

Etudes interventionnelles

Hormis études randomisées de phase III

Structure de l'article

Doit obéir à la règle **IMRAD** :

- Quel est le problème ? = **INTRODUCTION**
- Comment a-t-on étudié le problème ? = **MALADES ET METHODES**
- Qu'a-t-on trouvé ? = **RESULTATS**
- Que signifient les résultats ? Quels enseignements peut-on en tirer ? = **DISCUSSION**

Observationnel versus interventionnel

- Observationnel (ou non-interventionnel): la manœuvre est **naturelle** (hors intervention de l'investigateur). Il n'y a pas de contrôle de l'exposition des patients par l'investigateur.
- Interventionnel (essai): la manœuvre est **expérimentale** (due à l'intervention de l'investigateur qui fait un essai)

Etape 1 : objectif(s) de l'étude

- Formulation de la question clinique
- Sera à la base du calcul de l'échantillon de patients

Etape 2 : type d'étude

- Toujours prospectif
- Type:
 - Randomisé (RCT)
 - Essai clinique randomisé de phase III en groupe parallèle: supériorité, équivalence, non infériorité
 - Autre: croisement, factoriel, grappes, phase II, etc.
 - Non randomisé
 - La phase I
 - Phase II
 - Médecine de précision (biomarqueurs): panier, parapluie
 - Phase IV: études de diffusion et de mise en œuvre (+ sécurité)
- Le type d'étude est-il *approprié à la question posée* ?
- Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?

Essais randomisés de phase III

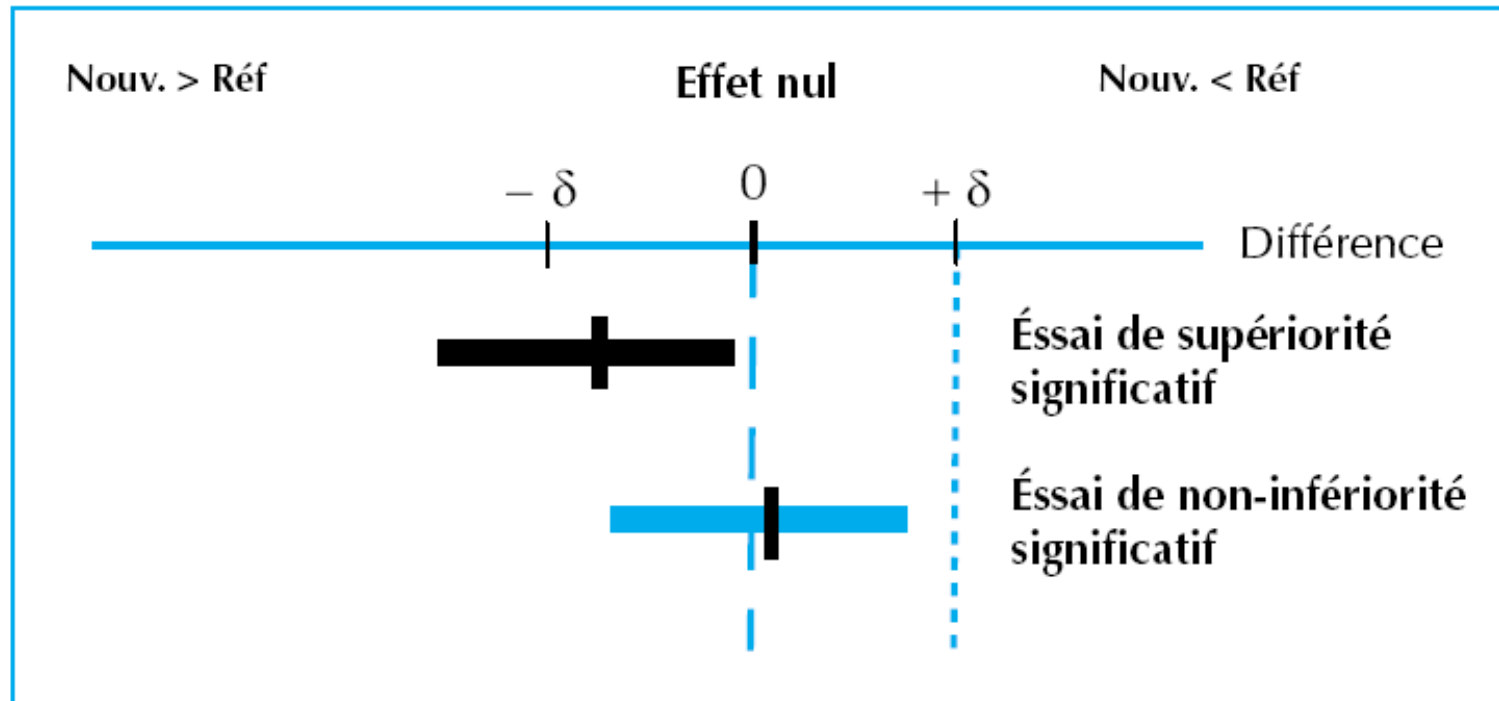


Figure 5. Essai de supériorité et essai de non-infériorité : comparaison de la conclusion statistique basée sur les IC.

Le plan factoriel

- Plan d'expérience permettant de répondre, dans l'idéal, à deux questions différentes dans le même essai.
- Avantages : gain de temps et économie en patients.
- Condition : pour remplir correctement le but, il est nécessaire que les traitements n'interagissent pas au plan statistique. Autrement, le plan factoriel perd sa puissance et se retrouve dans l'impossibilité de répondre à aucune des deux questions

Etudes croisées (crossover)

- Dans les études croisées, chaque participant à l'étude reçoit tous les traitements étudiés mais à différents moments.
- L'ordre dans lequel un participant à l'étude reçoit les traitements est randomisé.

Essais randomisés en grappe

- cluster randomised trials
- essai clinique où des groupes entiers de sujets (à opposer à des sujets répartis un par un) sont alloués de façon aléatoire dans les bras de l'essai
- ces groupes pré-existent souvent à l'essai, ils ne sont pas créés par les chercheurs : par exemple des hôpitaux

Essais de phase I et II

Tableau 1. Plan de développement idéal d'un cytotoxique en cancérologie.

Phase	Objectif principal	Critère de jugement principal	Principaux objectifs secondaires	Remarques
1	Déterminer le schéma optimal d'administration du traitement (dose)	Dose maximale tolérée (et dose recommandée pour les phases 2)	Établir le profil de toxicité Rechercher des signes précoces d'efficacité Explorer les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	30 patients environ Basé sur la toxicité Repose sur le concept de relation dose-efficacité (dose-toxicité)
2	Déterminer l'efficacité sur un critère à court terme dans une indication donnée et selon un schéma d'administration établi	Taux de réponses objectives (ou taux de non-progression)	Toxicité observée Durée de réponse...	30 patients environ (en 1, 2 ou 3 étapes) De plus en plus souvent randomisée, stratifiée
3	Comparer le traitement expérimental à un traitement de référence	Critère de survie globale ou de survie sans progression	Taux de réponses Profils de toxicité...	Nombre variable, fonction de la différence escomptée et de la puissance désirée Le plus souvent étude de supériorité (plus rarement d'équivalence ou de non-infériorité)

Etudes de phase II

Tableau 2. Approche classique versus bayésienne pour les études de phase 2.

Approche classique	Approche bayésienne
<i>Frequentist approach</i> Interprétation simple	<i>Bayesian approach</i> Interprétation complexe
Seuils d'efficacité et d'inefficacité définitivement fixés	Seuils d'efficacité et d'inefficacité pouvant évoluer en fonction des informations collectées au cours de l'étude
Souvent basé sur des critères de jugement binaire	Peut se baser sur des critères de jugement non binaires (par exemple, probabilité d'obtenir 30 % de réponses complètes, sachant que 5 réponses complètes ont été observées chez les 10 premiers patients)
Modalité de randomisation fixée (si indiquée)	Allocation des traitements pouvant être déséquilibrée en fonction des résultats observés (<i>play the winner</i>)
Ne prend en compte que ce qui se passe dans l'étude ou dans la strate	Peut intégrer des éléments extérieurs
Analyse en fin d'étape(s)	Analyse continue (<i>adaptive design</i>) nécessitant un monitoring en temps réel

Tableau 3. Propositions de schéma initial d'étude en fonction de la situation.

Situations	Proposition
Absence d'hétérogénéité tumorale et population homogène	Phase 2 classique
Hétérogénéité tumorale avec critère discriminant (par exemple, selon le sexe, selon le type de traitement antérieur...)	Phase 2 stratifiée (strate selon le critère discriminant)
Traitement dit de référence mal évalué ou utilisation d'un nouveau critère de jugement	Phase 2 randomisée
Plusieurs schémas possibles d'administration du nouveau traitement	Phase 2 randomisée avec <i>pick-up the winner</i>
Histoire naturelle de la maladie mal connue dans un sous-groupe de patients nouvellement identifié (changement de pratique, nouveau test diagnostique) et incertitude sur l'efficacité du traitement de référence	Phase 2 randomisée
Apport de l'ajout d'un nouveau traitement au traitement de référence	Phase 2 randomisée
Stabilité tumorale obtenue sous traitement, mais possibilité de stabilités spontanées ou suspicion d'un effet rémanent du traitement	Schéma d'interruption de traitement
Thérapeutique ciblée, cible connue, test de sensibilité validé (biomarqueur-critère de classification)	Phase 2 chez les sujets exprimant la cible (phase 2 avec « enrichissement de population »)
Thérapeutique ciblée, cible connue, test de sensibilité en cours de validation (biomarqueur-critère de classification)	Phase 2 stratifiée (strate selon les valeurs du test)
Thérapeutique ciblée, cible(s) suspectée(s)	Phase 2 classique avec exploration de la cible (collection de tumeurs)

Etudes de phase II randomisées

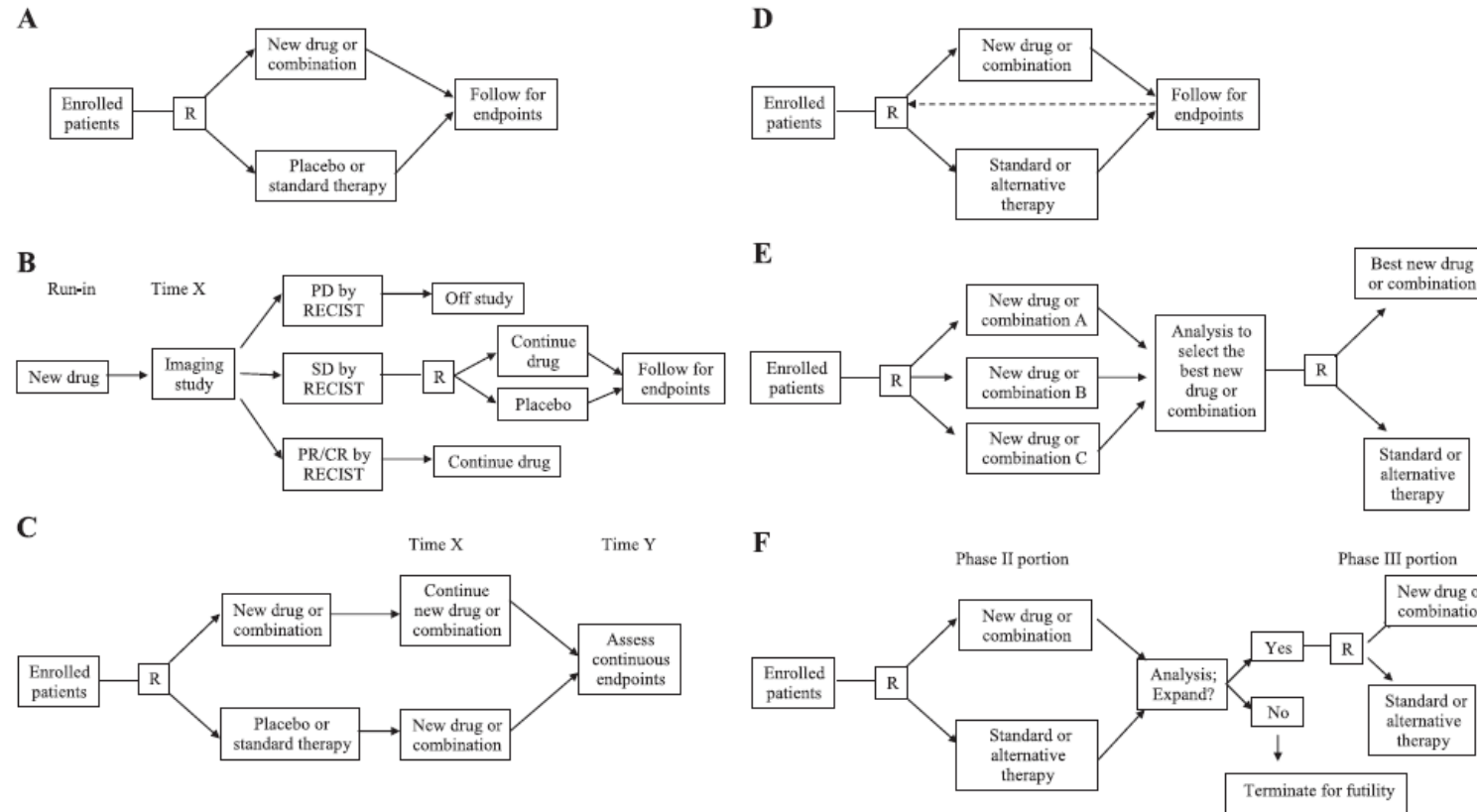
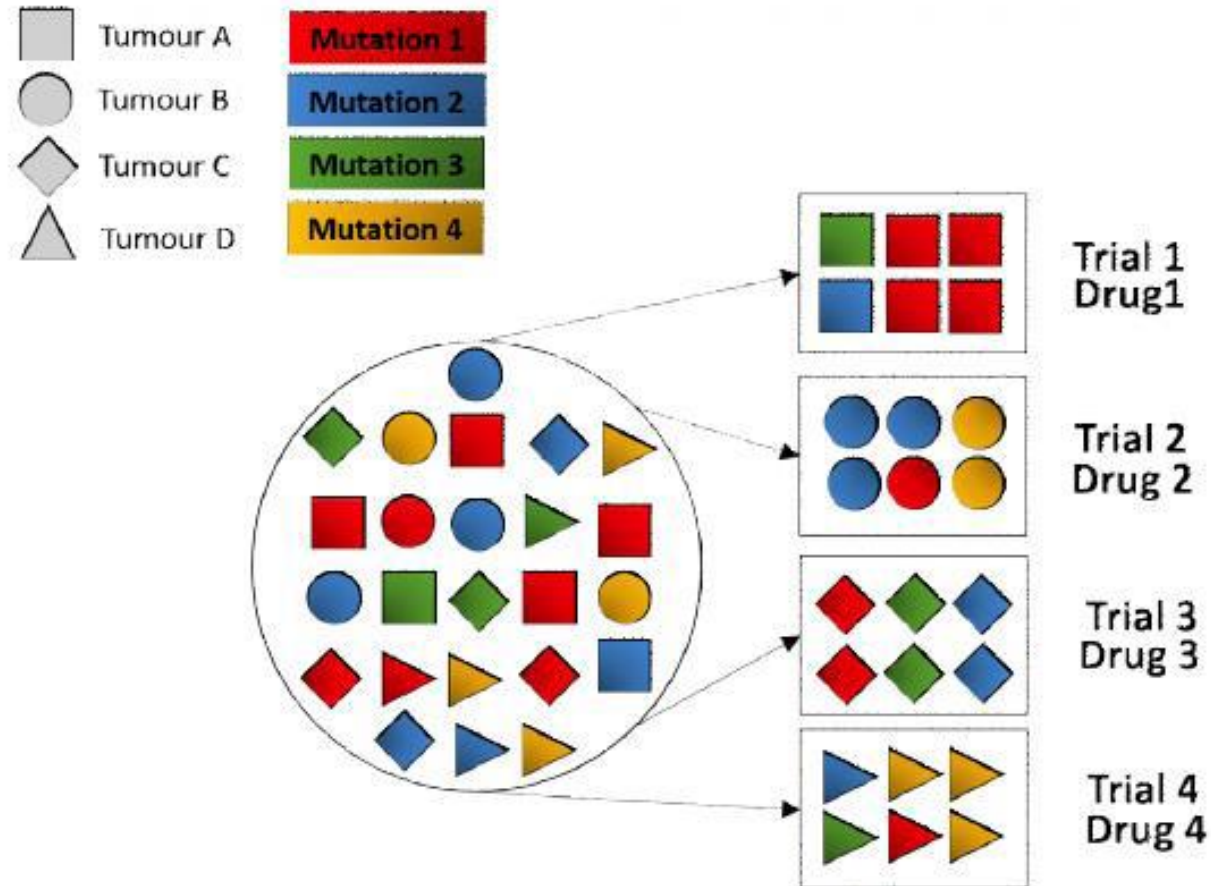


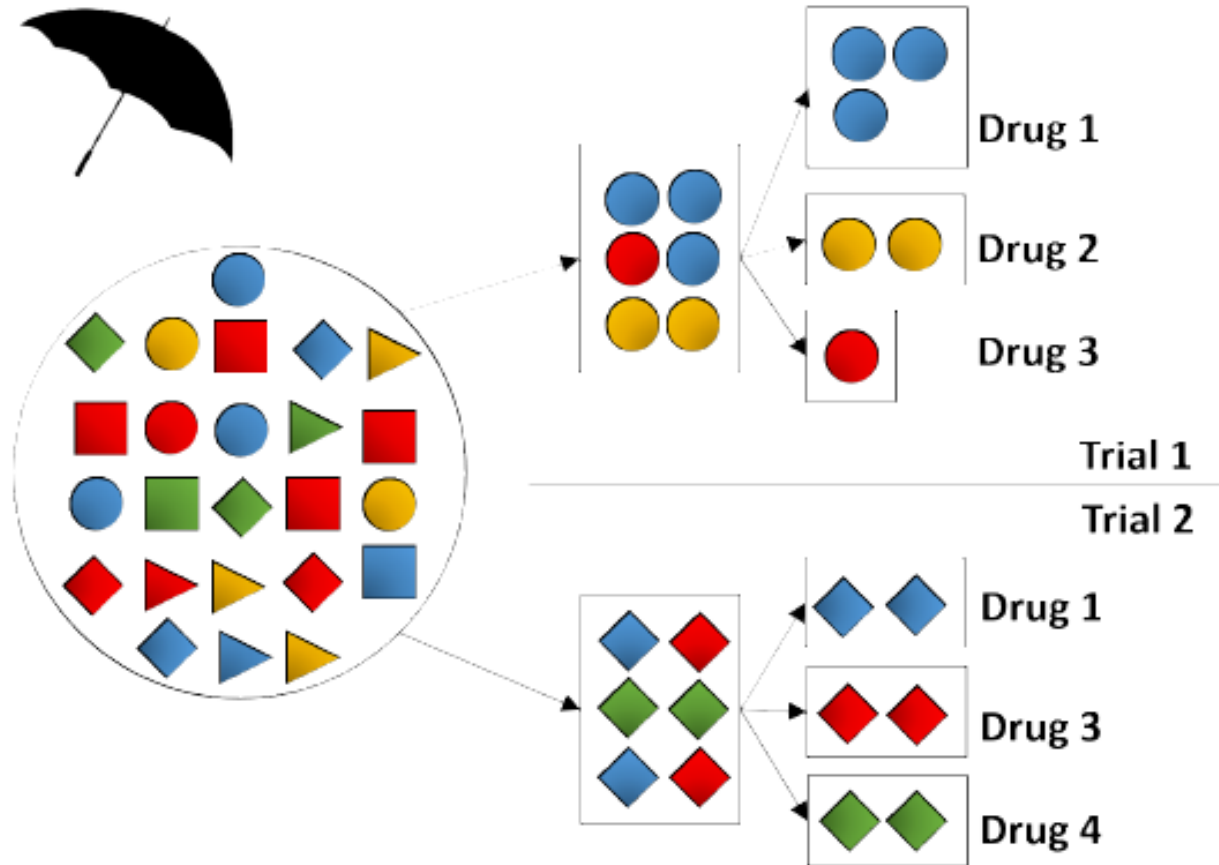
Figure 1. Schematic illustrations of various randomized phase II trial designs. **A)** Up-front randomized design. **B)** Randomized discontinuation design. Time X is the prespecified end of the run-in period, which is typically in the range of 8–12 weeks for most drugs and tumor types. **C)** Delayed-start design. Time X is the prespecified end of the placebo period (for those randomly assigned to placebo). Time Y is the prespecified point at which continuous endpoints for the two arms are compared. The difference is the disease-modifying effect. **D)** Adaptive

(Bayesian) randomized design. The design is the same as the up-front randomized design, but the **dashed line** indicates that available information regarding outcomes is used to adjust the randomization scheme in real time. **E)** Selection (“pick the winner”) design. **F)** Phase II/III design. The analysis of the phase III trial includes patients from both the phase II and phase III portions. CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; R = randomization; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; SD = stable disease.

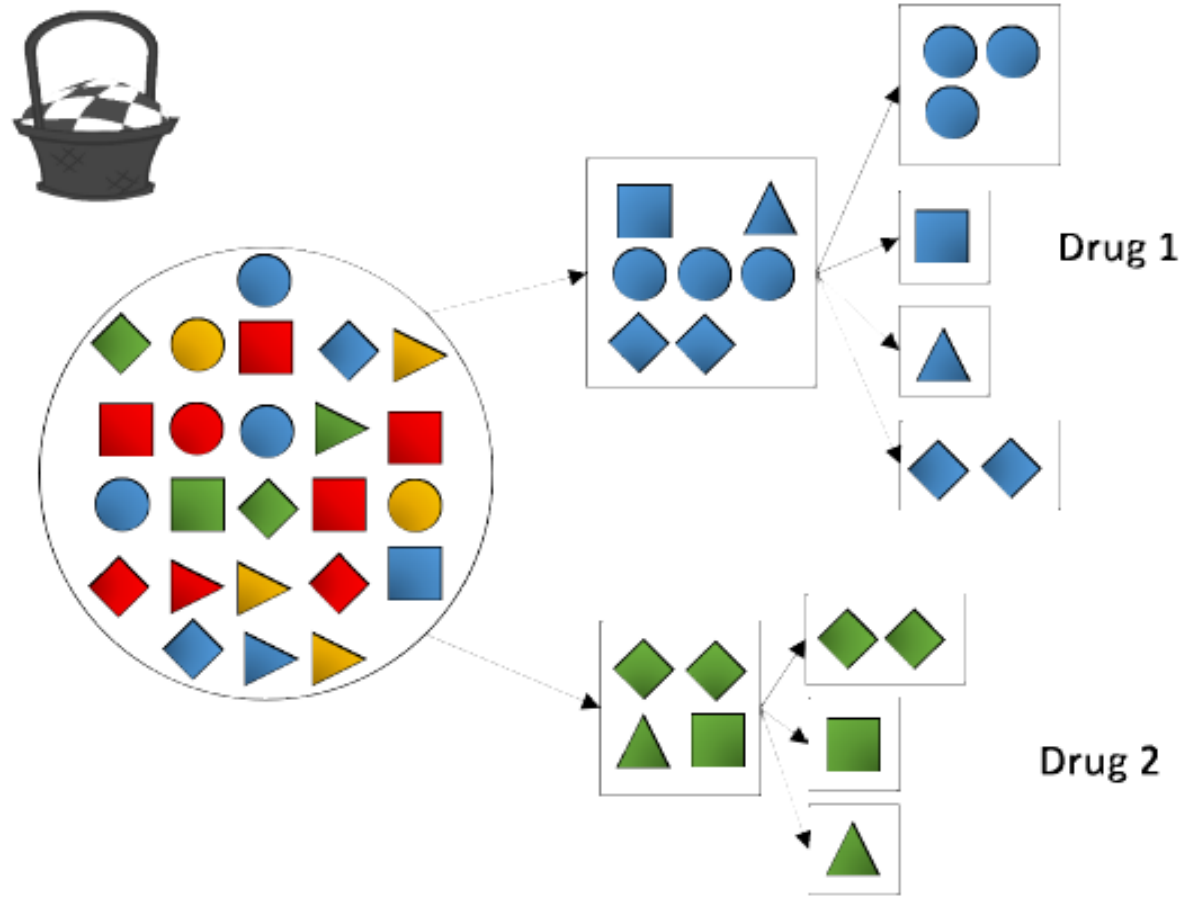
Etude de phase II classique (thérapie non ciblée): la tumeur détermine le traitement



Parapluie (Umbrella): sous-groupes stratifiés par des biomarqueurs dans la même maladie



Panier (Basket): sous-groupes stratifiés par biomarqueurs dans de multiples maladies



Etude de phase IV

- suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé sur le marché
- doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives

Etape 3 : facteur(s) étudié(s) (= manœuvre)

- ? Thérapeutique
- ? Test diagnostique

- Comment les facteurs étudiés sont-ils **mesurés**?
 - Même méthode chez tous les sujets ? dans tous les groupes ?
- **Comparaison avec des témoins**?
- Les groupes sont-ils les mêmes à l'exception de la manœuvre?

Etape 4 : critères de jugement (= événement-cible)

= événements supposés être le résultat de l'influence du facteur étudié

- Comment sont-ils déterminés voire mesurés ?
- Tous les critères pertinents sont-ils évalués, en particulier toutes les issues cliniquement importantes ?
- Si non, ces biais menacent-ils la validité de l'étude ?

Etape 5 : population étudiée (= état initial)

- la sélection des cas et des éventuels témoins est-elle correcte ?
 - si non, ce biais menace-t-il la **validité externe** ? (c.-à-d. ne pas permettre d'appliquer les conclusions à une population plus large)
- les groupes comparés différent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ? Stratification ?
 - si non, ce biais menace-t-il la **validité interne** ?
- Le suivi ou la durée d'exposition est-il suffisant ?
 - si elle n'est pas optimale, la validité interne est-elle menacée ?

Etape 6 : facteurs de confusion potentiels (biais)

- sont-ils tous envisagés et bien contrôlés ?
- si non, cela invalide-t-il l'étude ?

Biais (erreurs systématiques)

Si une estimation diffère **systématiquement**, en plus ou en moins, de la vraie valeur. Liés à l'interférence systématique d'un facteur entraînant une différence entre les groupes, différence non liée à l'effet de la manœuvre.

- **biais de confusion** : différence entre les groupes comparés, au niveau de facteurs, pouvant être confondue avec l'effet de la manœuvre évaluée par le critère de jugement : pronostic initial différent, prise en charge initiale différente...
- **biais de mesure** : différence de méthode de mesure du critère de jugement entre les groupes (évitable par le double aveugle)
- **biais de sélection** : sélection des patients recevant la manœuvre (test, traitement)
- **biais de suivi** : lié à la prise en charge différente en fonction de la nature de la manœuvre reçue (évitable par le double aveugle)
- **biais d'attrition** : lié à la diminution du nombre de patients analysés par rapport au nombre inclus (évitable par l'analyse en intention de traitement)
- **biais écologique** : peuvent ne pas refléter l'association individuelle entre l'exposition et la maladie étudiée

Etape 7 : analyse statistique

- les résultats ne sont-ils pas dus à la chance seule, sont-ils **statistiquement significatifs** ? (erreur aléatoire)
- la taille de l'échantillon est-elle suffisante (**considérations statistiques**) ?
 - si non, les résultats sont-ils inutiles ?
- les résultats sont-ils **cliniquement intéressants** ?
 - si non, l'étude est-elle utile ?
- **puissance du test** ? **taille de l'échantillon** ?
 - si insuffisant, l'étude est-elle utile ou non concluante ?

Etape 8 : évaluation de l'effet de la manœuvre

- **Importance de l'effet**
 - odds-ratio (études cas-contrôles): OR avec IC à 95 %
 - Permet la comparaison de la proportion d'exposés entre les cas et les témoins
 - Bonne approximation du risque relatif de la maladie, sous réserve que la prévalence de la maladie dans la population source ne soit pas trop élevée (<10 %)
- **Précision de l'estimation** de l'effet
 - Intervalle de confiance à 95 %

Commentaire méthodologique sur l'efficacité des mesures thérapeutiques

- Le nombre le plus grand peut tromper le médecin sur l'efficacité réelle d'un traitement.
- En médecine factuelle, on parlera de :
 - **réduction du risque absolu** : RRA
= risque absolu groupe contrôle (%) – risque absolu groupe traité (%)
 - **réduction du risque relatif** : RRR
= RRA / risque absolu groupe contrôle (%)
 - **nombre de sujets à traiter** nécessaire pour avoir un effet thérapeutique : NST
= $1/\text{RRA}$

Etape 9 : conclusions des auteurs

- Réponses aux questions ? vérification de l'hypothèse ? objectif atteint ?
- Les conclusions répondent-elles à l'objectif ?
- Les bénéfices justifient-ils les risques et les coûts?
- Les résultats sont-ils acceptables pour la population source ? (**validité**)
- Les résultats sont-ils acceptables pour la population du lecteur ? (**applicabilité**)