

A propos du bras contrôle

Bras contrôle extérieur, TwiCs, Bras contrôle simulé

**Colloque CNCP
Lyon, 2022**

**Commission Nationale des Recherches
impliquant la personne humaine
(CNRIPH)**

**Claire BAHANS (CPP SOOM IV)
CHU de Limoges**

**Nicolas SAVY (CPP SOOM I)
Institut de Mathématiques de Toulouse**

22/06/2022

La question de l'évaluation de l'effet différentiel \mathcal{E} moyen d'une intervention par rapport à un contrôle ne se pose proprement qu'en termes **contrefactuels**

$$\mathcal{E} = E[Y(1) - Y(0)]$$

- $Y(1)$ est la réponse obtenue en expérimentant **l'intervention**
- $Y(0)$ est la réponse obtenue en expérimentant **le contrôle**

Etant donné un échantillon de taille n , une estimation de \mathcal{E} naturelle est

$$\hat{\mathcal{E}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [Y_i(1) - Y_i(0)]$$

Un patient **ne peut expérimenter à la fois l'intervention et le contrôle** au même moment.

L'usage est donc de considérer deux bras :

- un bras intervention de taille n_I
- un bras contrôle de taille n_C

et de considérer l'estimation

$$\check{\varepsilon} = \frac{1}{n_I} \sum_{i=1}^{n_I} Y_i(I) - \frac{1}{n_C} \sum_{i=1}^{n_C} Y_i(C)$$

Sous de bonnes hypothèses, $\check{\varepsilon}$ est une **bonne estimation** de ε .

Hypothèses : étude fine de la construction de chacun des deux bras (équilibre).

Gold-standard : contrôle probabiliste des facteurs confondants par **randomisation**

Faiblesses du RCT :

- Randomisation infaisable, non éthique, difficulté à équilibrer les groupes,...
- Volonté (justifiée) d'exploiter des données existantes
- Difficultés de recrutement, coût

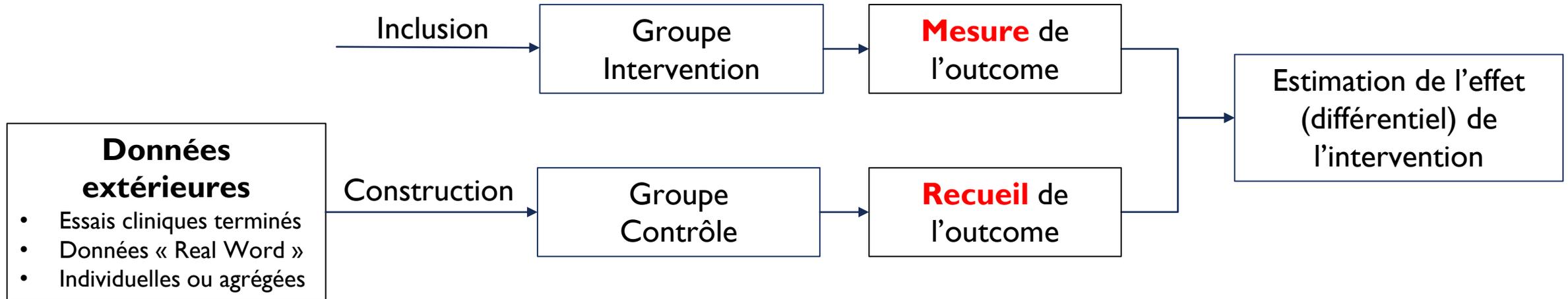
Pertinence de considérer des méthodes de construction de groupes contrôles alternatives

Essai avec groupe contrôle extérieur

Essais sur cohorte existante (TwICs)

Essai avec groupe contrôle simulé

Essai avec groupe contrôle extérieur



REVIEW

External control arms in oncology: curre

P. S. Mishra-Kalyani^{1*}, L. Amiri Kordestani², D. R. Rivera³, H. Singh^{2,1}, R. Sridhara³, P. G. Kluetz^{2,3}, J. Concato⁴, R. Pazdur^{2,3} & J. A. Beaver²

¹Office of Biostatistics, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring; ²Office of Biostatistics, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring; ³Oncology Center for Medical Policy, Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring; ⁴Harvard Medical School, Boston, MA

Drug	Disease setting	Source of external control data	Regulatory use of external control data
Selumetinib	Neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas (pediatric)	Previously conducted clinical trials	Establish natural history of disease
Erdafitinib	Unresectable urothelial cancer harboring select FGFR genetic alterations	Patient-level EHR data from US community-based cancer clinics	Establish natural history of disease
Pembrolizumab and lenvatinib	Advanced endometrial carcinoma that is not MSI-H or dMMR	Previously conducted clinical trials	Isolation of treatment effect
Several immunooncology combination therapies	Untreated, locally advanced or metastatic renal cell carcinoma	Previously conducted clinical trials	Isolation of treatment effect
Blinatumomab	Precursor B-cell ALL in complete remission with detectable MRD	Retrospective observational cohort study	Comparative efficacy analysis



Avantages

Exploitation de données extérieures
Éthique (réutilisation de groupe placebo)

Opportunités

Recrutement facilité (efficience)
Pas de randomisation
Méthodes d'analyse pour aider au contrôle des biais

ECG trial

Points de vigilance

Disponibilité des données
Qualité et quantité des données
Qualité du design

Limites

Nombreuses contraintes méthodologiques
Éthique (patient témoin non informé de sa participation à une étude)
Les méthodes d'analyse ne peuvent pas éliminer complètement la menace de biais

Contraintes sur la construction du groupe contrôle

Disponibilité des covariables clés

Population d'intérêt et sélection des sources de données

Les patients du groupe de contrôle externe doivent répondre à des critères d'éligibilité similaires à ceux des patients de l'essai

Qualité des données

Temporalité

Rétrospectif vs simultané

Standard of care (variable dans le temps)

La mesure

Comparabilité des sources et des éléments de données

Importance du design

Plan d'analyse statistique doit être pré-spécifié (avant d'examiner les données sur les résultats)

- Qualité des données et métriques (validité interne)
- Définitions des cohortes
- Hétérogénéité (données Real Word) (validité externe)
- Détermination et validation des endpoints
- Contrôle des Biais (Biais de sélection, Biais de confusion)
 - Scores de propension, IPW, modèles structuraux marginaux
- Vérification de l'adaptation des données à l'objectif
 - Les données sont-elles complètes, cohérentes, exactes, longitudinales ?

Méthodes repose sur des **hypothèses fortes** (il n'existe pas de facteurs confondants non mesurés)

Analyses de sensibilités nécessaires pour mesurer la robustesse des résultats à ces hypothèses

Nombreuses guidelines méthodologiques sur l'utilisation de groupe contrôle extérieur



January 2001
CPMP/ICH/364/96

ICH Topic E 10
Choice of Control Group in Clinical Trials

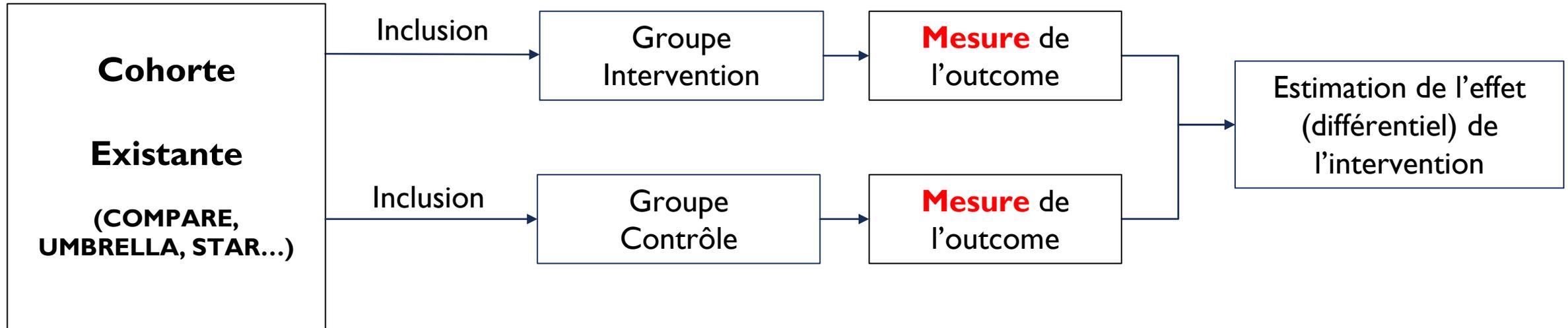
RESEARCH ARTICLE

Pharmacology and Drug Safety, 2020

WILEY

Methods for external control groups for single arm trials or long-term uncontrolled extensions to randomized clinical trials

John D. Seeger¹ | Kourtney J. Davis² | Michelle R. Iannacone³ | Wei Zhou⁴ |
Nancy Dreyer⁵ | Almut G. Winterstein⁶ | Nancy Santanello⁷ | Barry Gertz⁸ |
Jesse A. Berlin²



Viksvveen et al. *Trials* (2017) 18:308
DOI 10.1186/s13063-017-2059-4

Trials

COMMENTARY

Open Access

Benefits and challenges of using the cohort multiple randomised controlled trial design for testing an intervention for depression



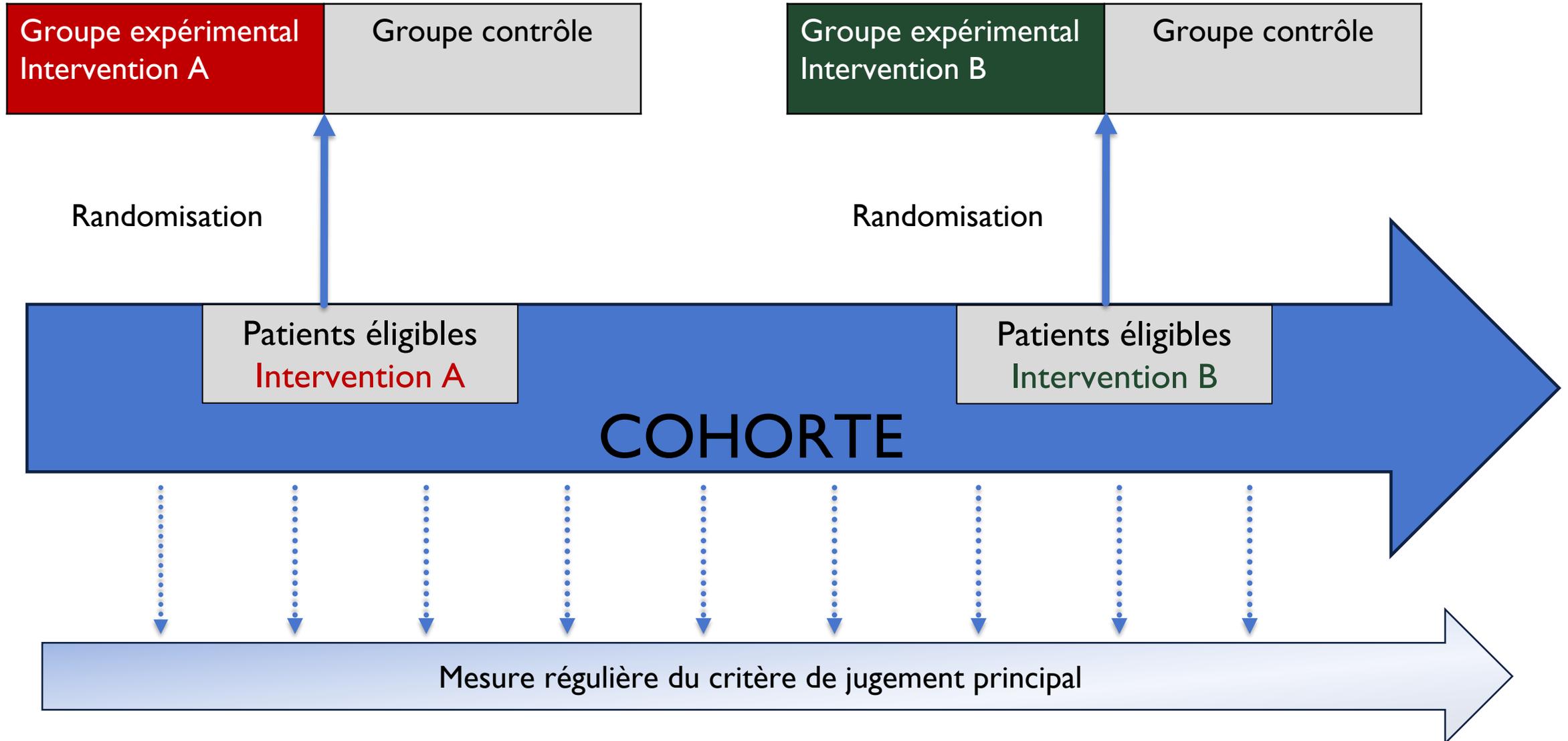
Petter Viksvveen^{1*}, Clare Relton² and Jon Nicholl²

BMJ Open Graham Roberts Study protocol: first 'trials within cohort study' for bladder cancer

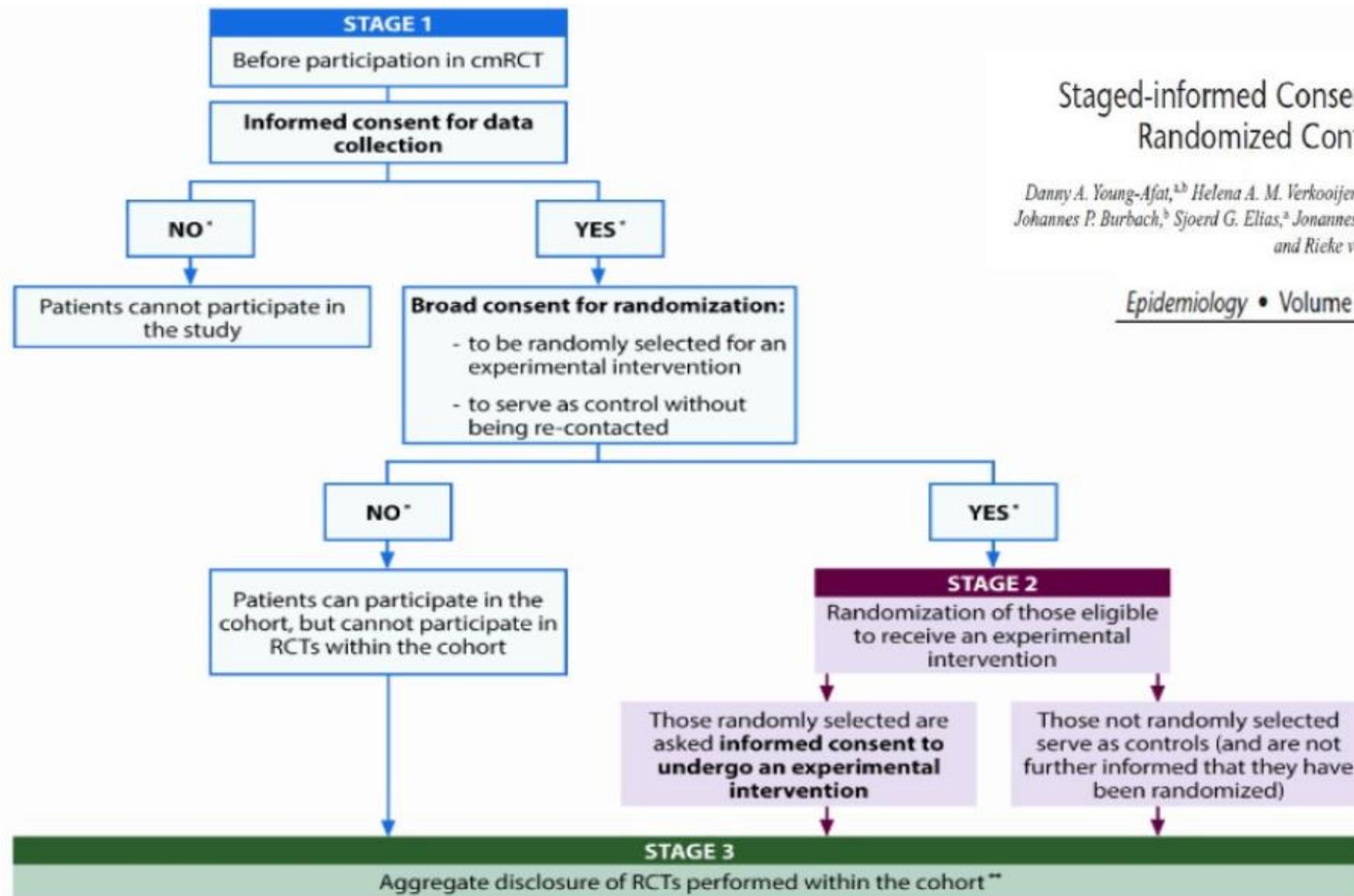
2019

Harriet Wylie,¹ Fidelma Cahill,¹ Aida Santaolalla,¹ Charlotte Louise Moss,¹ Deborah Enting,^{1,2} Suzanne Amery,³ Kathryn Chatterton,³ Muhammad Shamim Khan,⁴ Richard T Bryan,⁵ Cheryl Gillett,⁶ Debra Josephs,^{1,2} Simon Chowdhury,^{1,2} Sarah Rudman,^{1,2} Simon Hughes,^{1,2} Clare Relton,^{7,8} Mieke Van Hemelrijck¹

Essai sur cohorte existante (TwICs)



Aspects éthiques : information et consentement du patient (TwiCs)



Staged-informed Consent in the Cohort Multiple Randomized Controlled Trial Design

Danny A. Young-Afat,^{a,b} Helena A. M. Verkoijen,^c Carla H. van Gils,^a Joanne M. van der Velden,^b Johannes P. Burbach,^b Sjoerd G. Elias,^a Jonannes J. van Delden,^d Clare Relton,^e Marco van Vulpen,^b and Rieke van der Graaf^d

Epidemiology • Volume 27, Number 3, May 2016



*Dynamic informed consent model which enables participants to change their previous 'yes or no' preference at any moment in time

**Only provided to those who opted-in for aggregate disclosure (asked in stage 1).

Aspects éthiques : information et consentement du patient (TwiCs)

- Les patients sont informés d'une possible inclusion dans des essais non spécifiés.
- Les patients ont la possibilité de refuser.

Cette approche satisfait-elle pleinement aux exigences éthiques du consentement éclairé ?

« it treats participants as a mere means to an end, rather than as ends in themselves »

*« even if participants have consented to each study intervention and data collection procedure, they have not provided **autonomous authorization**. For this, they must adopt the ends of the study as their own. If the purpose of a study is not disclosed specifically, participants cannot do this. »*

Weijer et al. Clinical Trials 2018, Vol. 15(1) 21–24

Aspects éthiques : information et consentement du patient

- Bonnes Pratiques Cliniques (ICH E6 R1 – 4.8 Informed consent of Trial Subject) :

4.8.10. Both the informed consent discussion and the written informed consent form and any other written information to be provided to subjects should include explanations of the following:

- a) That the trial involves research.
- b) **The purpose of the trial.**
- c) **The trial treatment(s) and the probability for random assignment to each treatment.**
- d) The trial procedures to be followed, including all invasive procedures.

- International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans (CIOMS) - Essential information for prospective research participants :

I - The purpose of the research, its methods, the procedures to be carried out by the researcher and the participant, and an explanation of how the research differs from routine medical care

Le Code de la santé publique :

- Une RIPH nichée dans la cohorte → une finalité spécifique → un traitement de données spécifique

L'article L1122-1-1 s'applique: « *Aucune recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit, après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1. (...)*

Aucune recherche mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre, éclairé et exprès.

Aucune recherche mentionnée au 3° du même article L. 1121-1 ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée. »

- Pas d'application distributive selon le volet de la recherche (RIPH/RNIPH)

Avantages

Informations dynamiques sur la condition d'intérêt
Mesures répétées, long terme (référence)
Moins de contraintes méthodologiques

Opportunités

Cadre disponible pour plusieurs études (faisabilité)
Recrutement facilité (efficience)

TwiCs

Points de vigilance

Disponibilité des données
Qualité des données

Limites

Méthodologique: refus de l'intervention, taille cohorte
Éthique: patient témoin non informé de sa participation à une étude

Guidelines méthodologiques sur l'utilisation des TwiCs

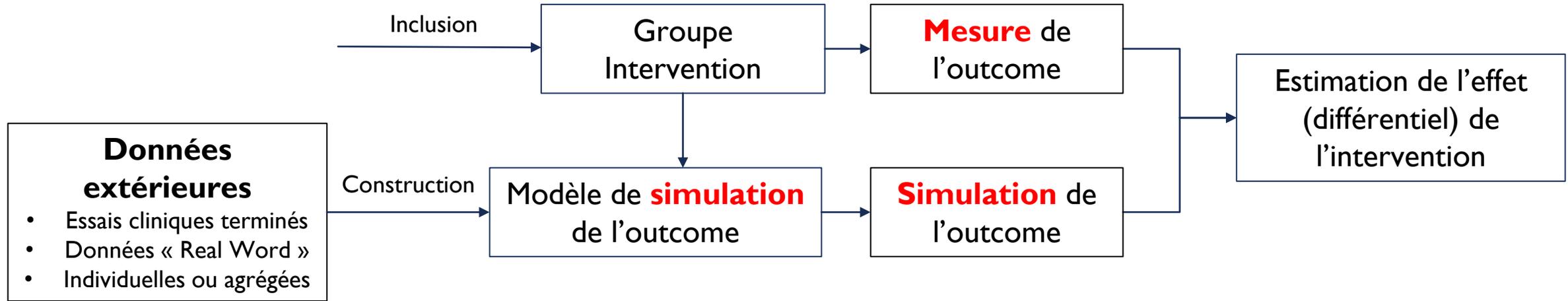


<https://www.twics.global/>

The BMJ
2021

CONSORT extension for the reporting of randomised controlled trials conducted using cohorts and routinely collected data (CONSORT-ROUTINE): checklist with explanation and elaboration

Linda Kwakkenbos,¹ Mahrukh Imran,² Stephen J McCall,^{3,4} Kimberly A McCord,⁵ Ole Frøbert,⁶ Lars G Hemkens,^{5,7,8} Merrick Zwarenstein,^{9,10} Clare Relton,¹¹ Danielle B Rice,^{2,12} Sinéad M Langan,¹³ Eric I Benchimol,^{10,14,15} Lehana Thabane,¹⁶ Marion K Campbell,¹⁷ Margaret Sampson,¹⁸ David Erlinge,¹⁹ Helena M Verkooijen,^{20,21} David Moher,²² Isabelle Boutron,^{23,24} Philippe Ravaut,^{23,24} Jon Nicholl,²⁵ Rudolf Uher,²⁶ Maureen Sauvé,^{27,28} John Fletcher,²⁹ David Torgerson,³⁰ Chris Gale,³¹ Edmund Juszcak,^{3,32} Brett D Thombs^{2,33}



Frontiers in
immunology
2021

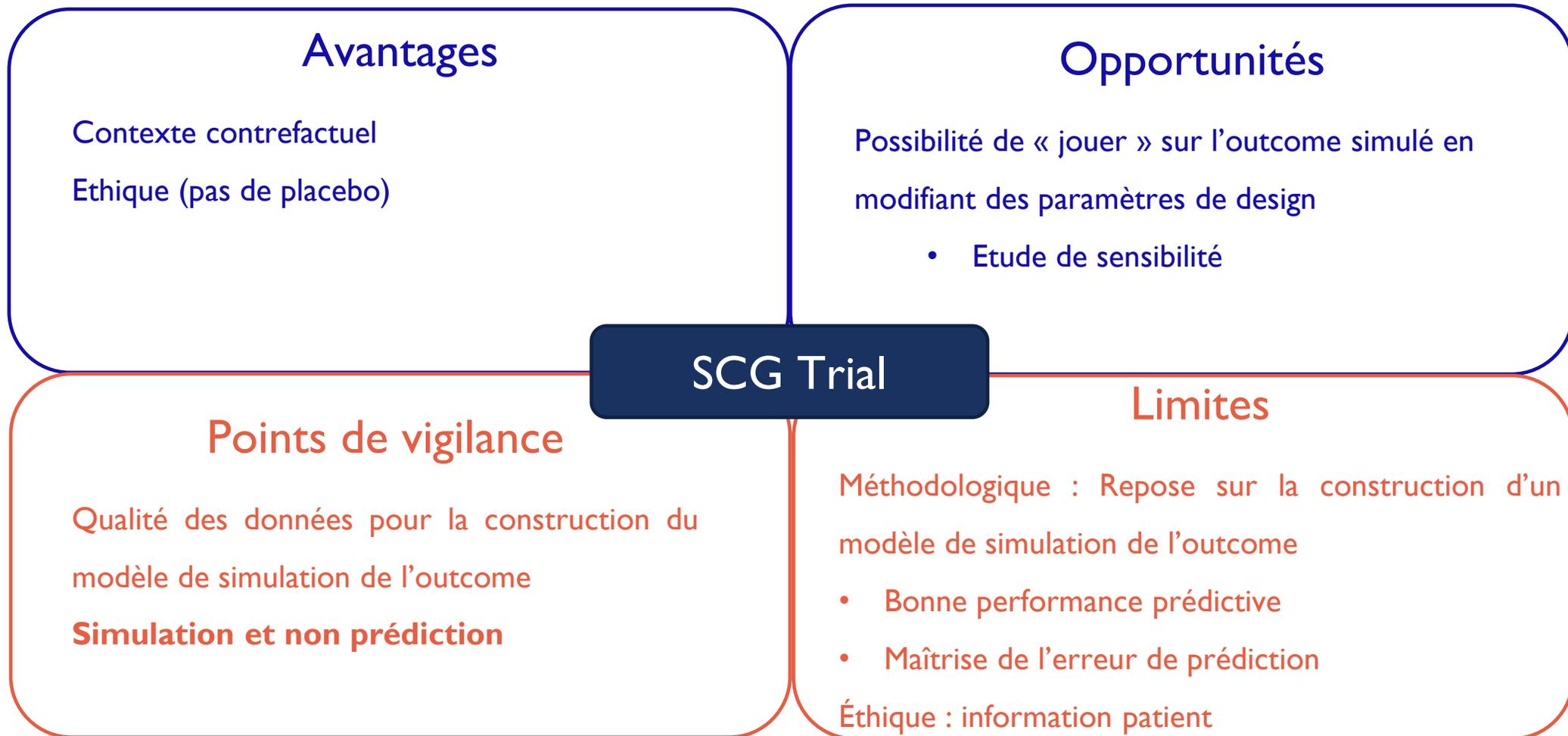
Development and Application of the Placebo Response Model in Clinical Trials for Primary Sjögren's Syndrome

ZHI-Zhou Wang, Qing-Shan Zheng*, Hong-Xia Liu and Lu-Jin Li*

Frontiers in
Psychiatry
2021

Methods to Develop an *in silico* Clinical Trial: Computational Head-to-Head Comparison of Lisdexamfetamine and Methylphenidate

José Ramón Gutiérrez-Casares^{1††}, Javier Quintero^{2†}, Guillem Jorba^{3,4††}, Valentin Junet^{3,5}, Vicente Martínez⁶, Tamara Pozo-Rubio⁶, Baldomero Oliva⁴, Xavier Daura^{5,7}, José Manuel Mas³ and Carmen Montoto⁶



Pas de guidelines pour mettre en place ce genre d'essai

Plos One
2019

RESEARCH ARTICLE

The use of a predictive statistical model to make a virtual control arm for a clinical trial

Jeffrey M. Switchenko¹, Arielle L. Heeke², Tony C. Pan³, William L. Read^{4*}

¹ Department of Biostatistics & Bioinformatics, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA, United States of America, ² Levine Cancer Institute, Atrium Health, Charlotte, NC, United States of America, ³ Institute for Data Engineering and Science, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, United States of America, ⁴ Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Center of Emory University, Atlanta, GA, United States of America

Proceedings - JSM 2019

"In Silico Clinical Trials": a way to improve drug development?

Nicolas Savy* Philippe Saint-Pierre[†] Stéphanie Savy[‡] Sylvia Julien[§]
Emmanuel Pham[¶]

A paraître dans Handbook on Precision Medicine, Springer, 2022

Arxiv : <https://arxiv.org/abs/2205.10131>

AGENT-BASED MODELING IN MEDICAL RESEARCH - EXAMPLE IN HEALTH ECONOMICS

Philippe Saint-Pierre¹, Romain Demeulemeester², Nadège Costa³, Nicolas Savy ^{*1}

A propos du bras contrôle
Bras contrôle extérieur, TwiCs, Bras contrôle simulé

Merci de votre attention...

**Colloque CNCP
Lyon, 2022**

**Commission Nationale des Recherches
impliquant la personne humaine
(CNRIPH)**

**Claire BAHANS (CPP SOOM IV)
CHU de Limoges**

**Nicolas SAVY (CPP SOOM I)
Institut de Mathématiques de Toulouse**

Merci aux membres du GT données