

Évaluation des traitements non médicamenteux

Ph Ravaud

Centre d'épidémiologie Clinique

Hotel Dieu

Université Paris Descartes

INSERM U738

Reunion Epiclin-Statisticiens CLCC 2010

Plan

- Particularités méthodologiques d'évaluation des traitements non médicamenteux (TNM)
- Placebo et traitements non médicamenteux
- Insu et traitements non médicamenteux,
- Complexité de l'intervention, standardisation, effet du thérapeute, courbe d'apprentissage
- Plans expérimentaux particuliers

Définition

Traitements et interventions n'impliquant pas principalement ou uniquement l'utilisation de substances pharmacologiques

Typologie



- **Chirurgie**

- Greffes d'organes
- Neurochirurgie

- **Thérapeutiques interventionnelles**

- Angioplastie

- **Dispositifs médicaux**

- Stent, PM
- US, stimulations électriques
- orthèses



- **Rééducation**

- Kinésithérapie,
- Physiothérapie

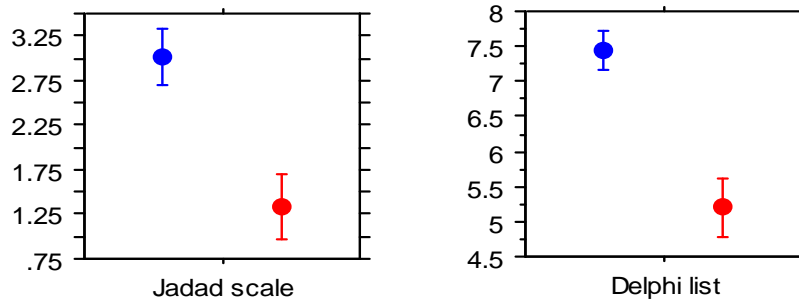


- **Interventions psycho-sociales**

- Éducation
- Diététique
- Psychothérapie

Particularités méthodologiques

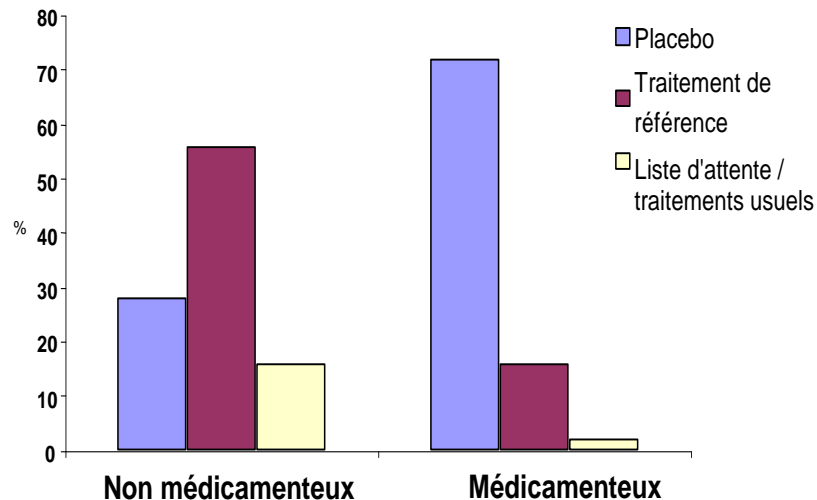
- **Comparaison de la qualité des essais thérapeutiques non médicamenteux et médicamenteux**



- **Problèmes méthodologiques communs pour lesquels il n'y a aucune justification**
 - méthode de randomisation décrite et adéquate: 49.1%
 - assignation secrète décrite et adéquate: 20.9%
 - analyse en intention de traiter: 30.0%

Particularités méthodologiques

- **Traitement dans le groupe
contrôle , Placebo**



- **Aveugle**

- Patients: 26% versus 97%
- Thérapeutes: 6% versus 82%
- Évaluateurs: 68% versus 98%

- **Problèmes de standardisation**

- Individualisation: 30% versus 3%

- **L'influence du thérapeute**

- 84.0% versus 23%

Particularités Méthodologiques : Placebo?

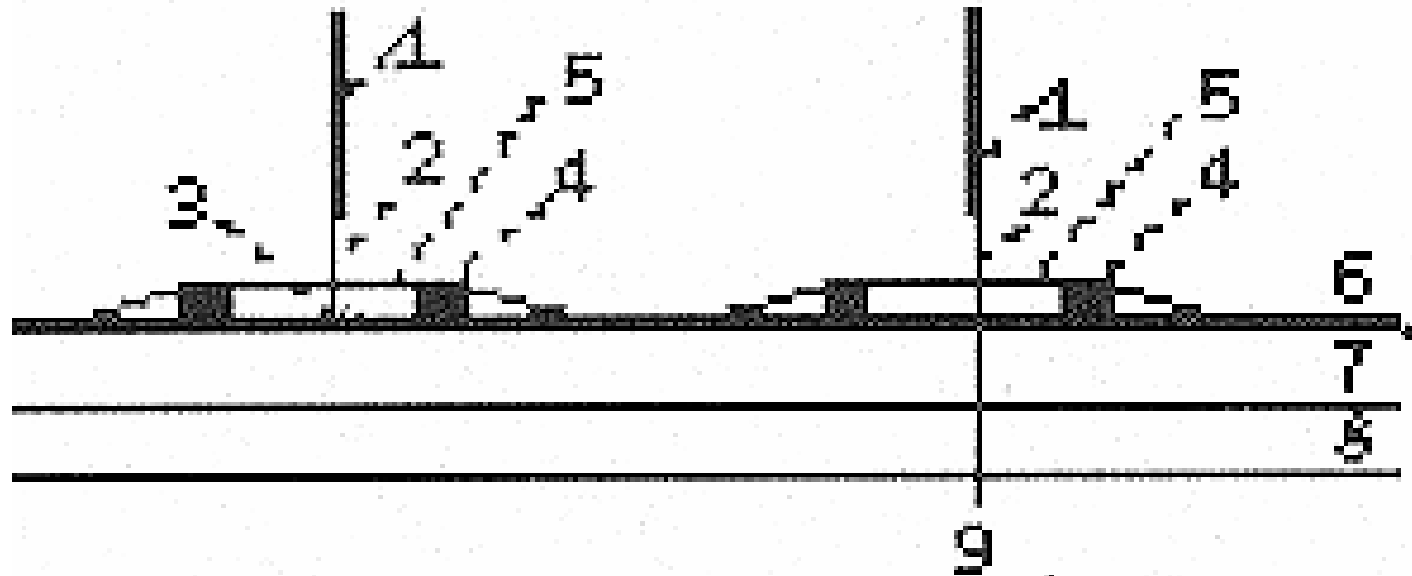
Placebo de la chirurgie ?

- "Placebo" de la chirurgie pas simple
 - Simulation de l'intervention
 - Chirurgien ayant fait le geste exclus du suivi des patients
 - Soins post-opératoire standardisés (par exemple pansement)
 - En pratique difficile et discuté (en particulier pour des raisons éthiques)

- Exemple
 - Transplantation of embryonic dopamine neurons
 - "four twist-drill holes made through the frontal bone after local anesthesia to place tissue implants with the use of a stainless-steel guide cannula, except that the dura mater was not penetrated after the twist-drill holes were made"

Introducing a placebo needle into acupuncture research

K. Steitberger, J. Kleinhenz, *The Lancet* 1998



- 1 Needle handle
- 2 Needle
- 3 Blunt tip of the placebo needle
- 4 Plastic ring
- 5 Plastic cover

- 6 Skin
- 7 Dermis
- 8 Muscle
- 9 Sharp tip of acupuncture needle

Quel effet traitement veut on mesurer ?

Characteristic element
(e.g., content of the education program)

Incidental element
(e.g., healthcare providers – patients' interaction effect)

Incidental element
(placebo effect)

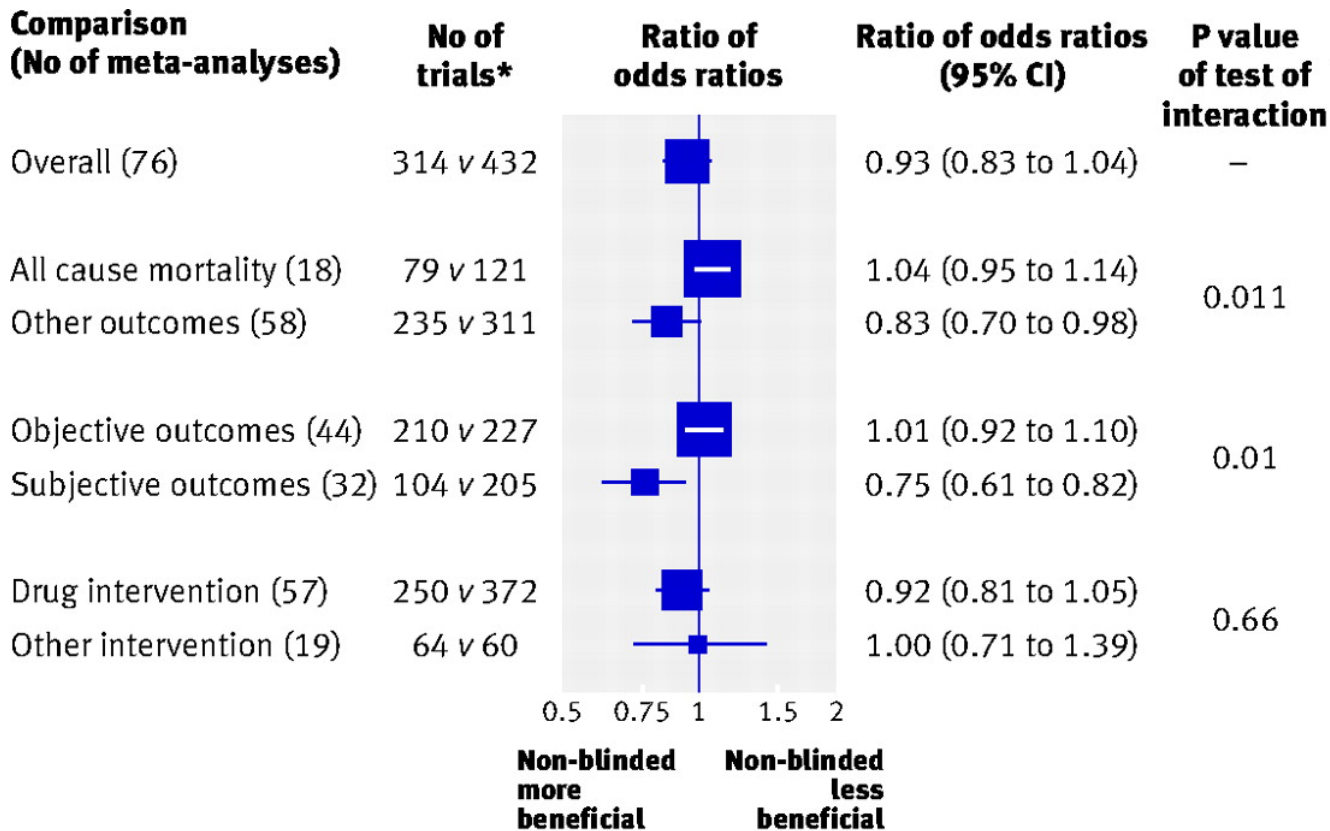
Effect not related to treatment
(e.g., natural course of the disease, regression to mean)

Real treatment effect

Measured treatment effect

Particularités Méthodologiques: Aveugle

Aveugle pour limiter les biais de détection et de performance



* Non-blinded v blinded

† Between-meta-analysis heterogeneity variance

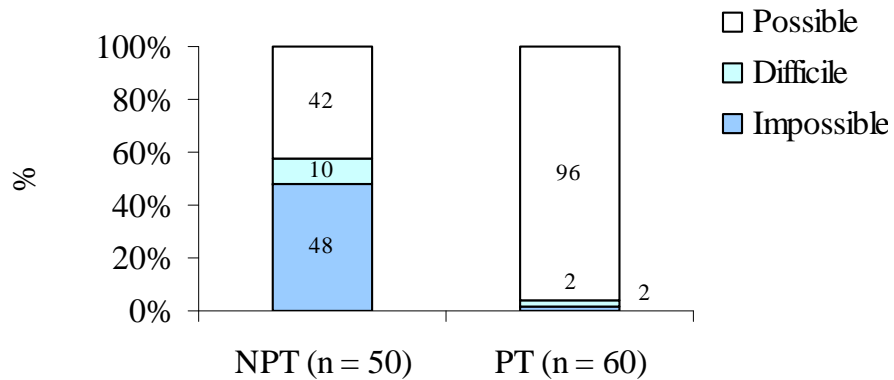
Traitements non pharmacologiques

Faisabilité de l'aveugle ?

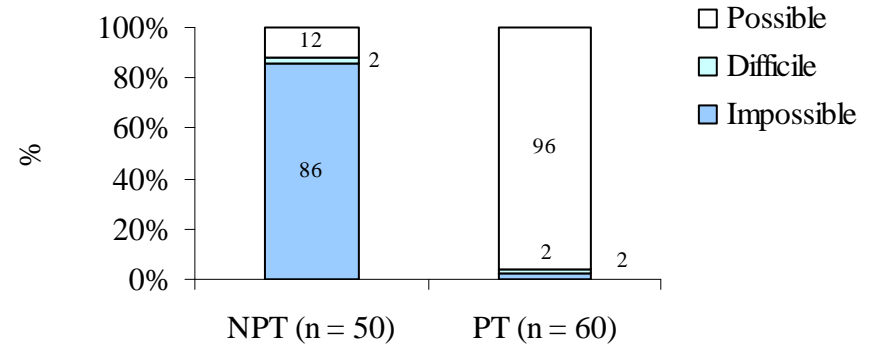


Faisabilité de l'aveugle

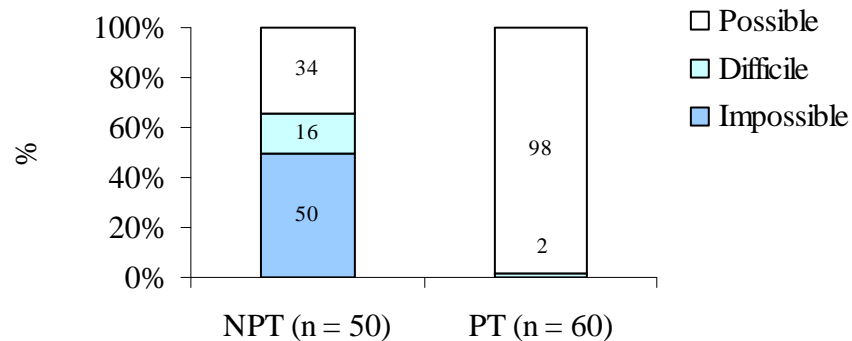
Faisabilité de l'insu pour les patients



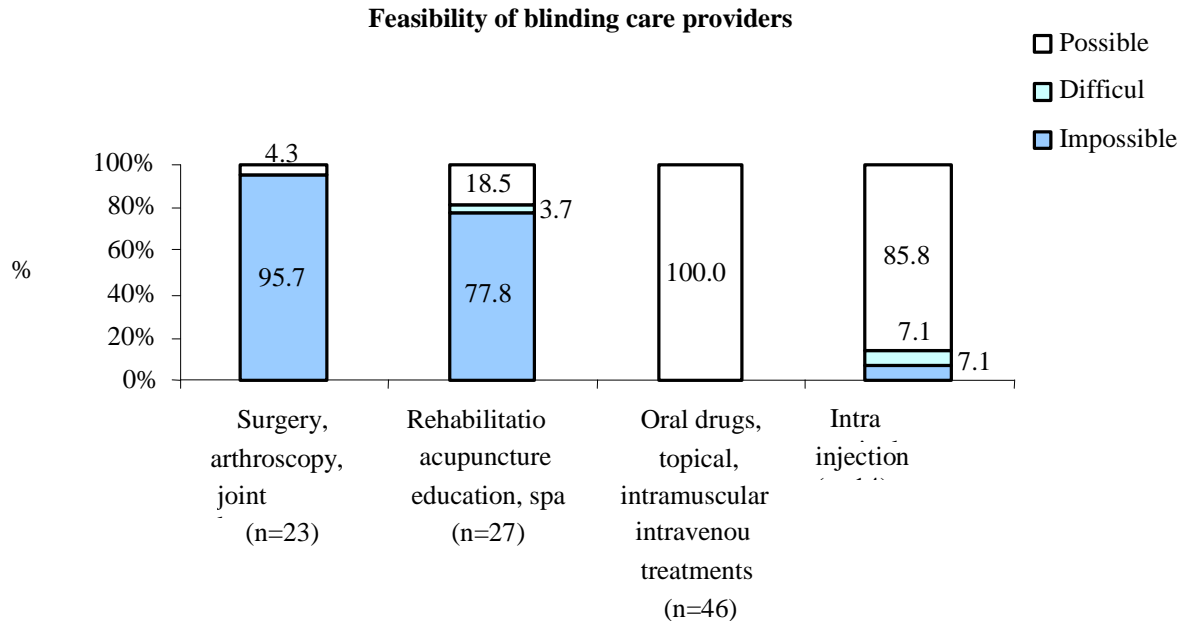
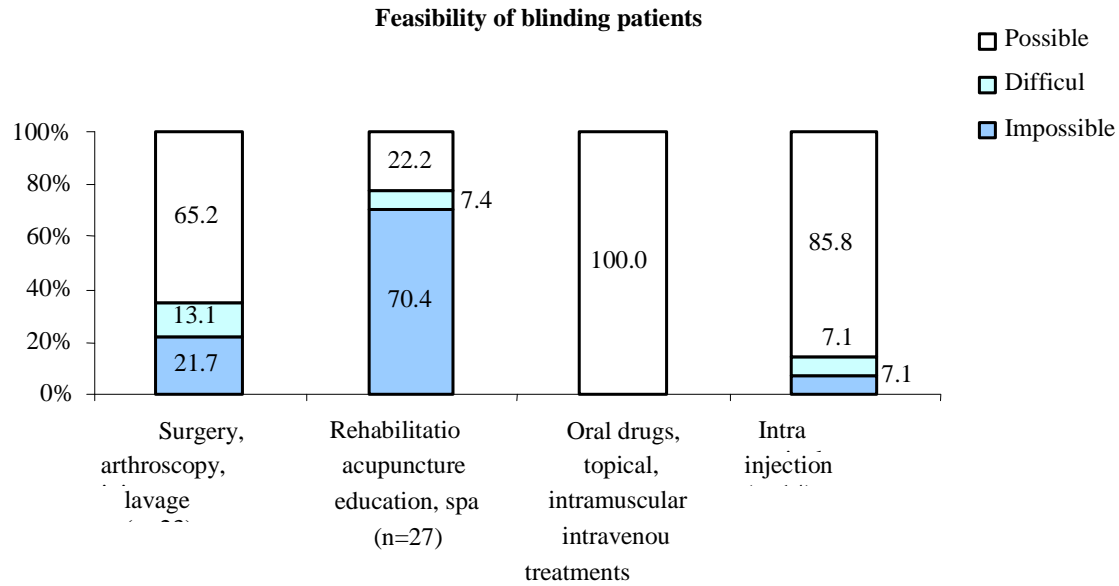
Faisabilité de l'insu pour les thérapeutes



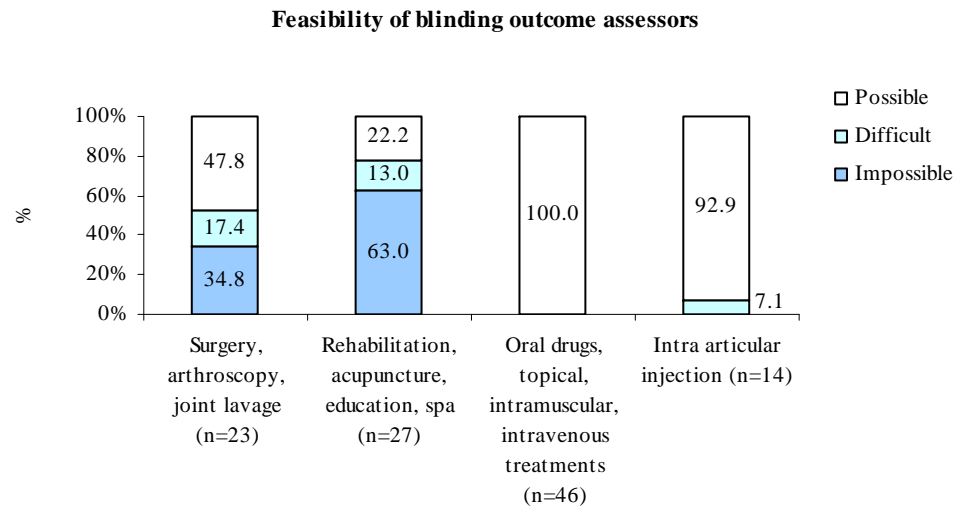
Faisabilité de l'insu pour les évaluateurs



Faisabilité de l'aveugle



Faisabilité de l'aveugle



Critère de jugement principal = PRO dans 77.3%

Comment obtenir l'aveugle?

- Méthodes pour obtenir l'aveugle plus ou moins complexes
 - **Traitements médicamenteux**
 - comprimés identiques (forme, couleur, odeur, goût)
 - **Traitements non médicamenteux**
 - dispositifs ou appareils médicaux inactifs
 - simulations de l'intervention

Comment obtenir l'aveugle?

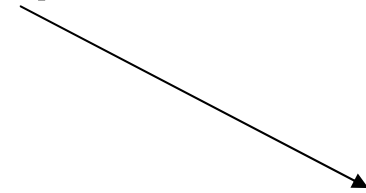
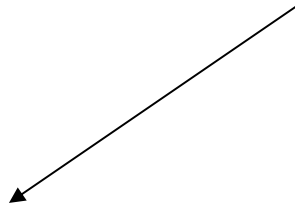
- Revue de la littérature:
 - Journaux de spécialités (3 impact factor journals les plus élevés)
 - Journaux généralistes (10 impact factor journals les plus élevés)
 - Références et contact d'experts
- 1102 ECR
 - 145 essais non-pharmacologiques (13%)
 - 123 description de la méthode d'insu (85%)

Méthodes spécifiques d'aveugle dans les essais de traitement non pharmacologiques ?

1102 essais*



145 Essais NPT



Aveugle Complet

- Placebo identique
- Simulation de l'intervention et absence de contact avec le chirurgien

Aveugle partiel

- Insu des Hypothèses

Evaluation aveugle du critère de jugement

Comment obtenir l'aveugle?

Utilisation d'un placebo

	PT	DM	Chirurgie	Rééducation, éducation
Placebo	Placebo identique	DM identique et inactif	Simulation de la procédure	« Attention control intervention »
Exemple	Solution saline dans seringue identique	Faux traitements US	Simulation arthroscopie *	Session de même fréquence et durée mais un contenu différent**
Problèmes	-	-	Éthique	Sous estime l'effet traitement

* Moseley et al., NEJM 2002

**Edworthy et al. J Rheumatol 1999

Aveugle partiel?

- Insu des hypothèses
 - Manipulation de l'information
 - Pas d'information sur l'existence d'un placebo
 - Pas d'information sur les hypothèses de l'étude
 - Traitement clairement différent :
 - Physiotherapy vs sham ultrasound for knee OA*
 - 'Placebo treatment consisted of sham ultrasonography. Participant blinding was optimised by using a realistic placebo intervention'
 - Assesement of lifestyle advice**
 - Use of a syrup placebo with participants blinded to the study hypothesis(39).

*Bennell, Ann Rheum Dis, 2005

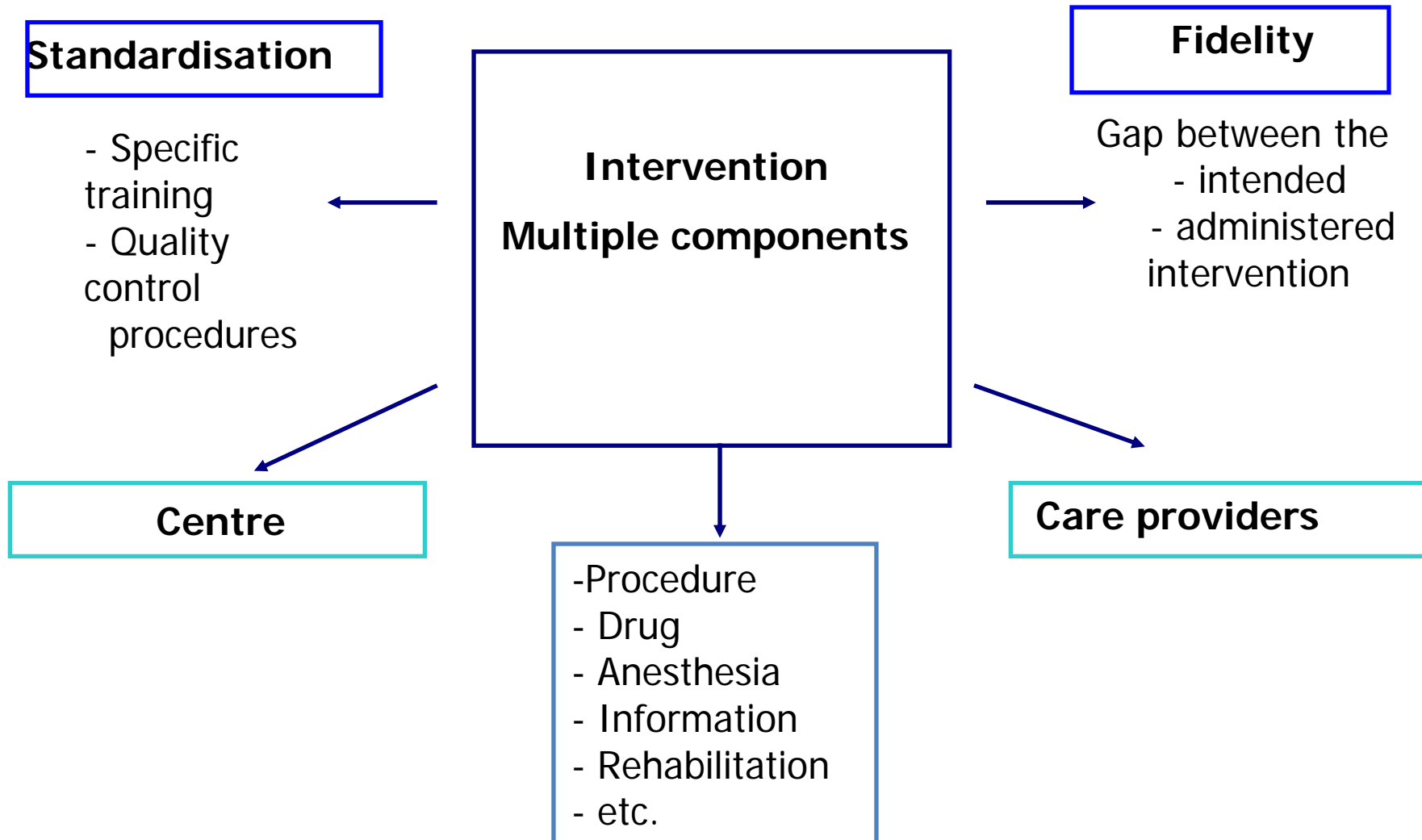
**Spigt, JCE, 2005

Aveugle du critère de jugement

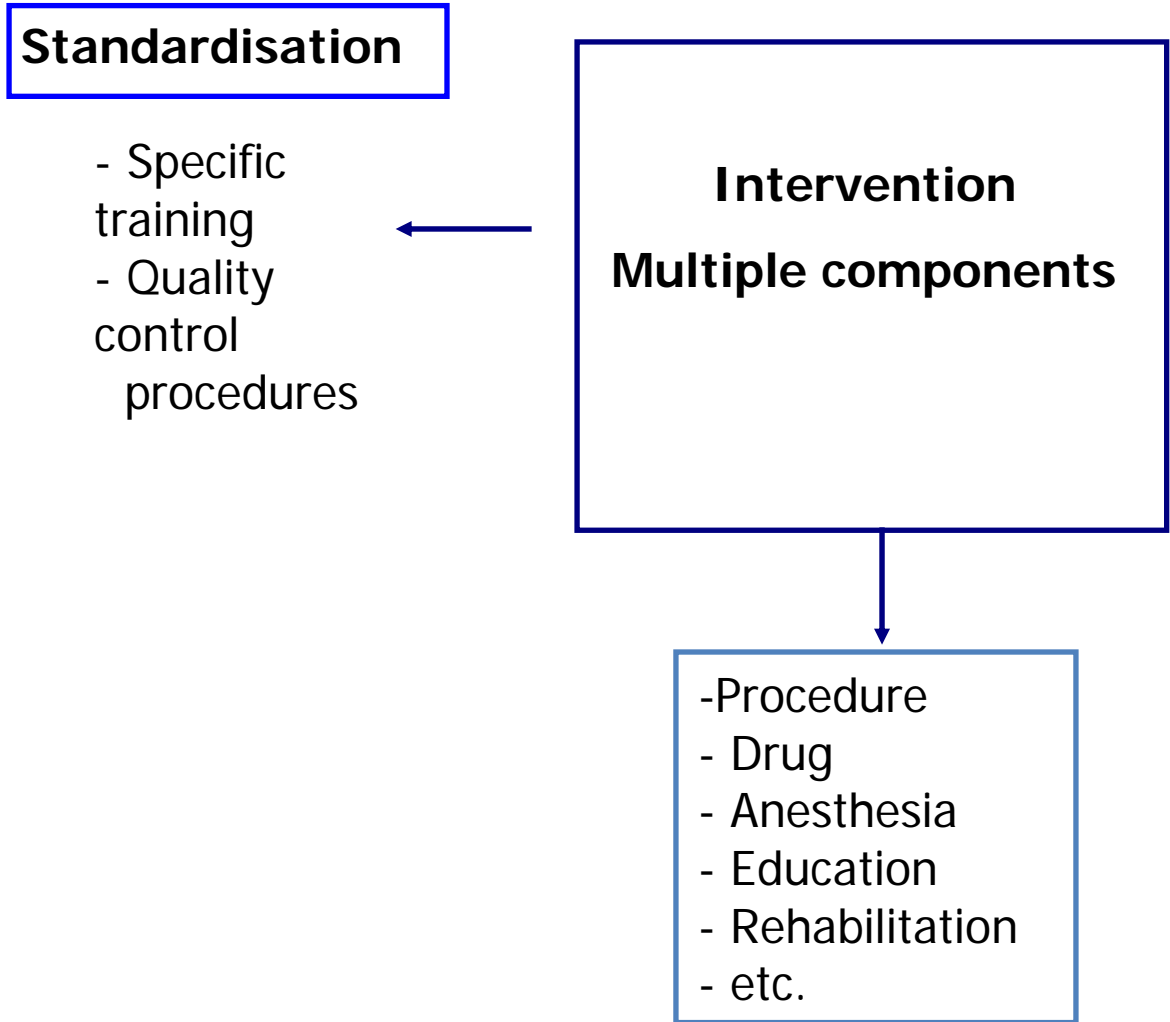
- Evaluation (non centralisée) réalisée par des évaluateurs indépendants de l'étude en aveugle du traitement reçu
- Évaluation centralisée d'examens biologiques ou radiologiques
- Évaluation centralisée d'extraits de l'examen clinique : vidéo / photos / enregistrement d'entretiens
- Patient- Reported Outcomes, aveugle de l'évaluation impossible si les malades ne sont pas en aveugle

Particularités Méthodologiques: Intervention complexe et influence du centre et du care provider

Intervention Complexe

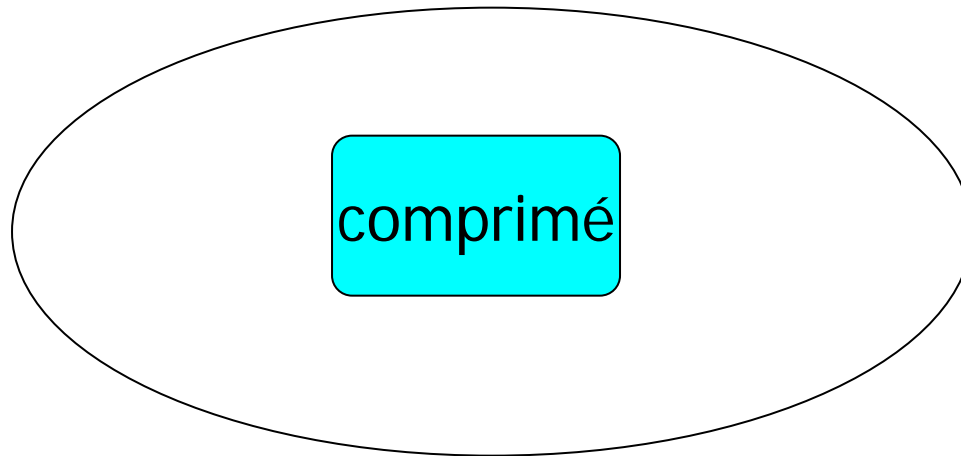


Intervention Complexe

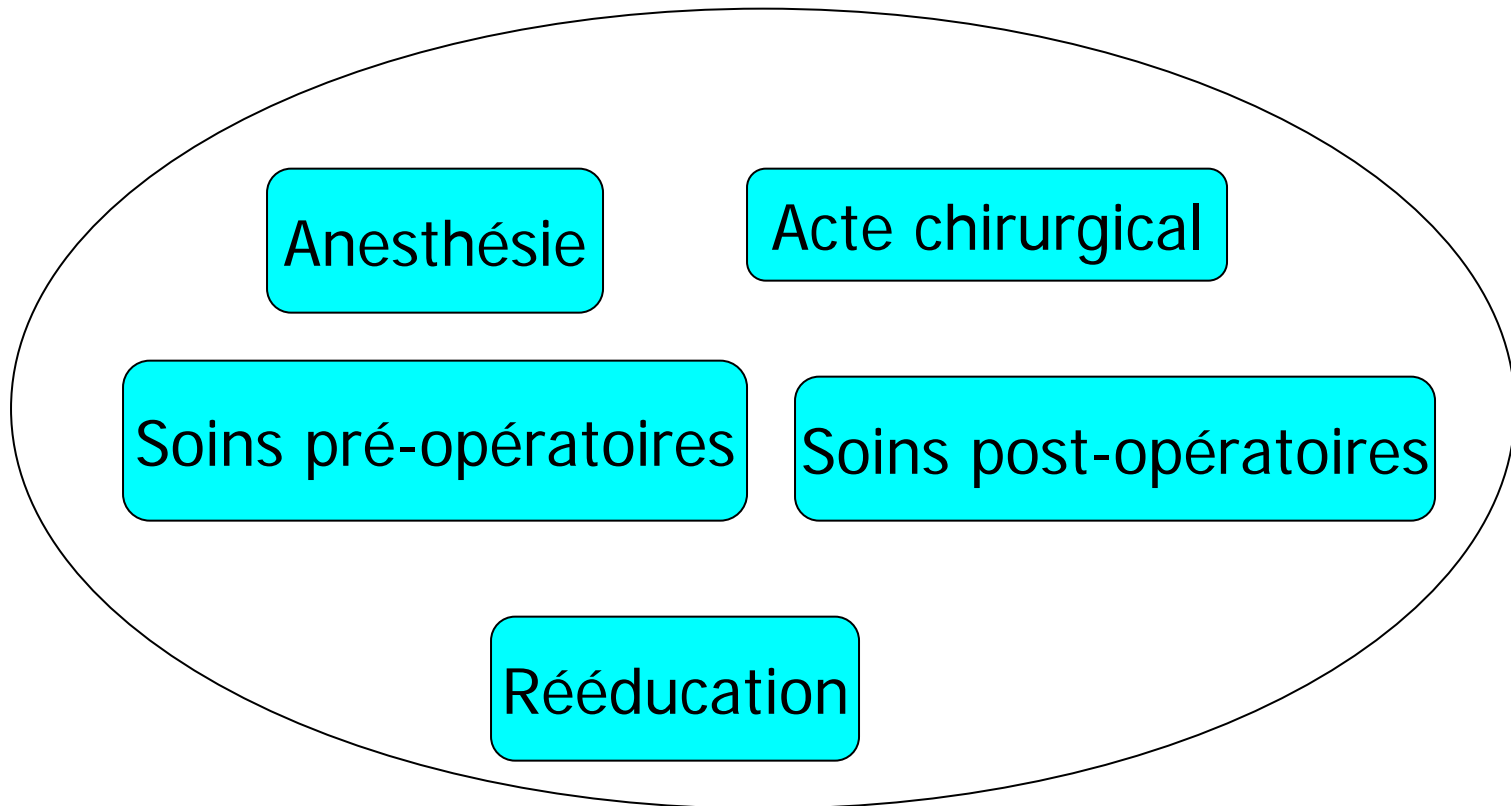


Standardisation

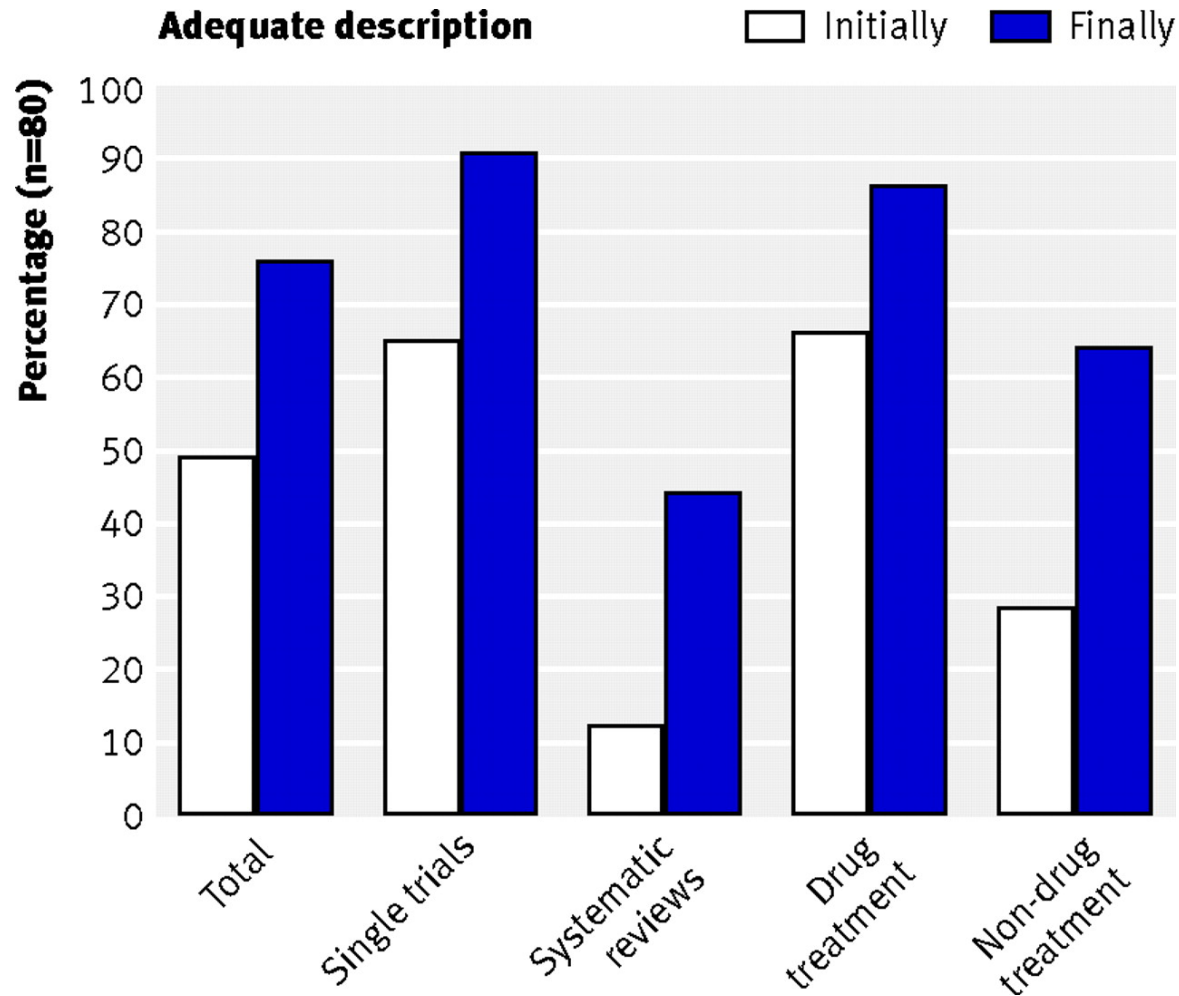
Un comprimé 3 fois par jour



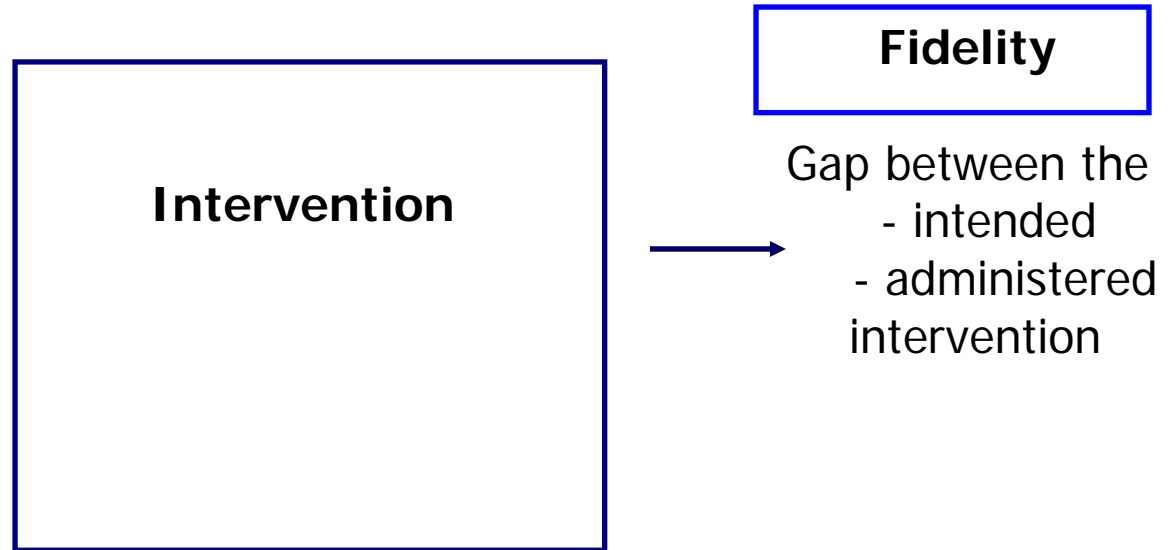
Standardisation



Description insuffisante des interventions (dans les articles publiés et après contact avec les auteurs)



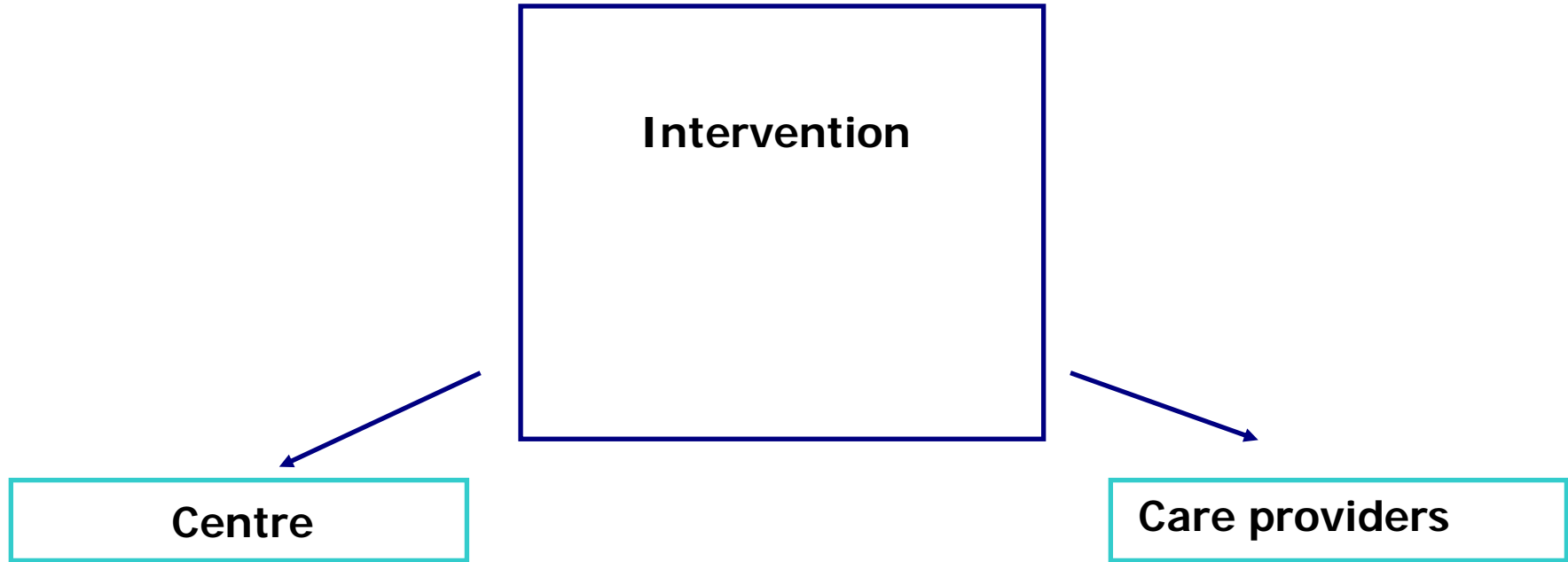
Intervention Complexe



Compliance

- Compliance patient à l'intervention
 - Compliance **quantitative**
 - Compliance **qualitative**
- Compliance du ou des thérapeute(s) à l'intervention
- Contrôle de la compliance au protocole
 - Contrôles radiologiques (résultats des artériographies post opératoires, des radiographies post opératoires)
 - Filmer l'intervention
 - Monitoring des compte rendus opératoires

Intervention Complexe

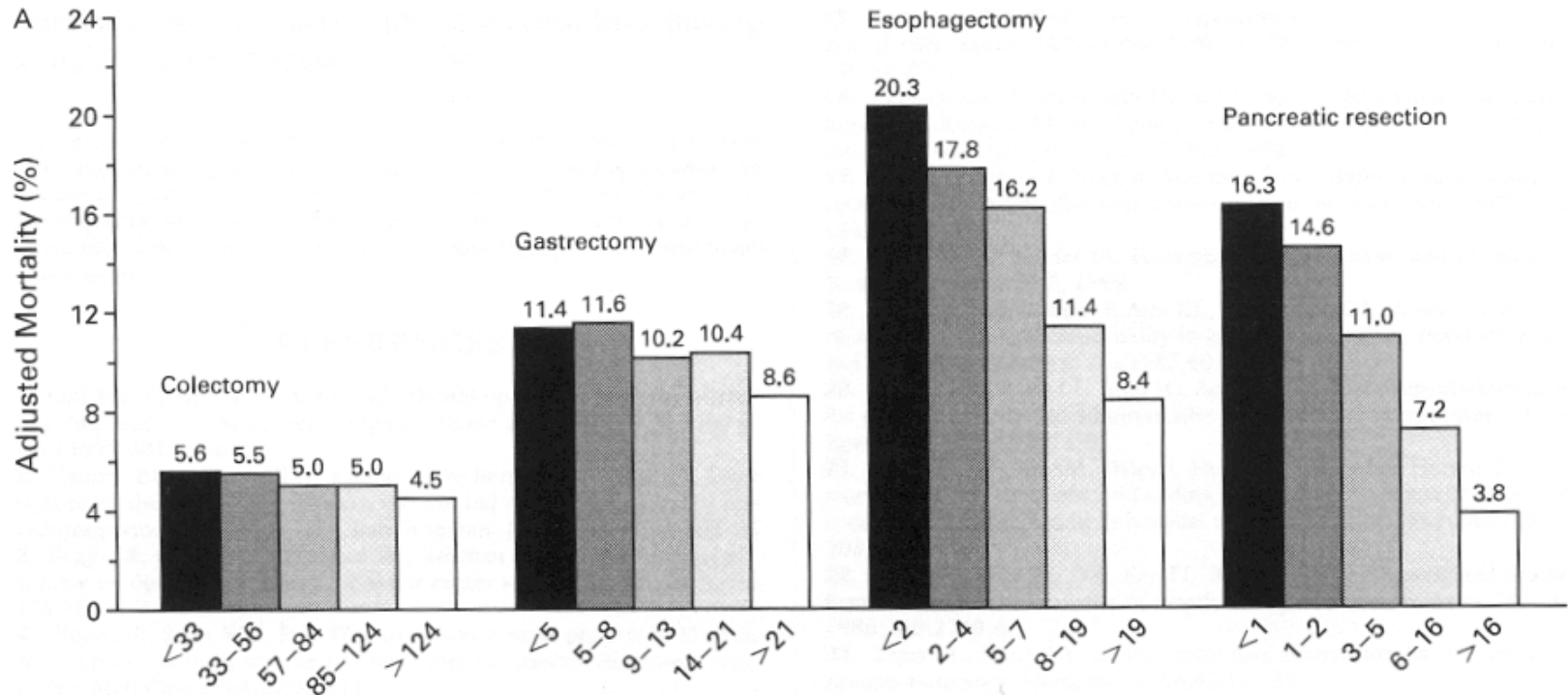


Volume

- Revue systématique de la littérature chirurgicale et médicale sur le volume (Jan 1, 1980 - Dec 31, 2000)*
- 71% des études montrent un lien entre le volume d'activité du centre et les résultats cliniques favorables (88/124)
- 70% des études montrent un lien entre le volume d'activité du chirurgien ou médecin et les résultats favorables (31/44)
- Le lien est plus important pour les interventions chirurgicales complexes , rarement effectuées et à risque:
 - Pancreas/cancer de l'oesophage, chirurgie cardiaque pédiatrique

*Halm et al, Ann Intern Med 2002

Volume et Chirurgie



Courbe d'apprentissage

- Prise en compte de la courbe d'apprentissage
 - Problèmes d'apprentissage d'une nouvelle technique
 - plus d'erreurs
 - plus d'EI
 - Risque de biais en défaveur de la nouvelle intervention

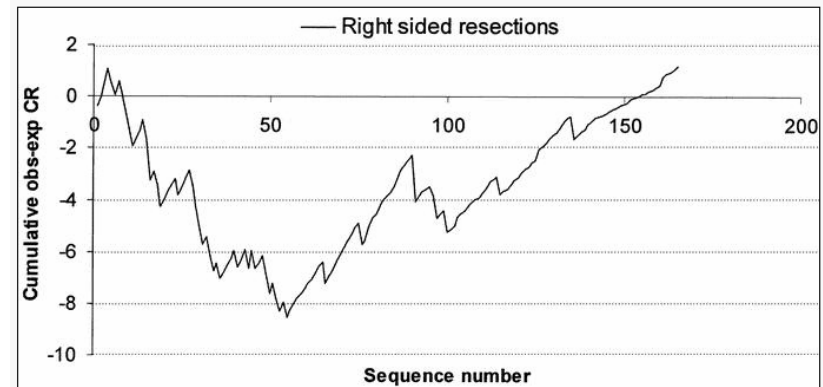


FIGURE 2. Learning curve for laparoscopic surgery for right-sided colonic resections for all staff at CCF. A risk-adjusted CUSUM chart is displayed for a series of 457 consecutive patients. The predicted conversion rate to open surgery was calculated based on a multivariate model based on the patient BMI, comorbidity, type of resection, presence of intra-abdominal fistulae, and abscesses.

Courbe d'apprentissage

- Tenir compte de la courbe d'apprentissage des thérapeutes avant de randomiser
- Risque de modification de la technique en cours d'essai rendant la réalisation d'un ECR difficile
- « It is always too early [for rigorous evaluation] until, unfortunately, it's suddenly too late. » (Buxton's Law)

Recommandations

- Intervention
 - Identifier les différentes composantes de l'intervention prévue
 - Utiliser des méthodes de standardisation
 - Évaluer l'adhérence à cette intervention

Recommandations

- **Thérapeutes**
 - Critères d'éligibilité des thérapeutes
 - Nombre de thérapeutes
 - Nombre d'interventions réalisées par chaque thérapeute
 - Expérience (nombre d'années exercées, nombre d'interventions réalisées, taux de complication, processus de sélection)
 - Entraînement spécifique, courbe d'apprentissage
- **Centre**
 - Critères d'éligibilité des centres
 - Type de centre
 - Infrastructures nécessaires (réa , radio,..)
 - Expérience du centre (volume)
 - Nombre d'interventions réalisées dans chaque centre

Clustering Effect

ESSAI CONTRÔLE RANDOMISÉ A UNITE DE RANDOMISATION INDIVIDUELLE

Essai monocentrique

A B C D E F G H I J K L M N

O P Q R S T U V W X Y Z

↓ Tirage au sort du bras de traitement pour chaque patient

A D E G J K N
P Q U V W Y

Bras intervention

B C F H I L M
O R S T X Z

Bras contrôle

Chir A

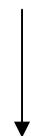
A E P
Q X

Chir B

G K U
W Y

Chir C

D J N V



Phénomène de clustering

- Correlation des résultats des patients traités par le même chirurgien

Clustering effect

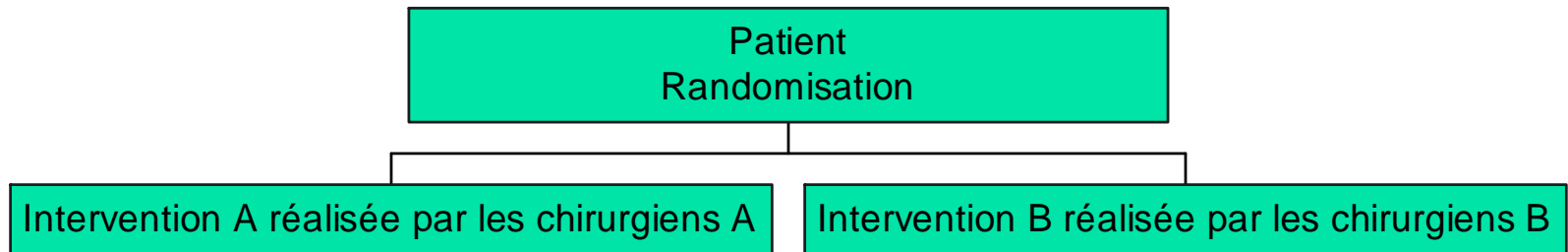
- Théoriquement en tenir compte dans le calcul de la taille de l'échantillon
 - Manque de puissance
- Tenir compte dans l'analyse
- Estimation du Coef de Correlation intraclasse l'effet du chirurgien ?

Plans expérimentaux particuliers et Tts Non pharmacologiques

- Zelen design
 - Randomisation avant d'obtenir le consentement
 - Obtention du consentement dans le bras expérimental
 - Pb éthiques mais en fait au plan éthique très proche de l'essai en cluster

Intérêt méthodes d'aveugle des hypothèses

Expertise based RCT



- Indication : comparaison de 2 techniques de TNM où il existe un effet thérapeute présumé important et une expertise différente des chirurgiens pour les 2 types d'interventions
- Le chirurgien fait partie de l'intervention
- Si le thérapeute réalise les 2 interventions
 - Biais liés à moindre performance
 - Biais liés à une possible contamination

Development of the CONSORT extension to NPT

Steering committee

- D. Moher, I. Boutron, P Ravaud

Selection of experts (30)

- surgeons (n = 7)
- clinicians involved in rehabilitation (n = 1)
- clinicians involved in education (n = 1)
- clinicians involved in psychotherapy (n = 2)
- clinical epidemiologists, biostatisticians (n = 14)
- editors (n = 5)

Two-stage method

- preliminary survey to identify items to be discussed based on experts' opinions
- consensus meeting in Paris (2006)

Development of the CONSORT extension to NPT

Annals of Internal Medicine

ACADEMIA AND CLINIC

Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment: Explanation and Elaboration

Isabelle Boutron, MD, PhD; David Moher, PhD; Douglas G. Altman, DSc; Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; and Philippe Ravaud, MD, PhD, for the CONSORT Group*

Adequate reporting of randomized, controlled trials (RCTs) is necessary to allow accurate critical appraisal of the validity and applicability of the results. The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement, a 22-item checklist and flow diagram, is intended to address this problem by improving the reporting of RCTs. However, some specific issues that apply to trials of nonpharmacologic treatments (for example, surgery, technical interventions, devices, rehabilitation, psychotherapy, and behavioral intervention) are not specifically addressed in the CONSORT Statement. Furthermore, considerable evidence suggests that the reporting of nonpharmacologic trials still needs improvement. Therefore, the CONSORT group developed an extension of the CONSORT Statement for trials assessing nonpharmacologic treatments. A consensus meeting of 33 experts was organized in Paris, France, in February 2006, to develop an extension of the CONSORT Statement for

trials of nonpharmacologic treatments. The participants extended 11 items from the CONSORT Statement, added 1 item, and developed a modified flow diagram.

To allow adequate understanding and implementation of the CONSORT extension, the CONSORT group developed this elaboration and explanation document from a review of the literature to provide examples of adequate reporting. This extension, in conjunction with the main CONSORT Statement and other CONSORT extensions, should help to improve the reporting of RCTs performed in this field.

Ann Intern Med. 2008;148:295-309.

www.annals.org

For author affiliations, see end of text.

*For contributors to the CONSORT Extension for Nonpharmacologic Treatment Interventions, see the **Appendix** (available at www.annals.org).

Extension of the CONSORT Statements to NPT.

Complexity of the intervention

- Description of the different components of the interventions and, when applicable, description of the procedure to tailor the interventions to individual participants
- Details of how the interventions were standardised
- Details of how adherence of care providers with the protocol was assessed or enhanced
- Details of the experimental treatment and comparator as they were implemented. **(New item)**

Extension of the CONSORT Statements to NPT. Blinding

- Whether participants, those administering the intervention, **those administering co-interventions** and those assessing outcomes were blinded to group assignment
- **If blinded, method of blinding and description of the similarity of interventions**

Extension of the CONSORT Statements to NPT. Care providers and centers

- Abstract
 - ...**description of the experimental treatment, comparator, care providers, centres**
- Methods
 - eligibility criteria for participants and, **when applicable, centres and those performing the interventions**
- Results section
 - **when applicable, a qualitative description of care providers (case volume, qualification, expertise, etc.) and centres (volume) in each group**

Extension of the CONSORT Statements to NPT.

Clustering effect

- How sample size was determined and, when applicable, **whether and how the clustering by care providers was addressed**. When applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules.
- Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s), **and, when applicable, whether and how the clustering by care providers is addressed**. Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.

Extension of the CONSORT Statements to NPT. Flow diagram

Randomized (n =)

```
graph TD; A[Randomized (n = ....)] --> B["Allocated to intervention (n = ...)"]; B --> C["Care providers (n = ), teams (n = ), centres (n = ) performing the intervention"]; B --- C;
```

Allocated to intervention (n = ...)

- received allocated intervention (n = ...)
- did not receive allocated intervention (give reasons) (n = ...)

Care providers (n =), teams (n =),
centres (n =) performing the intervention

- number of patients treated by each care provider, team and centre (median = ... [IQR, min, max])