

## Etude PMCF

Soladis Group et NEOMED Services s'associent pour apporter un éclairage sur la génération de données cliniques après commercialisation (après obtention du marquage CE) suite à la publication du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux qui suscite de nombreuses interrogations de la part des fabricants.

Une étude PMCF constitue la surveillance clinique d'un dispositif médical (DM) après obtention du marquage CE. Elle est destinée à 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 (loi appliquée uniquement en France).

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 :

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

Le règlement (UE) 2017/745 introduit la notion de durée de vie du dispositif, qui devra être prise en compte lors de l'élaboration de l'étude PMCF.

De plus, il définit les investigations SCAC (Suivi 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.

En France, la loi Jardé cadre les recherches impliquant la personne Humaine (RIPH) Ces recherches se définissent en deux sous-parties : les interventionnelles et non-interventionnelles, et 3 catégories déterminées selon les contraintes et les risques appliqués à la personne humaine. Dans une recherche non interventionnelle, les actes sont pratiqués de manière habituelle, sans action supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

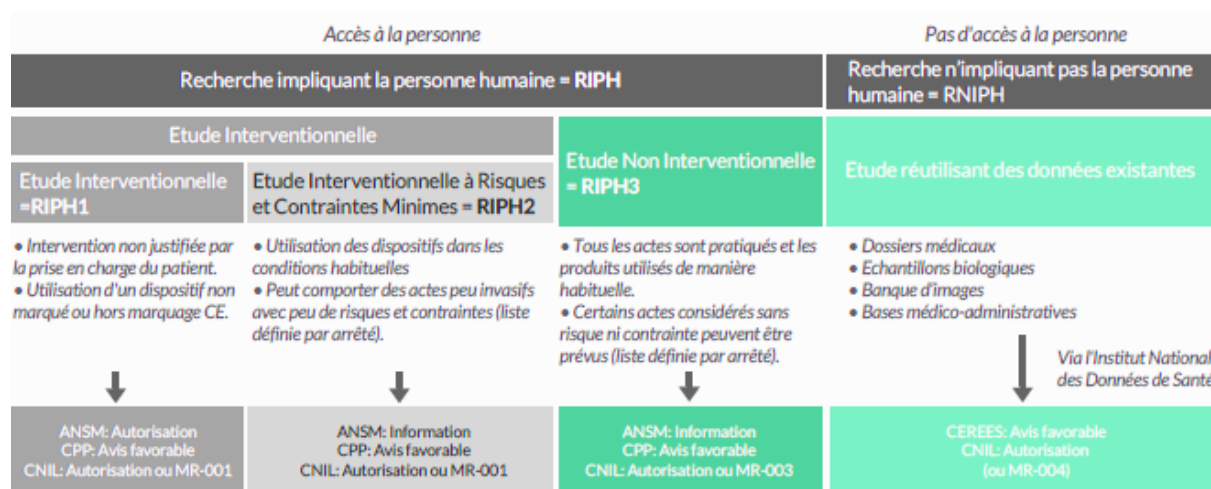


Figure 1: Représentation du parcours des RIPH et RNIPH

Ces RIPH doivent être validées par différents acteurs.

D'une part, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), définie comme l'autorité compétente française de la vigilance et autorise les RIPH1. Elle fait office de police sanitaire et peut donc inspecter l'ensemble des études. Le Comité de Protection des Personnes est un comité d'éthique devant fournir un avis favorable sur l'ensemble des RIPH.

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

Il existe également des études n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) car hors loi Jardé (études sur données existantes). L'INDS (Institut national des données de santé) doit recevoir les demandes d'évaluation et le CEREES (comité d'expertise pour les recherches, les études, et les évaluations 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.

Ces recherches doivent respecter les standards éthiques afin de valider les données, assurer la sécurité et l'information des patients.

	RIPH1	RIPH2	RIPH3	RNIPH
Information	Ecrite	Ecrite	Ecrite	Ecrite*
Consentement	Libre, éclairé, écrit	Libre, éclairé, exprès	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.

Aujourd'hui, pour une étude PMCF en France, si l'on souhaite simplement collecter des données existantes dans le dossier médical, l'étude sera à considérer comme une RNIPH. Si l'accès au patient est nécessaire (collecte prospective de données spécifiques à l'étude), l'étude sera une RIPH de catégorie 3 ou voire 2 si des contraintes (interventions minimales) sont appliquées à la personne humaine.

Les RIPH de catégorie 1 n'ont pas vocation à être dans le cadre de l'étude PMCF.

Le design de l'étude est fonction de l'objectif poursuivi et de la nature du dispositif. Quelques points clés :

- **Objectif principal** : principalement la performance du dispositif et/ou son innocuité.
- **Critère de jugement** : du bénéfique clinique, de la survenue d'effet indésirable.
- **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** : Permettent de documenter correctement le(s) critère(s) de jugement : caractéristiques des patients à l'inclusion, données d'efficacité, données d'exposition, données de sécurité.
- **Nombre de patients** : dépend de l'objectif principal de l'étude et du critère primaire d'évaluation. Il se calcule en amont sur la base d'hypothèses reposant le plus souvent possible sur les données de la littérature.

Par ailleurs, une étude PMCF n'est 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 si les données de sécurité à moyen/long terme et les données de performances sont déjà connues par une utilisation précédente ; mais aussi si d'autres activités de surveillance après mise sur le marché fournissent des données suffisantes pour évaluer les performances et la sécurité du dispositif.

De nombreux paramètres influent la mise en place d'études PMCF tels que le degré élevé d'innovation du dispositif, les risques importants liés à son utilisation, sa population cible, mais aussi lorsque la somme de données cliniques est faible ou que le marquage CE est basé sur une équivalence.

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 de votre produit, la pertinence de votre stratégie de recueil de données après commercialisation sont essentielles.

#### Cas d'étude :

Prenons un cas type d'un dispositif d'implant pariétal permettant de limiter les récurrences d'hernies abdominales. En l'absence de dispositif, un taux de récurrence 8,0% est décrit dans la littérature. Le fabricant souhaite mettre en place une étude 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%.

Plusieurs types d'étude 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%. Un objectif serait d'estimer la proportion 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 chance que la vraie valeur y soit), 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 une proportion de 2% avec un intervalle de confiance dont la borne supérieure n'atteint pas 8%. 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. On ne dira donc pas la même chose. Il est ainsi important de bien définir son objectif pour qu'en découle le calcul approprié de l'échantillon.