



Evolution des attentes méthodologiques avant et après le marquage CE

Marie-Christine Reymond, Directrice Data Management et Biostatistiques, MedPass International SAS

Evolution de la taille d'échantillon pour des études avant marquage CE

- 2006 : Single-arm, multicentric, prospective study

A sample of at least 20 patients who satisfy entry criteria is estimated to be appropriate to provide with first elements of safety and procedure feasibility for this study.

- 2008: Two-arm, multicentric, prospective randomized study

This is a registration study to gather data on the impact of treatment. Result from this trial will be used to support a submission for CE mark. Up to a total of 100 subjects will be enrolled in order to collect complete data sets on 30 subjects that receive treatment and 30 control subjects that do not receive treatment.

Evolution de la taille d'échantillon pour des études avant marquage CE

Et puis, au fur et à mesure, la justification est devenue plus fournie avec :

- Une discussion sur la précision des estimateurs obtenus, avec présentation des intervalles de confiance escomptés.
- Etablissement d'un objectif minimal à atteindre : revue de la littérature, niveaux de performance de matériel médical comparable.
- La présentation d'un test statistique, précisant les risques d'erreur (alpha, bêta) et du niveau de performance à démontrer.

Evolution de la taille d'échantillon pour des études avant marquage CE

Quel futur ? Très certainement des études cliniques plus ambitieuses

- Avec davantage de patients à l'évaluation
- Une justification statistique incontournable et une véritable rigueur scientifique
 - Des méthodes statistiques appropriées IC, uni/bilatéral, test retenu, contrôle risques
 - Des objectifs justifiables ex. borne de non infériorité, niveau de performance
 - Mais aussi dans le choix du design (non infériorité, bras de contrôle, analyse intermédiaire)

Evolution de la taille d'échantillon pour des études avant marquage CE

En conclusion:

- Les tailles d'échantillon pour obtenir le marquage CE des dispositifs n'a pas notablement évolué en terme d'effectif, mais en revanche, la rigueur scientifique attendue a nettement augmenté.
- Il faut désormais s'attendre à être challengé.
- Il faut donc de plus en plus anticiper les questions probables des autorités avec un statisticien/méthodologiste.

Demande de première inscription sur la LPPR d'un stent à élution de médicament

Les exigences de la HAS :

- Présenter les résultats d'un essai randomisé démontrant la non-infériorité ou la supériorité du stent à évaluer
- L'étude devait être méthodologiquement correcte (effectif et puissance suffisants) et pouvait porter sur un critère principal angiographique ou un critère clinique
- Si le choix du critère angiographique était fait, un registre devait être mis en place avec suffisamment de patients, un suivi prévu de 5 ans et une présentation des résultats à un an.

Demande de première inscription sur la LPPR d'un stent à élution de médicament

Le Sponsor a proposé :

- Un protocole pour une étude de non infériorité, randomisée et en simple aveugle comparant deux bras de traitement 1:1 (comparateur stent nu) pour un suivi prévu de 5 ans.
- Une taille d'échantillon statistiquement correctement justifiée : 300 patients
- Un objectif principal unique angiographique évalué à 6 mois

Demande de première inscription sur la LPPR d'un stent à élution de médicament

Le Sponsor a présenté :

- Les résultats avec un recul d'un an (sur les 5 années prévues au protocole)
- Une non infériorité démontrée et en Per Protocol et en ITT
- Un taux de perdu de vue acceptable
- Une analyse en sous groupe sur les patients diabétiques (non prévue au protocole)

MAIS:

- Pas de plan d'analyse détaillé au préalable
- Et pas de données issues d'un registre

Demande de première inscription sur la LPPR d'un stent à élution de médicament

Comment la HAS a réagi?

- La HAS n'a pas considéré l'analyse en sous groupe car non prévue au protocole.
- La HAS a jugé insuffisant le recul d'un an.
- La HAS a rejeté la demande d'inscription du Sponsor.

Demande de première inscription sur la LPPR d'un stent à élution de médicament

Le Sponsor s'est représenté avec :

- Un plan d'analyse détaillé réalisé par une CRO indépendante du Sponsor

Définition de la Per Protocol modifiée

- Des résultats avec un recul de trois ans
- Une non infériorité toujours démontrée et en Per Protocol et en ITT à 6 mois
- Les données à 1 an de plus de 500 patients issues d'un registre avec des résultats concordants avec l'étude randomisée

Et le Sponsor a obtenu la première inscription sur la LPPR.

Demande de première inscription sur la LPPR de valves percutanées aortiques

- **Recommandations HAS 2011:** « *Pour les nouvelles valves, la HAS demande à ce que soient produites des données cliniques d'efficacité et de sécurité les comparant aux valves prises en charge en France.* »
- 2 dispositifs pris en charge en France : COREVALVE (Medtronic) et SAPIEN (Edwards)
- 4 demandes de remboursement entre 2013 et 2015 : refus d'inscription pour l'ensemble des demandes.
- **Aucune demande n'était fondée sur une étude comparative directe (séries prospectives mono/multicentriques exclusivement).**
- ➔ **Ensemble de décisions cohérentes avec les recommandations HAS.**

Demande de première inscription sur la LPPR de valves percutanées aortiques

- 2016: Deux nouveaux dispositifs approuvés par la CNEDIMTS:
 - LOTUS (Boston Scientific): **analyse intermédiaire, non prévue au protocole**, d'un essai randomisé contre le dispositif COREVALVE
 - DIRECT FLOW MEDICAL: **comparaison post-hoc** avec appariement par score de propension de **données issue d'une étude monocentrique** avec le dispositif COREVALVE
- Données a priori non conformes aux attentes méthodologiques de la HAS (schéma d'étude, analyse non prévue au protocole), mais décisions positives.
- Equilibre trouvé entre les recommandations de la HAS et la faisabilité de conduire une étude comparative prospective pour les besoins du remboursement en France ?
- **Importance des dialogues et rencontres précoces entre fabricants et HAS pour intégrer ces exigences et la faisabilité des études dans le développement clinique du dispositif.**