

Analyse d'une étude : essai clinique

Geneviève Chêne

18 mars 2009

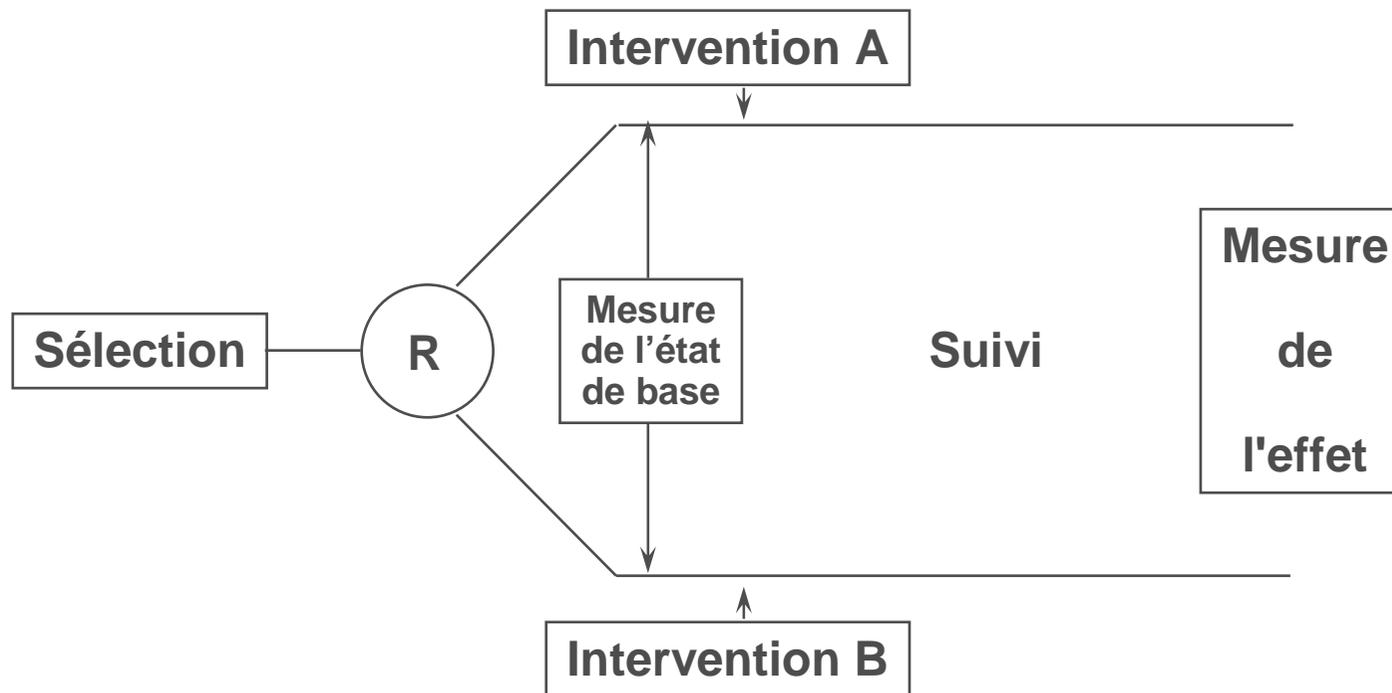
Abidjan

Atelier de formation à la recherche clinique

Plan du cours

- Rappel du schéma et plan d'analyse
- Diagramme de flux
- Comparaison initiale
- Analyse en intention de traiter
- Analyse pour un essai de non infériorité
- Conclusion

Rappel: Schéma d'un essai en 2 groupes parallèles



Rappel: Plan d'analyse

- description des inclusions et du suivi
- respect du protocole
- caractéristiques initiales des inclus
- comparaison des groupes sur le critère principal
statut des différentes stratégies d'analyse
gestion des écarts, des valeurs manquantes
- comparaison des groupes sur les critères
secondaires
- autres analyses

Diagramme de flux

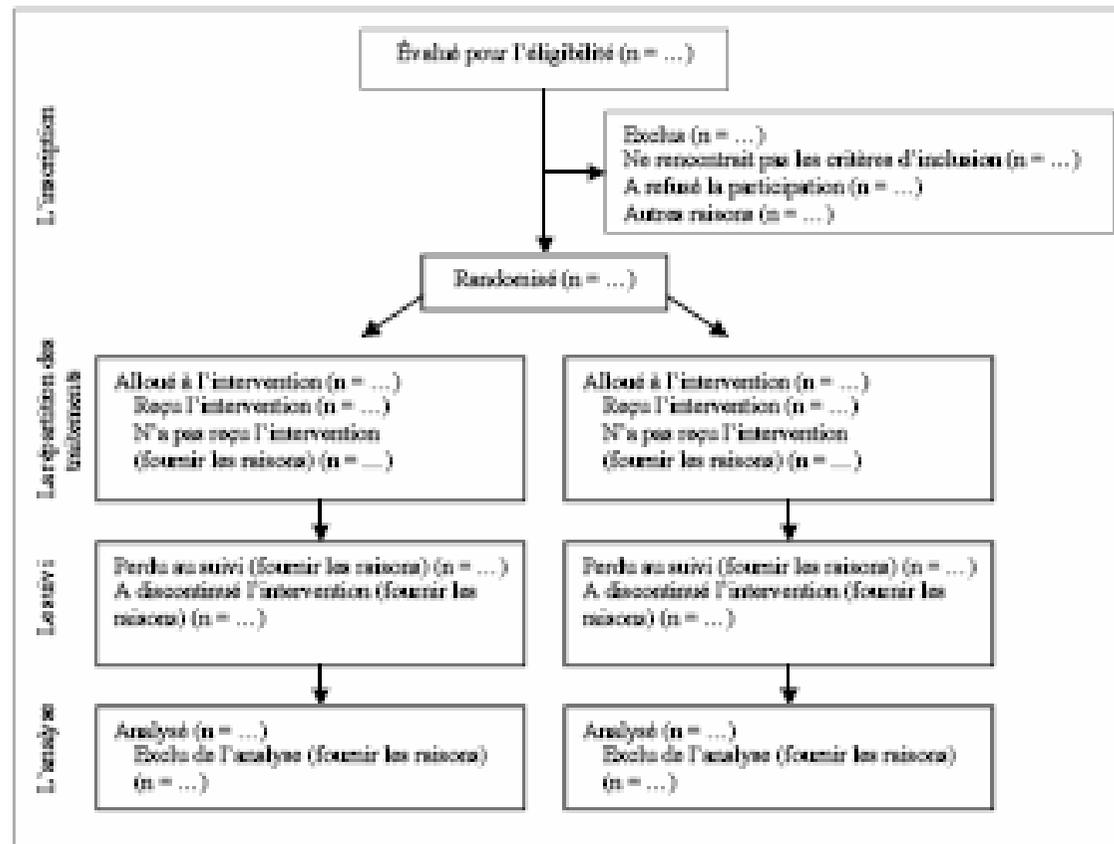


Diagramme de flux exemple : COTRIMO-CI

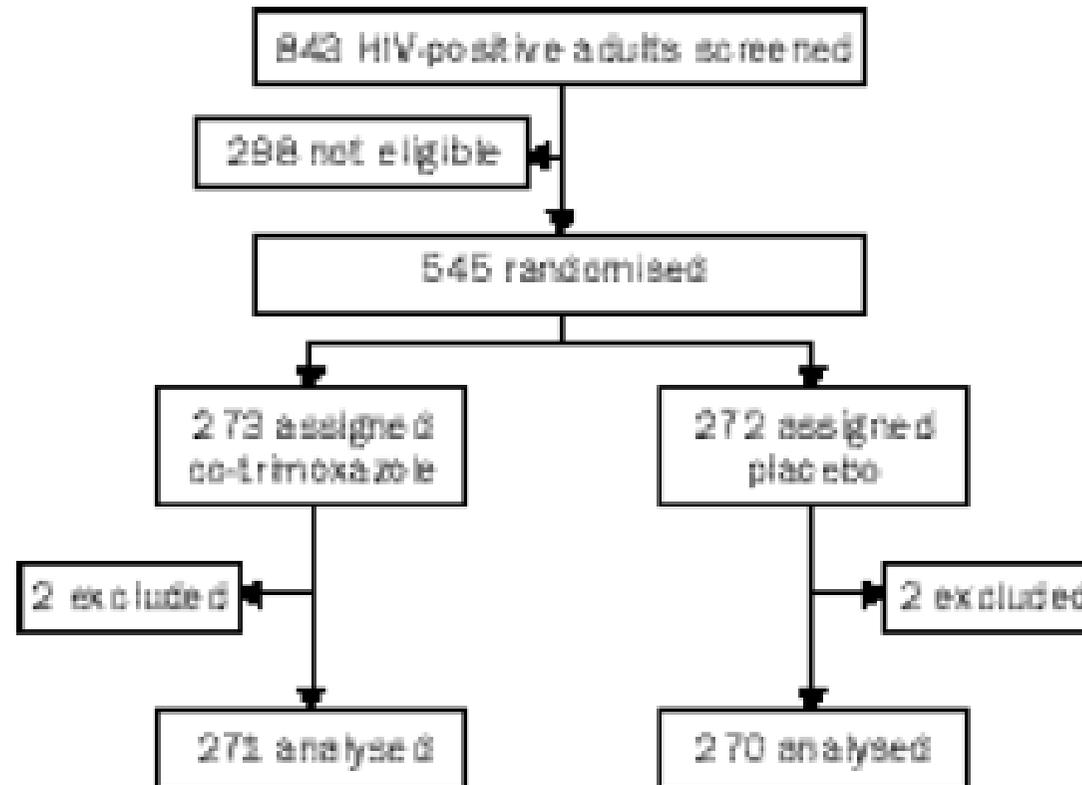


Figure 1: **Trial profile**

Comparaison initiale : exemple : COTRIMO-CI

	Co-trimoxazole (n=271)	Placebo (n=270)	
Characteristics at baseline			
Age (years)	33 (8)	33 (9)	
M/F	115 (42%)/ 156 (58%)	108 (40%)/162 (60%)	
No schooling	78 (29%)	85 (31%)	
WHO clinical stage			
Stage 2	93 (34%)	96 (36%)	
Stage 3	160 (59%)	160 (59%)	
Stage 4*	18 (7%)	14 (5%)	
Active tuberculosis at enrolment	30 (11%)	29 (11%)	
CD4-cell count/ μ L	322 (262)	331 (268)	
Exemple Essai COTRIMO-CI	Haemoglobin (g/dL)	10.9 (1.9)	10.7 (1.9)
	Granulocyte count ($\times 10^9/L$)	2.59 (1.64)	2.48 (1.12)

Résultat critère principal exemple : COTRIMO-CI

- Critère de jugement
 - mortalité de toute cause
 - hospitalisation
- Résultats

	Évènements	Probabilité à 12 mois
Cotrimoxazole	83	33 %
Risque relatif	124	55 %

Risque relatif :

0,57 (IC 95% 0,43 à 0,74)

p=0,0001

Analyse en Intention-de-traiter (ITT)

Le principe

- L'analyse doit comparer les groupes tels qu'il sont issus de la randomisation

Ce qui implique

- Tous les patients randomisés doivent être analysés dans le groupe de traitement dans lequel ils ont été randomisés
- L'analyse doit porter sur tous les patients inclus
 - même si des déviations au protocole sont constatées
 - inclusion à tort
 - mauvaise adhérence voire arrêt du traitement
 - perdus de vue
- Tous les patients sont suivis jusqu'à la fin de l'étude
 - qu'ils prennent ou non le traitement de l'essai

Intention-de-traiter : exemple

- essai randomisé **dans la sténose carotidienne bilatérale**
- patients randomisés en 2 groupes. **intervention chirurgicale / médicament**
- critère de jugement = **survenue AIT, AVC ou DC 1ère année suivant ttt**
- 1ère présentation des résultats : **exclusion** décès ou accidents vasculaires survenant **pendant hospitalisation**
- **argument** : médicament ne pouvait être encore actif contrairement à chirurgie

	Analyse excluant évts hospitalisation	Analyse incluant tous évts
Chir	43 / 79 = 54%	58 / 94 = 62%
Méd	53 / 72 = 74%	54 / 73 = 74%
RR _{ch / Me}	0,74	0,83
χ^2	5,98	2,8
P	0,02	0,09

- Prise en compte des patients « déviants » au moment de l'analyse
 - Si exclusion
 - risque de biais
 - brise la randomisation et donc la comparabilité des groupes
 - réduit le nombre de patients : perte de précision, de puissance
 - affecte la crédibilité des résultats
 - Si maintien
 - groupes comparés ne sont plus homogènes pour la prise du traitement...
 - mais reflètent ce qui se passerait dans la vie courante
 - » Optique pragmatique
 - possible perte de puissance (dilution de l'effet)
 - pas de risque de biais

Prise en compte des données manquantes (1/3)

- Critère de jugement manquant
 - analyse en intention de traiter
 - recommandation : classer en échec
 - minimise différence entre les groupes
 - si différence significative : véritable différence encore plus importante
- Proportion de perdus de vue / données manquantes
 - meilleur indicateur de la complétude du suivi
 - règle des 5 et 20
 - à confronter avec le risque attendu d'évènements
- Analyse selon l'hypothèse du « biais maximum »
 - permet de savoir dans quelles limites l'effet du traitement se situe

Prise en compte des données manquantes (2/3)

- Exemple

essai randomisé nouveau TRT (N) vs TRT de référence (R)
antirétroviraux

- critère de jugement : décès/morbidité à un an
- $\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$ (puissance 90%)
- $\Delta = 10\%$
- $\pi_R = 20\%$
- 300 sujets dans chaque groupe
- analyse des données au bout d'un an de suivi
- 10% de données manquantes dans chaque groupe

Prise en compte des données manquantes (3/3)

- Exemple : 10% de données manquantes à 1 an

1ère situation : données manquantes non prises en compte

2ème situation : toutes les données manquantes comptées en échec

	Morbidité/Décès à un an	
	1ère situation	2ème situation
Médicament « R »	37 / 180 = 20%	37 / 200 = 19%
Médicament « N »	23 / 180 = 13%	23 / 200 = 12%
$RR_{R/N}$	1,61	1,61
Chi2	3,92	3,84
P	0,048	0,050

Prise en compte des données manquantes

- **Exemple : hypothèse dite « du biais maximum »**

1ère sit. : **tous** les sujets PDV du groupe « R » ont un évt et **aucun** du groupe N

2ème sit : **aucun** sujet PDV du groupe « R » n'a un évt et **tous** du groupe N

Morbidité / décès à un an		
	1ère situation	2ème situation
Médicament « R »	57 / 200 = 29%	37 / 200 = 19%
Médicament « N »	23 / 200 = 12%	43 / 200 = 22%
RR _{R/N}	2,48	0,86
Chi2	18,1	0,56
P	<0,001	0,45

Prévention écarts au protocole fondamentale

Inclusion à tort, mauvaise observance ou arrêt du traitement, perdus de vue

- **formulation** claire et précise des **critères d'éligibilité**
- **vérification** critères avant randomisation
- **explications** précises aux patients

Absence de différence n'est pas équivalence : exemple (1)

Comparaison de deux antibiotiques pour l'otite aiguë moyenne du nourrisson

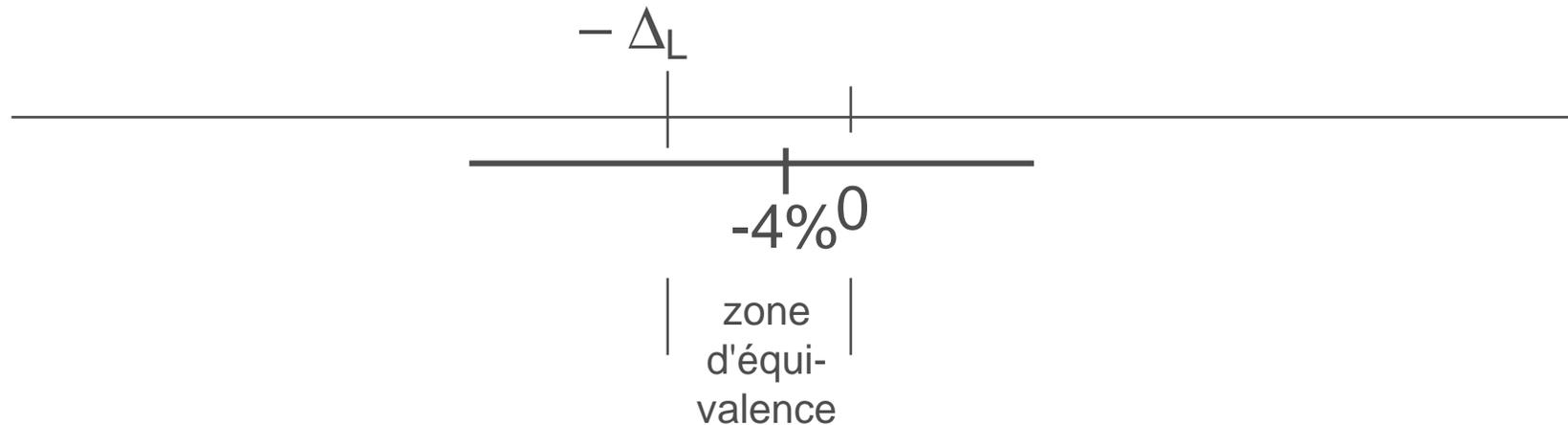
Succès : guérison à 8 jours

$n = 60$, $p_R = 72\%$, $p_N = 68\%$

Conclusion des auteurs : les deux stratégies sont équivalentes

Absence de différence n'est pas équivalence : exemple (2)

Or, cette différence (-4%) est compatible avec
20% de succès en moins avec le nouveau traitement
et 13% de succès en plus avec le nouveau traitement



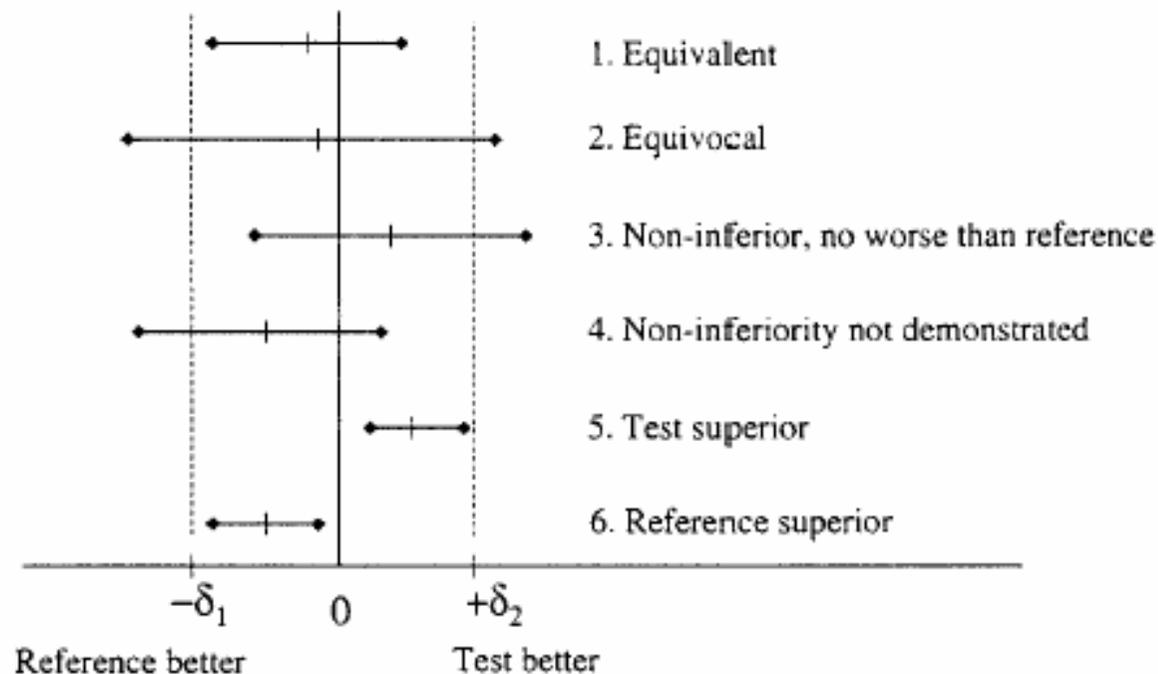
Il est impossible de conclure à l'équivalence, si l'on pense que l'équivalence n'est pas compatible avec une différence de plus de 10%.

Notion de « zone d'équivalence »

- Un résultat non statistiquement significatif peut avoir 2 causes :
 - l'hypothèse d'équivalence entre les 2 groupes est vraie
 - la puissance statistique n'est pas suffisante (i.e. nombre de sujets insuffisant)
- Impossible de démontrer l'équivalence dans l'absolu
- On peut seulement conclure qu'il est peu probable que la différence soit plus grande qu'une certaine étendue

Interprétation de l'IC de la différence

Zone ou marge d'équivalence : étendue au sein de laquelle on considère que la vraie valeur de la différence n'est pas pertinente cliniquement



Un test statistique classique ne permet pas de conclure : risques d'erreur inversés.

Choix de la borne de non infériorité

- Le but d'un essai de non infériorité est de montrer qu'il n'y a pas de perte trop importante d'efficacité si le nouveau traitement évalué est utilisé à la place du traitement de référence
- **Quelle perte d'efficacité est-on prêt à consentir en compensation des autres bénéfices attendus?**
- La conclusion de l'essai clinique dépend étroitement de la borne de non infériorité choisie.
- Conclure à la non-infériorité correspond à une situation où il n'est pas possible d'exclure une efficacité moindre : penser à examiner l'estimation de la différence et son sens (positif ou négatif).

Problème : phénomène de « Biocreep »

Placebo



Essai de supériorité -
A référence



1er essai de non infériorité -
B nouvelle référence



2ème essai de non infériorité -
C nouvelle référence



3ème essai de non infériorité -
D nouvelle référence



4ème essai de non infériorité -
E nouvelle référence



5ème essai de non infériorité -
F nouvelle référence

Placebo



Synthèse (CONSORT)

- Résultats
 - Flux des participants : nombre randomisé, nombre qui ont reçu le traitement, nombre qui ont été jusqu'au bout du suivi, nombre qui a été analysé. Ecart et motifs.
 - Périodes de recrutement et suivi
 - Données à l'inclusion
 - Nombre inclus dans chaque analyse, chiffres absolus
 - Effet de l'intervention (ponctuel, IC, p)
 - Analyses supplémentaires
 - Effets indésirables

Conclusion

- Etapes = stratégie d'analyse d'un essai
 - Établie à l'avance
 - Pour répondre à la question posée par l'essai
- Description des patients inclus
 - Population à laquelle extrapoler les résultats
 - Randomisation bien appliquée
 - Impact potentiel des déviations
- Essai de supériorité
 - Comparaison en intention de traiter
- Essai de non infériorité
 - Importance de l'intervalle de confiance