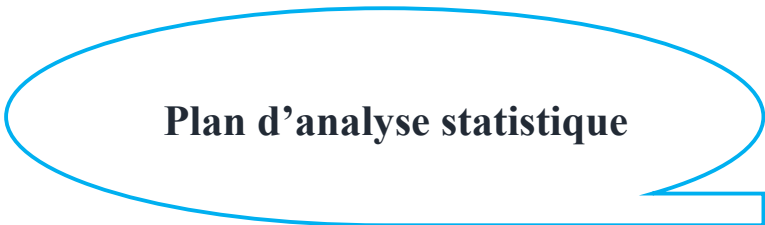


Recherche Clinique



Plan d'analyse statistique

Réalisé par : Mourad do-REGO / Groupe 45

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	3
1- Introduction	4
1.1) <i>Aperçu de la conception de l'étude</i>	4
1.2) <i>Contexte de l'étude</i>	4
2- Critères et objectifs de l'étude	5
2.1) <i>Critère et objectif principal</i>	5
2.2) <i>Critères et objectifs secondaires</i>	6
2.3) <i>Critères et objectifs tertiaires</i>	7
2.4) <i>Critères de sécurité</i>	8
3 - Caractéristiques de la population	8
3.1) <i>Critères d'inclusion</i>	8
3.2) <i>Critères de non-inclusion</i>	9
3.3) <i>Description de la population et données recueillies</i>	9
3.4) <i>Déroulement de l'étude</i>	10
3.5) <i>Randomisation et aveugle</i>	12
3.6) <i>Taille de l'échantillon</i>	12
4 - Analyses statistiques	13
4.1) <i>Population d'analyse</i>	13
4.2) <i>Données de l'analyse</i>	14
4.3) <i>Data Management</i>	16
4.4) <i>Caractéristiques de la population</i>	16
4.5) <i>Multiplicité de l'analyse</i>	18
4.6) <i>Disposition des sujets</i>	18
4.7) <i>Thérapies concomitantes</i>	19
4.8) <i>Arrêt de l'essai</i>	19
4.9) <i>Analyse du critère principal</i>	19
4.10) <i>Analyse des critères secondaires</i>	21
4.11) <i>Analyse des critères tertiaires</i>	22
4.12) <i>Analyses des effets secondaires</i>	22
4.13) <i>Analyses des analyses de laboratoire</i>	22
5- Bibliographie	24

Liste des abréviations

ALAT : ALanine AminoTransférase
ARC : Attachés de recherche clinique
ASAT : ASpartate AminoTransférase
DCI : Dénomination Commune Internationale
EI : événements indésirables
EMG : Électromyogramme
FDA : food and Drug Administration
FIS : Fatigue Impact Scale
FSS : Fatigue Severity Scale
GGT : Gamma-Glutamyl Transférase
HDL : High Density Lipoprotein
ICH-E9 : International Council on Harmonisation
IQR : interquartile range
ITT : Intention To Treat
LDL : Low Density Lipoprotein
MCS : Mental Composite Score
MOS SF-36 : Medical Outcome Study Short Form-36
NHP : Nottingham Health Profile
PAL : Phosphatases ALcaline
PAS : Plan d’Analyse Statistique
PCS : Physical Composite Score
PPL : Polio Problem List
PP-QOL : Post-Polio Quality of Life
SE : erreurs standard
SFQ : Social Functioning Questionnaire
SPP : syndrome post-poliomyélite
VAS : Visual Analog Scale

1- Introduction

1.1) *Aperçu de la conception de l'étude*

L'étude présentée dans ce plan concerne une étude multicentrique contrôlée randomisée de phase III se déroulant dans trois centres aux États-Unis (Centre médical de l'armée Walter Reed, Hôpital National de Réadaptation et Instituts nationaux de la santé). Cette étude en cross-over, comparera l'efficacité et la sécurité du Modafinil versus un placebo chez des personnes souffrant de fatigue liée à un syndrome post polio myélite (SPP). L'objectif de l'étude est donc d'examiner si le médicament Modafinil peut réduire la fatigue chez les patients atteints d'un SPP via l'analyse d'un score de fatigue sous placebo et sous Modafinil.

1.2) *Contexte de l'étude*

La poliomyélite, communément appelée polio, est une maladie infectieuse causée par le poliovirus. Dans environ 0,5 % des cas, le virus passe de l'intestin au système nerveux central et entraîne une faiblesse musculaire qui se traduit par une paralysie flasque. Le syndrome post-polio désigne un ensemble de signes et de symptômes. Le SPP se caractérise par un affaiblissement musculaire progressif ou soudain, une diminution de l'endurance des muscles précédemment affectés par le poliovirus, ou une fatigue généralisée et des douleurs au niveau des muscles qui ne semblaient pas avoir été affectés. Ces symptômes entraînent souvent un déclin du fonctionnement physique, ainsi qu'une altération de leur qualité de vie. De nombreuses personnes développent notamment une faiblesse et une fatigue sévère pouvant durer plusieurs années après leur guérison de la maladie aiguë. Chez la plupart des personnes, le syndrome post-polio tend à évoluer lentement, avec de nouveaux signes et symptômes suivis de périodes de stabilité.

Le Modafinil est un psychostimulant utilisé dans le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Son mécanisme d'action est encore peu connu. Il est similaire aux agents sympathomimétiques, tels que les amphétamines ou le Méthylphénidate, bien que son profil pharmacologique ne soit pas identique. Le Modafinil est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) dans plusieurs indications, notamment pour améliorer l'éveil chez les patients souffrant de narcose, l'apnée du sommeil obstructive ou encore le Shift Work Sleep Disorder. De tels effets ont été utiles pour traiter les patients souffrant de fatigue liée à d'autres conditions médicales, comme la sclérose en plaques. L'effet du Modafinil sur le syndrome asthénique du SPP a en revanche été peu évalué, et pourrait ainsi se montrer efficace.

2- Critères et objectifs de l’étude

2.1) Critère et objectif principal

L’objectif principal de cette étude est d’évaluer l’efficacité du Modafinil contre placebo dans le traitement de la fatigue chez les patients atteints du syndrome post-poliomyélitique.

Le score FSS (Fatigue Scale Severity) dans sa version anglaise sera utilisé pour le critère de jugement principal. Ce score sera évalué pour chaque patient une première fois à la première visite, puis à 3 semaines puis à 6 semaines après le début de chaque période de traitement (période de traitement par Modafinil et période de traitement par placebo) soit à S0 (Semaine 0), S3, S6, S8, S11 et S14.

Description du score FSS : Le FSS est le score le plus fréquemment utilisé pour évaluer la fatigue dans le SPP. Il s'agit d'un résultat rapporté par le patient sous forme de questionnaire. Ce dernier est composé de neuf questions dont les modalités de réponses sont une échelle de Likert notée de 1 (pour “fort désaccord”) à 7 (pour “fort accord”). Le score correspond à la moyenne des neuf questions. Des études de validation rapportent une bonne consistance interne avec un coefficient alpha de Cronbach supérieur à 0,80 et une validité concourante modérée (coefficient de corrélation de Spearman entre 0,47 et 0,6 avec la catégorie relative à l’énergie du NHP (Nottingham Health Profile), les items de fatigue du PPL (Polio Problem List), et le SFQ (Social Functioning Questionnaire) ; coefficient de corrélation de 0,64 à 0,90 avec le VAS (Visual Analog Scale) pour la douleur et la fatigue). Des auteurs rapportent l’unidimensionnalité de cette échelle dans sa version sans le premier item. Un score de 4 ou plus indiquerait un niveau de fatigue modéré à élever. Une variation de 1,5 point est considérée comme le plus petit changement détectable par certains auteurs tandis que d’autres rapportent des changements possibles après une intervention quelconque entre 0,6 et 2,7 points.

Hypothèses du critère principal

Hypothèse nulle H0 : La moyenne de la différence de score FSS entre le Modafinil et le placebo est égale à 0.

H0 : Moyenne (FSS) Placebo-Modafinil = 0

Hypothèse alternative H1 : La moyenne de la différence de score FSS entre le Modafinil et le placebo est égale à delta. Delta est la différence en termes de supériorité du Modafinil à côté de laquelle on ne souhaite pas passer.

H1 : Moyenne (FSS)Placebo- Modafinil= delta

En raison du test apparié (design en crossover), c’est la moyenne de la différence de score qui est comparée à zéro et non la moyenne de FSS sous Modafinil avec la moyenne de FSS sous placebo. L’efficacité du Modafinil sera basée sur un effet traitement statistiquement significatif (test de supériorité unilatéral à 2,5 % de risque de première espèce) dans un modèle de régression linéaire mixte (acceptation de l’hypothèse H1) avec pour variable à expliquer le score FSS.

2.2) Critères et objectifs secondaires

Un des objectifs secondaires sera de comparer l'évolution de la qualité de vie chez les patients inclus grâce au score SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36) après le début de chaque période de traitement. Celui-ci sera également mesuré à S0, S3, S6, S8, S11 et S14.

Le score SF-36 n'est pas spécifique aux patients présentant une fatigue secondaire à un SPP. Il a été étudié sur des populations spécifiques. Les patients atteints d'un SPP peuvent présenter d'autres symptômes que la fatigue comme des douleurs musculaires et articulaires progressives pouvant aller jusqu'à l'atrophie musculaire, des troubles respiratoires ou de déglutition, de l'apnée du sommeil, une diminution de la tolérance au froid, etc. Une amélioration de la qualité de vie spécifique sans amélioration de la qualité de vie globale pourrait limiter l'intérêt du Modafinil dans cette population, d'où le choix du score SF-36.

Description du score SF-36 : Le score SF-36 est un questionnaire qui a déjà été utilisé précédemment chez des patients présentant un syndrome post-poliomyélite. Il sera utilisé dans sa version anglaise auto-administrée. Il comporte 36 questions regroupées en huit dimensions (activité physique, relations avec les autres, douleur physique, santé générale, vitalité, limitations secondaires à l'état physique et psychique, santé mentale) qui portent sur l'état de santé perçu par le patient, principalement au cours des quatre dernières semaines. Les réponses se structurent sous la forme d'échelles de Likert ou de modalités binaires. Des auteurs ont montré une bonne consistance interne de cette échelle. Deux scores sont calculés : PCS (= Physical Composite Score) et MCS (= Mental Composite Score). Plus les scores sont élevés et plus la qualité de vie est jugée importante. Le seuil de changement clinique significatif est de 2 points pour le score physique et 3 points pour le score mental.

Hypothèses du critère secondaire SF-36 (sous-score PCS)

Hypothèse nulle H0 : La moyenne de la différence du sous-score PCS SF-36 entre le Modafinil et le placebo est égale à 0.

H0 : Moyenne (PCS SF-36) Modafinil-Placebo = 0

Hypothèse alternative H1 : La moyenne de la différence du sous-score PCS SF-36 entre le Modafinil et le placebo est égale à delta (différence positive à côté de laquelle on ne veut pas passer).

H1 : Moyenne (PCS SF-36)Modafinil-Placebo= delta

L'efficacité du Modafinil sur ce critère sera basée sur un effet traitement statistiquement significatif (test de supériorité unilatéral à 2,5 % de risque de première espèce) dans un modèle de régression linéaire mixte (acceptation de l'hypothèse H1) avec pour variable à expliquer le PCS SF-36.

Hypothèses du critère secondaire SF-36 (sous-score MCS)

Hypothèse nulle H0 : La moyenne de la différence du sous-score MCS SF-36 entre le Modafinil et le placebo est égale à 0.

H0 : Moyenne (MCS SF-36) Modafinil-Placebo = 0

Hypothèse alternative H1 : La moyenne de la différence du sous-score MCS SF-36 entre le Modafinil et le placebo est égale à delta (différence positive à côté de laquelle on ne veut pas passer).

H1 : Moyenne (MCS SF-36) Modafinil-Placebo= delta

L’efficacité du Modafinil sur ce critère sera basée sur un effet traitement statistiquement significatif (test de supériorité unilatéral à 2,5 % de risque de première espèce) dans un modèle de régression linéaire mixte (acceptation de l’hypothèse H1) avec pour variable à expliquer le MCS SF-36.

Par ailleurs, les patients peuvent présenter une amélioration de la qualité de vie pendant la période d’évaluation pour une autre raison que l’amélioration du SPP, c’est pourquoi, l’amélioration de la qualité de vie spécifique du SPP sera également évaluée à l’aide d’un questionnaire de qualité de vie spécifique du SPP : le questionnaire PP-QoL (Post-Polio Quality of Life).

Description du score PP-QoL : Cet auto-questionnaire a été mis au point après la réalisation d’une étude qualitative chez des patients présentant un SPP avec une fatigue généralisée. Des auteurs ont montré son unidimensionnalité et une bonne cohérence interne avec un coefficient alpha de Cronbach de 0,87 et peu d’effet plafond ou plancher. Il présente 25 items et est coté de 0 à 100. La qualité de vie décroît à mesure que le PP-QoL augmente. Le score PP-QOL sera également recueilli à chaque visite.

Hypothèses du critère secondaire PP-QoL

Hypothèse nulle H0 : La moyenne de la différence de score PP-QoL entre le Modafinil et le placebo est égale à 0.

H0 : Moyenne (PP-QoL) Placebo- Modafinil = 0

Hypothèse alternative H1 : La moyenne de la différence de score PP-QoL entre le Modafinil et le placebo est égale à delta (différence à côté de laquelle on ne veut pas passer).

H1 : Moyenne (PP-QoL) Placebo-Modafinil= delta

L’efficacité du Modafinil sur ce critère sera basée sur un effet traitement statistiquement significatif (test de supériorité unilatéral à 2,5 % de risque de première espèce) dans un modèle de régression linéaire mixte (acceptation de l’hypothèse H1) avec pour variable à expliquer le PP-QOL.

2.3) Critères et objectifs tertiaires

L’interruption du traitement sera évaluée à l’aide de l’interrogatoire du patient à chaque visite à l’aide de la question suivante : “Depuis la dernière visite, avez-vous arrêté votre traitement?”. L’effectif (n) et le pourcentage (%) de patients ayant arrêté au moins une fois le traitement

seront décrits pour la période sous Modafinil et sous placebo (n(%) sous Modafinil et n(%) sous placebo). Aucun test statistique ne sera réalisé, ces analyses étant réalisées à but exploratoire.

2.4) Critères de sécurité

La tolérance clinico-biologique du Modafinil sera évaluée par recueil des événements indésirables (EI) et par la réalisation d'examens cliniques et de prélèvements biologiques. Les événements indésirables et leur niveau de gravité seront relevés aux visites suivantes. Ceux-ci seront déclarés au promoteur et à la pharmacovigilance dans les 24 heures.

On entend par EI tout événement non souhaité (attendu, inattendu ou inhabituel) survenu après la signature du consentement par le patient. Un événement indésirable lié au traitement peut survenir entre la première prise de traitement jusqu'à 2 semaines après la dernière prise. On peut citer les événements suivants (liste non exhaustive) :

- Modification de la formule sanguine ou résultat de laboratoire anormal.
- Exacerbation d'une affection médicale sous-jacente.
- Tout symptôme déclaré par le patient confirmé par l'investigateur.

Les événements indésirables graves seront également rapportés et bien entendu déclarés aux autorités compétentes. Selon la FDA, un événement indésirable grave est un effet secondaire qui peut entraîner l'une des conséquences suivantes :

- Décès
- Hospitalisation
- Mise en jeu du pronostic vital
- Invalidité ou dommages permanents

3 - Caractéristiques de la population

3.1) Critères d'inclusion

- Patients de plus de 18 ans et de moins de 70 ans.
- Patients développant de la fatigue, une faiblesse, des douleurs ou une atrophie musculaire et une perte fonctionnelle au moins 15 ans après avoir récupéré de la poliomyélite et dont les symptômes ne peuvent être attribués à une autre cause.
- Patients s'étant rendus volontairement ou adressés dans un des trois centres d'inclusion.
- Patients en capacité de marcher sans aide (capacité de marcher au moins 20 pas sans aide humaine ou matérielle).

3.2) Critères de non-inclusion

- Hypersensibilité au Modafinil lors d'une administration antérieure, tous types confondue (retardée ou immédiate, grade I à IV).
- Un score inférieur à 75 au score FIS (Fatigue Impact Scale) lors du screening.
- Autre condition médicale générale pouvant conduire à une fatigue suffisante (complicant et rendant confuse l'évaluation de la fatigue due au SPP) : diabète de tout type, dysfonctionnement thyroïdien, anémie, syndrome de Sjögren ou autre maladie systémique pouvant conduire à une fatigue cliniquement significative.
- Dépression suffisamment grave pour affecter l'évaluation de la fatigue (score de Hamilton > 25 lors du screening).
- Antécédents psychiatriques.
- Grossesse rapportée ou détectée au screening ou pendant toute la durée de l'étude.
- Allaitement rapporté ou détecté au screening ou pendant toute la durée de l'étude.
- Consommation de stimulants, comme le Méthylphénidate et de préparations à base de plantes, comme l'éphédra.
- Maladie cardiaque connue (rapportée par l'anamnèse au screening ou inscrite dans le dossier médical disponible), le Modafinil pouvant être à l'origine d'effets indésirables cardiaques.
- Anomalie grave de l'ECG détectée lors du screening (bloc auriculo-ventriculaire de second et troisième degré, fibrillation atriale, extrasystoles ventriculaires, etc).
- Antécédents neurologiques de sclérose en plaques.
- Antécédents d'insuffisance cardiaque (stade NYHA IV).
- Médicaments devant être pris dans les quatre semaines précédant le début de l'étude et pendant la durée de l'étude parmi la liste suivante : Isocarboxazide, Linezolide, Phenelzine, Selegiline, Tranylcypromine pour des raisons de contre-indications.
- Apnée du sommeil quel que soit le stade.
- Chimiothérapie ou radiothérapie en cours.

3.3) Description de la population et données recueillies

Pour tous les patients, les variables suivantes seront recueillies : âge, sexe, centre d'inclusion, taille, poids, co-prescriptions (DCI : Dénomination Commune Internationale), traitements antérieurs (DCI), traitements concomitants (DCI). Toutes les valeurs des scores cliniques utilisés (FIS, FSS, Hamilton, PP-QoL, SF-36) seront collectées. Les valeurs des résultats biologiques et cliniques réalisés pendant les différentes visites seront aussi collectées pour analyse. Toutes les données biologiques et cliniques durant le screening au début de l'étude (évoquées dans la partie 3.4) seront collectées dans des tables séparées des autres tables.

3.4) Déroulement de l’étude

Au screening

Il est réalisé une anamnèse complète recueillant notamment les antécédents médicaux, un examen physique et neurologique, un électrocardiogramme, des analyses de sang et d'urines suivantes :

- TSH
- Numération formule sanguine
- Anticorps anti-nucléaires
- Ferritine
- Vitamine B9
- Vitamine B12 Bilan Hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, TP)
- Béta-HCG

Le patient remplit le score FIS et l'échelle de Hamilton est complétée par le médecin. Un électro-myogramme (EMG) est réalisé et analysé par un praticien neurologue. Un interrogatoire à la recherche des prises médicamenteuses, qu'elles soient occasionnelles ou régulières est conduit. L'autonomie dans la prise médicamenteuse doit être évaluée par le médecin au cours de cet interrogatoire.

Les candidats seront également soumis à une étude du sommeil (polysomnographie) afin d'exclure toute anomalie du sommeil comme cause de la fatigue. Pour cette étude, les patients passent la nuit à l'hôpital. Des électrodes sont placées sur la gorge, sur un doigt et sur le thorax et une ceinture respiratoire est placée autour du thorax et du ventre. Pendant le sommeil (de 22 h 30 à 6 h), les ondes cérébrales, les mouvements des yeux et des jambes, le tonus musculaire, la respiration et le rythme cardiaque sont mesurés. À partir de 8 heures le lendemain matin, le patient effectue des siestes de 20 minutes pour mesurer le niveau de somnolence diurne, en utilisant une technique d'enregistrement similaire à celle de l'étude de nuit. Lorsque cinq siestes sont terminées, l'étude du sommeil prend fin. L'analyse de la polysomnographie sera réalisée par un pneumologue formé en pathologie du sommeil.

Une ponction lombaire peut également être réalisée afin de vérifier l'absence de certains éléments (neurofilaments, bandes oligoclonales, nombre de globules blancs) dans le liquide céphalorachidien pouvant être liés à la fatigue. Cet examen sert également à la recherche des causes possibles du syndrome post-polio, dans ce cas présent la sclérose en plaques. Cet examen est facultatif.

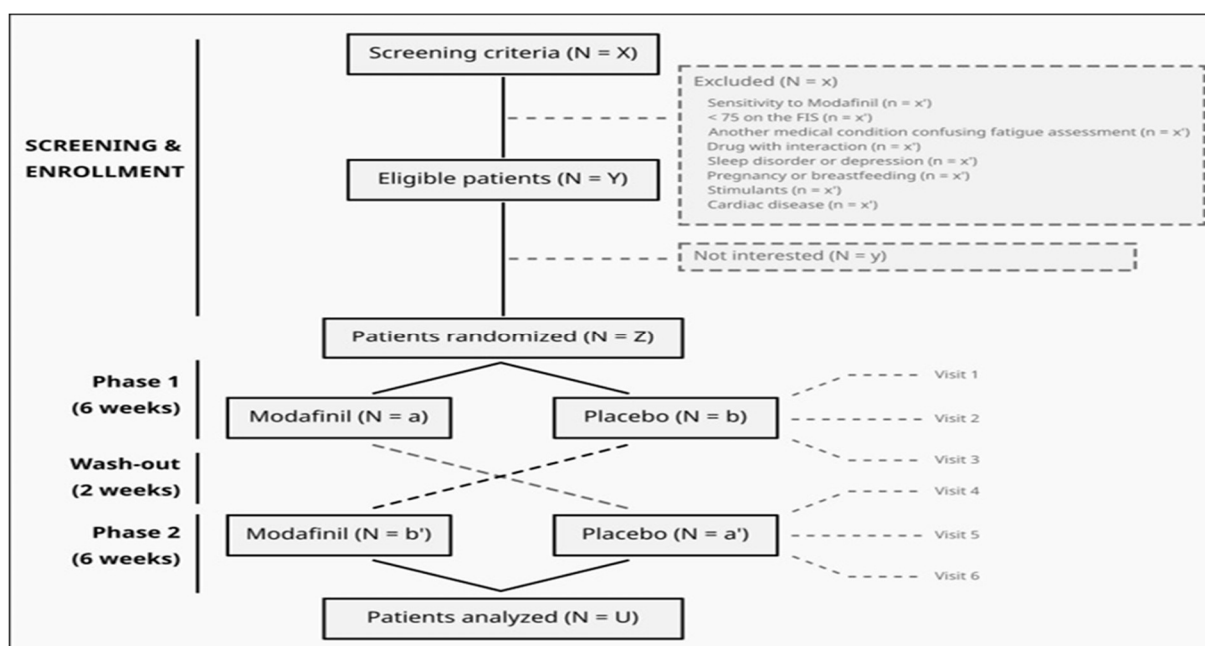
Pendant la durée de l’étude

Le patient se voit délivrer la quantité de traitement nécessaire jusqu'à la prochaine visite (à S0, S3, S6, S8, S11). Le traitement doit être pris per os 2 fois par jour à heure fixe pendant un repas (soit une posologie de 100 mg 2 fois par jour pour le Modafinil). Chez les plus de 65 ans, le traitement sera débuté à une fois par jour (soit une posologie de 100 mg une fois par jour pour le Modafinil) puis augmenté à deux comprimés par jour après vérification de la bonne tolérance à 3 semaines. Le patient doit indiquer dans un journal la bonne prise du traitement ainsi que tout effet secondaire ressenti pendant la durée du traitement. Pendant toute la période de l'étude, les patients rempliront un journal quotidien afin d'indiquer le nombre d'heures de sommeil quotidien (journal du sommeil).

Le patient doit remplir les différents questionnaires (FSS, SF-36, PP-QOL) à S0, S3, S6, S8, S11 et S14.

A 3 semaines et à 6 semaines après le début de chaque période de traitement, le patient est examiné par un des médecins d'un des centres participant à l'étude. Cet examen comprend un examen clinique complet (peau, systèmes cardiovasculaire, respiratoire et abdominal, état neurologique et mental, etc.) ainsi que la prise de la pression artérielle et du pouls. Les effets secondaires sont recueillis par la lecture du journal précédemment décrit ainsi que par un interrogatoire par le praticien.

Un prélèvement sanguin est réalisé pour analyse à la première visite et à 6 semaines après chaque période de traitement. Les examens biologiques réalisés seront les suivants : Numération Formule Sanguine (NFS) à la recherche d'une hyperéosinophilie ou d'une augmentation des globules blancs en faveur d'une infection ; bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides) ; bilan hépatique (ASAT/ALAT, GGT, Phosphatases alcalines, TP) ; glycémie à jeun à la recherche de signes de diabète ; bilan rénal (créatininémie et clairance de la créatinine).



3.5) Randomisation et aveugle

Les personnes éligibles seront initialement randomisées en bloc (d’une taille non communiquée) dans les séquences suivantes avec un rapport 1 :1 selon le croisement suivant : Modafinil puis placebo après une période d’élimination de deux semaines (séquence A) ou placebo puis Modafinil après une période d’élimination de deux semaines (séquence B). La randomisation est résumée dans le tableau 1.

Cette étude est réalisée en double aveugle, ce qui signifie que les patients ne savent pas s’ils reçoivent le médicament à l’étude ou un comprimé de placebo pour chaque période. Les médecins qui administrent le médicament ne savent pas non plus si leur patient reçoit le médicament ou le placebo à chaque période. Les comprimés de traitement actif et de placebo ne sont pas distinguables l’un de l’autre. Les emballages rendus anonymes sont aussi tous semblables (odeur, vue ou goût identiques) et sont préparés en amont par le pharmacien du laboratoire Bayer.

Tableau 1. Séquences de traitement.

Séquence de traitement	1ère période (6 semaines)	Wash-out (2 semaines)	2ème période (6 semaines)
Séquence A	Modafinil	Pas de traitement	Placebo
Séquence B	Placebo	Pas de traitement	Modafinil

3.6) Taille de l’échantillon

La taille d’échantillon est basée sur la différence moyenne de score de FSS entre le Modafinil et le placebo à partir d’un test t apparié.

En pratique, pour obtenir une estimation du NSN, nous devons fournir un delta (différence minimale attendue) et l’écart-type (σ) de la différence que nous avons retrouvé dans la littérature. Le traitement de la fatigue chez les sujets atteints du SPP a déjà fait l’objet de plusieurs études.

Ce qui permet d’estimer σ :

- Farbu et al. : $\sigma = 1.4$
- Bertolasi et al. : $\sigma = 1.3$

- Tersteeg et al. : $\sigma = 1.4$

La différence moyenne attendue d’après les données de la littérature serait :

- Entre 0.5 et 1.2 pour un « changement global »
- Entre 0.08 et 0.4 pour une simple « amélioration »

Deux groupes appariés, constitués des mêmes patients recevront les deux traitements (Modafinil et placebo) à des moments différents ainsi le calcul du NSN est basé sur un t-test apparié bilatéral.

$$n_A = n_B = n = 2 * \frac{\sigma^2}{\Delta^2} * \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta} \right)^2 * (1 - \rho)$$

Avec :

σ^2 : variance attendue du critère principal d’efficacité (score FSS) dans la population, estimée à partir des données de la littérature

Δ : différence minimale du score FSS entre les 2 traitements, cliniquement pertinente

ρ : coefficient de corrélation entre les réponses de chaque sujet aux deux traitements généralement estimé à 0,5

α : risque de première espèce (5%)

β : risque de seconde espèce (10%)

Finalement, à l’aide de R, le nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence une différence de 0.9 entre les deux traitements est de :

```
power.t.test(delta = 0.9, sd = 1.4, sig.level = 0.05, power = 0.9, type = "paired")
```

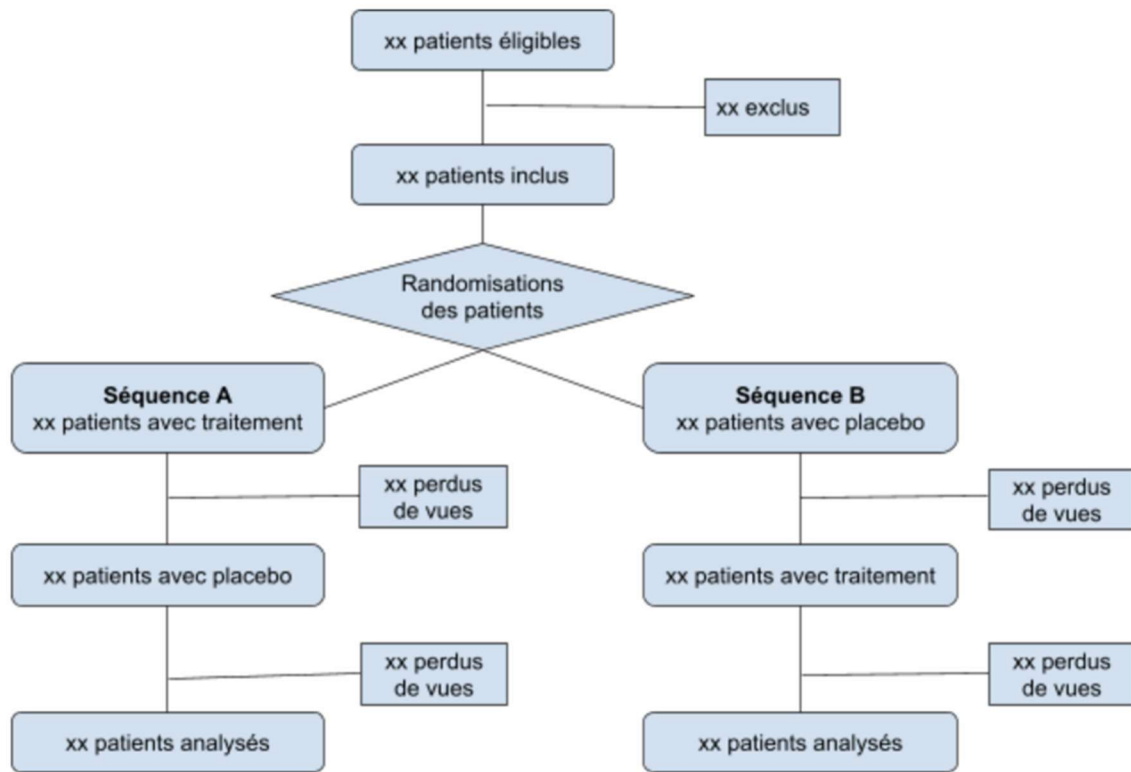
Ça nous donne un résultat de 28 patients ; en anticipant 15% de perdus de vue, on envisage inclure 32 sujets, 16 dans chaque bras du protocole.

4 - Analyses statistiques

4.1) Population d’analyse

Les analyses concernant l’efficacité (critères de jugement principal et secondaires) seront réalisées sur la population en intention de traiter. La population en intention de traiter comprend l’ensemble des patients randomisés, les patients étant analysés conformément à leur groupe de randomisation. Les analyses concernant la sécurité seront réalisées sur la population de sécurité (safety population). La population de sécurité comprend les patients qui ont reçu au moins une dose de traitement (placebo ou modafinil). Un flow-chart sera réalisé (Figure 1 ci-dessous).

Figure 1 : Flow-chart de l’étude



4.2) Données de l’analyse

Les variables suivantes seront analysées (Tableau 2).

Tableau 2 : Liste des variables recueillies

Variable	Type	Définition	Codage
ID	Catégorielle	Numéro identifiant du patient	Unique
Age	Quantitative discrète	Age du patient en année	
Sexe	Qualitative (Binaire)	Genre du patient	0=Homme 1= Femme
Taille	Quantitative continue	Taille du patient en cm	
Poids	Quantitative continue	Poids du patient en Kg	
Sequence	Qualitative Binaire	Séquence du traitement (A pour Modafinil puis placebo, B pour placebo puis modafinil)	0= Séquence A 1= Séquence B
Periode	Qualitative Binaire	Période de traitement (6 semaines)	0= période 1 1= période 2

Recherche Clinique – Plan d’analyse statistique

Traitement	Qualitative Binaire	Traitement pris durant chaque période	0=placebo 1=Modafinil
FSS	Quantitative continue	Score FSS	
PCS SF-36	Quantitative continue	Sous-score physique SF-36	
MCS SF-36	Quantitative continue	Sous score mental SF-36	
FIS	Quantitative discrète	Score FIS	
PP-QoL	Quantitative discrète	Score PP-QoL	
date_visite	Date	Date de la visite	Exemple : 01/01/2023
Visite	Catégorielle ordonnée	Visite de l'étude	S0=1ère visite S3=2nde visite S6=... S8=... S11=... S14=...
Centre	Catégorielle	Centre d'inclusion	0=Centre médical de l'armée Walter Reed 1= Hôpital national de réadaptation 2= Instituts nationaux de la santé
ATC	Catégorielle	Classe ATC des médicaments concomitants (14 groupes principaux)	ATC-A ATC-B ATC-V
duree_moyenne_som meil	Quantitative continue	Durée moyenne de sommeil (heures) au cours des deux dernières semaines	

Les analyses se feront à l’aide du logiciel R.

4.3) Data Management

Lecture et recodage des variables

En première étape, une visualisation globale des données sera réalisée, afin de détecter d’éventuelles erreurs de saisie (fonction R summary (), str (), table (), réalisations également de graphiques). Dans le cas où les variables seraient mal codées, un recodage sera alors nécessaire après retour au dossier lorsque cela est nécessaire.

Recherche des données aberrantes

Si des valeurs aberrantes sont détectées, une recherche dans le dossier des patients sera réalisée quand cela est possible après un contact avec l’investigateur. Aucune donnée ne sera supprimée s’il persiste un doute sur la possibilité de la valeur de la variable. Dans le cas contraire, elle sera remplacée par une donnée manquante (NA).

Recherche des doublons

Une recherche des doublons doit être faite et les vrais doublons doivent être supprimés après un retour au dossier du patient.

Traitement des données manquantes

Si une valeur est manquante, il sera demandé dans un premier temps au centre et à l’investigateur en charge de la saisie si les données peuvent être récupérées (en cas d’oubli de saisie par exemple). La question des données manquantes sera gérée à l’aide du modèle mixte pour mesures répétées basé sur la vraisemblance. Celle-ci repose sur l’hypothèse de données manquantes MAR (Missing At Random). Les données manquantes ne sont pas explicitement imputées mais sont prédites à partir des données observées. Au-delà de 50% de données manquantes sur une variable, une discussion sera faite autour de la suppression de la variable concernée. Pour chaque variable, le nombre de données manquantes sera décrit ainsi que le pourcentage de données manquantes pour la variable.

4.4) Caractéristiques de la population

Description univariée des variables

Les variables seront décrites selon leur type (quantitatives et qualitatives).

- a) Les variables quantitatives [moyenne, écart-type, médiane, premier quartile (Q1), troisième quartile (Q3), minimum, maximum, NA (données manquantes)] sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Description des variables quantitatives

Variable	Moyenne	Écart-type	Médiane	Q1	Q3	Min	Max	NA
Âge								
...								
Poids								

- b) Les variables qualitatives [Effectif, pourcentage et NA (données manquantes)] sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Description des variables qualitatives

Variable	Classe	Effectif	Pourcentage	NA
Sexe	Féminin			
	Masculin			
...				

Description bivariée

Une description des variables en fonction des 2 groupes (séquence de prise de traitement A ou B) sera réalisée (Tableau 5). Aucun test statistique ne sera réalisé à ce niveau.

- Pour les variables qualitatives : effectif relatif (pourcentage).
- Pour les variables quantitatives : moyennes (écart-type), ou médiane (intervalle interquartile) si les variables ne semblent pas avoir une distribution normale.

Tableau 5 : Description bivariée

Variable	Séquence A	Séquence B	Échantillon total
Variable quantitative	Moyenne (écart type)	Moyenne (écart type)	Moyenne (écart type)
...	...	...	...
Variable qualitative	Effectif relatif (Pourcentage)	Effectif relatif (Pourcentage)	Effectif (Pourcentage)

La normalité des distributions pour les variables quantitatives sera vérifiée par méthode graphique (comparaison de la courbe de densité de la variable à la courbe de densité d’une distribution normale de même moyenne et écart-type).

4.5) Multiplicité de l’analyse

Pour contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des critères d'efficacité, une procédure hiérarchique descendante sera appliquée à un niveau de signification unilatéral de 2,5 % (c'est-à-dire que l'hypothèse suivante ne sera testée que si l'hypothèse H1 précédente a été acceptée au niveau unilatéral de 2,5 % de risque de première espèce). Cela repose sur le test du coefficient de la variable traitement pour chacun des critères (score FSS, PCS SF-36, MCS SF-36, PP-QoL) qui sera réalisé à l’aide de modèles linéaires mixtes. L'ordre hiérarchique est pré-spécifié dans le tableau 6. Un effet carryover découvert lors du test du premier critère nous obligerait à réaliser le modèle linéaire expliquant le score FSS seulement sur la première période ainsi que les tests des critères suivants seulement sur la première période.

Tableau 6 : Ordre hiérarchique des critères d'évaluation de l'étude d'efficacité

Ordre	Critère	Population	Seuil de p
1 ^{er}	Score FSS	ITT ^a	2.5%
2 nd	Score FSS	ITT seulement sur la première période (P1) si carryover.	2,5%
3 ^{ème}	Score composite physique SF-36	ITT ou sur P1 si carryover	2.5%
4 ^{ème}	Score composite mental SF-36	ITT ou sur P1 si carryover	2.5%
5 ^{ème}	Score PP-QoL	ITT ou sur P1 si carryover	2.5%

4.6) Disposition des sujets

32 sujets seront inclus dans l’étude sur une période de 6 mois. Le flux des patients pour l’analyse est décrit dans le Flow-Chart répondant aux critères de CONSORT (Figure 1). Les différents types de population d’analyse sont décrites ci-dessous comme dans la partie 4.1.

- Population d'analyse complète (ou en intention de traiter) : tous les sujets qui ont été randomisés, analyse selon leur séquence de traitement allouée.
- Population conforme au protocole : tous les sujets qui ne se sont pas écartés de manière substantielle du protocole (déterminé par le comité de pilotage de l'essai immédiatement avant le verrouillage de la base de données).
- Population de sécurité : tous les sujets qui ont reçu au moins une fois un traitement quelconque de l'étude (y compris le placebo).

4.7) Thérapies concomitantes

L'adjonction d'un traitement concomitant pouvant influencer les critères de jugement (déterminé par un groupe d'experts investigateurs) au cours de la période d'étude sera notifiée pour chaque traitement et sera rapportée selon le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) sous la forme d'effectifs et de pourcentages de patients concernés par la prise du traitement concomitant pour chaque traitement (Modafinil ou placebo). Le groupe ATC d'appartenance du médicament sera intégré comme un effet fixe dans le modèle mixte du critère de jugement.

4.8) Arrêt de l'essai

Pour l'ensemble des patients de l'essai : Des analyses intermédiaires de sécurité seront réalisées, elles ne touchent pas le risque de première espèce. Les critères d'arrêt de l'essai seront pour un taux de toxicité maximale acceptable (événement indésirable grave) fixé à 1%. A chaque événement indésirable grave, une analyse du comité de surveillance indépendant sera réalisée afin de statuer sur la continuité de l'essai. Conformément à la méthode de Kramar et al., l'arrêt de l'essai survient si le nombre d'individus inclus dans l'analyse est inférieur ou égal à une valeur pré-spécifiée, pour un nombre d'événements indésirables graves et un taux maximum de toxicité acceptable pré-spécifié ici fixé à 1 %.

Pour chaque patient de l'essai : En cas de retrait de consentement, le patient met fin à sa participation à l'étude et ses données ne peuvent être analysées. Le patient peut sortir de l'étude mais accepter que ses données soient analysées. Dans ces deux cas, il conviendra de comprendre pourquoi celui-ci souhaite mettre fin à sa participation lors d'un entretien avec l'investigateur. En cas de survenue d'événement indésirable grave en accord avec le promoteur et le comité de surveillance, le patient sort de l'essai.

4.9) Analyse du critère principal

Le score FSS est une variable quantitative continue, elle sera donc décrite par des paramètres de position (moyenne, médiane) et de dispersion (Intervalle interquartile (IQR), erreurs standard (SE), minimum et maximum) pour chaque traitement.

La normalité de la distribution de la différence de score FSS sera vérifiée graphiquement par la courbe de densité de la différence de score de FSS comparée à la distribution normale de même moyenne et écart-type. Cette condition devra être vérifiée avant de réaliser les analyses du critère principal. Les paramètres de position et de dispersion seront arrondis à deux décimales. Les valeurs de p seront arrondies à quatre décimales.

L'effet carryover est une interaction entre la période et le traitement (ce qui revient à considérer un effet "séquence") correspondant à une rémanence du premier traitement lors de la seconde période. Il s'ensuit que la seconde période ne peut être analysée. On essaye de prévenir cet effet carryover par une période de wash-out (ou élimination) de deux semaines basées sur les études de pharmacocinétique (phase I, demi-vie du Modafinil d'environ 15h). L'effet période correspond à une absence de stabilité de la pathologie au cours de l'étude. Afin d'évaluer l'éventuelle présence d'un effet période ou carryover sur ces données répétées, une analyse du critère principal sur la population en intention de traiter sera réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte. Le modèle linéaire mixte sera utilisé pour comparer le changement moyen des résultats après et avant le traitement entre les phases de Modafinil et de placebo.

La variable à expliquer est le score FSS post-baseline et les variables explicatives à effet fixe sont le traitement (Modafinil ou placebo), la période, la visite, la séquence, la classification ATC du traitement concomitant le cas échéant, la durée moyenne de sommeil au cours des deux dernières semaines (journal du sommeil), l'âge, le score FSS à baseline (S0). Un effet aléatoire sera mis sur le patient (ID) afin de rendre compte du caractère répété des mesures. L'âge a été ajouté au modèle en raison d'une différence de dosage de Modafinil au cours des trois premières semaines en fonction de l'âge (100mg seulement pour les plus de 65 ans et augmentation à 200 mg en cas de bonne tolérance). La syntaxe suivante sera réalisée à l'aide du logiciel R sur un fichier long (plusieurs lignes par patient, une ligne pour chaque observation) :

```
lmer(FSSposttraitement~traitement+periode+Visite+sequence+ATC+duree_moyenne_sommeil  
+age+scoreFSSbaseline+Centre+(1|ID), data=fichier)
```

Un exemple de fichier long est donné dans le tableau suivant (Tableau 7).

Tableau 7 : Fichier long permettant la réalisation du modèle linéaire mixte

ID	age	FSS	periode	Visite	sequence	traitement	ATC	Centre	duree_moyenne_sommeil
1	...	...	0	S0	0	1	ATC-A	0	...
1	...	...	0	S3	0	1	...	0	...
1	...	...	0	S6	0	1	...	0	...
1	...	...	1	S8	0	0	...	0	...
1	...	...	1	S11	0	0	...	0	...
1	...	...	1	S14	0	0	...	0	...
n	...	...	...	...	...	...	...	...	...

L’efficacité du Modafinil pour le critère principal est basée sur un test significatif à 2,5 % (unilatéral de supériorité) du coefficient de la variable traitement dans le modèle linéaire mixte (acceptation de l’hypothèse H1) expliquant le score FSS. L’effet carryover se manifeste par le test du coefficient de la variable séquence qui serait significatif à 10% (test d’interaction peu puissant, bilatéral). Un effet période se manifeste par le test du coefficient de la variable période significatif à 5 % (bilatéral). La présence d’un effet carryover nous obligerait à n’analyser que la première période (avec un modèle linéaire mixte identique sans les variables séquence et période) ce qui diviserait le nombre de d’observations par deux et aurait donc un impact sur la capacité à montrer une supériorité du Modafinil (diminution de la puissance).

4.10) Analyse des critères secondaires

Le score SF-36 et PP-QoL sont des variables quantitatives. Elles seront donc décrites par des paramètres de position (moyenne, médiane) et de dispersion (intervalle interquartile, écart type, minimum et maximum) pour chaque traitement. Si le critère de jugement principal est significatif en unilatéral à 2,5 %, cela autorise les tests suivants selon l’ordre imposé par la hiérarchie (Tableau 6). Un modèle linéaire mixte sera réalisé pour chacun des critères secondaires selon les mêmes modalités que pour l’analyse du critère principal (après vérification des conditions de validité). Si un effet carryover a été montré lors de l’analyse

principale, seule la première période sera analysée (modèle linéaire mixte identique sans les variables séquence et période). Le test du coefficient de la variable traitement sera déclaré significatif pour une valeur de p inférieure à 2,5 % (test unilatéral). Cela autorisera les tests suivants selon l’ordre imposé par la hiérarchie (Tableau 6).

4.11) Analyse des critères tertiaires

La compliance au traitement sera analysée de manière descriptive et exploratoire sous la forme d’effectifs et de pourcentage (n (%) de patients ayant arrêté au moins une fois le traitement sous Modafinil versus n (%) de patients ayant arrêté au moins une fois le traitement sous placebo). Aucun test statistique ne sera réalisé.

4.12) Analyses des effets secondaires

Les effets secondaires seront recueillis à 3 semaines et 6 semaines après le début de chaque traitement et à 2 semaines après la dernière prise de traitement.

Les effets secondaires seront considérés comme des variables qualitatives et seront donc décrits sous la forme d’effectifs et de pourcentages (calculés sur l’ensemble des effets secondaires) pour chaque traitement (Modafinil ou placebo), l’unité statistique étant l’effet secondaire lui-même. Le nombre de patients et le pourcentage de l’ensemble des patients ayant présenté au moins un effet secondaire sous Modafinil seront présentés ainsi que le nombre de patients et pourcentage ayant présenté au moins un effet secondaire sous placebo. L’analyse des effets secondaires sera réalisée sur la population de sécurité. La puissance statistique étant calculée sur le critère de jugement principal, les analyses ne permettront pas de détecter d’éventuels effets indésirables rares et graves. Le vrai risque de l’analyse de sécurité étant celui de ne pas détecter un effet secondaire quand il y en a un (risque de seconde espèce), la p-value importe peu et aucun test statistique ne sera réalisé. Malgré la période de wash-out de deux semaines, il peut être difficile de statuer sur la responsabilité du Modafinil dans la survenue d’effets secondaires au cours de la seconde période de traitement chez les patients traités par Modafinil en première période. Les dossiers des patients ayant reçu du Modafinil en première période avec des effets secondaires survenus en seconde période seront donc revus par le comité de surveillance indépendant afin de statuer sur l’imputabilité du Modafinil dans la présence de l’effet secondaire concerné.

4.13) Analyses des analyses de laboratoire

A la première visite ainsi qu’à 6 semaines après chaque période de traitement, une prise de sang sera réalisée afin de détecter un événement indésirable (survenue d’une valeur anormale par rapport à la valeur baseline). Chaque mesure de laboratoire fera l’objet d’un codage sous la forme suivante : valeur normale, valeur anormale non cliniquement pertinente, valeur anormale

cliniquement pertinente. Le caractère cliniquement pertinent sera laissé à la discrétion de l’investigateur.

4.14) Analyses intermédiaires

Devant le faible nombre de patients à inclure, et la vitesse de recrutement supposée de six mois, aucune analyse intermédiaire de futilité ou d’efficacité ne sera réalisée. Des analyses de sécurité seront réalisées par le comité de surveillance indépendant comme décrites ci-dessus (4.8. Arrêt de l’essai).

4.15) Déviation au protocole

Les écarts majeurs au protocole seront listés et reliés à l’identifiant du patient. La cause de ces écarts sera également fournie. A la levée de l’aveugle, le promoteur et l’investigateur principal feront une revue de dossiers afin de détecter d’éventuels écarts au protocole passés inaperçus. Ces derniers comprennent (liste non exhaustive) : l’utilisation d’un médicament contre-indiqué, une erreur dans l’allocation des traitements ou de la posologie, une violation des critères d’inclusion ou d’exclusion, etc.

5- Bibliographie

1. Pinkbook Course Book: Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2021 [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
2. Tiffreau V, Rapin A, Serafi R, Percebois-Macadré L, Supper C, Jolly D, Boyer F-C. Post-polio syndrome and rehabilitation. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 1 févr 2010;53(1):42-50.
3. Modafinil [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00745>
4. Provigil (modafinil) – FDA Approved Draft Labeling 12/98 [Internet]. [cité 8 avr 2022]. Disponible sur : https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB00745.pdf?1265922806
5. Koopman FS, Brehm MA, Heerkens YF, Nollet F, Beelen A. Measuring fatigue in polio survivors: content comparison and reliability of the Fatigue Severity Scale and the Checklist Individual Strength. *J Rehabil Med*. sept 2014;46(8):761-7.
6. Horemans HL, Nollet F, Beelen A, Lankhorst GJ. A comparison of 4 questionnaires to measure fatigue in postpoliomyelitis syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. mars 2004;85(3):392-8.
7. Oncu J, Atamaz F, Durmaz B, On A. Psychometric properties of fatigue severity and fatigue impact scales in postpolio patients. *Int J Rehabil Res*. déc 2013;36(4):339-45.
8. Burger H, Franchignoni F, Puzic N, Giordano A. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale in polio survivors. *Int J Rehabil Res*. déc 2010;33(4):290-7.
9. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. nov 1998;51(11):903-12.
10. Jung T-D, Broman L, Stibrant-Sunnerhagen K, Gonzalez H, Borg K. Quality of life in Swedish patients with post-polio syndrome with a focus on age and sex. *Int J Rehabil Res*. juin 2014;37(2):173-9.
11. SF-36 [Internet]. [cité 3 avr 2022]; Disponible sur : <https://www.cofemer.fr/cofemer/ckeditorImage/Files/ECHELLES%20ADULTES%20TOME%20page75.pdf>
12. What is a Serious Adverse Event? FDA [Internet]. 9 sept 2020 [cité 3 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>
13. Stein DP, Dambrosia JM, Dalakas MC. A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine for the treatment of fatigue in patients with the post-polio syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 25 mai 1995;753:296-302.
14. Gosho M, Maruo K. An application of the mixed-effects model and pattern mixture model to treatment groups with differential missingness suspected not-missing-at-random. *Pharm Stat*. janv 2021;20(1):93-108.
15. Kramar A, Bascoul-Mollevis C, Gourgou-Bourgade S. Règles d'arrêt précoce dans les essais cliniques basées sur une surveillance séquentielle des événements indésirables graves. :13.