

# LES ESSAIS PRAGMATIQUES

M Vray IPP

1

## Pourquoi des essais pragmatiques ?

### *Objectif:*

Evaluer « l'intérêt » d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique dans des conditions réelles de prescription

## ***Comparaison de deux traitements***

- **Evaluer l'efficacité d'une molécule à partir d'une hypothèse biologique**
- **Evaluer l'intérêt d'un traitement dans des conditions réelles de prescription**

## Evaluation de l'intérêt d'un traitement ou d'une stratégie

### Etudes observationnelles

- Sans randomisation
- Avec randomisation de groupes de patients

### Essais pragmatiques

# Les Essais Pragmatiques

M Vray IPP

5

## Méthodologie

	Explicatif	Pragmatique
<i>Malades/Médecins</i>	« Sains »/spécialisés	Tout venant/ Représentatifs des utilisateurs
<i>Témoins</i>	Placebo ou traitement de référence	Traitement usuel
<i>Traitements</i>	Contextes égaux	Conditions réelles
<i>Protocole</i>	Spécifique, sensible, sans flexibilité	Large, flexible mais défini
<i>Méthodologie</i>	TAS, Double Insu	TAS, Pas d'Insu
<i>Suivi</i>	Conditions de « laboratoire »	Conditions usuelles de suivi

## Méthodologie (suite)

	Explicatif	Pragmatique
<i>Critères</i>	1 ou 2 spécifiques	Bilan avantages/ inconvénients <i>Efficacité</i> <i>Acceptabilité</i> <i>Tolérance</i> <i>Qualité de vie</i> <i>Recours à d'autres traitements</i> <i>Coûts directs</i> <i>Perte de productivité</i>
<i>Analyse</i>	Test	Classement
<i>Conclusion</i>	Décision attribuable au traitement	Décision attribuable au traitement + contexte
<i>Extrapolation</i>	Difficile	Directe si bonne représentativité et échantillon large

# EXEMPLES D'ESSAIS PRAGMATIQUES

M Vray IPP

8

## Traitement par hormonothérapie substitutive chez des femmes ménopausées (THS)

### *Objectif*

*Comparer deux stratégies de THS chez des femmes ménopausées dans des conditions pratiques de prise en charge*

1. Association oestroprogestative séquentielle par voie orale
2. Gel percutané d'œstrogène associé à un progestatif oral

### **Critère de jugement principal :**

Taux de poursuite du traitement à deux ans

#### Conclusion

Compliance with hormone replacement therapy in menopausal women: results of a two-year prospective French study comparing transdermal treatment with fixed oral combination therapy  
Serfaty et al. Gynecol Obstet Fertil 2003; 31: 525-33

- Les taux de poursuite de THS à deux ans ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes
- Le pourcentage de femmes traitées après deux ans par le même traitement, à la même posologie, sans discontinuation, est significativement plus élevé dans le groupe « voie orale »

## Essai médico-économique pragmatique Intérêt des infiltrations systématiques dans la lombosciatique Hospitalisée

### Objectif:

Apprécier l'intérêt thérapeutique des infiltrations épidurales de corticoïdes systématiques, au regard de la seule prescription du repos et d'anti-inflammatoire non stéroïdien

### Critère de jugement:

Ecart au protocole du fait de l'adjonction de tout autre traitement

### Résultats:

108 patients tirés au sort et suivis pendant 3 mois

- Nombre d'écarts au protocole supérieur dans le groupe avec infiltrations systématiques (98% vs 87%)
- Coût de la prise en charge, principalement hospitalier, inférieur dans le bras sans infiltration systématique

## Conclusion

A pragmatic cost-effectiveness study of routine epidural corticosteroid injections for lumbosciatic syndrome requiring in-hospital management.

*Lafuma et al. Rev Rhum Engl Ed, 1997; 64: 549-55*

**Recommandation d'un traitement par repos et AINS, les infiltrations systématiques de corticoïdes n'ayant aucune raison d'être réalisées en 1<sup>ère</sup> intention lors d'une hospitalisation**

## Asthme

### Objectif

Valider un consensus d'experts en comparant deux stratégies chez des asthmatiques modérés

### Tirage au sort

- Traitement de fond par un anti-inflammatoire ± Stratégies habituelles de traitement
- Stratégies habituelles de traitement

### Critères d'évaluation:

Efficacité (DEP)

Activités du patient

Qualité de vie

Coûts

**Critère global :** échec défini par 90 jours de corticoïdes inhalés ou plus

## Principaux résultats

- Pas de différence d'efficacité
- Pas de différence de qualité de vie
- Pas de différence de coût
- Pas de différence sur le critère global échec
- Mesure réalisée sur chronolog montre une mauvaise adhérence au traitement

## Cost-effectiveness comparisons using real World randomized trials: the cases of new antidepressant drugs

*Cost-effectiveness comparisons using "real world" randomized trials: the case of new antidepressant drugs.*

*Simon G, Wagner E, Vonkorff M.J Clin Epidemiol. 1995; 48:949-50*

### Objectif

Comparer le coût-efficacité d'un nouvel anti-dépresseur (Fluoxétine) avec deux Tricycliques chez des patients traités en médecine générale pour dépression

### Critères de jugement

Critères cliniques d'efficacité (échelles de dépression)

Recours à d'autres antidépresseurs

Qualité de vie

Coûts de santé globaux

Evaluations à 6 mois, 1 et 2 ans par téléphone

**Initial antidepressant choice in primary care-effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants.**

Simon GE et al. *Jama* 1996; 275: 1897-1902

**Résultats à 6 mois**

**Pas de différence significative**

Echelle de dépression (HDRS – HSCL)

Qualité de vie

Coûts

Traitement fluoxétine ↑

Visites médecin ↓

**Différence significative**

Effets indésirables ↓

Pourcentage de changement de traitement ↓

Délai pour équilibrer la dose ↓

## Hypertension (projet)

Comparaison de deux stratégies dans la prise en charge de malades hypertendus non normalisés par une monothérapie prescrite à dose optimale



*Critère de jugement principal:*

Echec : modification de la stratégie initiale

Succès : maintien de la stratégie initiale

## VIH

Etude comparative du rapport bénéfice/risque de 2 stratégies de traitements anti-rétroviraux

**2 Nuc + 1 IP** versus **2 Nuc + 1 NNuc**

- des profils d'efficacité différents
- des profils de tolérance différents
- des contraintes d'administration différentes (1 ou 2 cp en 1 fois ou 2 fois/j)
- des conditions d'utilisation différentes (conditions de conservation pour les IP)
- des contre-indications différentes (grossesse)

**Critère de jugement principal :**

**Succès:**

Survie à 48 semaines avec une charge virale indétectable (< 400 copies)

## **VIH**

### **Etude Trivacan :**

#### **Etude de stratégie d'épargne et d'interruption d'ARV**

Comparaison de 3 stratégies de traitements anti-rétroviraux chez des sujets avec une CV contrôlée pendant au moins 6 mois sous ARV

Traitement continu

Interruption programmée

Interruption et reprise fonction immunité (CD4)

Formulation en **essai de non-infériorité**

### **Critère de jugement principal :**

**Echec à 24 mois** défini par

Décès ou événement Sida classant C ou CD4 < 200

## Difficultés et critiques des essais pragmatiques

### Le choix du ou des critères d'évaluation

Critère composite, avec handicap, absence de données pour calculer le nombre de sujet nécessaire

### L'analyse statistique

risques  $\gamma$ ,  $\gamma'$ ,  $\gamma''$

choix d'un traitement ou d'une stratégie alors que la différence est  $<$  à la zone d'équivalence

difficultés de publication

### Les lois Huriot-Jardé

consentement du malade

dispensation gratuite des traitements (HTA, Asthme)

mais prévient contre laxisme (observationnel/ expérimental)

### Description des stratégies de références (consensus)

### Multicentrisme et représentativité

## Les Etudes Observationnelles

Cohorte de sujets atteints de la maladie X  
traités par plusieurs médicaments suivis  
pendant une période de temps donnée  
→ **Comparaison entre les traitements**

## Avantages/Inconvénients Etude observationnelle versus essai pragmatique

	Avantages	Inconvénients
<b>Etude observationnelle</b>	A priori - Meilleure représentativité - Moins de biais de sélection des patients	Mais Possible choix des « bons patients » → Vérifier patients inclus identiques patients suivis
	- Seule solution possible	- Biais d'évaluation (dû au fait que les médecins se savent évalués)
		- « Laxisme » → Perdus de vue et données manquantes
		- Absence de comparabilité des groupes à l'inclusion (score de propension mais parfois distributions totalement différentes et prise en compte uniquement des facteurs confondants connus et mesurés)

## Avantages/Inconvénients Cohorte versus essai pragmatique

	Avantages	Inconvénients
Essai pragmatique	- Comparabilité des groupes à l'inclusion sur tous les facteurs confondants connus ou non connus	- Problème de représentativité dû à acceptation du TAS par les médecins et les patients
	- Bonne qualité (ref RCT)	- Suivi « protocolisé » même si proche de la vraie vie → meilleure observance ?

→ Le choix de la méthodologie dépendra du contexte, de la maladie, des traitements ..