

---

# **Méthodologie de l'essai randomisé**

**Réseau OncoCentre – 20 Novembre 2009**

**B Giraudeau, INSERM CIC 202**

# Quel est l'objectif de l'étude ?

---

Supériorité ?

Equivalence ?

Non-infériorité ?

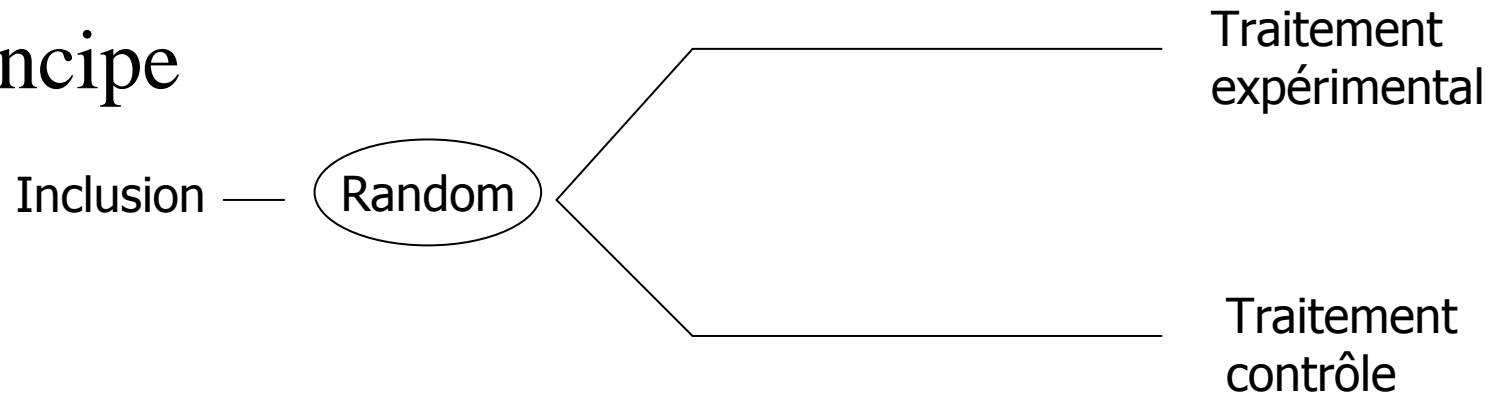
- 
- Etude de 162 essais de non infériorité ou d'équivalence publiés en 2003 et 2004 :
    - 33 (20,3%) rapportaient les résultats correctement
    - 4 d'entre eux (12,1%) concluaient à l'équivalence ou à la non infériorité alors que les résultats de l'étude ne le permettaient pas

Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA*, 2006;295:1147-1151.

# Essai en groupes parallèles

---

- Principe



- Chronologie :

- Inclusion puis randomisation

## « Allocation concealment »

---

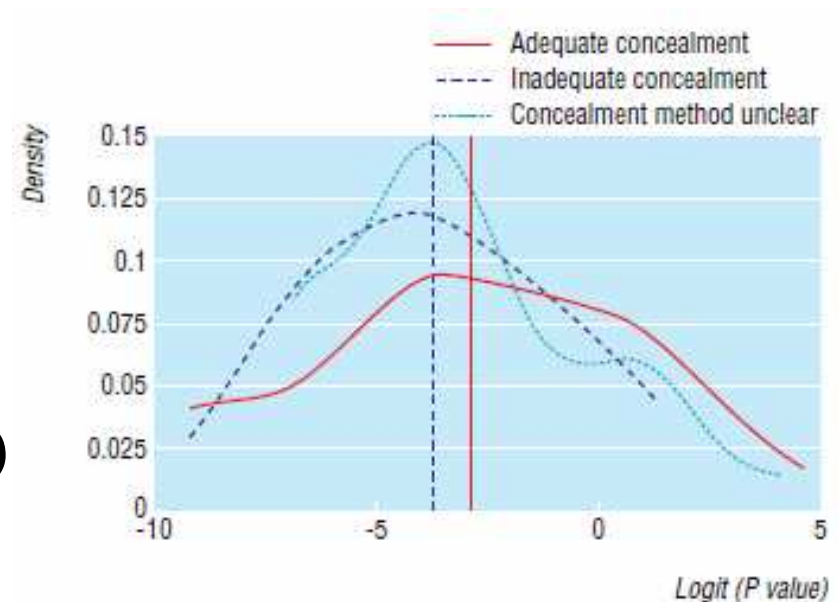
- Séparer le processus de recrutement de celui de la randomisation
- Inclure sans connaître le résultat de la randomisation pour ne pas induire de biais de sélection

# Adequacy and reporting of allocation concealment: review of recent trials published in four general medical journals

Catherine Hewitt, Seokyoung Hahn, David J Torgerson, Judith Watson, J Martin Bland

*BMJ* 2005;330:1057-8

- 234 articles revus
  - 132 (56%) ok  
(mean p-value : 0,052)
  - 41 (18%) : inadéquat  
(mean p-value = 0,022)
  - 61 (26%) : non clair



Distribution of P values by adequacy of allocation concealment. As the P values were highly positively skewed, the data were transformed using the logit function. The vertical lines represent mean P values for trials using adequate or inadequate concealment

# Randomisation

---

*Understanding controlled trials*

Randomisation methods in controlled trials

Chris Roberts, David Torgerson

*BMJ* 1998;317:1301

- Objectif : assurer une comparabilité des groupes à l'inclusion
  - sur des facteurs pronostiques connus ...
  - ... et inconnus
- La randomisation (tirage au sort) est la seule méthode permettant de constituer des groupes comparables

## Limites de la randomisation

---

- Petits effectifs : la randomisation peut faillir

→ groupes déséquilibrés (en effectifs)

Ex : en randomisant 20 sujets, la probabilité d'obtenir 12 *vs* 8 ou un écart plus grand encore est de 50% environ. Pour 100 sujets, la probabilité d'un même écart tombe en deçà de 5%

→ groupes déséquilibrés pour la distribution d'un facteur pronostique

- 
- Solutions :
    - Randomisation par bloc :
      - réduction du déséquilibre d'effectifs
    - Stratification (centres + facteurs pronostiques)
      - réduction du déséquilibre de distribution de facteurs pronostiques

## Quand randomiser ?

---

- Randomisation immédiatement après l'inclusion & juste avant l'initiation du traitement :
  - Limiter les sorties d'essais pour retrait de consentement
  - Principe d'une analyse en ITT : tout patient randomisé est pris en compte dans l'analyse

# Vérification de la randomisation

---

- Comparabilité des groupes à l'inclusion  
→ qualité de la randomisation
- Table 1 – pas de tests statistiques

Senn S. Testing for baseline balance in clinical trials. *Statistics in Medicine*  
1994; 13: 1715-1726

## Les essais randomisés chinois sont-ils réellement randomisés ?

---

- 3035 essais "randomisés" publiés en Chine
- Interview téléphonique des auteurs pour juger de la crédibilité de cette randomisation
  - ⇒ 6,8 % de ces essais réellement randomisés
    - méconnaissance du concept (85,6 %)
    - malhonnêteté (5,1 %)

# Aveugle

---

- Définition : non connaissance du traitement administré, i.e. non connaissance du résultat de la randomisation
- Motivation : la conviction *a priori*, avouée ou non, que le traitement sera, ou ne sera pas, efficace et bien toléré, risque d'influencer le comportement et le jugement de l'observateur et de l'observé
  - pour le suivi (observance au traitement de l'étude, consommation de traitements concomitants, présence aux visites de suivi)
  - pour l'évaluation (« outcome assessor »)

# Qui doit être en aveugle ?

---

- le patient
- le clinicien en charge du suivi (« care provider »)
- l'évaluateur (« outcome assessor »)
- le biostatisticien

## Modalités pratiques

---

- Traitement pharmacologique : placebo (voire double placebo) → galénique, couleur, goût, posologie ...  
N.B. : effets secondaires ...
- Intervention non pharmacologique : difficile, parfois impossible
- PROBE : Prospective randomized open blinded evaluation (Hansson *et al*, Blood Press, 1992)

Boutron I, Estellat C, Guittet L, Dechartres A, Sackett DL, Hróbjartsson A, Ravaud P. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review. *PLoS Med.* 2006;3(10):e425.

Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med.* 2007;4(2):e61.

## Intervention à l'étude

---

- Traitement médicamenteux : traitement, posologie (y compris adaptation)
- Traitement non médicamenteux : description précise de l'intervention + standardisation
- Traitements concomitants autorisés et interdits

# Critère de jugement

---

- Critère de jugement = Outcome = endpoint
  - UN critère de jugement principal, des critères de jugement secondaires
    - A moduler : cf EMEA Points to consider on multiplicity issues in clinical trials
      - calcul d'effectif
  - Cliniquement pertinent
  - Propriété métrologique : reproductibilité, validité, sensibilité au changement

- 
- Critères de substitution ... (« surrogate endpoint »)
    - Ex : cancer colorectal (méta-analyse – 9 essais)
      - 5FU + leucovorin vs 5FU
      - RC+RP = 23% vs 11%  $p < 0,001$
      - pas de différence de survie : HR = 0,97 ( $p = 0,057$ )

Fleming *et al*, Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med*, 1996

Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis*

Project. *J Clin Oncol*. 1992 Jun;10(6):896-903.

# Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials

## Comparison of Protocols to Published Articles

---

An-Wen Chan, MD, DPhil

---

Asbjørn Hróbjartsson, MD, PhD

---

Mette T. Haahr, BSc

---

Peter C. Gøtzsche, MD, DrMedSci

---

Douglas G. Altman, DSc

---

*JAMA. 2004;291:2457-2465*

- 102 essais
- Dans 62% le critère principal de jugement n'était pas le même dans l'article et dans le protocole
- Interrogation des auteurs : 42/49 (85,7%) niaient l'évidence

# Comparison of Registered and Published Primary Outcomes in Randomized Controlled Trials

---

Sylvain Mathieu, MD

---

Isabelle Boutron, MD, PhD

---

David Moher, PhD

---

Douglas G. Altman, DSc

---

Philippe Ravaud, MD, PhD

*JAMA. 2009;302(9):977-984*

- 323 essais publiés en 2008
- 147 (45,5%) enregistrés correctement (avant la fin de l'essai et avec un critère principal clair)
- Dans 46 (31%) des articles, le critère principal de jugement n'était pas le même entre le site d'enregistrement et l'article

# Critères de sélection

---

- Objectif : définir la population cible (extrapolation des résultats)

## **critères très stricts**

↳ homogénéité de l'échantillon donc gain en puissance statistique

↳ recrutement difficile

↳ extrapolation à une faible population cible

## **critères très lâches**

↳ hétérogénéité de l'échantillon donc perte de puissance

↳ recrutement aisé

↳ extrapolation à une large population cible

# Calcul d'effectif

---

- Éléments du calcul :
  - Données du groupe contrôle
  - Hypothèse quantitative
  - Erreurs  $\alpha$  et  $\beta$
- Essai de supériorité
  - Différence d'efficacité postulée
- Essai d'équivalence ou de non infériorité
  - Zone d'équivalence

---

## Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review

Cite this as: *BMJ* 2009;338:b1732  
doi:10.1136/bmj.b1732

Pierre Charles, research fellow in epidemiology, specialist registrar in internal medicine,<sup>1,2,3</sup> Bruno Giraudeau, assistant professor of statistics,<sup>1,4,5,6</sup> Agnes Dechartres, research fellow in epidemiology,<sup>1,2,3</sup> Gabriel Baron, statistician,<sup>1,2,3</sup> Philippe Ravaud, professor of epidemiology<sup>1,2,3</sup>

- 215 articles publiés en 2005 ou 2006 (Nejm, JAMA, Lancet, Bmj, Annals of Internal Medicine, PLoS Medicine)
- Dans uniquement 73 articles (34%) :
  - tous les éléments du calcul sont présents
  - le calcul est exact
  - l'hypothèse sur le groupe contrôle est correct

## **WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS SUBJECT**

---

Planning and reporting of sample size calculation for randomised controlled trials is recommended by ICH E9 and the CONSORT statement

## **WHAT THIS STUDY ADDS**

---

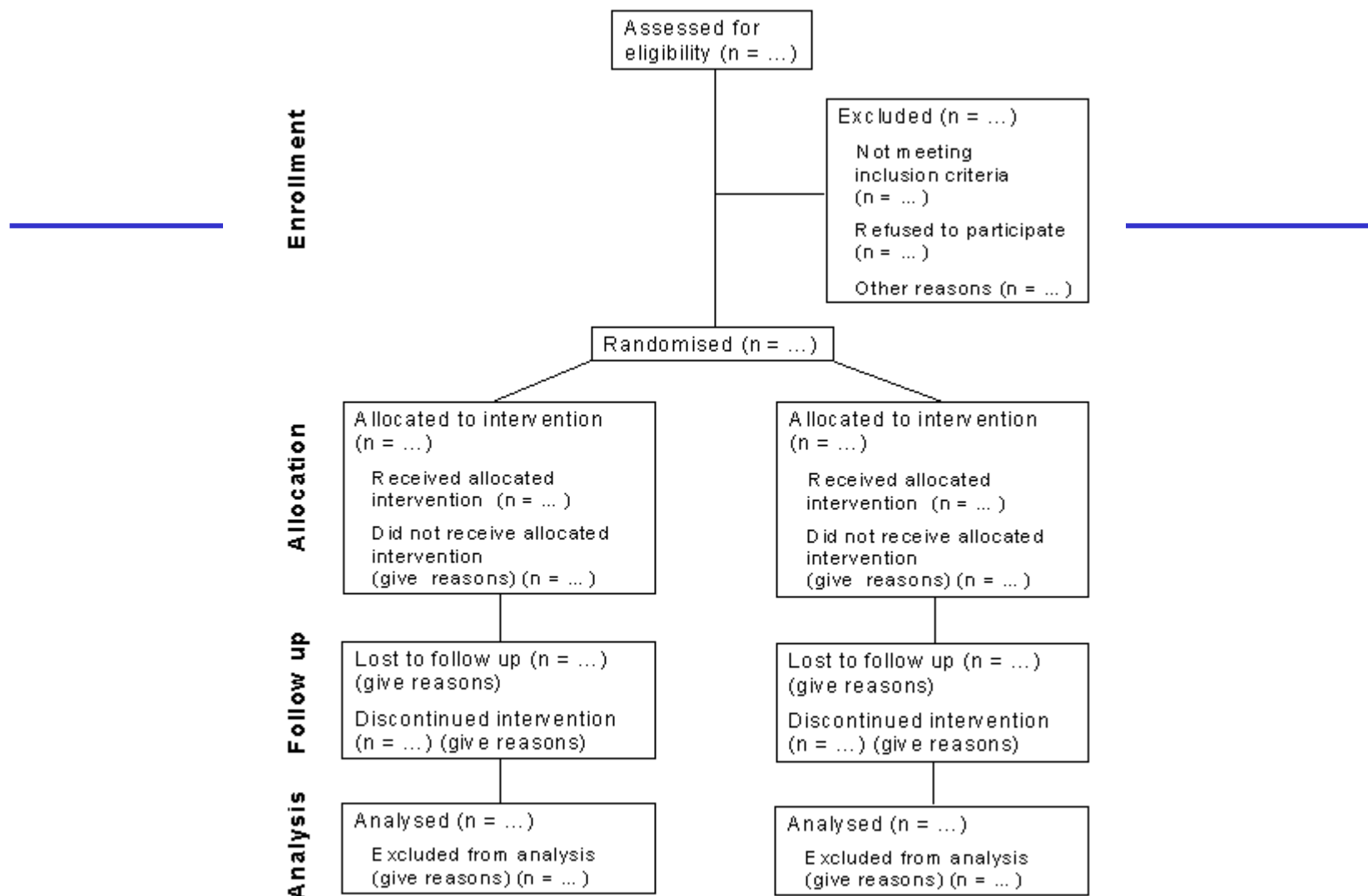
Sample size calculations are inadequately reported, often erroneous, and based on assumptions that are frequently inaccurate

These major issues question the foundation of sample size calculation and its reporting in randomised controlled trials

## Analyse, « reporting »

---

- CONSORT Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)  
<http://www.consort-statement.org/>
- Trial profile



# Comparabilité des groupes

---

- S'assurer de la qualité de la randomisation
  - Données baseline
  - Statistiques descriptives : pas de test

## Echantillon d'analyse

---

- Intention to treat analysis  
*« A strategy for analysing data from a randomised controlled trial. All participants are included in the arm to which they were allocated, whether or not they received (or completed) the intervention given to that arm (...) »*

<http://www.cochrane.org/resources/glossary.htm>

---

- Per protocol analysis

*« An analysis of the subset of participants from a randomised controlled trial who complied with the protocol sufficiently to ensure that their data would be likely to exhibit the effect of treatment. This subset may be defined after considering exposure to treatment, availability of measurements and absence of major protocol violations. The per protocol analysis strategy may be subject to bias as the reasons for non-compliance may be related to treatment. »*

# Stratégie d'analyse

---

- Essai de supériorité :
  - Analyse ITT
  
- Essai d'équivalence ou de non infériorité
  - Analyse ITT
  - Analyse PP

# Analyse statistique

---

Tests *ad hoc* ...

# Tolérance : donner à la tolérance la place qu'elle mérite

---

## Completeness of Safety Reporting in Randomized Trials

An Evaluation of 7 Medical Areas

---

John P. A. Ioannidis, MD

Joseph Lau, MD

*JAMA*. 2001;285:437-443

- Etude sur la place dédiée à la tolérance dans les publications d'essais randomisés dans 7 domaines médicaux (192 essais)

- 
- Effets secondaires cliniques rapportés dans 39 % des essais
  - Toxicité biologique rapportée de manière correcte dans 29 % des essais
  - Pourcentage d'arrêt du traitement pour toxicité dans 46 % des essais
  - Plus de 50 % des essais ont moins de lignes pour décrire les résultats de tolérance que pour les noms des auteurs et leur affiliation

- 
- Signification statistique *vs* pertinence clinique (ex : Damoiseaux R. BMJ, 2000 - Amoxicillin *vs* Placebo dans le traitement des OMA chez l'enfant de 6 mois à 2 ans. Critère de jugement = persistance de symptômes à J4. Résultat = 59% *vs* 72%  $p = 0.004$ . Conclusion : « *This modest effect does not justify prescription of antibiotics* »).
  - Population cible : définie par les critères de sélection

## Conclusion

---

*« The randomized clinical trial is a very beautiful technique, of wide applicability, but as with everything else there are snags. When humans have to make observations there is always the possibility of bias »*

Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services, Abingdon, UK: The Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972:2.