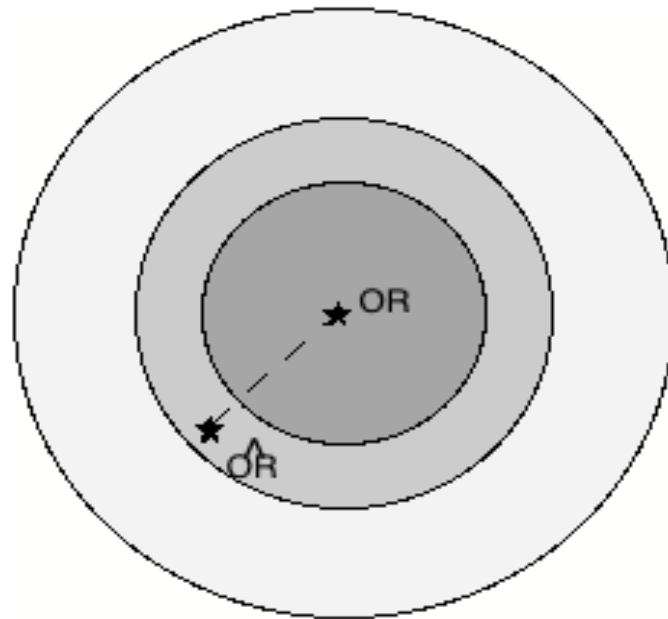

Différents types d'études en recherche clinique

D Costagliola
U 943 INSERM et UPMC

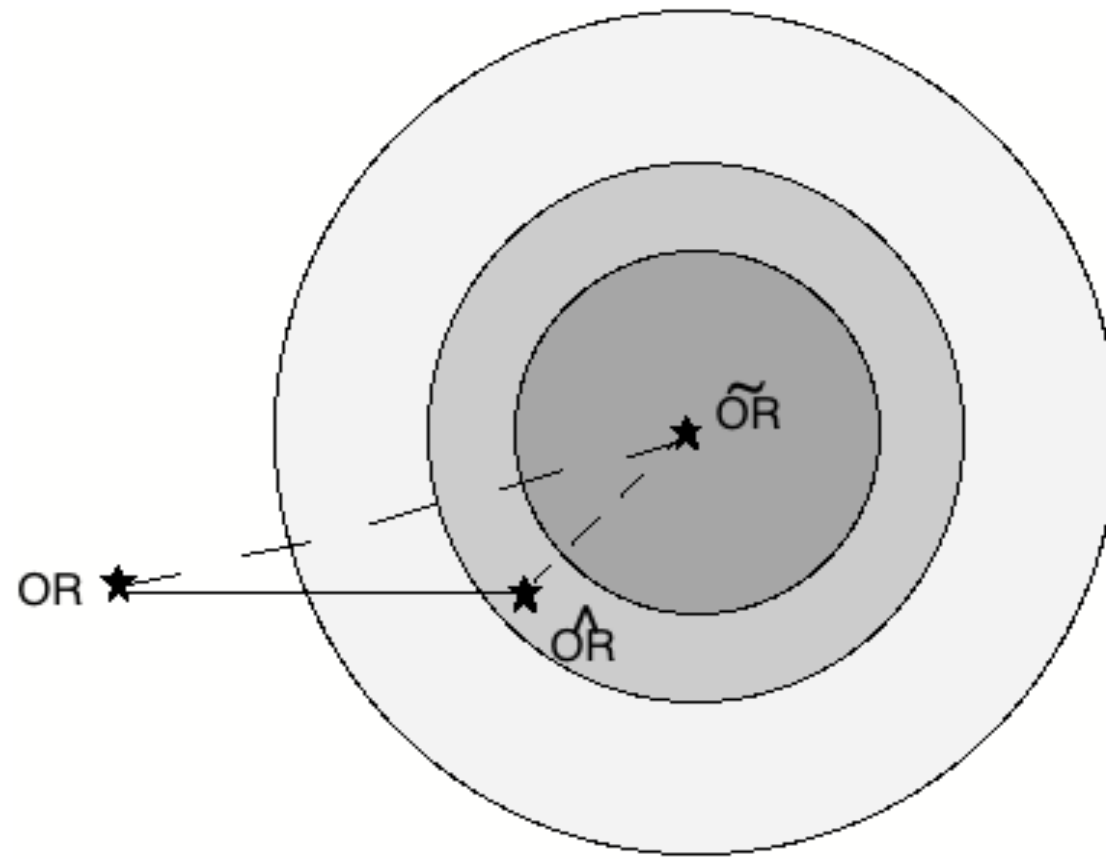
Population cible, population source

- Population cible : c'est la population à laquelle on souhaiterait a priori étendre les résultats
- Population source : c'est celle d'où l'échantillon a été extrait lors de la réalisation de l'enquête

Fluctuations d'échantillonnage



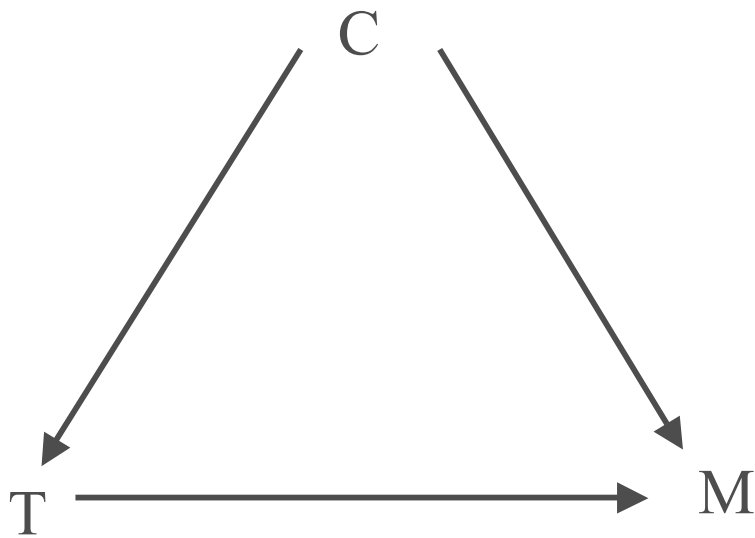
Biais



Biais

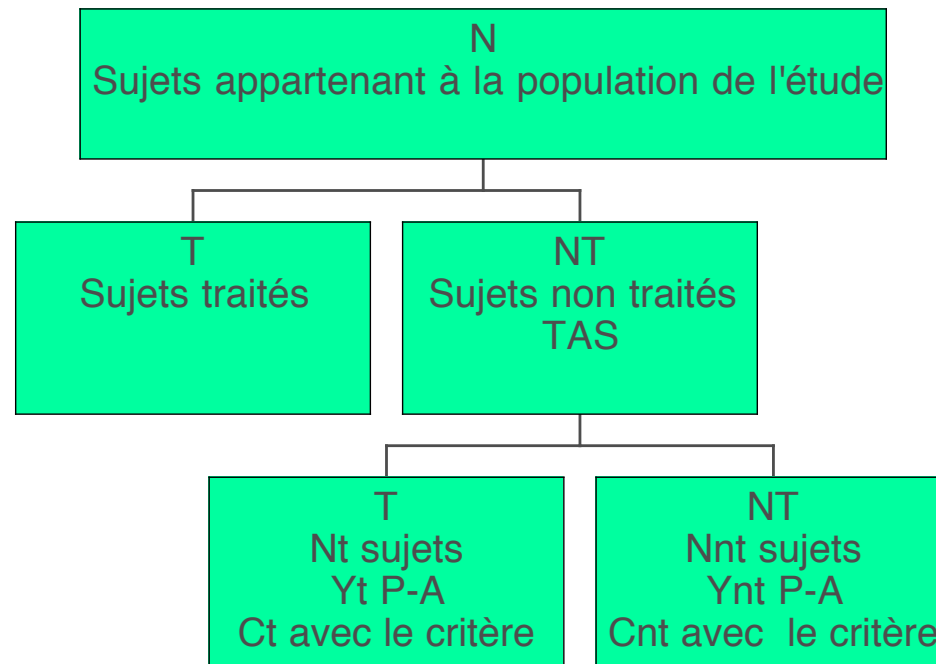
- biais de sélection
- biais de classification
- facteurs de confusion
 - facteur de risque
 - lié à l'exposition
 - non intermédiaire
- Prise en compte
 - Schéma, appariement, analyse

Facteur de confusion



- Relation traitement ARV et IdM
 - Tabac ?
 - Age ?
 - Cholesterol ?

Essai clinique - 1



Essai clinique - 2

Biais

- Minimisation des biais
 - Randomisation
 - Biais de sélection, facteurs de confusion
 - Aveugle
 - Biais de classification
- Biais de sélection
 - Perdus de vue, patients non évaluable

Essai clinique - 3

Objectif de l'essai

- Dans les essais visant à comparer un produit (ou une stratégie) nouveau à un traitement de référence
 - démontrer la supériorité du nouveau produit
 - N est-il meilleur que R ?
 - Essais chez les patients prétraités
 - démontrer la non-infériorité du nouveau produit
 - N ne fait pas moins bien que R
 - Essais chez les patients naïfs
 - démontrer l'équivalence du nouveau produit
 - N ne fait ni mieux ni moins bien que R
 - Essais de bioéquivalence (génériques)

Exemple

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV

Joel E. Gallant, M.D., M.P.H., Edwin DeJesus, M.D., José R. Arribas, M.D.,
Anton L. Pozniak, M.D., Brian Gazzard, M.D., Rafael E. Campo, M.D., Biao Lu, Ph.D.,
Damian McColl, Ph.D., Steven Chuck, M.D., Jeffrey Enejosa, M.D.,
John J. Toole, M.D., Ph.D., and Andrew K. Cheng, M.D., Ph.D.,
for the Study 934 Group*

Exemple - suite

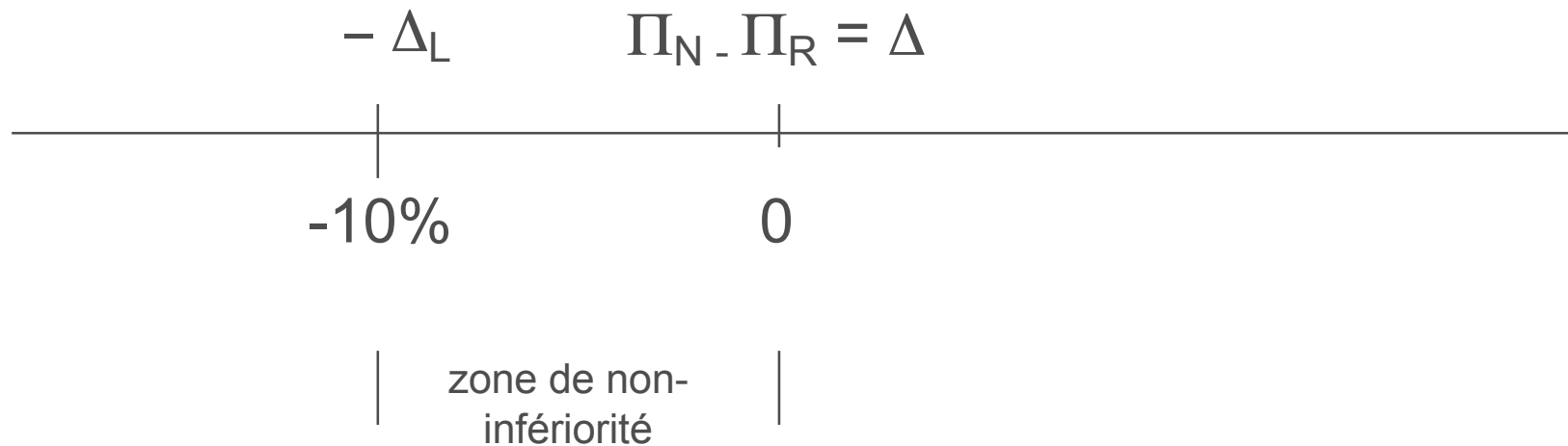
EFFICACY ANALYSIS

The primary objective was to assess the noninferiority of the regimen of tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz to the regimen of zidovudine, lamivudine, and efavirenz as measured by HIV RNA levels of less than 400 copies per milliliter through week 48, defined according to the algorithm of the Food and Drug Administration (FDA) for the time to loss of virologic response, which requires confirmation (two consecutive values) of response or of no response (missing data or early termination of participation in the study was considered to be failure).⁵ The 487 eligible patients without baseline resistance to efavirenz who underwent randomization and received treatment were the predefined population for the primary end-point analysis. The secondary objective was to assess the noninferiority of tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz to zidovudine,

lamivudine, and efavirenz as assessed by HIV RNA levels of less than 50 copies per milliliter and changes in the CD4 cell count.

Définition de la non-infériorité

- N ne fait pas moins bien que R



Importance de la définition à priori

- Garantir que le traitement pris en référence, les doses, les patients inclus et les critères de jugements sont adéquats
- Permettre un calcul a priori du nombre de sujets nécessaires
- Garantir que la limite de non-infériorité est choisie a priori
- Décrire le plan d'analyse adapté dans le protocole
- Garantir que le niveau de qualité de l'étude est adapté à ses objectifs

Enjeux de la planification d'un essai de non-infériorité

- Choix de la limite de non infériorité
 - Différence la plus grande qui peut être jugé comme cliniquement acceptable
 - $< =$ différences observées dans les essais de supériorité du domaine
- Garantir que le nouveau produit fait mieux que le placebo quand il n'y a pas de placebo dans l'essai

Exemple du diabète: HbA1c et risque de décès

- Dans ce domaine, pour les nouveaux produits le critère de jugement est souvent l'HbA1C
Marge de non-infériorité choisie à 0.6 % en général quand une différence de 1.0 % est utilisée classiquement pour calculer le nombre de sujets dans un essai de supériorité

Exemple du diabète: HbA1c et risque de décès - suite

- Each 1% reduction in updated mean HbA1c was associated with reductions in risk of
 - 21% for any end point related to diabetes (95% confidence interval 17% to 24%),
 - 21% for deaths related to diabetes (15% to 27%),
 - 14% for myocardial infarction (8% to 21%), and
 - 37% for microvascular complications (33% to 41%).No threshold of risk was observed for any end point.

Exemple du diabète: HbA1c et risque de décès - suite

- Est-il possible de déterminer une limite de non-infériorité acceptable dans ce contexte ?

Enjeux de la planification d'un essai de non-infériorité - suite

- Comme définir une limite de non-infériorité revient à accepter une perte de chance
 - Il doit y avoir un (ou des) avantage(s) associés à l'utilisation du nouveau produit
 - Facilité d'utilisation
 - Sécurité d'emploi
 - Coûts
 - ...

Test de comparaison

- Situation classique de supériorité (bilatéral)
 - H_0 : Π_N égal à Π_R
 - H_1 : Π_N différent de Π_R
- Situation classique de supériorité (unilatéral)
 - H_0 : Π_N égal à Π_R
 - H_1 : Π_N strictement supérieur à Π_R
- Situation de non infériorité (unilatérale)
 - H'_0 : $(\Pi_N - \Pi_R) = \Delta < -\Delta_L$ (N fait moins bien que R)
 - H'_1 : $(\Pi_N - \Pi_R) = \Delta \geq -\Delta_L$ (N fait pareil ou mieux que R)
 - La valeur choisie pour Δ_L influence l'analyse

Essai clinique - 4 Protocole

- Justification, hypothèse(s)
- Objectif de l'essai
 - Plus d'un facteur, groupes parallèles ou croisés
 - Supériorité ou équivalence
- Critère principal de jugement
- Critères d'inclusion et de non inclusion
- Suivi
- Nombre de sujets, méthode d'analyse

Essai clinique - 5

Nombre de sujets

- RR ou différence
- Risque première espèce, Puissance
- Survenue du critère dans le groupe de référence
- Pour un essai de non-infériorité
 - Δ_L est plus petit que la différence habituelle attendue dans un essai de supériorité
 - Le nombre de sujets à inclure est plus grand

Exemple

Table 2. Sample sizes per arm for noninferiority trials, by power, delta and expected response rate in the control arm; the efficacy of the new drug is assumed to be equivalent for the purposes of calculating sample sizes.

Expected response rate in control arm	Delta 12%	80% power	90% power	Delta 10%	80% power	90% power
50%	273		365	393		526
55%	270		362	389		521
60%	262		351	377		505
65%	249		333	358		479
70%	229		307	330		442
75%	205		274	295		395
80%	175		234	252		337
85%	139		187	201		268
90%	99		132	142		190

Essai clinique - 6 conduite de l'étude

- Monitoring
- Changement des critères d'inclusion et d'exclusion
- Changement du nombre de sujets
- Analyse intermédiaire
- DSMB

Essai clinique - 7 conduite de l'analyse

- Prévue à l'avance
- ITT et per protocol
 - Réduction biais
- Sous groupe
- Ajustement

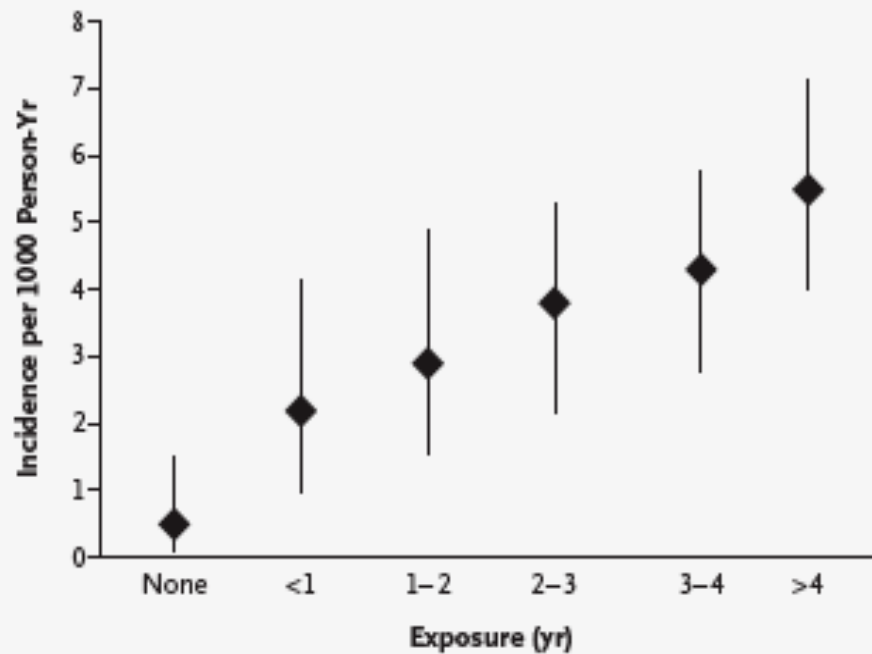
Essai clinique - 8

Avantages et limites

- Adapté si
 - TAS possible (situation d'ambivalence)
- Avantages
 - Conclusion causale possible
 - Le plus convaincant
- Limites
 - Coûteux et long éventuellement
 - Logistique
 - Biais possible en cours d'étude

Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group*



126 cas et 36 199 patient-années
versus environ 600 sujets pour 2 ans

Figure 1. Incidence of Myocardial Infarction According to the Duration of Exposure to Combination Antiretroviral Therapy.

Type d'enquêtes pour étudier l'association facteur(s) - maladie(s)

- Etude transversale
 - séquence temporelle exposition maladie
- Etude de cohorte
 - Rétrospective/Prospective
 - Comparaison à la population générale
- Etude cas-témoins
 - Rétrospective/Prospective
 - Emboîtée dans une cohorte

Validation d'une procédure diagnostique - 1

- Validation d'un test ou d'une stratégie de diagnostic versus un « gold standard »
 - Sensibilité : Probabilité de conclure 'malade' chez un sujet malade
 - Spécificité : Probabilité de conclure 'indemne' chez un sujet indemne
 - Valeurs prédictives
 - Positive: Probabilité de la maladie en cas de test positif
 - Négative: Probabilité d'être indemne en cas de test négatif
 - Rapport de vraisemblance
 - D'un test positif: $Se/(1-Sp)$
 - D'un test négatif: $Sp/(1-Se)$
 - Courbe ROC
 - Représentation de Se en fonction de $1-Sp$

Validation d'une procédure diagnostique - 2

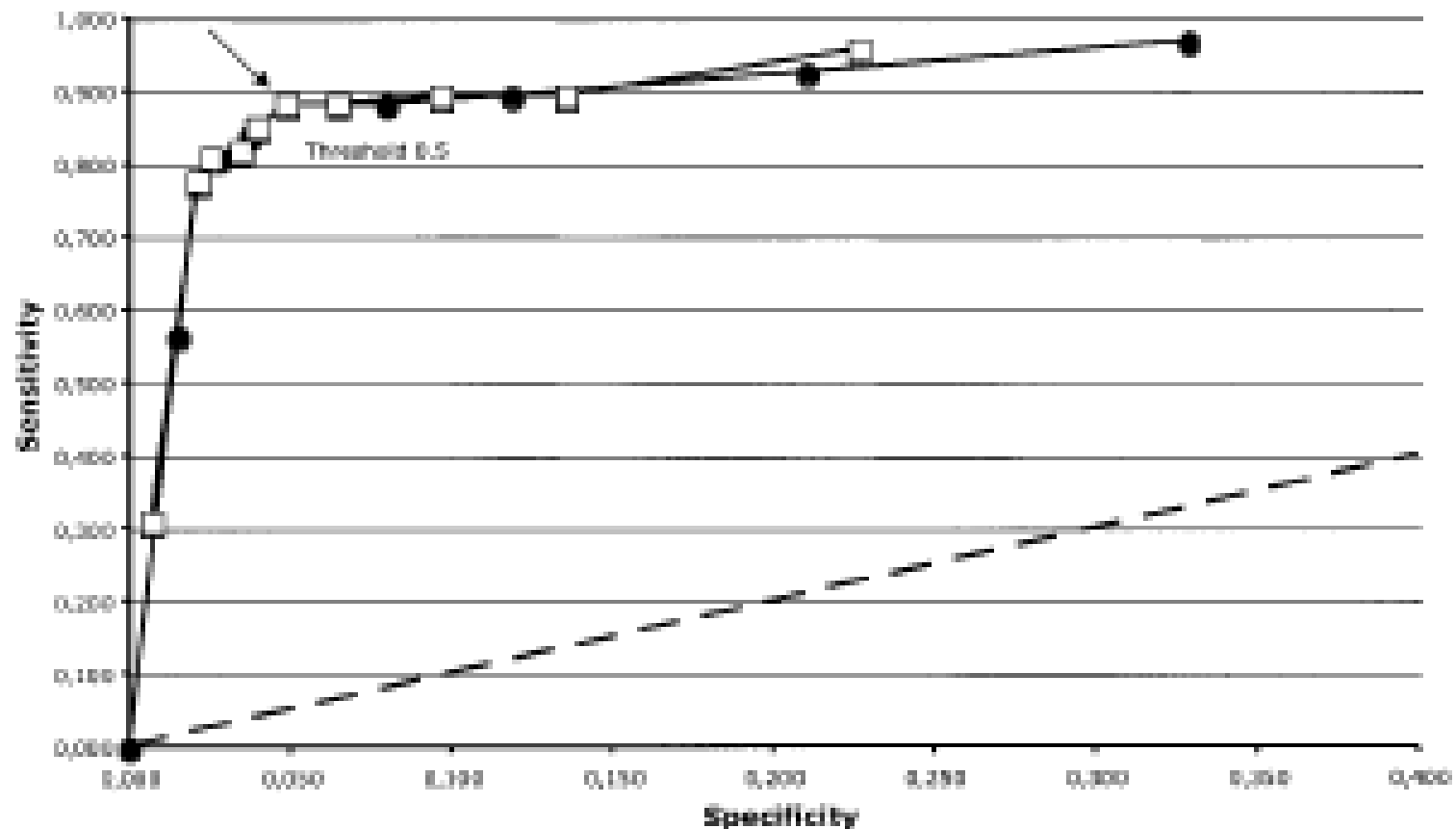
- Protocole
 - Critères d'inclusion et de non inclusion
 - Nouveau test et gold standard chez tous les sujets
 - Aveugle
 - Echantillon de validation indépendant
 - Se, Sp (avec IC à 95 %), courbes ROC et/ou rapports de vraisemblances

Development and Validation of an Immunoassay for Identification of Recent Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections and Its Use on Dried Serum Spots

Francis Barin,^{1*} Laurence Meyer,² Rémi Lancar,³ Christiane Deveau,² Myriam Gharib,² Anne Laporte,⁴ Jean-Claude Desenclos,⁴ and Dominique Costagliola³

Université François-Rabelais, EA3856 and Centre National de Référence du VIH, Tours,¹ INSERM U569, Epidemiology Department, Hôpital Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre,² INSERM U720, Université Pierre et Marie Curie, Paris,³ and Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice,⁴ France

Exemple : Identification d'une infection à VIH récente (<6 mois)

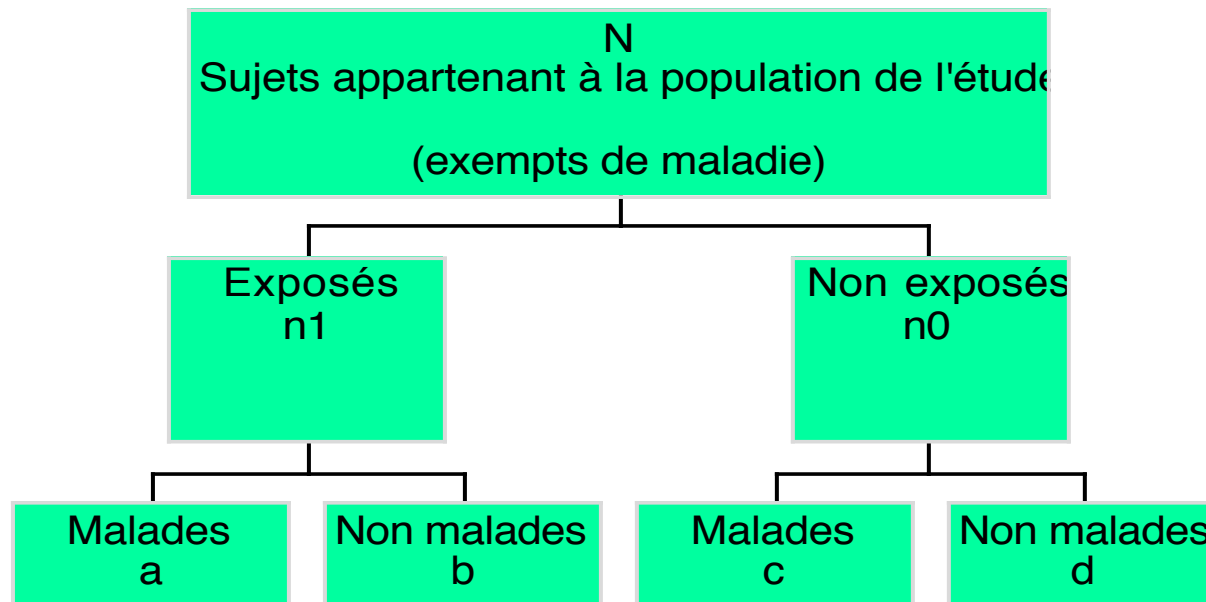


Exemple : Identification d'une infection à VIH récente (<6 mois)

TABLE 2. Area under the ROC curve and sensitivity and specificity for each antigen or combination of antigens on the validation sample when using a threshold of 0.5

Antigen or combination	Validation sample		Validation sample parameter (with threshold of 0.50)			
	Area under the ROC curve	SE	Sensitivity at ≤ 180 days	Specificity at > 180 days	Specificity	
					Chronic patients	AIDS patients
IDE	0.946	0.015	88.3	100	95.6	86.7
V3	0.936	0.016	83.0	95.8	96.0	80.4
IN	0.831	0.021	62.8	87.5	88.2	75.5
p24	0.380	0.021	0	100	68.0	97.2
IDE + V3	0.949	0.014	88.3	100	97.6	86.0
IDE + IN	0.945	0.014	85.1	100	95.4	81.1
IDE + p24	0.944	0.015	88.3	100	95.4	94.4
V3 + IN	0.938	0.016	86.2	100	96.2	80.4
V3 + p24	0.937	0.017	81.9	100	96.8	93.0
IN + p24	0.778	0.022	26.6	100	88.0	95.1
IDE + V3 + IN	0.949	0.014	86.2	100	97.2	84.6
IDE + V3 + p24	0.952	0.015	84.0	100	97.6	96.5
IDE + IN + p24	0.938	0.015	80.9	100	96.2	94.4
V3 + IN + p24	0.931	0.017	78.7	100	96.0	95.1
All four	0.943	0.015	79.8	100	97.0	95.1

Cohorte - 1



$$f_1 = a/n_1 \text{ et } f_0 = b/n_0$$

$$RR = \text{risque relatif} = f_1/f_0$$

Un exemple - I

The creation of a large UK-based multicentre cohort of HIV-infected individuals: The UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study

The UK Collaborative HIV Cohort Steering Committee*

Objectives

This paper describes the development of the UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study. The aim of the study is to collate routinely collected data on HIV-infected individuals attending one of seven clinical centres in the UK since 1 January 1996, with the objectives of describing changes over time in the frequency of AIDS-defining illnesses, describing the uptake of and response to highly active antiretroviral therapy (HAART), and identifying factors associated with virological and immunological responses to HAART.

Cohorte - 2 Protocole

- Recrutement
 - population (professionnelle, géographique)
 - registre
 - base existante
- Mesure de l'exposition à priori
- Suivi
 - statut malades ou non (registre ?)

Un exemple - II

Methods

By December 2002, demographic, clinical and laboratory data had been collected on HIV-positive patients seen at six of the seven HIV centres. Missing and inconsistent data had been investigated and the datasets audited. Records identified as relating to the same patient had been merged, and cross-checks made with UK death registers to improve the accuracy of death reporting.

Conclusions

The UK CHIC Study provides important information on the status of individuals infected with HIV in the UK, and provides a means to study the response to HAART and to monitor changes in the clinical event and death rates that have occurred since the introduction of HAART in the UK.

Keywords: cohort study, epidemiology, HIV, natural history, observational database

Cohorte - 3

Nombre de sujets

- RR
- Risque première espèce, Puissance
- fréquence de la maladie chez les non exposés
- RR= 1,5, P= 80%, unilatéral, $PM_{NE} = 0.20$, 80% d'exposés : 906 exposés et 227 non exposés

Cohorte - 4

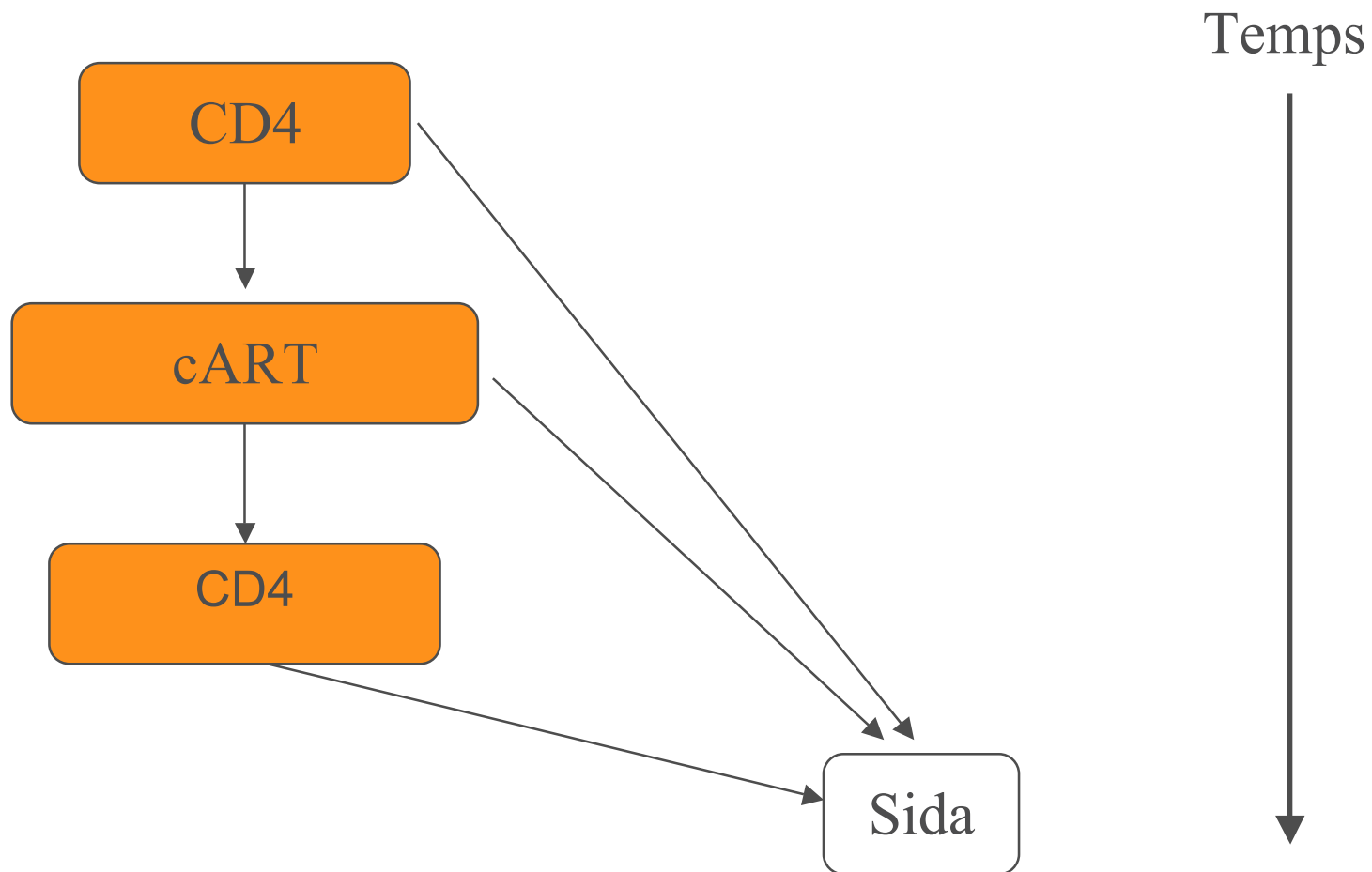
Biais

- Biais de sélection
 - healthy worker effect
 - perdus de vue
- Biais de classification
 - erreur sur la maladie différentielle ou non

Facteurs de confusion et traitement

- Confusion par indication
 - Effet indésirable associé à la maladie que le traitement est censé soigner
- « Channeling bias »
 - Biais de sélection qui survient quand 2 traitements ayant la même indication sont prescrits à des patients dont le pronostic n'est pas le même

Facteur de confusion dépendant du temps

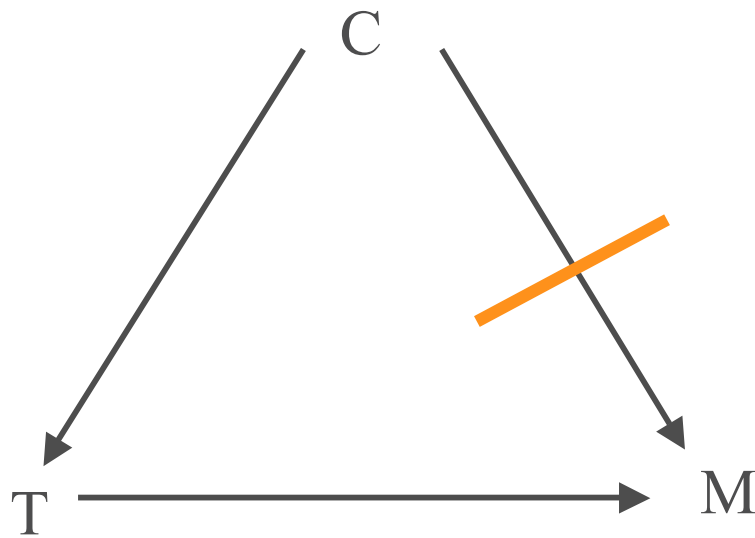


Cohorte - 5

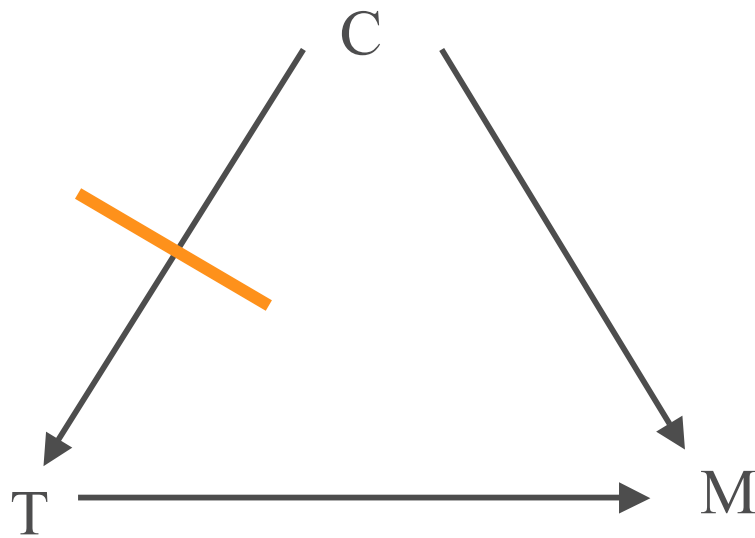
Facteurs de confusion

- Sélection sur un facteur
- (appariement)
- ajustement

Analyse multivariée (ajustée)



Analyse par score de propension/propensity



Cohorte - 6

Avantages et limites

- Adapté si
 - plusieurs « outcomes »
 - délai exposition maladie court
 - exposition rare
- Avantages
 - estimation incidence
 - détermination a priori de l'exposition
- Limites
 - couteux et long
 - perdus de vue
 - biais sur la maladie

Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men

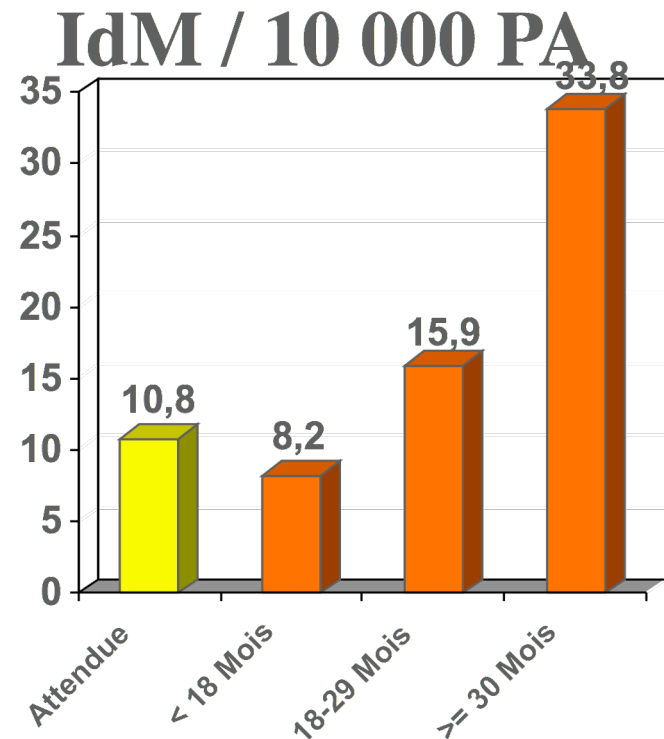
Murielle Mary-Krause^a, Laurent Cotte^b, Anne Simon^c, Maria Partisani^d,
Dominique Costagliola^a, and the Clinical Epidemiology Group from
the French Hospital Database

AIDS 2003, 17:2479–2486

- Incidence des IdM parmi 21 906 hommes exposés à des IP et suivis pendant 39023 patients-années (PA)
- comparée à l'incidence des IdM dans la population française de même âge et de même sexe
- Prise en compte des biais et facteurs de confusion

– Sélection sur un facteur **SMR**

ref	0.8	1.5	2.9
ref		1.9	3.6



Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers Before and During the Highly Active Antiretroviral Therapy Era in a Cohort of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients

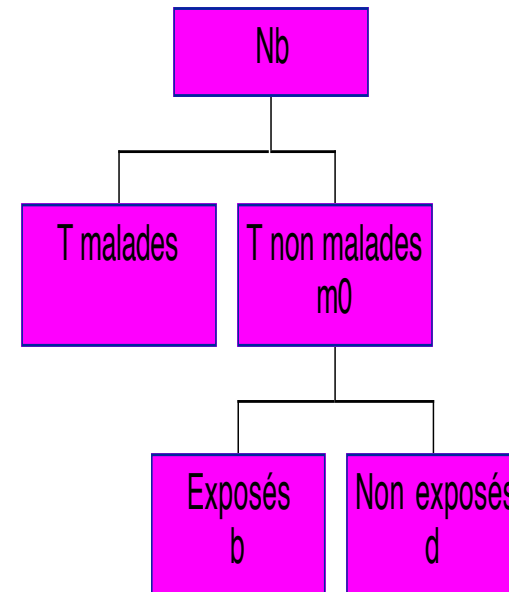
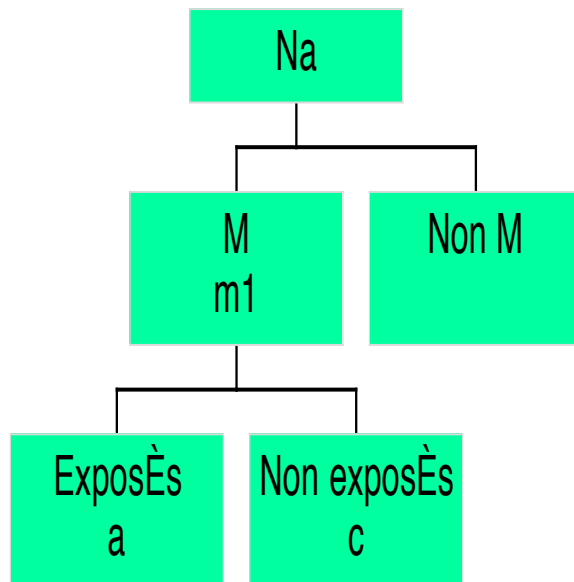
By Magid Herida, Murielle Mary-Krause, Régis Kaphan, Jacques Cadranet, Isabelle Peizot-Martin, Christian Rabaud, Nathalie Flaisance, Hervé Tissot-Dupont, François Boue, Jean-Marie Lang, and Dominique Costagliola

J Clin Oncol 21:3447-3453. © 2003 by American Society of Clinical Oncology.

SIR	Herida
Hodgkin	31,7 (25,8-38,5) ↑
Poumon	2,1 (1,7-2,6) →
Total	1,9 (1,7-2,1) →

- Un risque de cancers non classants SIDA multiplié par 2
- Une grande diversité suivant les cancers
- Une augmentation du risque de maladie de Hodgkin
- Résultats similaires dans les autres études menées à l'ère des cART

Etude cas témoins - 1



$$e1 = a/m1 \text{ et } e0 = b/m0$$

$$\text{OR} = \text{odds ratio} = [e1/(1-e1)]/[e0/(1-e0)] = ad/bc$$

Objectifs du projet

- Déterminer, après 10 ans d'utilisation des combinaisons d'antirétroviraux (cART),
 - les facteurs de risque de survenue de l'infarctus du myocarde (IdM) dans une population infectée par le VIH
 - Facteurs de risque liés à l'infection
 - en raison de l'inflammation chronique liée au VIH
 - CD4, charge virale
 - Facteurs de risque liés aux ARV,
 - en particulier rôle spécifique des nRTI
 - Impact des nouveaux ARV présentant moins d'effets secondaires lipidiques

Cas témoins - 2

Protocole

- Choix des malades
 - Population, registre, hôpital, cohorte
 - Recrutement prospectif ou non
- Choix des témoins
 - plus d'un témoin par cas ?
 - Population, hôpital, ...
- Mesure de l'exposition à posteriori
 - Cas particulier d'une étude cas-témoin emboîtée

Schéma de l'étude

- Etude cas-témoins nichée dans la cohorte FHDH, entre 2000 et juin 2006
- 3 témoins par cas appariés sur sexe, âge \pm 3 ans et centre, et déjà suivi au moment de l'infarctus du cas correspondant
 - Etude pour déterminer critères d'appariement des témoins (*Pharmacoepidemiology and drug safety, 2008*)
- Retour au dossier
 - Validation des cas
 - Antécédents et facteurs de risque CV
 - Prise en charge des maladies cardiovasculaires (traitements spécifiques)
 - Biologie (cholestérol, triglycérides, glycémie)
 - Validation de l'histoire thérapeutique

Cas témoins - 3

Biais

- Biais de sélection
 - biais d'indication
 - non réponse
- Biais de classification
 - erreur sur l'exposition différentielle (sous ou surestimation) ou non (sous estimation)

Cas témoins - 4

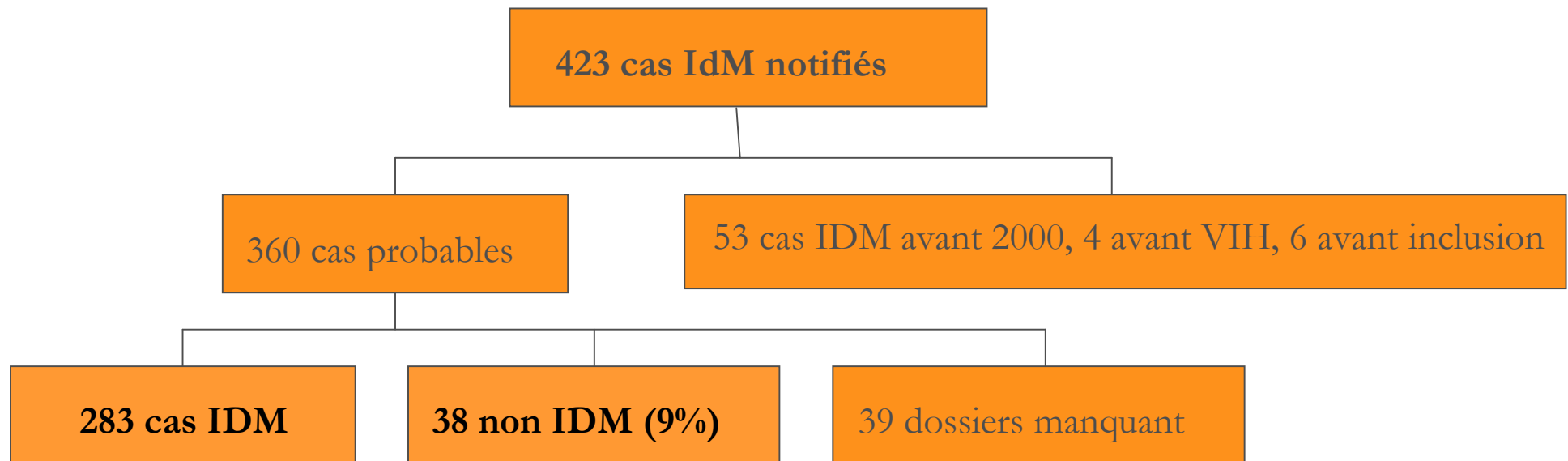
Facteurs de confusion

- Sélection sur un facteur
- appariement
 - par strate
 - individuel
 - surappariement
- ajustement

Cas témoins - 5 Nombre de sujets

- OR
- Risque première espèce, Puissance
- fréquence d'exposition chez les témoins
- OR=2, Bilatéral, P=80% $Pe_T=0.20$, 1 témoin par cas 170 cas et 170 témoins
- Egalité des groupes
- nombre de témoins par cas

Validation des cas



6 cas d'IdM parmi 887 témoins explorés (0,7 %)

289 cas

Quel OR peut être mis en évidence ?

- Avec 290 cas et 870 témoins
- Puissance de 80%
- Soit p la proportion d'exposés dans le groupe témoin

p	0,01	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,40	0,50
OR	4,13	2,14	1,79	1,66	1,58	1,53	1,50	1,48	1,48

Cas témoins - 6

Avantages et limites

- Adapté si
 - maladie rare
 - délai exposition maladie long
 - une maladie plusieurs facteurs
- Avantages
 - Pas de suivi
 - Nombre de sujets plus faibles pour un nombre de cas donné
- Limites
 - biais d'indication
 - détermination a posteriori de l'exposition

Interprétation des résultats

- Signification statistique
 - Valeur de la mesure d'association et pas seulement significatif ou pas
- Interprétation causale
 - Possible dans un essai bien conduit
 - Néanmoins 2 essais sur le même sujet peuvent avoir des résultats différents
 - ACTG 5202 et Heat
 - Dans une étude observationnelle
 - Cohérence
 - Minimisation des biais de sélection et de classification, prise en compte des facteurs de confusion
 - Plausibilité
- Extrapolation