



# RECOMMANDATION POUR AMÉLIORER LA QUALITÉ DES COMPARAISONS EN UTILISANT DES COHORTES DE CONTRÔLE EXTERNES POUR LES ESSAIS MONO-BRAS

SYLVIE CHEVRET



# INTRODUCTION

- L'impact du schéma de l'étude sur les résultats de la recherche médicale fait depuis longtemps l'objet d'un débat important
- L'objectif du schéma de l'étude est de fournir des résultats valides
  - Sa validité interne reflète dans quelle mesure une **conclusion causale** basée sur l'étude est justifiée

# INTRODUCTION

Comment porter un jugement de causalité sur une relation entre un traitement et un effet ?

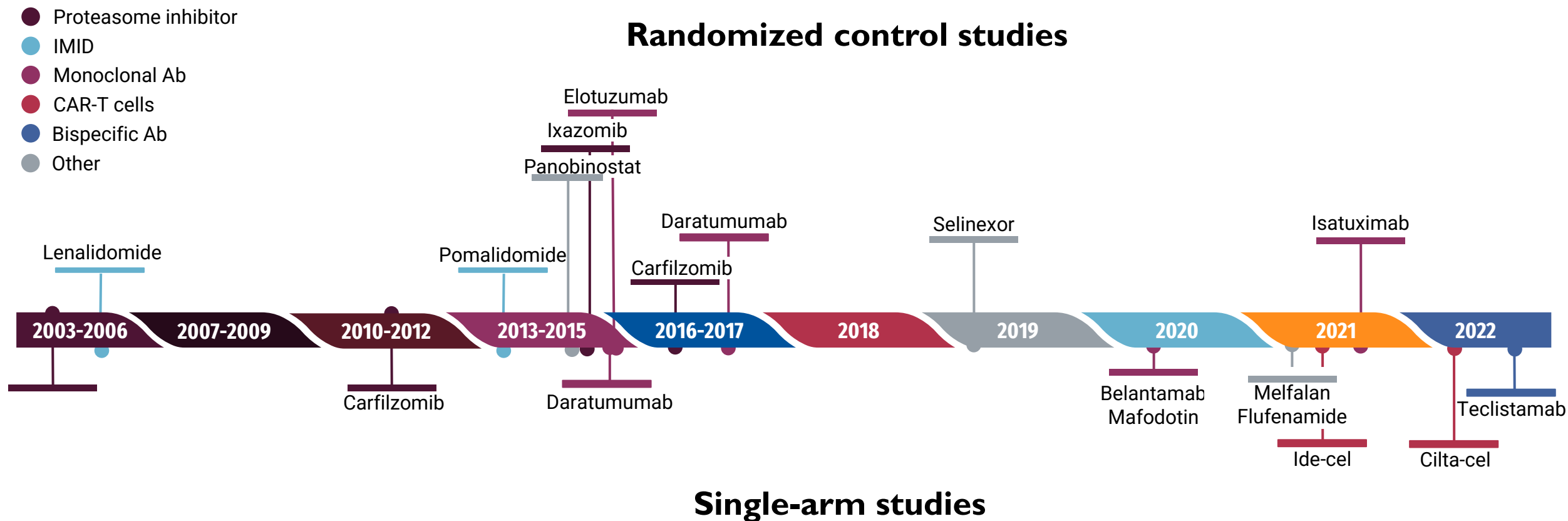
- L'inférence causale repose sur trois critères (19<sup>e</sup> siècle, John Stuart Mill)
  - La "cause" précède l'"effet" dans le temps (condition de précédence temporelle)
  - La "cause" et l'"effet" sont liés (condition de covariation)
  - Il n'y a pas d'autres explications plausibles pour l'effet observé que la cause (condition d'absence d'explication alternative)
- Base des schémas interventionnels +++ : Nous manipulons la cause présumée pour voir si la variation de la cause modifie le résultat, en utilisant diverses méthodes **pour réduire la plausibilité d'autres explications**

# INTRODUCTION

- Mieux compris à travers les modèles contrefactuels (David Hume, XVIIIe)
  - Dans une étude, nous observons ce qui s'est passé
  - Le contrefactuel est la connaissance de ce qui serait arrivé à ces mêmes personnes si elles n'avaient pas reçu de traitement.
  - L'effet est la différence entre ce qui s'est passé et ce qui se serait passé si ...
- Non identifiable individuellement mais sur des groupes : effets moyens
- La tâche centrale de toute recherche sur les causes est de **créer des approximations raisonnables de ce contrefactuel** (Rubin, 1974).

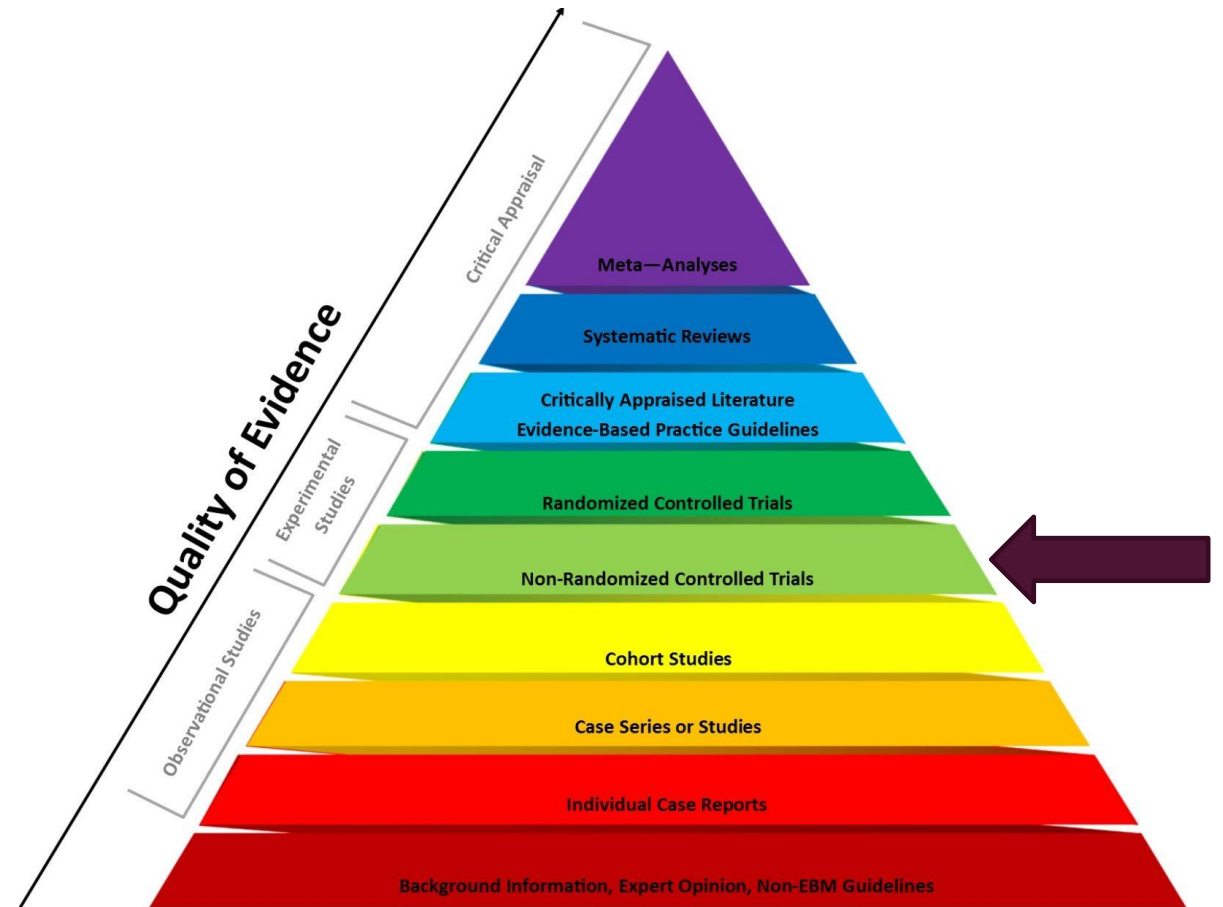
# INTRODUCTION

- Les essais mono-bras sont devenus relativement fréquents dans les demandes d'autorisation



# INTRODUCTION

- Les essais-monobras apportent des informations limitées sur l'effet d'un nouveau traitement
  - Imprécises
  - Possiblement biaisées



# INTRODUCTION

- Les essais-monobras apportent des informations limitées sur l'effet d'un nouveau traitement
  - **Imprécises**
  - **Possiblement biaisées**

## Exemple

- Revue de la littérature évaluant le 5FU dans le cancer colo-rectal avancé
  - 1<sup>er</sup> essai phase II mono-bras (1989) : **81% ORR**
  - Métaanalyse essais Phase II, 20 essais, **8-85% ORR**
    - Extrêmes liées aux petits essais ( $n < 20$ )
    - Sur 6 essais avec 40-150 malades : **11% à 55%**
  - Métaanalyse essais Phase III (1992, 1994) : 1148 patients, **12% ORR**

# INTRODUCTION

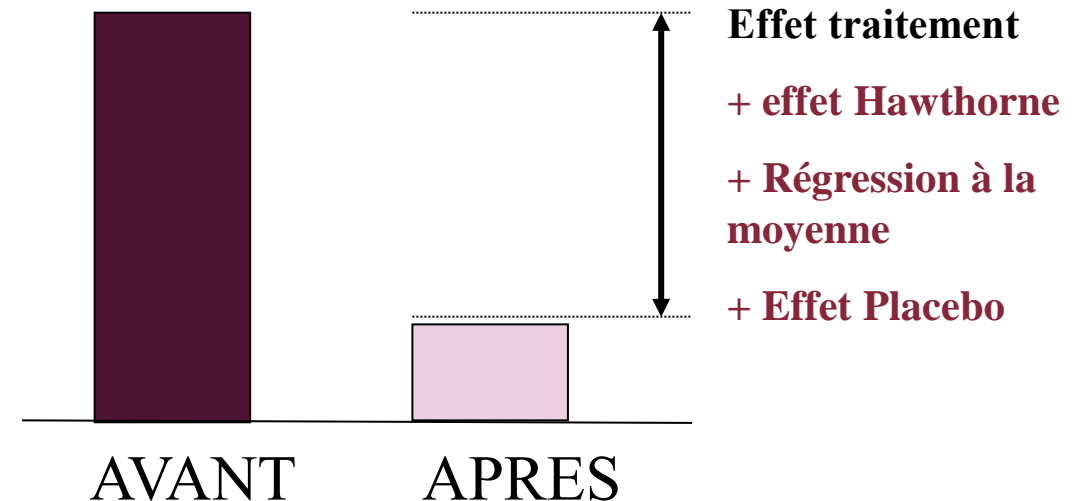
## quelle mesure du devenir contrefactuel ?

- Les essais-monobras apportent des informations limitées sur l'effet d'un nouveau traitement
  - Imprécises
  - **Possiblement biaisées**

### En dehors de la situation (rare) d'homogénéité d'évolution des malades

- Mesure indissociable de l'effet « propre » du traitement et des effets liés à l'expérimentation

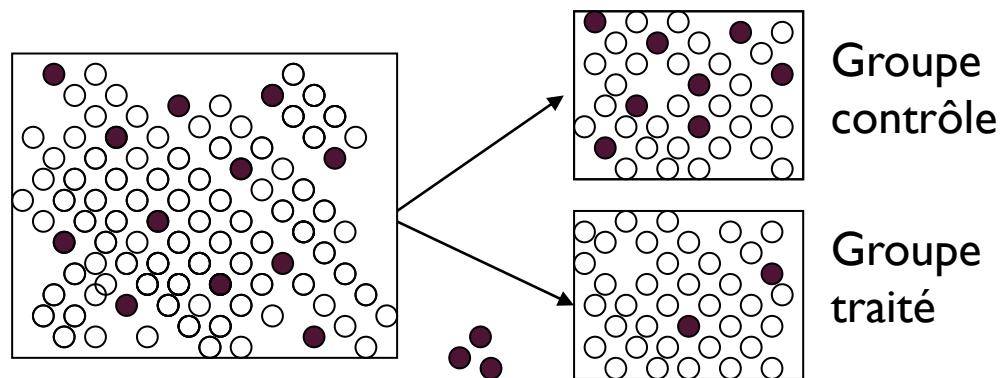
## Exemple



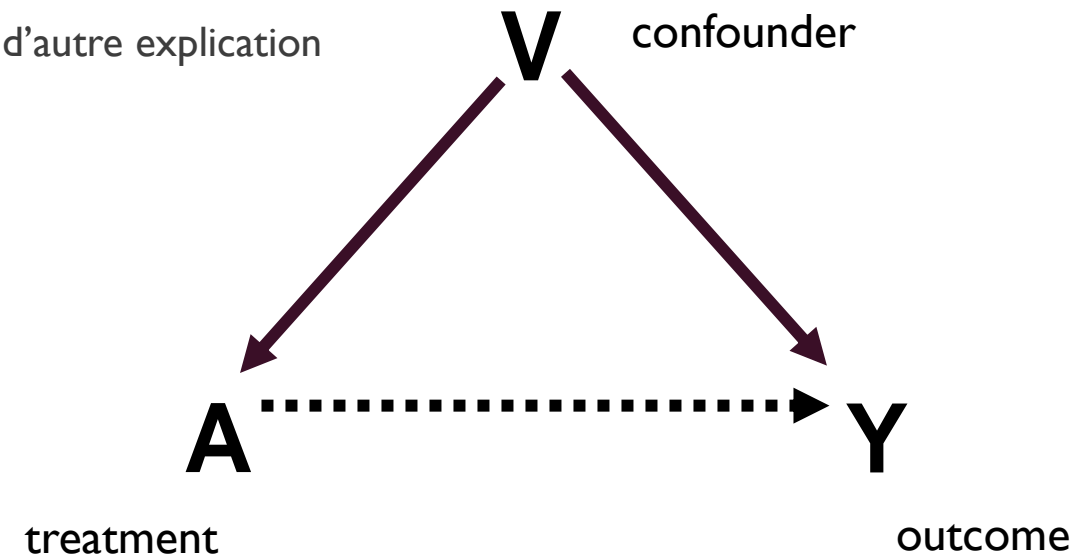


# INTRODUCTION

- **Pour contrôler ces sources de biais, il faut un groupe contrôle**
  - Permet de vérifier la condition de covariation
  - Risque : biais de sélection ? = non contrôle de la condition d'absence d'autre explication



○ Forme bénigne  
● Forme grave



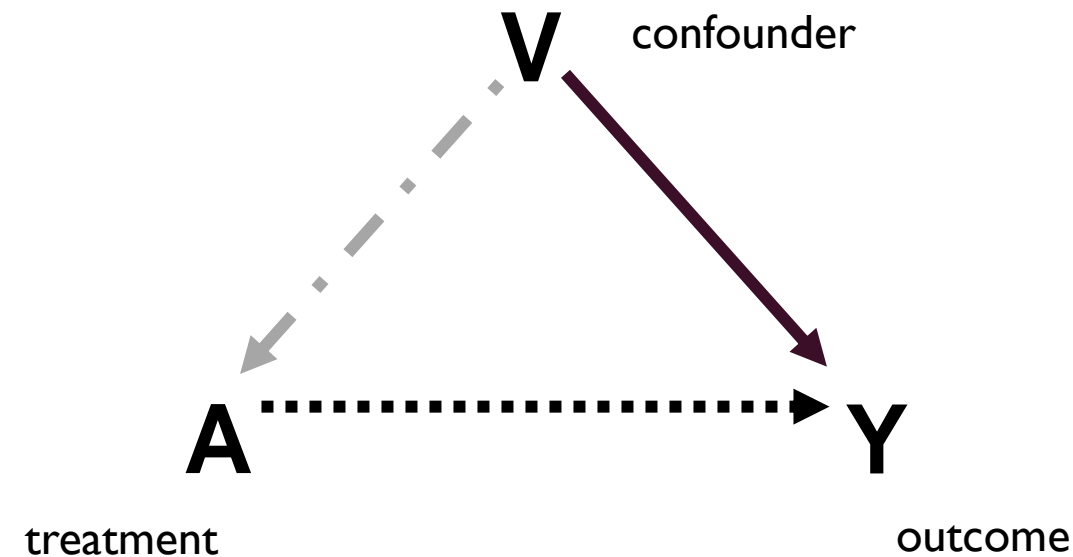
# INTRODUCTION



Sir Ronald Fisher

Les essais thérapeutiques randomisés visent à éviter le biais de sélection par attribution aléatoire du traitement (« randomisation »)

- L' évolution du groupe contrôle est utilisée comme une approximation du devenir contrefactuel du groupe traité
- L'effet moyen du traitement ( $ATE = ATT$ ) est estimé par la différence des moyennes observées (SDO, *simple difference in mean outcomes*)



# INTRODUCTION

- Depuis plusieurs années, remise en cause des essais thérapeutiques randomisés

*« ... advances in the genomics of rare diseases and the discovery of rare oncogene-driven cancers have led to specific targeted therapies, for which evaluation in RCTs may not be feasible or ethical and may delay patient access to promising or life-saving therapies »*

---

nature medicine

Perspective

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02160-z>

## The next generation of evidence-based medicine



Letter to the Editor

### Basket trial health technology assessment requirements and limited access to innovations in oncology: The French paradox

Arnaud Bayle <sup>a,i,\*</sup>, Antoine Italiano <sup>a,b,c,f,g</sup>, Christophe Massard <sup>d,f,g</sup>, Jean-Yves Blay <sup>e,f,g</sup>, Aurelien Marabelle <sup>a,g,h</sup>

As experts in the field of anticancer drug development, we believe that single-arm trials are acceptable for innovative agents when objective responses are expected. Such trials are particularly useful for rare histological or molecular cancer subtypes, for which it is particularly challenging to enrol enough patients to conduct a randomised trial and for patients who have exhausted all standard-of-care therapies with no other therapeutic options [5].

## Nombreuses tribunes en faveur des essais mono-bras

dans la presse médicale

Ou non médicale, Locale ... ou nationale

Cancer Treatment Reviews 74 (2019) 15–20

Contents lists available at ScienceDirect

**Cancer Treatment Reviews**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ctrv](http://www.elsevier.com/locate/ctrv)

Hot Topic

Innovation in oncology clinical trial design

J. Verweij<sup>a,\*</sup>, H.R. Hendriks<sup>b,\*</sup>, H. Zwierzina<sup>c,2</sup>, on behalf of the Cancer Drug Development Forum (Hanuske<sup>d,3</sup>, V. Wacheck<sup>e</sup>, O. Collignon<sup>f</sup>, P. Bruzzi<sup>g</sup>, J. Gross<sup>h</sup>, T. Riehl<sup>i</sup>, F. Bretz<sup>j</sup>, Dollins<sup>k</sup>, I. Radtke<sup>l</sup>)

Advances in cancer biology are resulting in development of numerous novel targeted agents for specific genetic mutations, present in small groups of patients selected by molecular profiling of their tumour. Standard RCTs are not always best suited for the evaluation of these drugs. Patients with unmet needs could benefit from innovative clinical trials designs and alternative regulatory pathways by rapid access to novel drugs and potential clinical outcome. In addition to developing new targeted agents, pharmaceutical industry aims to improve its efficiency by developing strategies for early-stage decision making and early selection of candidate drugs. To learn from each other and to continue improving oncology trial designs, a continuous dialogue between all stakeholders is needed.

# Le Monde

Consulter le journal

- ACTUALITÉS ▾
- ÉCONOMIE ▾
- VIDÉOS ▾
- DÉBATS ▾
- CULTURE ▾
- LE GOÛT DU MONDE ▾
- SERVICES

SCIENCES · MÉDECINE

### TRIBUNE

Professeur Hervé Avet-Loiseau  
Laurent Gillot

## Les patients atteints de cancer doivent avoir accès à l'innovation thérapeutique

Dans une tribune au « Monde », un médecin spécialiste du myélome, Hervé Avet-Loiseau, et un représentant d'une association de patients, Laurent Gillot, regrettent l'avis défavorable donné à un nouveau médicament traitant ce cancer de la moelle osseuse.

## Le Parisien

Journal

- À la une
- Île-de-France & Oise ▾
- Faits divers
- Politique
- Économie
- Société
- Sports
- Culture
- Étudiant
- 📺 Vidéos
- Guide Shopping
- Codes promo

Société, Santé

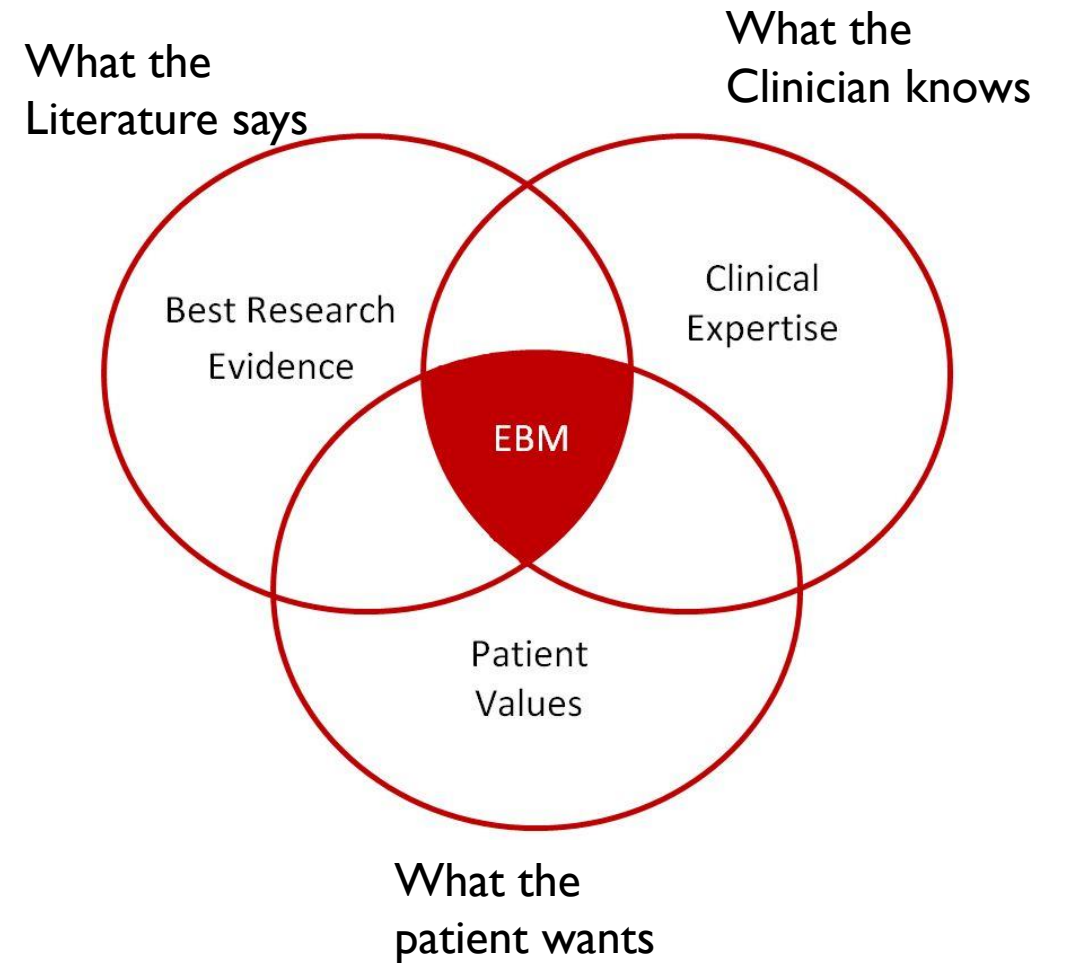
## Cancer : la difficulté d'accès aux médicaments innovants, « une perte de chance énorme pour les patients »

Des médecins réputés de la cancérologie s'insurgent de récents avis défavorables des autorités de santé pour le remboursement de médicaments anticancéreux, alors même qu'ils présentent des résultats parfois spectaculaires. Des patients qui en ont bénéficié, comme Suzanne, veulent également faire entendre la voix des malades.

# INTRODUCTION

## Constat

- Remise en cause de l'*Evidence Based Medicine* ?



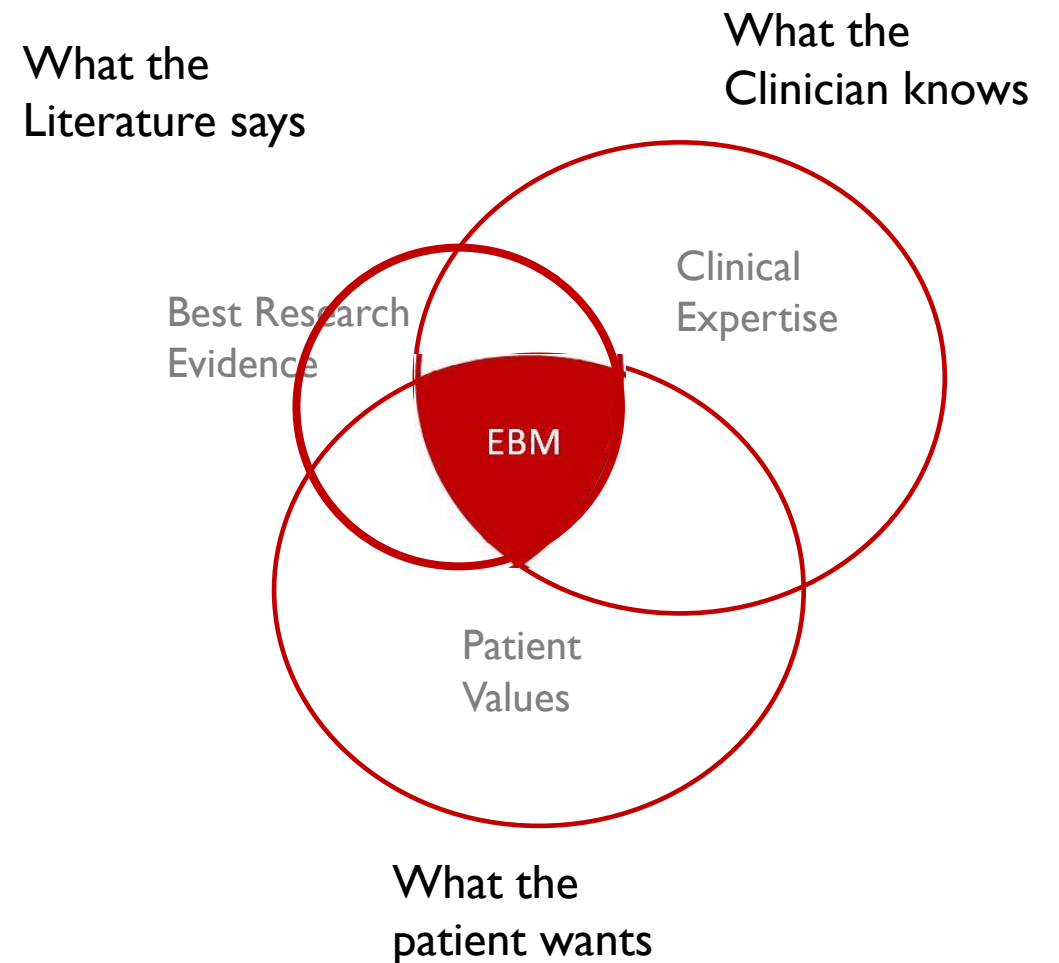
# INTRODUCTION

## Constat

- Remise en cause de l'*Evidence Based Medicine* ?

« *Medicine based evidence* » ?

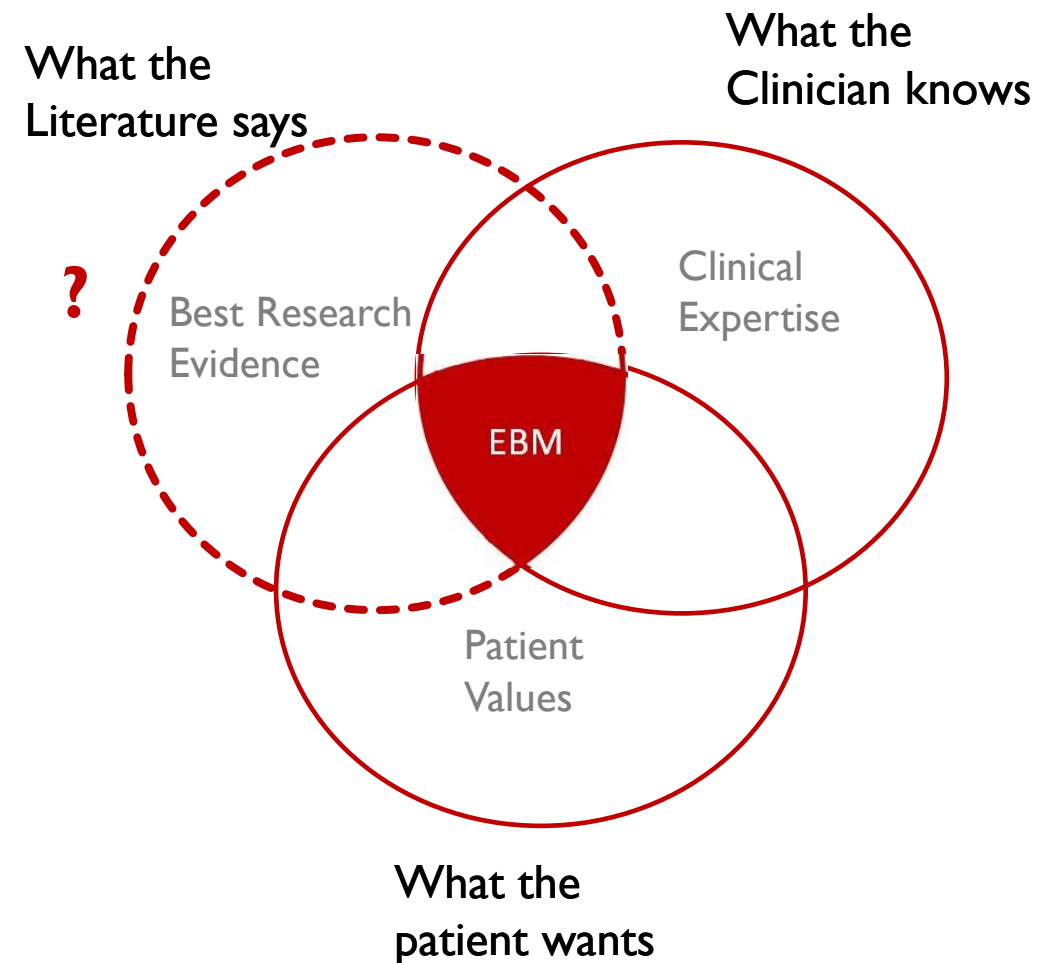
Médecine 'personnalisée'  
Médecine de 'précision'  
Médecine 'individualisée'



# INTRODUCTION

La présomption d'efficacité suffit-elle ?

- **Pour améliorer le niveau de preuve de ces essais mono-bras, des comparaisons « indirectes » sont proposées**
  - En visant un jugement de causalité

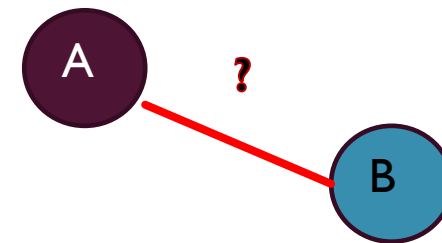


# PRINCIPE

- Comparer les résultats d'efficacité ou de tolérance des traitements en absence de comparaison « directe »
  - En absence de contrôle commun : Comparaisons dites « **non ancrées** » (*unanchored*)
- Elles doivent au mieux
  - **Assurer une pertinence clinique**
  - **En visant un jugement de causalité**

= avec une bonne validité interne

= en contrôlant les principales sources de biais



➤ Comment réaliser une comparaison valide ?



# I° QUEL GROUPE CONTRÔLE DANS LA MÊME INDICATION ?

= Quel(s) est(sont) le(s) comparateur(s) **cliniquement pertinent(s)** ?

- Comparateur pertinent dans l'indication ?
- Absence de traitement « de référence » ? (argument contre la randomisation ...)
  - « Meilleure option disponible » ?

Dans l'optique de mesurer un effet sur une véritable **alternative** dans la même indication

# RECOMMANDATION

- Se poser la question en termes de stratégie thérapeutique actuelle : quelle alternative ?
- Attention aux comparateurs « historiques » et supplantés

## 2° QUELLE MESURE D'EFFET SUR QUELLE POPULATION ?

Mesure résumée choisie pour quantifier l'effet du traitement ou « *estimand* »

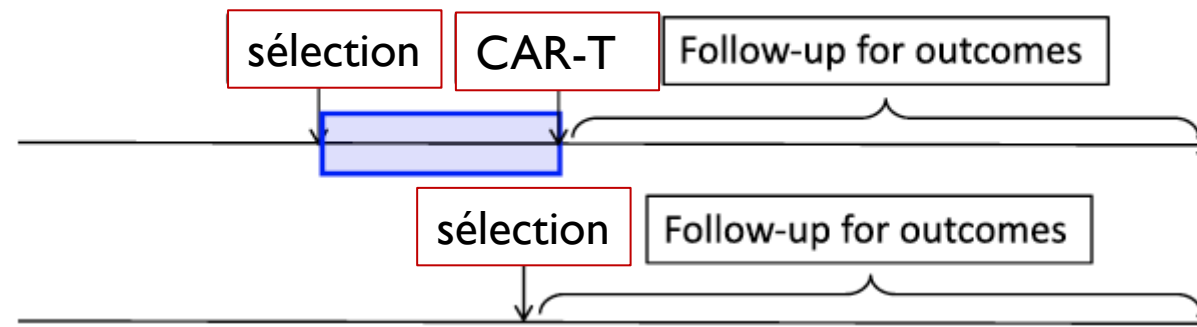
### 1. Quel critère de jugement ?

- Même définition ? Même instant de mesure ?
- Sur quelle échelle ? (eg, différence de moyennes, OR, etc.)

### Eviter le **biais d'immortalité**

- Dater le début du suivi de la même façon +++

### Exemple



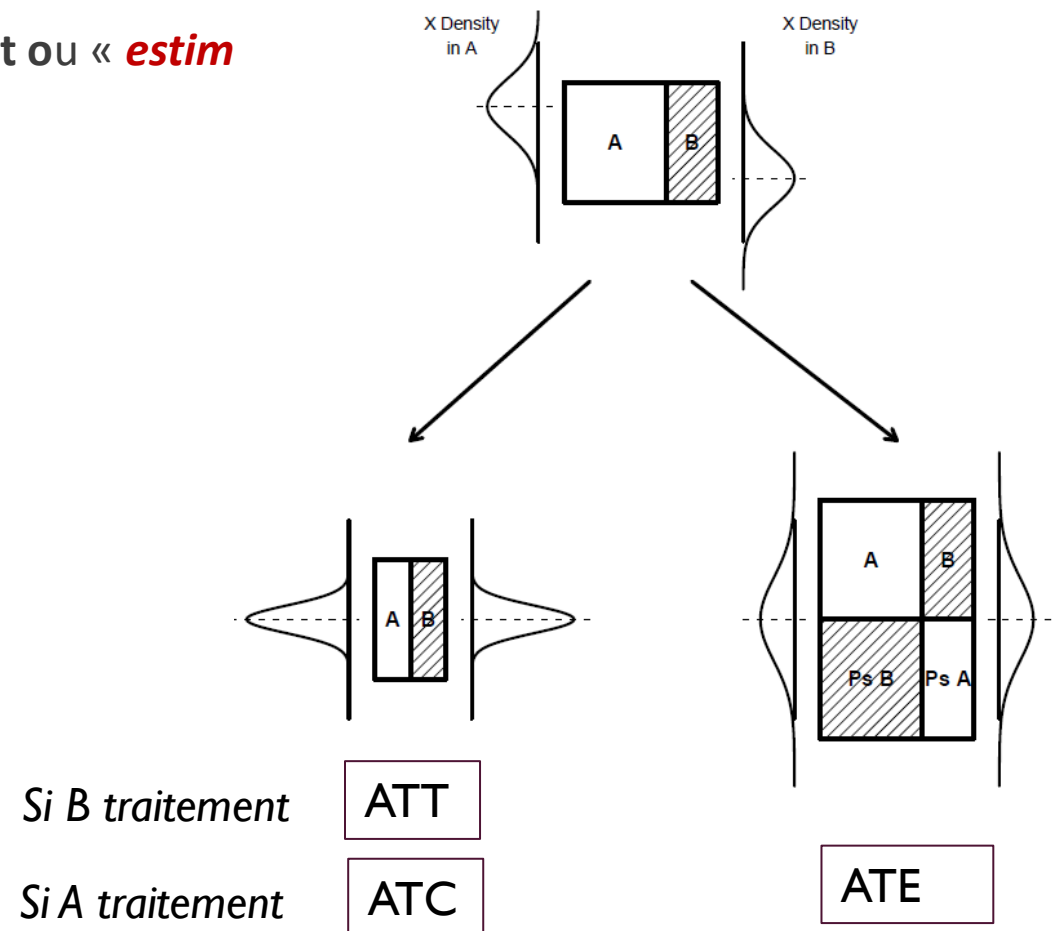
## 2° QUELLE MESURE D'EFFET SUR QUELLE POPULATION ?

Mesure résumée choisie pour quantifier l'effet du traitement ou « *estim* »

2. Quelle population cible ?

1. “Ce médicament doit-il être recommandé unilatéralement par rapport à un médicament concurrent ?” : ATE
2. “Ce médicament est-il efficace pour les personnes à qui il est prescrit?” : ATT

Inversement, “Ce médicament serait-il efficace pour les personnes qui ont reçu l'autre traitement ?” : ATC



# RECOMMANDATION

Un protocole pré-spécifiant

- Le ou les objectifs de l'étude : le comparateur et la population cible
- Le ou les co-critères de jugement principaux, pertinents dans l'indication
- L'instant de mesure de ce(s) critère(s), identiques
- La mesure de l'effet principale sur la population ciblée

Clinical Review & Education

JAMA Guide to Statistics and Methods

**Target Trial Emulation**

A Framework for Causal Inference From Observational Data

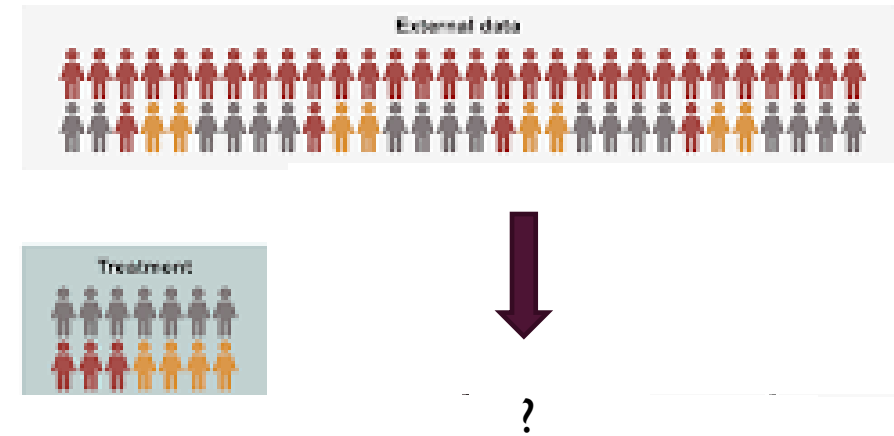
Miguel A. Hernán, MD, DrPH; Wei Wang, PhD; David E. Leaf, MD, MMSc

# 3° QUELLES DONNÉES POUR LE GROUPE CONTRÔLE

## 1) Sources ?

Le groupe contrôle est

- Soit constitué : le plus simple
    - Essais cliniques
    - Cohorte dédiée (exemple: cohorte LocoMMotion)
  - Soit à reconstruire (« synthetic » controls)
    - cohortes de patients, de registres, soin (dossiers patients)
- = données du monde réel (*Real World Data*, RWD)



# 3° QUELLES DONNÉES POUR LE GROUPE CONTRÔLE

## 2) Quels critères d'éligibilité (population cible) ?

But = condition de **positivité** respectée

- Les malades doivent pouvoir avoir reçu l'un ou l'autre des traitements
- Pas de sous-groupes de malades « tous traités » ou « tous non traités »

**concerne les deux groupes avant toute « analyse »**

# 3° QUELLES DONNÉES POUR LE GROUPE CONTRÔLE

## 3) Quel accès aux données externes ?

- données individuelles (*individual patient data*, IPD)
- données publiées (agrégées)
  
- Vérifier la disponibilité commune
  
- Va conditionner (une partie de) l'analyse



- Caractéristiques du malade et de la maladie
- Traitement reçu
- Devenir (critères de jugement, suivi)





## 4° QUELLE ANALYSE VALIDE ?

- Analyse naïve : comparaison « brute »

Différence des moyennes observées

(SDO, *simple difference in mean outcomes*)

- Suppose absence hétérogénéité

Sur facteurs pronostiques

Sur modificateurs d'effet +++ (non ancrées)

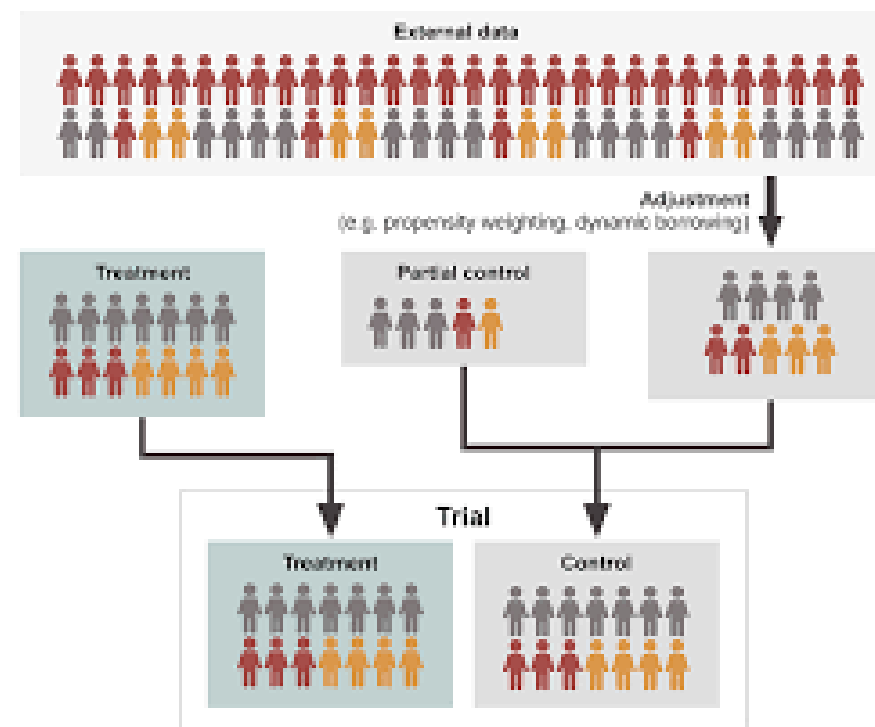
Ignore le biais d'indication

Acceptability criteria (Pocock, 1976)

1. Similar standard treatment
2. Same patient eligibility
3. Same methods for treatment evaluation
4. Similar distribution of patient characteristics
5. Same organization (centers, investigators)
6. Same patient selection

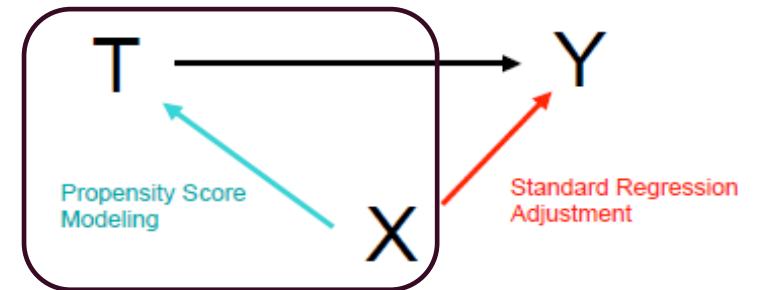
# ALTERNATIVES ? CORRIGER LE BIAIS D'INDICATION

- Objectif : modifier le(s) groupe(s) pour les rendre échangeables
  - Pour les rendre le plus proche possible de la population cible
  - Permettra d'approcher le devenir contrefactuel (manquant)



# OBJECTIF : CORRIGER CE BIAIS D'INDICATION

- But : rendre les groupes échangeables
- Principe : Contrôler la probabilité d'affectation du traitement
  - score de propension = probabilité d'avoir reçu le traitement étudié, **en fonction de TOUS les facteurs de confusion mesurés AVANT** le début du traitement



Sur la population **éligible +++**

# MÉTHODES BASÉES SUR LE PS

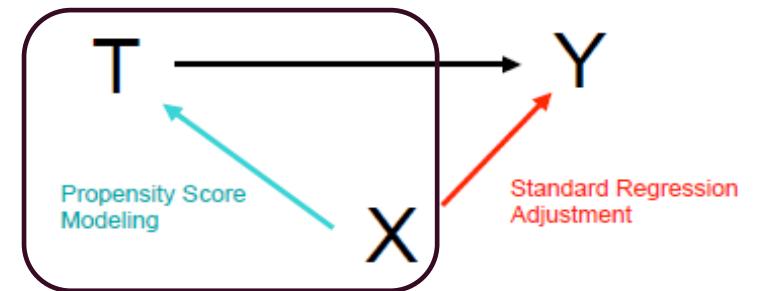
Méthode : deux étapes distinctes

## 1. Modification de la structure des données

Méthodes dites « quasi expérimentales »

## 2. Estimation de l'effet du traitement

Sur la population **éligible** +++



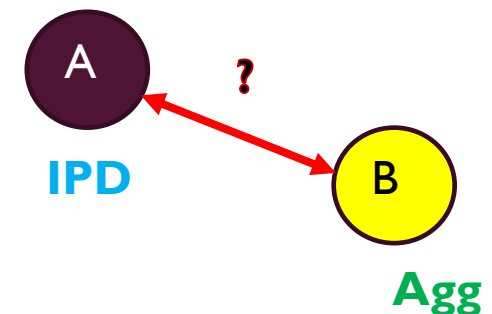
# I- MODIFICATION DE LA STRUCTURE DES DONNÉES

## Appariement

- Estimand unique (ATT)
- Nécessite des données individuelles

## Pondération (inverse)

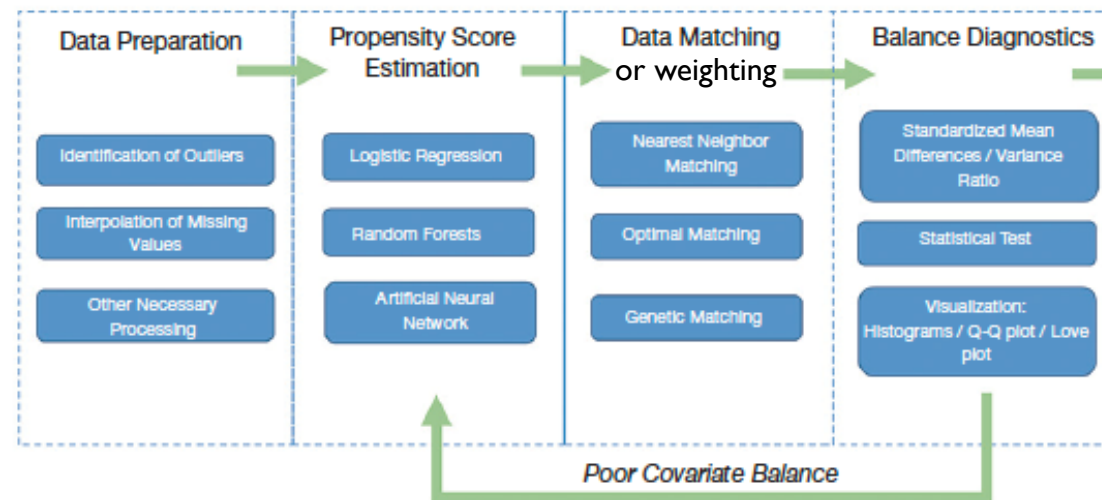
- Permet d'estimer tous les estimands (ATE, ATT, ATC, ATO) si données individuelles
- Peut être réalisé avec des données agrégées (*Matched-Adjusted Indirect Comparison, MAIC*)
  - Principalement pour estimer l'ATC (mais aussi ATT)



➤ Le choix de la méthode doit être en accord avec l'estimand choisi

# RECOMMANDATION

- Distribution du score, des poids
- IPD : Processus itératif jusqu'à l'obtention de groupes échangeables +++
  - Diagnostics d'équilibre



- Données agrégées : Donner des éléments quant à la précision des estimations ultérieures : *Effective sample size*

## 2- ESTIMATION DE L'EFFET RELATIF DU TRAITEMENT

- Relativement triviale
- Problématique de la variance de l'estimateur d'effet
  - Doit prendre en compte la structure des données
  - Doit prendre en compte l'incertitude sur l'estimation du score/des poids



## 2- ESTIMATION DE L'EFFET RELATIF DU TRAITEMENT

- Vérifier les hypothèses sous jacentes
  - 1) Tous les facteurs de confusion et modificateurs d'effet pris en compte
  - 2) Positivité, support commun
  - 3) Absence d'interférence
  
- S'interroger sur possible biais résiduel
  - Relativement à la taille de l'effet mis en évidence
  
- Intérêts des analyses de sensibilité
  - Quantification du biais résiduel

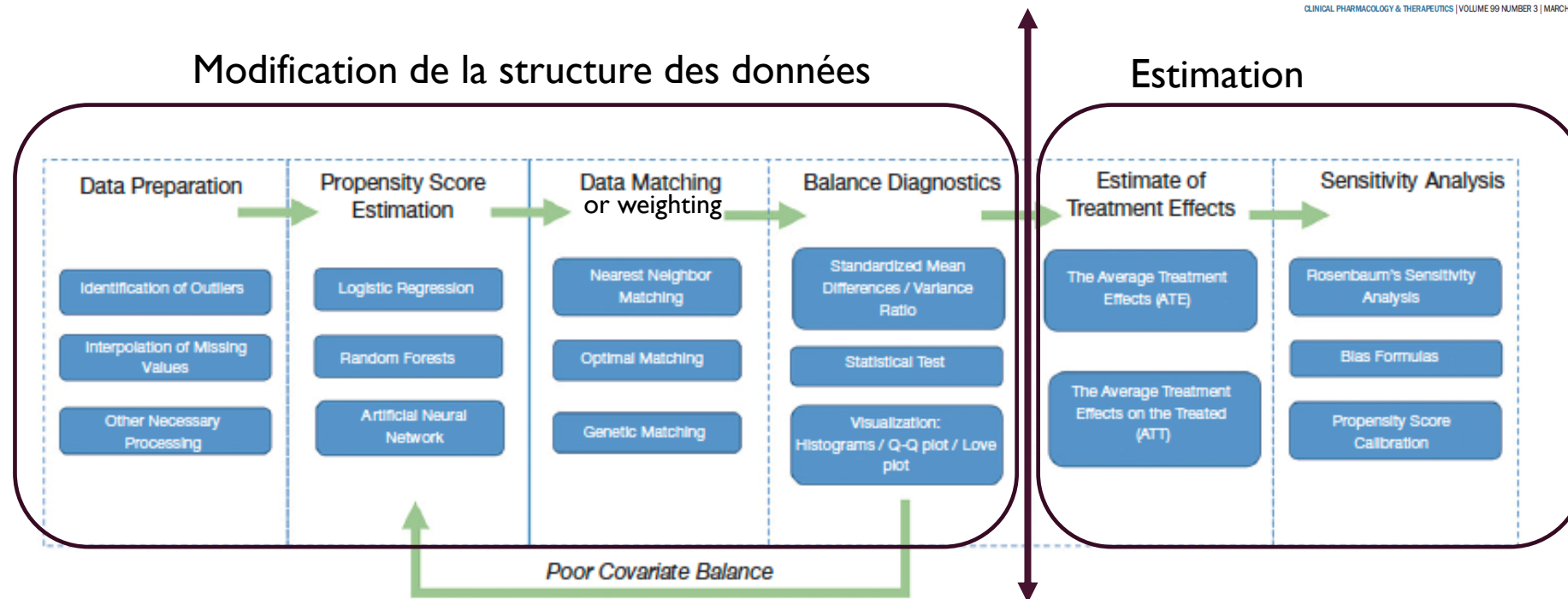
# RECOMMANDATION

- Dissocier les deux étapes +++ (invérifiable)

Transparency and Reproducibility of Observational Cohort Studies Using Large Healthcare Databases.

SV Wang<sup>1</sup>, P Verpillat<sup>2</sup>, JA Rassen<sup>3</sup>, A Patrick<sup>3</sup>, EM Garry<sup>4</sup> and DB Bartels<sup>2,5</sup>

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 99 NUMBER 3 | MARCH 2016





# CONCLUSIONS

- La recherche de la causalité est la base des essais cliniques
- Les schémas d'essai visent à minimiser les risques de biais conduisant à s'éloigner de cette conclusion
- Ils visent à se placer dans des conditions d'approximation du devenir contrefactuel d'un groupe de malades
- **Méthodes encore trop souvent utilisées comme « sésames », (très) mal rapportées**
  - Contrôle adéquat des facteurs de confusion (la limite n'est pas la méthode, mais les facteurs) (Hernan 2022)
  - Savoir s'arrêter
  - Il ne faut oublier les autres conditions de la causalité
    - Alternative vraie ? (Positivité)
    - Absence de biais de Sélection, d'immortalité ?

*Editorial*

**Beyond exchangeability: The other conditions for causal inference in medical research**

Miguel A Hernán

**SMMR**  
STATISTICAL METHODS IN MEDICAL RESEARCH

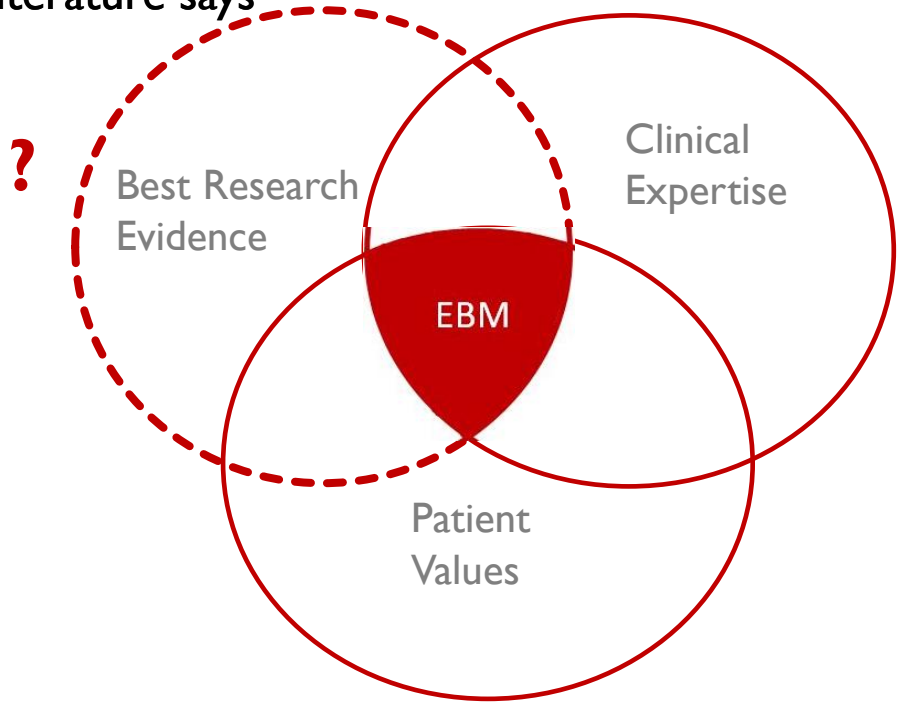
Statistical Methods in Medical Research  
21(1) 3–5  
© The Author(s) 2011  
Reprints and permissions:  
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0962280211398037  
smm.sagepub.com

 SAGE



What the Literature says

What the Clinician knows



What the patient wants