

Critères d'éligibilité et de jugement dans des protocoles de recherche

Atelier de formation à la méthodologie de la recherche
clinique
16 mars 2009

Marguerite Guiguet

INSERM UMR-S-943, Université Pierre et Marie Curie, Paris

mguiguet@ccde.chups.jussieu.fr

Objectifs

- définir les critères d'éligibilité en fonction de l'objectif de l'étude
 - la population qui se verra proposer de participer
- définir les critères de jugement en fonction de l'objectif de l'étude
 - les variables qui devront être recueillies de façon exhaustive, exacte, sans biais

Critères d'éligibilité

- Éligibilité à
 - Partiper à l'étude
 - Et non éligibilité aux soins
- La définition de critères d'éligibilité pour
 - Définir une population d'étude homogène
 - Pouvoir juger de la généralisation (validité externe)
 - Apprécier les similitudes/différences entre les études (méta-analyses)

Defining childhood severe Falciparum malaria for intervention studies. P. bejon et al. PLoS Med, 4:e251
Improving case-definitions for severe malaria. NM Anstey, RN Price, PLoS Med, 2007; 4:e267

traitement : signes cliniques + parasitémie = sensible même si peu spécifique
recherche : définition plus spécifique avec seuil de densité parasitaire et exclusion de patients avec comorbidités sévères

Eligibilité / exclusion

- Critères d'éligibilité
 - caractéristiques démographiques : age, sexe,
 - caractéristiques cliniques : diagnostic, comorbidités
- Critères d'exclusion
 - sécurité des patients, ex. contre-indication
 - Faisabilité, ex. patient non suivi régulièrement dans le centre

Définis précisément dès le protocole

Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial . Christian Laurent et al. Lancet 2004

Patients

- Study enrolment was between November, 2002, and April, 2003. Patients were **eligible if they had** confirmed HIV-1 group M infection, were older than 18 years, and **had not taken** antiretrovirals before (apart from for prevention of mother-child transmission). **They had to have either:** clinical AIDS (except for pulmonary tuberculosis) according to the 1993 revised Centers for Disease Control classification⁸ (CDC group C); mild symptoms (CDC group B) or pulmonary tuberculosis and a CD4 count less than 350 cells per μL ; or no symptoms (CDC group A) and a CD4 count less than 200 cells per μL ; and a Karnofsky score of at least 50%. The following **biological criteria also applied:** serum transaminases, bilirubin, and amylase amounts less than three times the upper limit of normal; serum creatinine less than 200 $\mu\text{mol/L}$; haemoglobin more than 80 g/L; neutrophils more than $0.75 \times 10^9/\text{L}$; and platelets more than $50 \times 10^9/\text{L}$.
- Patients were **ineligible if they had** HIV-2 or HIV-1 group O or N infection, active or uncontrolled opportunistic infections, peripheral neuropathy, active malignant disease (except for mucocutaneous Kaposi's sarcoma), active psychiatric disorders, were pregnant, breastfeeding, or had hepatocellular insufficiency, **or if they were receiving** anticancer chemotherapy, cortico-steroids, immunomodulators, or other trial drugs.

Eligibilité - essais randomisés (1)

- Critères éligibilité doivent être appliqués avant la randomisation
- n'affectent pas validité interne = comparaison entre les bras restera non biaisée
 - mais affectent la validité externe= extrapolation possible, généralisation des résultats
- Toute exclusion après la randomisation = risque que la comparaison entre les bras soit biaisée
 - Randomiser le plus près possible de l'initiation du traitement
- Si après randomisation/le début de l'essai découverte de l'inéligibilité de certains patients :
 - patients doivent rester dans l'essai
 - exclusions des patients entraînent biais dans la mesure du résultat

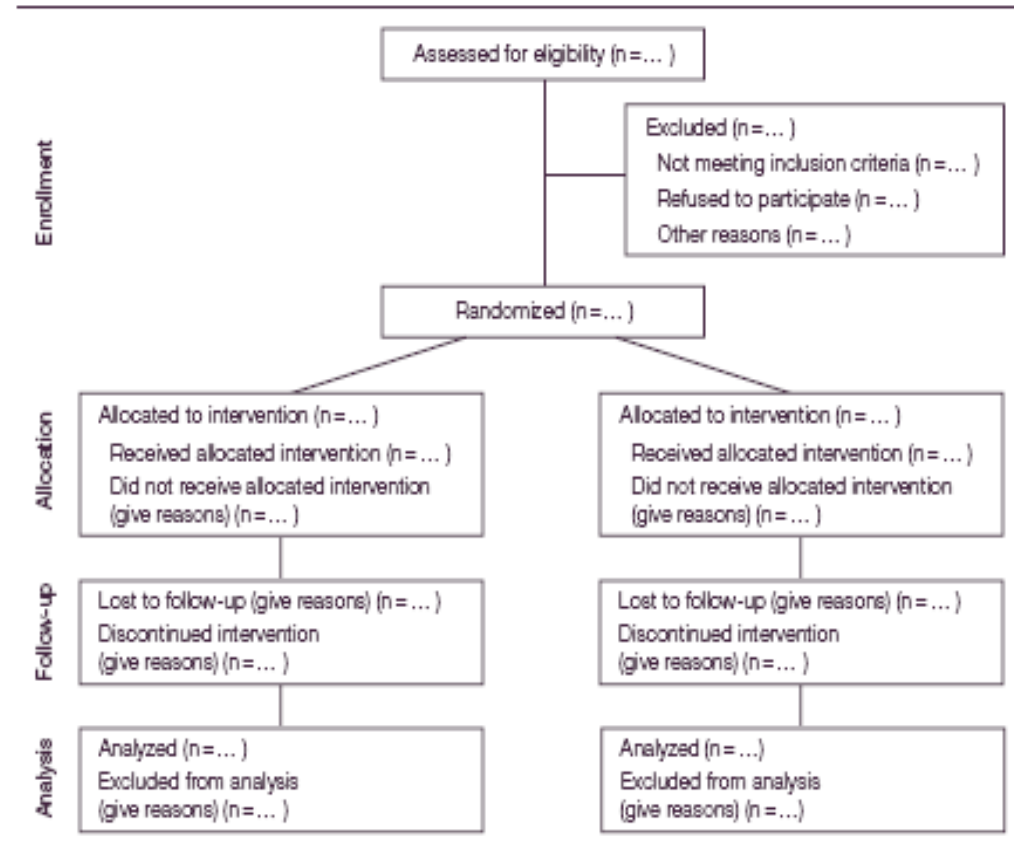
Eligibilité - essais randomisés (2)

- Critères d'éligibilité et validité externe
 - limitation de la population d'étude
 - recrutement d'un petit nombre parmi les patients potentiellement éligibles
- importance de la description
 - comment les patients arrivent-ils au centre de soin
 - comment les patients sont-ils diagnostiqués
 - description précise des critères de sélection/exclusion
 - description des caractéristiques du baseline

Eligibilité et CONSORT

- Méthodes - «participants»
 - décrire les critères d'éligibilité : clairs et spécifiques
 - décrire les lieux de l'étude
- Résultats
 - « flux des participants
 - caractéristiques des patients randomisés
- Commentaires - « généralisation »
 - Discuter la validité externe des résultats de l'étude

Figure. Flow Diagram of Subject Progress Through the Phases of a Randomized Trial



Eligibilité et études observationnelles

- Définition de la population d'étude
 - éviter biais de sélection entraînant une absence de comparabilité entre les groupes
- Cohorte :
 - personnes à risque de l'évènement étudié
 - absence de biais de sélection entre exposés et non exposés
- STROBE :
 - Cohorte / cross-sectional
 - donner les critères d'éligibilité; les sources et méthodes de sélection des participants
 - Flux des participants
 - Discussion sur la généralisation

ANRS 1215 Cohorte ANRS (depuis 1999)
ISSARV Evaluation à long terme et accompagnement de la multithérapie antirétrovirale dans une cohorte de patients VIH-1 du Sénégal

L'objectif principal de cette cohorte est l'étude de la tolérance des traitements antirétroviraux chez les patients africains et la description de la survenue des résistances primaires et secondaires

TABLE 1. INCLUSION CRITERIA IN THE ISSARV COHORT, SENEGAL

<i>Category of Patients</i>		<i>Inclusion criteria</i>		
		<i>CDC stage A</i>	<i>CDC stage B</i>	<i>CDC stage C</i>
Observational	Before October 2000	CD4 < 350 cells/mm ³ Viral load >10 ⁵ cp/ml	CD4 < 350 cells/mm ³ Viral load >10 ⁴ cp/ml	Free of opportunistic infection Karnofsky score >70%
Observational	From October 2000	CD4 < 200 cells/mm ³	CD4 < 200 cells/mm ³	Free of opportunistic infection
Clinical trial	Trial 1		CD4 >50 cells/mm ³ CD4 <350 cells/mm ³	Karnofsky score >70%
Clinical trial	Trial 2		CD4 <350 cells/mm ³	>70%

Eligibilité et étude diagnostique

- Performance d'un test dans des circonstances particulières
 - la population cible
 - importance d'une non exclusion de patients avec des comorbidités affectant le résultat du test
- STARD:
 - recommandation de définition
 - flux des participants
 - discussion de la généralisation

Comparison of PCR with the routine procedure for diagnosis of tuberculosis in a population with high prevalences of tuberculosis and human immunodeficiency virus. Kivihya-Ndugga L, et al J Clin Microbiol. 2004

- **Study population.** Between March 2000 and March 2001, TB suspects (15 to 65 years old), defined by a cough of 3 weeks' duration and/or hemoptysis, were enrolled from the Rhodes Chest Clinic, a large diagnostic center in Nairobi. The selection of the suspects entering the diagnostic process strictly followed routine diagnostic procedures. ...Those who were not willing to have an HIV test remained eligible for study inclusion.
- The prevalence of TB in the study population was 57%.
- **Discussion.** The question is how the performance of PCR can be compared to that of the routine diagnostic process in environments with different pretest probabilities for TB.

Critères de jugement (1)

- Traduction explicite, précise et quantifiable de l'objectif
- Jugement de :
 - Efficacité
 - Tolérance

- Définition et pre-spécification des critères
 - éviter les critères flous sans définition standardisée ou définition post-hoc
 - pb des variations entre études empêchant les meta-analyses

- Critère de jugement et validité interne
 - est-ce que l'étude mesure ce qu'elle dit mesurer
- Critère de jugement et validité externe
 - généralisation et anticipation de l'effet
 - doit refléter priorité clinique/priorité pour le patient
 - pb de la durée limitée de l'étude par rapport au critère de jugement

Critère de jugement (2)

- Types d'événement
 - Événement clinique
 - Valeurs biologiques
 - Qualité de vie
- Critère
 - unique /composite
 - une ou plusieurs mesures répétées
- Dans le protocole et pour tous les critères
 - identifiés et complément définis
 - points de recueil pré-spécifiés
 - pré-spécification du mode d'évaluation

critères de jugement et essais (I)

Critère principal:

- le critère de plus grande importance
 - le critère utilisé pour le calcul de la taille de l'essai
- Enoncer plus d'un critère principal
 - pb de l'interprétation lié à la multiplicité des analyses
 - consistance interne des différents résultats
 - intérêt clinique si les critères biologiquement liés
- Critère composite
 - échelles complexes mêlant plusieurs symptômes/signes cliniques
 - doit avoir sens physiopathologique
 - critère sera « positif » si l'un des critères est « positif »
 - élimine les tests multiples de chacun des critères pris séparément
 - et conduit souvent à un taux d'événements plus important
 - mais problème d'interprétation clinique

Critère de substitution

Mesures indirectes de l'effet du traitement sur le critère clinique

- le marqueur de substitution doit être pronostic de la réponse clinique
 - corrélation au devenir clinique
- le marqueur de substitution doit répondre vite à l'intervention
- doit capturer (presque) entièrement l'effet du traitement sur le résultat clinique
 - l'effet sur le marqueur prédit-il l'effet sur le critère clinique
 - pb de la place du marqueur de substitution dans le processus entre maladie et réponse clinique qui est la cible de l'intervention

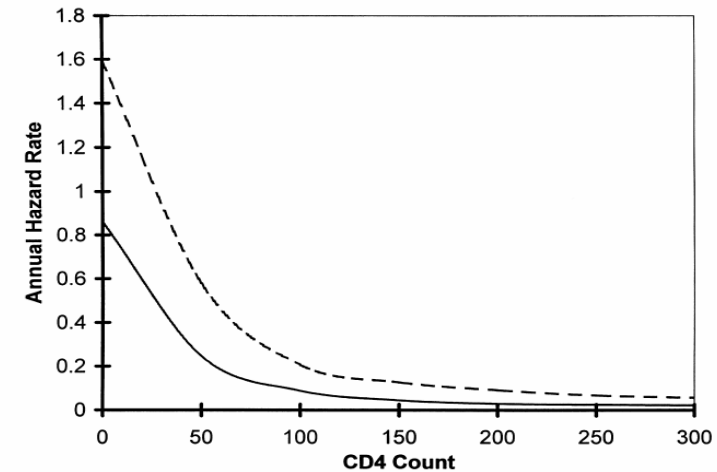
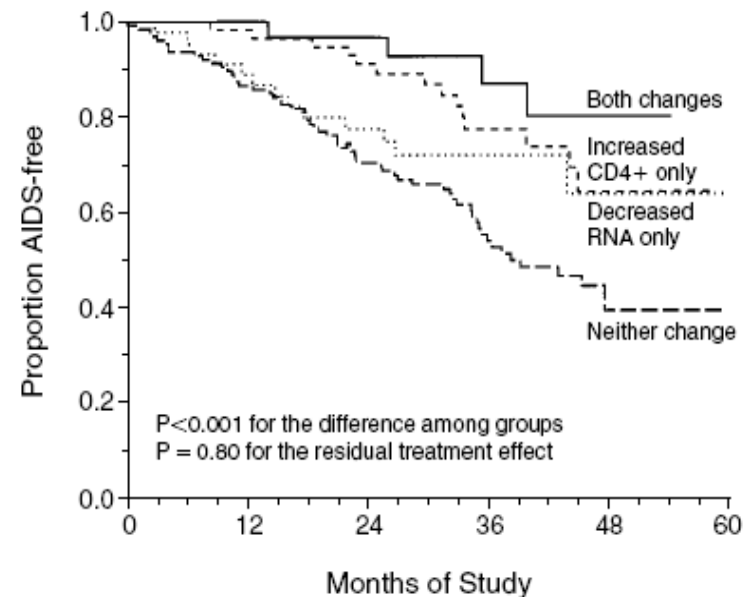


Figure 1 Dependence of the hazard of AIDS on the current CD4 count by treatment arm. ---, Placebo; —, AZT.



a) ACTG 019; b) Veterans Affairs Trial

critères de jugement et essais (II)

Critères secondaires

- pas de limitation du nombre de critères secondaires
- si critère principal composite
 - chacun des composants doit être exposé séparément dans les critères secondaires
- évaluer les effets additionnels de l'intervention
 - peuvent inclure les effets inattendus de l'intervention

ANRS 129 BKVIR

Essai pilote évaluant l'efficacité d'une trithérapie antirétrovirale en monoprise journalière associant tenofovir DF-emtricitabine et efavirenz chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une infection par *Mycobacterium tuberculosis* .

Principal : Proportion de patients en succès à S48. Un patient sera considéré en succès - si l'ARN VIH-1 plasmatique est inférieur à 50 copies/ml ET - si guérison de la tuberculose certaine ou probable.

Secondaires : Etudier : l'évolution de l'ARN VIH plasmatique ; la fréquence de la guérison de la tuberculose, la progression clinique de l'infection VIH ; la tolérance et les modifications des traitements de l'essai, les

critères de jugement et essais (III)

Observational Analysis of SMART Study

SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups. AIDS. 2008;22:F17-F24.

■ Cardiovascular endpoints

- MI
- Major CVD events: clinical and silent MI, stroke, surgery for CAD, and CVD death
- Expanded major CVD events: major CVD events plus peripheral vascular disease, CHF, pharmacotherapy for CAD, and unwitnessed deaths
- Minor CVD events: CHF, peripheral vascular disease, or CAD requiring pharmacotherapy

ACTG 5202: ABC/3TC vs TDF/FTC in Patients With High Screening HIV-1 RNA.

Sax PE, et al. IAC 2008. Abstract THAB0303.

■ Virological Failure

- Early failure: confirmed HIV-1 RNA \geq 1000 copies/mL at Weeks 16-24
- Late failure: confirmed HIV-1 RNA \geq 200 copies/mL at Week 24 or later

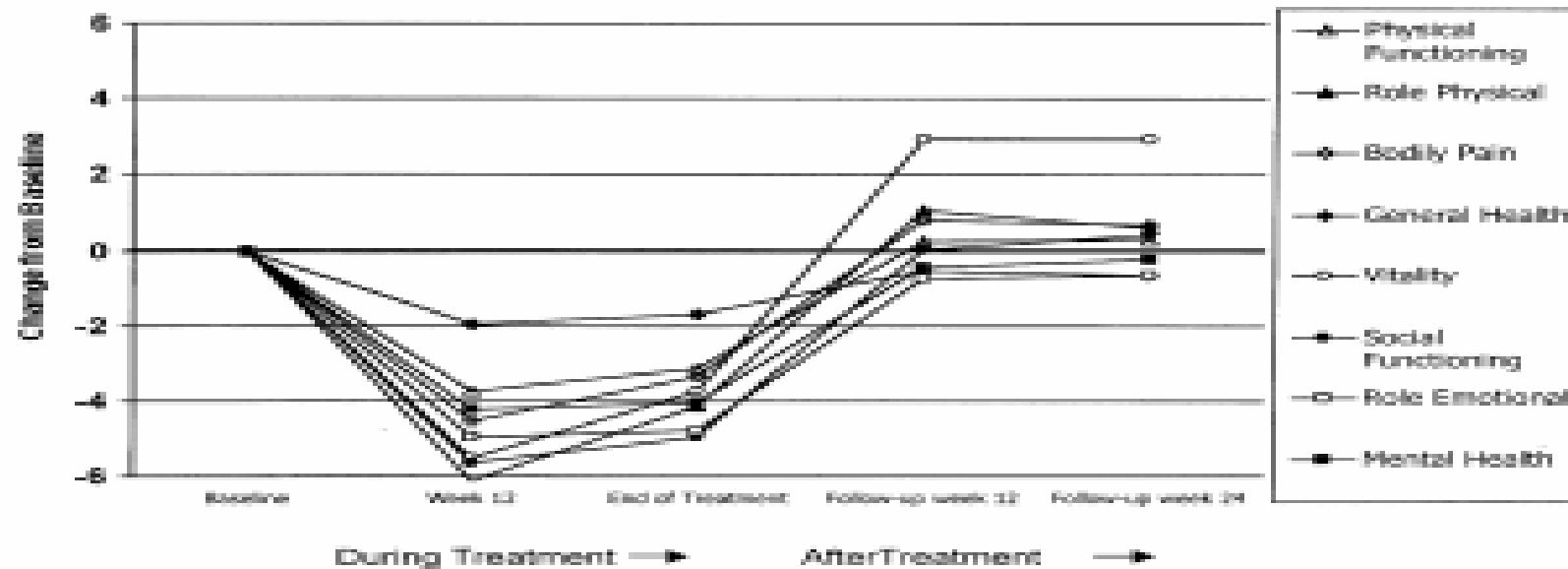
Mesure des critères

- Critère clinique :
 - clair, spécifique avec définition mesurable
 - graduation entre diagnostic certain, probable, cas suspect
 - critère diagnostic tenant compte de la sévérité
 - balance entre perte d'information et spécificité
 - critère d'évolution : amélioration, stabilité, dégradation
- Critère biologique
 - quantification, standardisation de la mesure
- Méthodes pour assurer la qualité des mesures
 - évaluation à l'aveugle du bras
 - description de la méthode de lecture / de confirmation
 - apprentissage des évaluateurs
 - étude de la reproductibilité des mesures

Critère d'appréciation par le patient

- Qualité de vie (QOL)
 - critère composite avec plusieurs axes
- Echelle spécifique
 - mesure de la fatigue, dépression, etc...
- Importance de l'outil retenu
 - utilisation d'échelles validées
 - validité de l'échelle pour la population d'étude
 - sensibilité de l'échelle aux changements
 - Pb mesure: intervalles, continue
 - Pb du recueil, reproductibilité
- Critère pour évaluation de la balance risque-benefice
 - difficulté d'interprétation, quelle différence minimale d'intérêt

Critères de qualité de vie



ANRS 12110 STRATALL Décentralisation de l'accès au traitement antirétroviral en Afrique : évaluation clinique de la prise en charge des patients sous antirétroviraux dans des hôpitaux de district selon une approche de suivi allégé

Objectifs secondaires : Comparer entre les deux approches l'efficacité virologique du traitement, la survie, les arrêts de traitement, le nombre de perdus de vue, la progression clinique, la tolérance clinique et biologique, l'observance, l'émergence de résistances virales, l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients, l'acceptabilité des deux approches par les patients et les soignants, et leurs performances coût-efficacité.

Critères de tolérance - effets indésirables

- Les effets indésirables attendus et inattendus
 - effet attendu : pré-spécifié
 - cliniques ou biologiques
 - définition et gradation de chaque événement
 - définition standardisée et validée
- Les modes de recueil :
 - période d'étude prise en compte
 - méthode de recherche des événements
- Classification de l'effet comme attribuable à l'intervention
 - décrire la méthode d'attribution (qui, sur quoi)
 - importance de l'attribution à l'aveugle du bras
- Décrire les causes des arrêts de traitement

critères de jugement et CONSORT

■ Méthodes

- Définir les critères primaires et secondaires
- détailler comment ils sont mesurés et, si pertinent, les méthodes employées pour améliorer la qualité de la mesure
 - observations multiples
 - entraînement des évaluateurs
- Lister les effets indésirables avec la définition de chacun
 - graduation
 - attendus/inattendus
 - définitions standardisées et validées ou description nouvelle définition

Critère de jugement et cohorte

- ❑ plusieurs évènements étudiables pour une même exposition
- ❑ nécessité de définir à l'avance les évènements qui seront étudiés :
critères principaux et secondaires - étude confirmatoire
les autres évènements - étude exploratoire
- ❑ l'évènement sera recherché de la même façon pour les exposés et non exposés

Strobe

- ❑ Définir tous les critères de jugement, critères diagnostiques, expositions, facteurs de risque, facteurs potentiels de confusion et variables de modification d'effet
- ❑ Pour chaque variable :
donner les sources de données
détailler les méthodes de mesure
décrire la comparabilité des méthodes de mesure s'il y a >1 groupe

Conclusion

- Critères d'éligibilité, critères de jugement
 - ❑ critères pertinents par rapport à l'objectif
 - ❑ critères objectifs
 - ❑ critères qui doivent pouvoir être renseignés pour tous

QCM

■ ETC non-infériorité de traitement intermittent

Après phase trt continu et si $CD4 > 350$, $CV < 300$, absence comorbidité

- poursuite en continu du traitement antirétroviral
- stratégie avec interruption de 2 mois du trt tous les 4 mois,
- stratégie interruption adaptée aux CD4 : arrêt si > 350 , reprise si < 250

■ Seront éligibles

- tous patients VIH+
- patients naïfs de traitement
- patients avec $CD4 > 500$
- patients avec $CD4$ entre 150 et 350
- patient avec $CD4\% < 12.5\%$
- patients avec $CD4 < 50$
- enfants
- patients > 60 ans
- femmes enceintes
- patients avec une insuffisance rénale

CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial

Christine Danel, Raoul Moh, Albert Minga, Amani Anzian, Olivier Ba-Gomis, Constance Kanga, Gustave Nzunetu, Delphine Gabillard, François Rouet, Souleymane Sorho, Marie-Laure Chab, Serge Eholié, Hervé Menan, Delphine Sauvageot, Emmanuel Bissagnene, Roger Salamon, Xavier Anglaret, for the Trivacan ANRS 1269 trial group*

Lancet 2006; 367: 1981-89

Volunteers were recruited in five outpatient HIV-clinics. Between Dec 26, 2002, and April 28, 2004, all HIV-infected adults were candidates for inclusion if they had either a CD4 count between 150 per mm³ and 350 per mm³ or percentage of CD4 (CD4%) between 12.5% and 20%. They were not included if any of the

12.5% and 20%. They were not included if any of the following were present: age younger than 18 years, any past history of antiretroviral treatment (with the exception of short course antiretroviral treatment for the prevention of mother-to-child transmission of HIV), pregnancy, severe renal or hepatic failure, or severe haematological disorder, residence outside of Abidjan, unwillingness to participate, Karnofsky score less than 50, and severe psychiatric disease. All patients gave written informed consent.

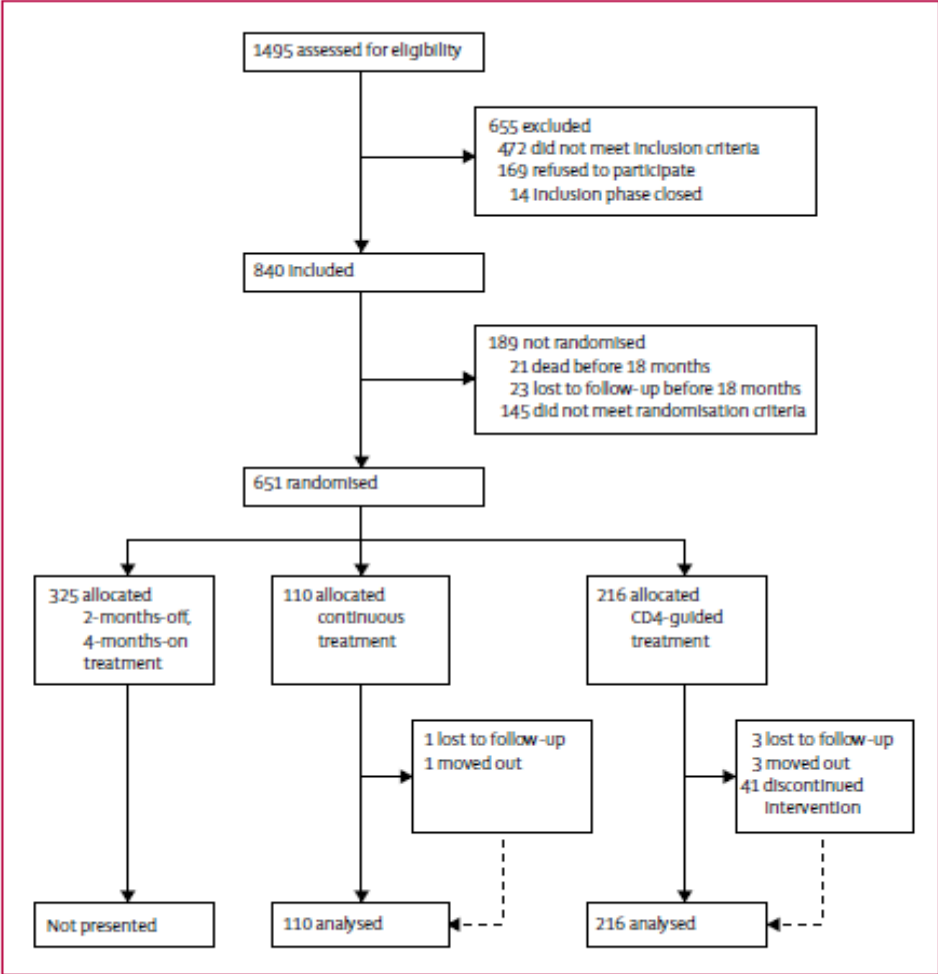


Figure 1: Trial profile

-
- Comparaison des résultats après un an de haart
 - 18 programmes Afrique, Asie, Amérique du Sud (N=4810)
 - 12 cohortes Europe, Amérique du Nord (N=22217)

 - Le critère principal est la mortalité
 - on étudiera la mortalité liée au VIH
 - on étudiera la mortalité toutes causes
 - c'est un critère composite
 - le décès d'un patient est toujours connu
 - le statut vital du patient est la seule variable qui doit être renseignée exhaustivement
 - d'autres variables, comme les CD4 à l'initiation du traitement, doivent aussi être recueillies pour l'étude du critère principal

Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries

Lancet 2006; 367: 817-24

The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration and ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups

was little evidence for an association between mortality

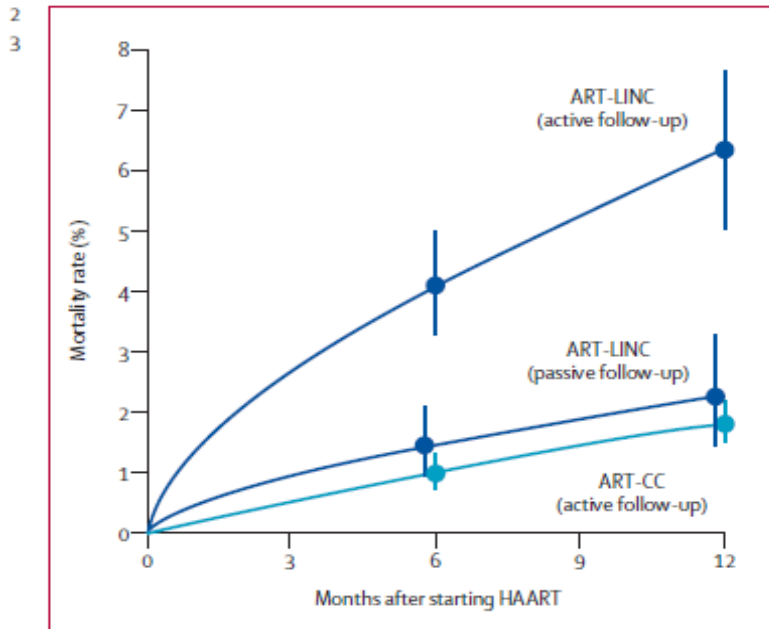


Figure 1: Estimated cumulative probability of death in HAART programmes in low-income and high-income countries
Vertical bars are 95% CIs.

follow-up) (figure 1). Treatment programmes with passive follow-up were excluded from subsequent analyses.

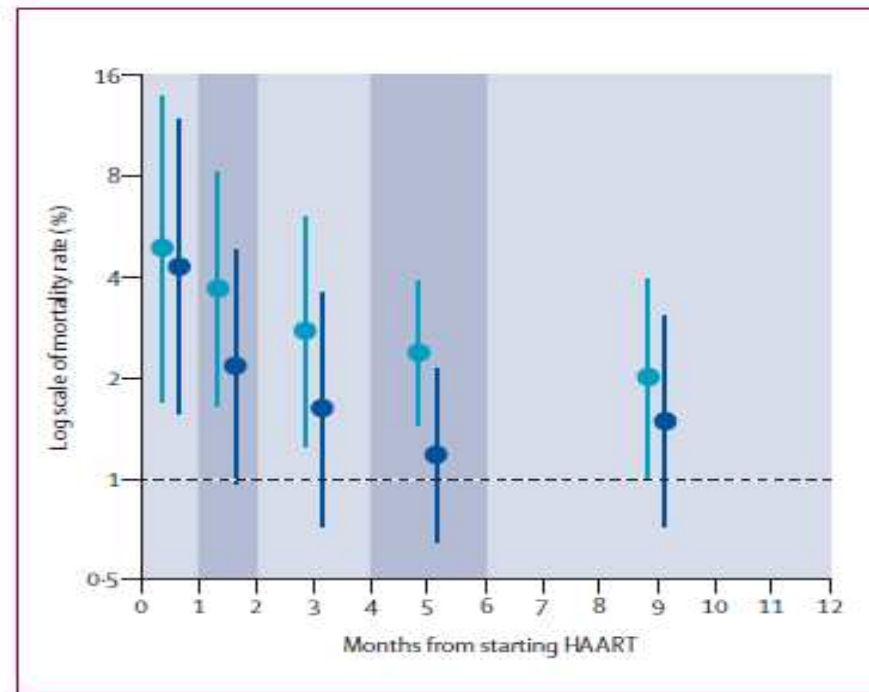


Figure 2: Comparison of mortality in the months after starting HAART in low-income and high-income settings
Shaded areas represent the periods for which hazard ratios were calculated.
Vertical bars are 95% CIs. Light blue=unadjusted hazard ratios. Dark blue=hazard ratios adjusted for all variables in table 3.

VA ajustement : age, sexe, CD4 à t0, stade clinique, trt initial