clinique :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 500 mots :*    *- Quels sont les principaux critères d’éligibilité pour participer à la validation clinique ?* |

1. Comparateur :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 500 mots :*  *- Décrivez le traitement/solution contrôle (absence de traitement ou intervention placebo) ou alternatif (soins courants ou autre traitement qui est habituellement le meilleur traitement ou le traitement le plus utilisé).* |

1. Résultats : Outcome / Critère d’évaluation

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 500 mots :*  *- Les principaux paramètres mesurés et leur justification*  *- Quels sont les effets attendus de la solution sur le patient* |

1. Recrutement des patients :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 750 mots :*  *- Si cela a été le cas, de quelle manière les patients et le public ont été impliqués dans le design de la validation clinique ?*  *- Quelles sont les initiatives prises pour faciliter le recrutement des patients ?*  *- Quelles sont les initiatives prises pour augmenter l’implication des patients dans la validation clinique ?*  *- Où et comment se déroulera le processus de recrutement des patients*  *- Fournir un calendrier ou une ligne du temps estimant le nombre de patients recrutés au cours du temps au cours de la phase de recrutement et présentant les étapes clefs (veillez à rester réalistes):*  *- 1ere visite au 1er patient : (mois/année)*  *- 1ère visite au dernier patient : (mois/année)*  *- dernièrevisite au 1er patient : (mois/année)*  *- dernière visite au dernier patient : (mois/année)* |

1. Design du protocole de la validation clinique :

|  |
| --- |
| *Décrivez en maximum 1000 mots :*  *- Décrivez et justifiez le plus clairement possible le design du protocole de validation. A savoir, entre autres, la taille de l’échantillon, le calendrier des visites, le suivi des patients.*  *- En annexe, joindre une page de* ***flowchart*** |

1. Analyse des résultats de la validation clinique :

|  |
| --- |
| *Maximum 500 mots pour cette section de considération statistique :*  *- Fournir suffisamment de détails sur le calcul de la taille de l’échantillon et le justifier*  *- Fournir les informations les plus complètes possibles sur l’analyse statistique (les variables, les tests statistiques envisagés)* |

1. Références bibliographiques clefs:

|  |
| --- |
| *Liste de maximum 10 références bibliographiques clefs illustrant l’état de l’art, le design expérimental envisagé, la justification de la solution mise au point.* |

1. Addendum

|  |
| --- |
| *En maximum 500 mots :*  *Toute autre information ou commentaire que vous souhaitez ajouter.*  *Cela peut également reprendre les freins que vous percevez déjà pour la validation clinique* |

Annexes:

* + - 1. Si nécessaire, une lettre signée de la clinical trial unit (CTU) qui participera à la validation clinique
      2. Une page de flowchart et/ou de calendrier des visites
      3. Les autorisations nécessaires pour mener une validation clinique (Règlement européen 536/2014)

1. http://www.innoviris.be/fr/politique-rdi/plan-regional-dinnovation [↑](#footnote-ref-2)
2. KCE (https://kce.fgov.be/fr/health-technology-assessment) [↑](#footnote-ref-3)
3. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR [↑](#footnote-ref-4)
4. <https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques> [↑](#footnote-ref-5)
5. <https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques>

   Un essai clinique (pour les candidats médicaments et dispositifs médicaux) peut démarrer uniquement s’il a reçu une opinion favorable d’un comité d’éthique (Comités d’éthique reconnus). Toutes les informations nécessaires pour l’autorisation des essais cliniques sont disponibles sur le site de l’AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Recherche et Développement - Eurostation II - 8ième étage - Place Victor Horta 40, boîte 40 - 1060 BRUXELLES)

   <https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques> [↑](#footnote-ref-6)