

Etude PMCF

UN EXEMPLE ?

Contexte : Dispositif d'implant pariétal permettant de traiter les hernies abdominales. Le dispositif permet de limiter les récurrences. Dans la littérature, le taux de récurrence après prise en charge sans implant est de 8,0%. Le fabricant souhaite mettre en place une étude sur son dispositif afin de collecter des données cliniques post-commercialisation. Au cours de la première année, il attend un taux de récurrences avec son dispositif allant de 0 à 4% avec une valeur cible de 2%.

La question qui revient très souvent : De combien de patients ai-je besoin pour mon étude ?

La réponse qui est donnée très souvent : Ça dépend, que voulez-vous montrer avec votre étude ?

Il est compréhensible de porter une grande attention au nombre de sujets d'une étude puisqu'il détermine l'ampleur de l'étude et donc son coût. Toutefois, il faut garder à l'esprit que la taille de l'échantillon est une donnée de sortie, une conséquence de choix qui doivent être faits en amont. Prendre le problème par l'angle du nombre de patients, c'est prendre un gros risque de ne pas être capable de montrer ce que l'on souhaite.



En reprenant le problème dans le bon ordre, on détermine :

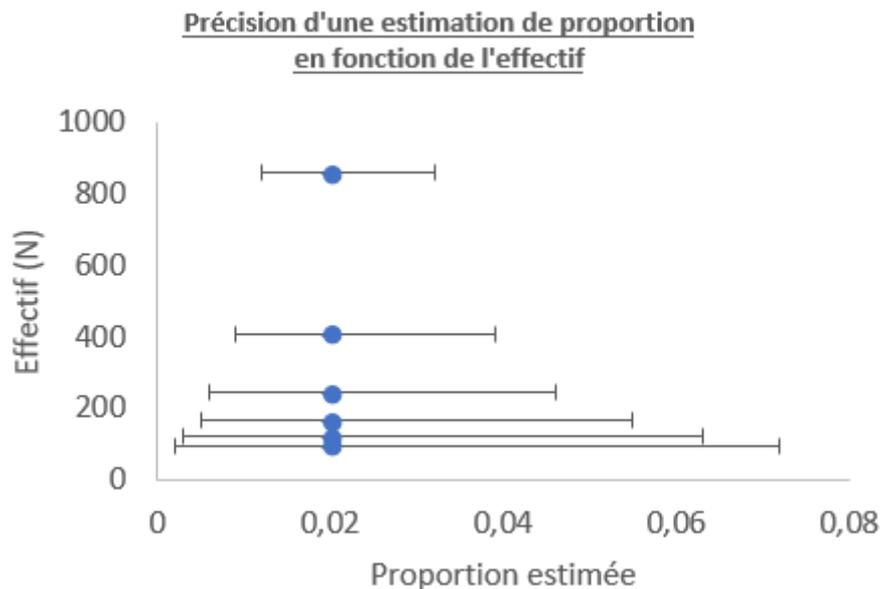
- **L'objectif :** Evaluer l'efficacité de l'implant pariétal sur le taux de récurrences à un an chez des patients traités pour hernie abdominale
- **Le critère primaire de jugement :** Survenue d'une récurrence de hernie abdominale dans l'année suivant la pose de l'implant.
- **La méthode d'évaluation :** La récurrence de hernie est constatée lors de l'examen clinique par le médecin.

• **Les considérations statistiques :** Une approche relativement simple consiste à calculer à la fin de la période de suivi d'un an, le pourcentage de personnes ayant eu une récurrence (échec). Il s'agit de calculer une proportion.

• **L'analyse prévue :** L'étude peut être non comparative ou comparative. Dans le 1er cas, il s'agirait de suivre seulement les patients recevant le dispositif de l'étude et de décrire la proportion de récurrences à l'issue d'un an de suivi. Dans le 2ème cas, il s'agirait de suivre deux groupes, un groupe de patients qui ne reçoivent pas le dispositif de l'étude et un autre de patients qui le reçoivent, et de comparer la proportion de récurrences au bout d'un an.

Design non comparatif : il est possible de calculer une taille d'échantillon en prenant comme donnée d'entrée une hypothèse de récurrence de 2% chez les patients qui recevront le dispositif. L'objectif est d'estimer la proportion avec une précision suffisante. On peut se référer à la précision de la littérature de +/- 2,0% pour calculer le nombre de sujets nécessaires. Par exemple, en utilisant la formule de Clopper-Pearson pour calculer l'intervalle de confiance, un effectif de 409 patients est nécessaire pour que l'estimation de 0,02 soit comprise entre 0,012 et 0,039. Un objectif peut également être d'avoir suffisamment de patients permettant d'estimer une proportion de 2% avec un intervalle de confiance dont la borne supérieure n'atteint pas 8%, ce qui permet d'avoir une précision moins stricte sur le taux attendu. Dans ce cas, un effectif de 96 permet d'estimer une proportion de 0,02 avec un intervalle de confiance à 95% allant de 0,002 à 0,072. La borne supérieure de l'intervalle de confiance est bien inférieure à 0,08.

- La précision de l'estimation d'une proportion est directement dépendante de la taille de l'échantillon :



Design comparatif : Le calcul du nombre de sujets par groupe est également basé sur les mêmes données d'entrée : un taux de récurrence de 2% dans le groupe recevant le dispositif et de 8% dans le groupe ne recevant pas le dispositif. Sur la base d'un test exact de Fisher en bilatéral, un effectif de 478 patients (239 dans chaque groupe) permet d'atteindre une puissance de 80,17% afin de détecter une différence de proportion de 6% entre deux groupes, avec un seuil de significativité de 0,05. Ainsi, sous réserve que les hypothèses sur les taux de récurrence soient respectées, avec un effectif de 478 patients, l'étude sera en mesure de conclure à une différence significative à 5% avec une puissance de 80%.

Selon le design retenu, la conclusion n'est évidemment pas la même. Dans le premier cas, seul un groupe est suivi, on ne peut donc pas conclure à une supériorité par rapport à un groupe contrôle, il s'agit de réaliser une estimation du taux de récurrence avec une certaine précision. Ce design permet également d'obtenir des données de cadrage pour de futures études. Dans le second cas, il devient possible de conclure à un taux de récurrence significativement différent entre les deux groupes. En contrepartie, cela demande de suivre plus de patients, puisque des patients qui ne reçoivent pas le dispositif du fabricant doivent être inclus.

Conclusion : Ceci n'est évidemment qu'un exemple. D'autres points peuvent être pris en compte pour ajuster le calcul de l'effectif (puissance, niveau de significativité...) et il est possible d'imaginer d'autres approches (analyse de survie). Ce qu'il faut retenir ici c'est que le nombre de patients d'une étude est le fruit de plusieurs choix et hypothèses de départ. Il faut donc prendre le temps de mettre tout à plat et de discuter avec un biostatisticien, en prenant évidemment en compte les contraintes pratiques (objectifs, temps, budget...).

UNE FOIS L'ÉTUDE TERMINÉE ?



• Rédaction d'un rapport final :

Rapport de résultats
Réponse à l'objectif principal de l'étude

• Validation du rapport

• Insertion des résultats de l'étude clinique dans le rapport d'évaluation clinique

Impact sur les conclusions de l'évaluation clinique → Mise à jour du rapport d'évaluation clinique
Selon les résultats :

- Mise à jour de la notice d'utilisation, de la gestion des risques etc.
- Mise en place d'actions préventives ou correctives

À DE JOUER !

Si une étude est à conduire :

- Déterminer son objectif c'est-à-dire ce que l'on veut montrer ou revendiquer (performance de votre dispositif), son ou ses critères de jugement et leurs méthodes d'évaluation.
- En déduire les données à collecter et le nombre de patients nécessaires.
- Ne pas oublier qu'une étude PMCF permet un argumentaire marketing souvent imparable.

Bien vous poser la question de la nécessité ou non de conduire une étude clinique de PMCF :

- Pas forcément obligatoire selon la typologie de votre produit et la pertinence de votre stratégie de recueil de données en post-market.
- Les enjeux financiers au regard de la valeur de vos produits sont parfois cruciaux.

Pour la conduite de l'étude :

- Meilleures seront vos données, meilleures seront vos revendications.
- La PMCF n'a pas qu'un but de surveillance mais peut aussi enrichir votre compréhension de l'usage et de la vie de vos produits et de conclure sur les performances et la sécurité de votre produit à long terme.

A l'issue de l'étude, toutes les données viendront enrichir votre dossier technique, votre expérience clinique et votre argumentaire commercial.

Et n'oubliez pas, il ne faut pas hésiter à se faire accompagner sur les aspects réglementaires et biostatistiques et à passer du temps sur ces préparatifs.

Cela permet d'économiser du temps (et de l'argent).

Une étude bien conduite sera mieux reçue et riche d'enseignements !

Contactez-nous

soladis^{GROUP}

Anthony PERRUSSEL
Directeur d'agence PARIS
aperrussel@soladis.fr

neomed
services

Sébastien FERRET
Co-gérant & Resp. affaires réglementaires et cliniques
sebastien.ferret@neomed-services.com