

# Analyse des essais thérapeutiques: initiation à la LCA

Matthieu Grégoire

M1 - 2023

## Généralités sur la LCA

# Objectifs

- Evaluer **la fiabilité et la pertinence clinique** d'un essai thérapeutique avant de le mettre en pratique.
  - Pour **le clinicien**: changement des pratiques médicales?
  - Pour **les décideurs de santé publique**: modifier l'offre de soin?
  - Pour **l'étudiant**: réussir son examen ;)



# Le niveau de preuve

**Tableau 2. Grade des recommandations**

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Gradation HAS

# La structure d'un article

- **Plan IMRaD**
  - Résumé (à lire +++, toutes les infos clés)
  - Introduction (contextualisation + objectifs en fin d'intro)
  - Méthodes (à décortiquer)
  - Résultats (critère principal +++)
  - Discussion (justification et interprétation des résultats)

Le critère principal de jugement

# Le critère principal de jugement

- **Doit être unique** → calcul des effectifs
- **Le plus dur possible** (morbi-mortalité)
- Critères de substitution à éviter (TA, LDL-C...plutôt pour phase II)
- Pertinent (problème clinique posé)
- Bien défini, précis et objectif (mesure chiffrée)
- Mesure: aisée, standardisée (essais multicentriques), reproductible (essais longs)
- Attention, parfois composite (ex: cardiologie)

# Le calcul des effectifs

- **Indispensable**

- Basé sur 5 paramètres

→ le **type d'essai** (supériorité ou non-infériorité)

→ le **risque alpha**

→ le **risque bêta**

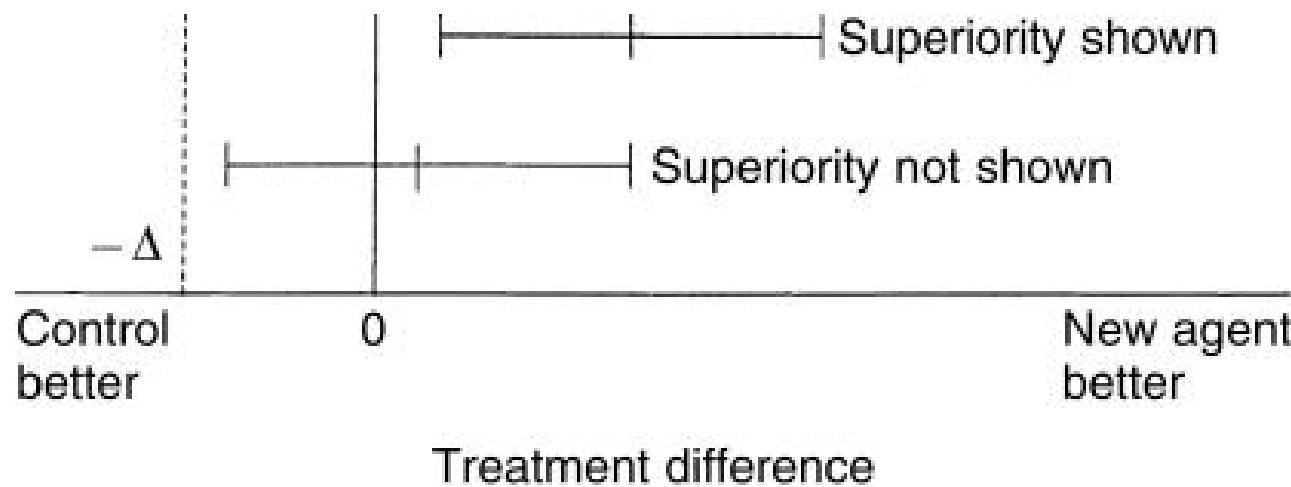
→ l'**efficacité attendue**

→ l'**écart type sur la mesure** du critère principal



# Les essais de supériorité

- $H_0$ : médicament innovant pas plus efficace que médicament de référence
- **$H_1$ : médicament innovant plus efficace que médicament de référence**



# Les essais de non-infériorité et d'équivalence

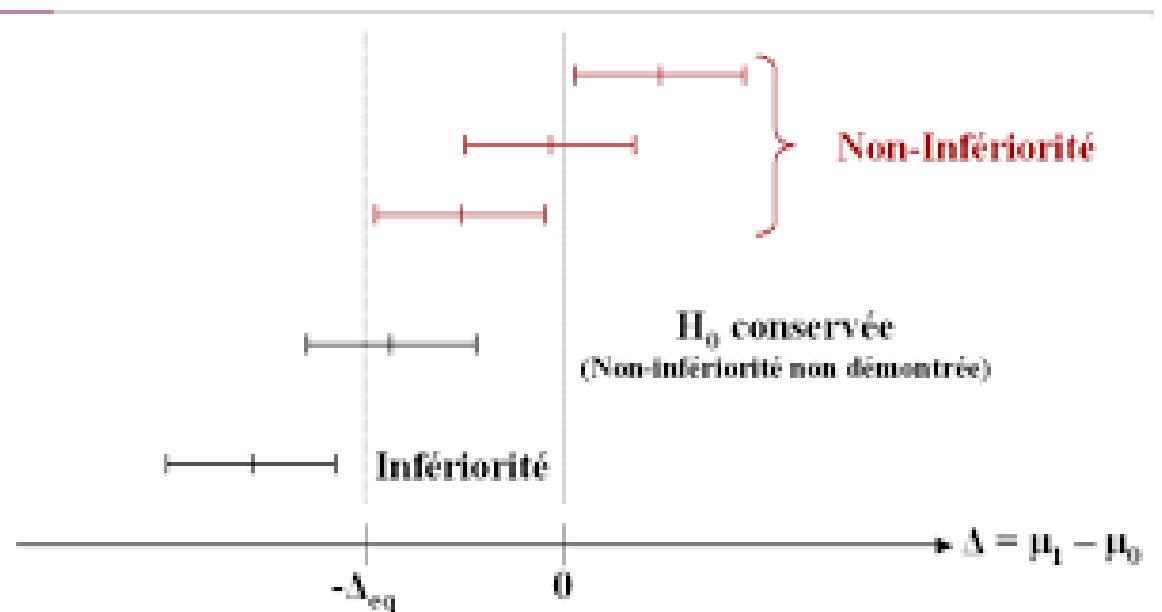
- $H_0$ : médicament innovant moins efficace que médicament de référence (ou médicaments non équivalents)
- **$H_1$ : médicament innovant aussi efficace que médicament de référence (ou médicaments équivalents)**
- Essais **les plus fréquents** actuellement en phase III
- Justifié par la prise en compte du coût, de la sécurité/facilité d'utilisation...
- **Cas particulier de l'équivalence**: aucune hypothèse sur la possible supériorité d'un des 2 médicaments testés
- Introduction de la notion de **marge de non-infériorité/d'équivalence**

# La marge de non-infériorité/d'équivalence

- **Pour les essais de non-infériorité/d'équivalence**

→ Pas de règles précises pour les bornes mais il faut que ce soit **raisonnable** (souvent 12%)

→ On accepte que le médicament innovant fasse un peu moins bien que le médicament de référence



# Dogme

- **Passage d'un essai de non-infériorité à un essai de supériorité**
  - Possible
  - A mettre dans les objectifs secondaires
  - Analyse statistique adaptée
- **Passage d'un essai de supériorité à un essai de non-infériorité**
  - Impossible

# Le risque alpha

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H1
  - **Essais de supériorité**: risque de conclure à une supériorité qui n'existe pas
  - **Essais de non-infériorité**: risque de conclure à une non-infériorité qui n'existe pas
- Fixé généralement à 5%

# Le risque bêta et la puissance

- Risque d'accepter à tort l'hypothèse H0
  - **Essais de supériorité**: risque de ne pas conclure à une supériorité alors qu'elle existe
  - **Essais de non-infériorité**: risque de ne pas conclure à une non-infériorité alors qu'elle existe
- Fixé à au max 20% (entre 5 et 20%)
- **Puissance** =  $1-\beta$  (chance de montrer que l'hypothèse H1 est bonne)
  - Si H0 retenue: H0 vraie ou manque de puissance?

# L'analyse en intention de traiter (ITT)

- Analyse de **tous les patients randomisés** (y compris perdus de vue...)
  - avantages: pas de sélection (pas de biais de sélection)
  - inconvénients: données manquantes remplacées par LOCF (Last Observation Carry Forward)
- Analyse **la plus objective** mais...
- Minimise les différences entre les 2 groupes (diminue la probabilité de montrer une différence)
  - Référence pour les **essais de supériorité**

# L'analyse per protocole (PP)

- Analyse des **patients ayant rempli les obligations du protocole**
  - avantages: pas de données manquantes
  - inconvénients: biais de sélection possibles (les auteurs doivent montrer que les groupes restent comparables)
- Maximise les différences entre les 2 groupes
  - A utiliser en priorité pour les **essais de non-infériorité** en cas de discordance entre ITT et PP

## Les critères secondaires de jugement

# Les critères secondaires de jugement

- Ne donneront que des tendances
- **Aucune conclusion définitive** sur ces critères car effectifs calculés uniquement sur le critère principal
- Analyses multiples entraînent une inflation du risque  $\alpha$  (se méfier également des études en sous-groupes *a posteriori*): « *plus on fait de tests et plus on a de chance de montrer quelque chose* »

## La méthodologie

# Les études multicentriques

- Plusieurs centres, internationaux?
- Augmente la pertinence de l'essai (pas d' «effet centre»), fiabilité

- **Recrutement plus large**



- **Randomisation indispensable** pour éviter d'introduire des biais de sélection/d'évaluation/de suivi...

# La randomisation

- Tirage au sort
- Généralement (1:1)
- **Stratification** sur les facteurs pouvant biaiser la sélection (pertinence de ces facteurs importante pour avoir des groupes comparables)



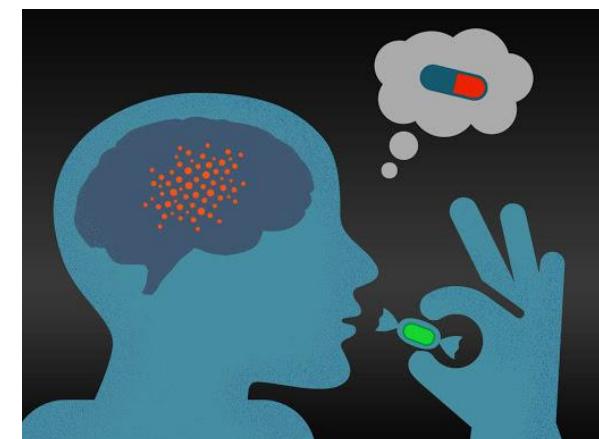
# La procédure d'aveugle

- **Double aveugle** à privilégier (soignants + patients)
- Limite les **biais de suivi, d'évaluation et l'effet Hawthorne**
- Formes galéniques adaptées avec placebo



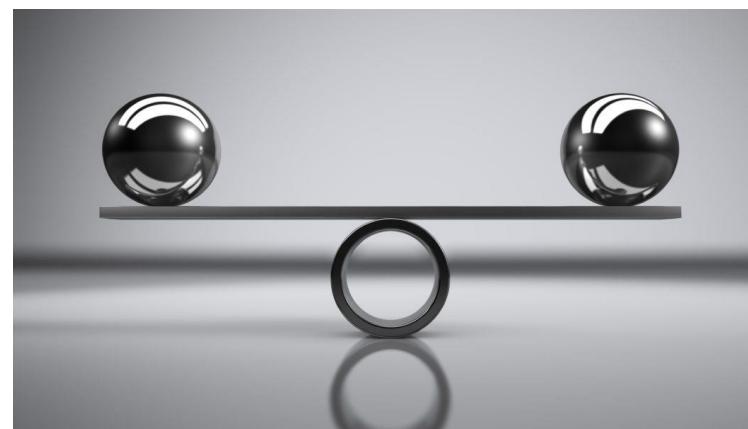
# Le placebo

- Comparateur **si absence de traitement de référence** mais le traitement de référence (si disponible) est maintenant la règle en phase III
- Intéressant en phase précoce (phase II) pour la preuve de concept
- Essai de supériorité obligatoire



# Le traitement comparateur

- **Comparateur de référence** (*gold standard*)
- Choix pertinent en fonction de l'état de l'art
- Essai de non-infériorité le plus souvent



# L'analyse intermédiaire de futilité

- Analyse **permettant un arrêt précoce** si inefficacité de l'innovation
- Au bout d'un nombre déterminé de patients
- Moins fréquent actuellement dans les essais pivots (car nombre de sujets calculés)
- Utile en cas d'étude de cohorte, *repositionning* (ex: COVID-19)

# Les conflits d'intérêt

- Site <https://transparence.sante.gouv.fr>
- A éviter mais ce sont les entreprises du médicament qui mènent la recherche clinique...
- **Encore plus de vigilance si conflits!**

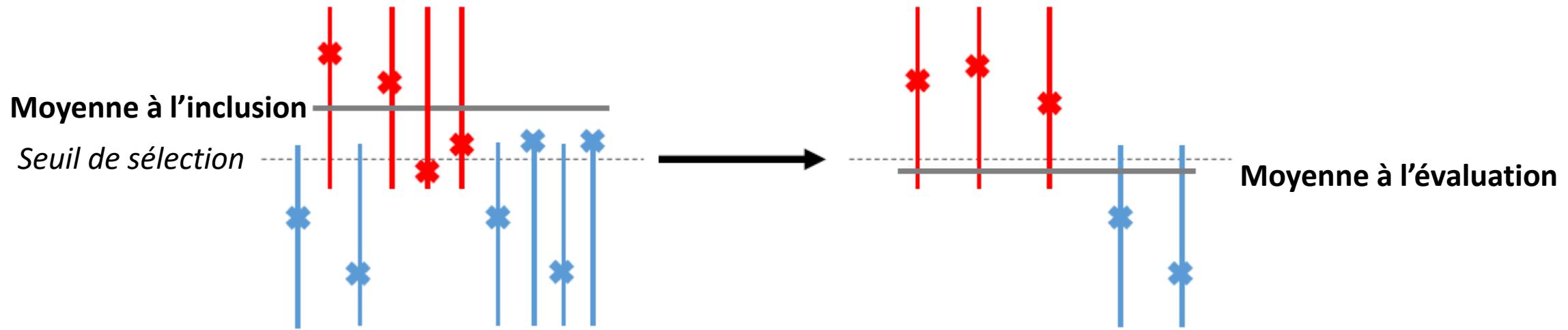
# Les biais

# Les biais de confusion

- **Influence de facteurs confondants** (efficacité lié à l'effet placebo, évolution spontanée de la maladie, traitements concomitants, phénomène de régression à la moyenne)
- Limiter ce biais: essai comparatif (influence des facteurs confondants attendue dans les deux groupes)

# La régression à la moyenne

- Lorsque la sélection des patients de l'étude se base sur la mesure d'un **paramètre seuil** (TA, CV VIH...)



→ Limiter ce biais: introduction d'un comparateur

# Les biais de sélection

- Possibilité de choisir le traitement du patient inclus entre traitement évalué et comparateur

→ Limiter ce biais: essai randomisé, patients consécutifs, sélection aléatoire du traitement, double aveugle

# Les biais de suivi

- **Différence de prise en charge** des patients en termes de traitements, visites, examens
- Limiter ce biais: double aveugle

# Les biais d'évaluation

- **Différence de validation des critères de jugement**

→ Limiter ce biais: double aveugle, critères de jugement objectifs et facilement mesurables

# Les biais d'attrition

- **Patients non inclus** volontairement dans l'analyse (per protocole) ou involontairement (perdus de vue)
- Limiter ce biais: limiter les perdus de vue, éviter la destruction non aléatoire de la comparabilité, double aveugle analysé en intention de traiter

Trois axes principaux de lecture

# Validation interne

- Le résultats de l'essai n'est **pas dû au hasard**

→ Biais, analyse statistique OK...

# Cohérence externe

- Intégration dans un **cadre logique**
  - Confirmation du résultats par un autre essai
  - Méta-analyses?
  - Cohérence avec les données fondamentales, physiopathologiques, épidémiologiques

# Pertinence clinique et extrapolabilité

- Résultat à même de faire **changer les pratiques**
  - Effet de taille suffisante (intérêt pratique)
  - Critères cliniquement pertinents
  - Comparateur adapté
  - Patients proches de la population cible (pas trop de sélection)

Pour conclure...

# Repérer les informations clés:

- Introduction
  - Le contexte, la **question posée**
- Méthodes
  - Type d'étude, population, groupe contrôle
  - **Critère principal de jugement**, critères secondaires
- Résultats
  - Comparabilité des groupes
  - Réponse à la question
  - Réponse sur les critères secondaires
  - **Significativité statistique**
- Discussion
  - Interprétation clinique du résultat, **taille de l'effet**
  - Applications pratiques, extrapolations
  - Essais complémentaires à construire

# Répondre aux questions suivantes:

1. Quel est l'**objectif** de la mise en place de l'essai, quelle est l'hypothèse sous-jacente, que vise-t-il à démontrer?
2. Répond-il à **une question et une seule**, quel est le critère principal d'évaluation sur lequel l'analyse statistique est fondée et permet la démonstration?
3. La **population** de l'étude est-elle bien choisie (gravité de la pathologie, comorbidité , homo/hétérogénéité, critères d'exclusion)?

## Répondre aux questions suivantes:

4. Le choix du **comparateur** est-il correct, la durée de l'étude est-elle pertinente?

5. Le **critère d'évaluation** est-il reconnu par la communauté médicale, est-il consensuel, s'il s'agit d'un critère intermédiaire est-il adapté et validé?

- La conclusion de l'étude n'est-elle pas excessive par rapport à la démonstration d'une différence observée entre les groupes sur ce critère?
- La taille de l'effet a-t-elle une significativité clinique?

## Répondre aux questions suivantes:

6. Les **critères secondaires** sont-ils pertinents? La conclusion de l'essai n'est-elle pas seulement basée sur ceux-ci sans qu'une différence en terme de critère principal ne soit observée?
7. Les **sorties d'essai** sont-elles suffisamment décrites pour que l'on puisse comprendre des différences éventuelles entre l'analyse statistique en intention de traiter et *per protocole*?
8. Les **figures et histogrammes** sont-ils objectifs? Ne privilégiennent-ils pas les périodes ou les sous-groupes sur lesquels les différences sont les plus marquées?

## Répondre aux questions suivantes:

11. Une conclusion sur un **sous-groupe** est-elle licite (stratification préalable –puissance de l'analyse statistique)?
10. Comment se positionnent les conclusions de l'essai par rapport aux **données actuelles** de la science dans le domaine , autoriseront-elles une demande de rectificatif des mentions légales du médicament étudié?

# ESSAIS CLINIQUES

C'EST VRAIMENT  
LE TOP CE RÉGIME  
MÉDITERRANÉEN !

TU M'ÉTONNES !!!  
J'AI ENCORE RIEN  
TESTÉ DE MIEUX !

