

Etudes randomisées de non infériorité (ERNI)

Globalement même structure qu'un article d'essai randomisé classique

Doit obéir à la règle **IMRAD** :

- Quel est le problème ? = **INTRODUCTION**
- Comment a-t-on étudié le problème ? = **MALADES ET METHODES**
- Qu'a-t-on trouvé ? = **RESULTATS**
- Que signifient les résultats ? Quels enseignements peut-on en tirer ? = **DISCUSSION**

Un peu de théorie sur les ERNI

Raisons justifiant un essai de non-infériorité

- Impossibilité éthique de réaliser un essai placebo contrôlé.
- TE n'est pas attendu être meilleur que TR sur le critère primaire de jugement mais bien sur certains critères secondaires.
- TE n'est pas attendu être meilleur que TR sur le critère primaire mais est plus sûr.
- TE est moins cher ou plus facile d'administration.
- Il est attendu que l'observance thérapeutique de TE en conditions réelles sera meilleure.
- Une compagnie pharmaceutique veut mettre sur le marché une « me too drug » et les régulateurs sont d'accord de donner cette opportunité.

Place dans les essais randomisés

- Classiquement (**essai de supériorité**), le but d'un essai clinique randomisé est de démontrer que le nouveau traitement ou traitement expérimental (TE) est supérieur au traitement de référence (TR) ou au placebo (P).
- Ethiquement, les essais avec un contrôle placebo ne peuvent être conduits quand un traitement effectif existe.
- Dans un **essai de non-infériorité**, le but est de montrer que le nouveau traitement (TE) n'est pas beaucoup moins bien que le traitement de référence (TR) en fixant une marge d'infériorité à ne pas franchir et qui doit être supérieure à l'effet placebo (P). On dit que le TE est le traitement testé (test control) et le TR est le contrôle actif (active control).
- Le but final est de montrer que $TE > P$ (argument d'enregistrement auprès des autorités)

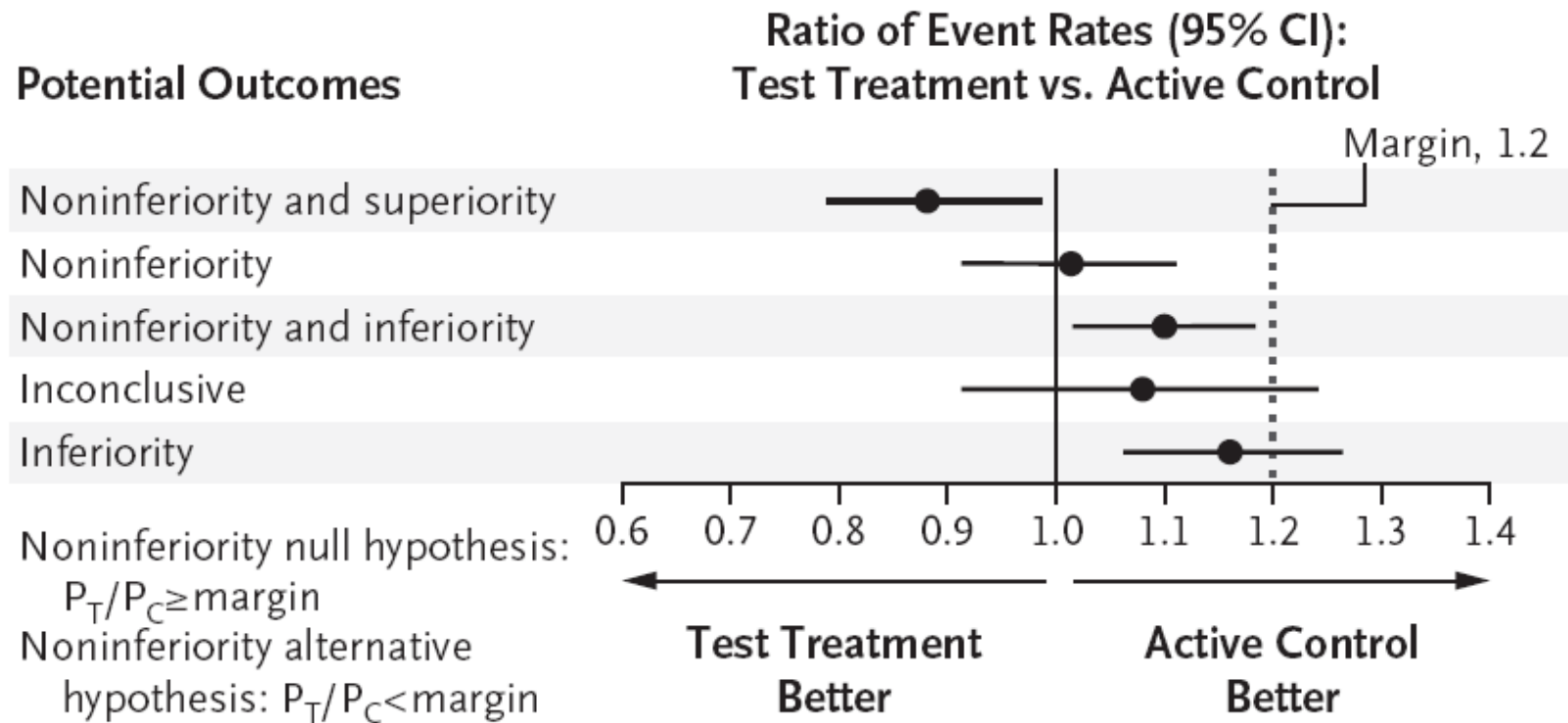


Figure 1. Hypothesis Testing in Noninferiority Trials.

Principes du test

- Choisir une **marge de non-infériorité** (M), puis essayer de montrer que la différence observée dans le taux des événements entre TE et TR est moindre que cette quantité.
- Au sein du paradigme du test d'hypothèse cela se traduit par:
 - $H_0: TR - TE \geq M$ (TE est inférieur au contrôle TR par au moins la marge de non infériorité)
 - $H_a: TR - TE < M$ (TE est inférieur au contrôle TR mais la différence est moindre que la marge de non infériorité)
- L' H_a est unilatérale dans un essai de non infériorité car dans cette situation ,l'analyse est naturellement unilatérale (IC 97,5%). Nous ne sommes intéressés que par une extrémité de l'IC.
- Dans un essai de supériorité, l' H_a est composite ($T \neq C$). Dans cette situation l'analyse est bilatérale (« two-sided »; IC 95%)

L'essai de non-infériorité dans l'enregistrement des nouveaux médicaments

- L'essai de non-infériorité donne une comparaison directe entre TE et TR mais n'apporte qu'une comparaison indirecte entre TE et P.
- Le **but explicite** est de démontrer que TE est presque aussi efficace que le TR (pas équivalent!).
- Le **but implicite** est de montrer que TE est supérieur au placebo, mais il n'y a pas de bras placebo.
- La FDA et l'EMA requièrent que pour un médicament puisse être approuvé et mis sur le marché, il doit être supérieur à l'absence de traitement-placebo

Choix de la marge de non-infériorité

- la marge de non-infériorité proposée par les autorités d'enregistrement correspond à la rétention de 50% de l'effet du TR vis à vis de la meilleure performance « possible » du placebo P.

Analyse des résultats

- Dans un essai clinique randomisé de supériorité, la population d'analyse est en intention de traiter , c'est une approche conservative pour éviter des biais en maintenant tous les patients tels qu'initialement randomisés.
- Dans un essai de non-infériorité, **l'analyse en intention de traiter** n'est pas conservative car toute violation du protocole pousse les résultats des deux bras l'un vers l'autre.
- Dès lors, **l'analyse per protocole** est préférée mais n'apporte pas une réponse complète vu le non respect de la randomisation .
- L'attitude pragmatique est de **faire les 2 types d'analyses** et de voir si elles concordent.

Les recommandations

Table 2. Recommendations for the Design, Reporting, and Interpretation of Noninferiority Trials.

CONSORT* recommendations⁴⁰

State hypothesis in terms of noninferiority

Justify choice of noninferiority margins

Describe results with confidence limits for difference or ratio

Food and Drug Administration recommendations⁵

Assess whether active control performed as expected (i.e., determine assay sensitivity)

Be sure noninferiority margin is not larger than the expected difference between active control and placebo

European Medicines Agency recommendations⁴¹

Make sure the data set for the full analysis, based on the intention-to-treat principle, and the data set for the per-protocol analysis have equal importance, and that their use will lead to similar conclusions for a robust interpretation

Additional recommendations

Compare the noninferiority margin with the expected benefit during design and interpretation

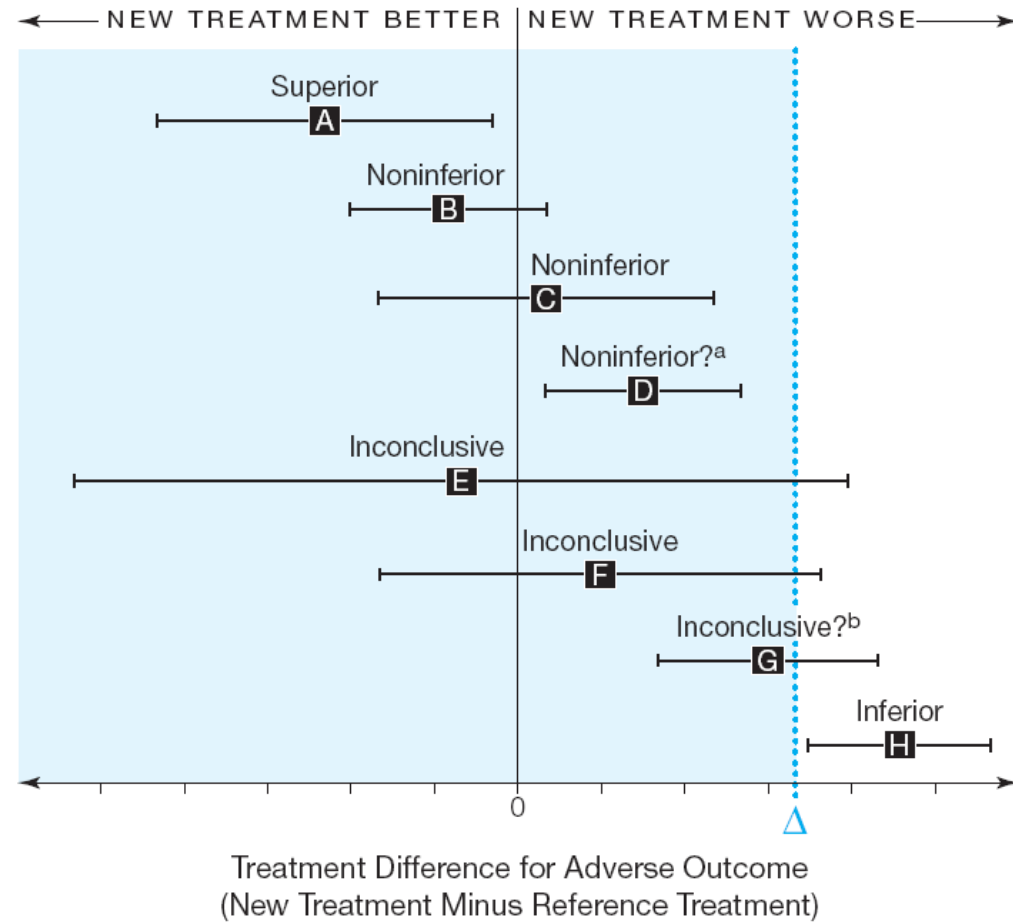
Avoid using composite end points that include discordant components

Perform a sensitivity analysis for missing data (e.g., multiple imputation)²²

* CONSORT denotes Consolidated Standards of Reporting Trials.

Consort

Figure 1. Possible Scenarios of Observed Treatment Differences for Adverse Outcomes (Harms) in Noninferiority Trials



Etape 1 : objectif(s) de l'étude

- Formulation de la question clinique
- Sera à la base du calcul de l'échantillon de patients
- Les registres d'essais cliniques: pour contrôler les embellissements
 - ISRCTN registry (BioMed Central): www.isrctn.com
 - Eudract (EMA): www.clinicaltrialsregister.eu
 - Clinical Trials gov: <https://clinicaltrials.gov/>

Révision de l'article par les pairs

Sponsor et conflits d'intérêt éventuels

1. Décryptage
2. Motivation de l'ERNI (bénéfice secondaire)

Etape 2 : type d'étude (RCT)

- Essai contrôlé randomisé
- Ce type d'étude est-il *approprié à la question posée* ?
- Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?

Etape 3 : facteur(s) étudié(s) (= manœuvre)

- ? Intervention thérapeutique
- ? Test diagnostique
- ? autre

- Réalisation en aveugle ?
 - Simple ? Double ?
- Comment les facteurs étudiés sont-ils **mesurés**?
 - Même méthode chez tous les sujets ? dans tous les groupes ? méthode à l'aveugle ?
- **Comparaison indépendante avec la méthode de référence** ?
 - **Type de contrôle**
 - **Marge de non-infériorité(méthode de calcul)**
 - Si non, ce biais menace-t-il la validité de l'étude ?
- Les groupes ont-ils été traités de la même manière à l'exception de la manœuvre?
 - Le bras contrôle a-t-il été soumis au traitement expérimental ? Si oui, cela biaise-t-il les objectifs de l'étude?

Etape 4 : critères de jugement (= événement-cible)

= événements supposés être le résultat de l'influence du facteur étudié

- Comment sont-ils mesurés ?
 - Évaluation aveugle ?
- Tous les critères pertinents sont-ils évalués, en particulier toutes les issues cliniquement importantes ?
- Si non, ces biais menacent-ils la validité de l'étude ?

Etape 5 : population source et sujets étudiés (= état initial)

- la sélection est-elle correcte ?
 - si non, ce biais menace-t-il la **validité externe** ? (c.-à-d. ne pas permettre d'appliquer les conclusions à une population plus large)
- les groupes randomisés différent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ? Stratification ?
 - si non, ce biais menace-t-il la **validité interne** ?
- Les patients ont-ils été analysés selon leur randomisation initiale (en **intention de traitement**) ? selon le traitement administré (**per protocole**)
- quelle est la proportion des sujets atteignant la fin du suivi ?
 - si elle n'est pas optimale, la validité interne est-elle menacée ?

Etape 6 : facteurs de confusion potentiels (biais)

- sont-ils tous envisagés et bien contrôlés ?
- si non, cela invalide-t-il l'étude ?

Biais (erreurs systématiques)

Si une estimation diffère **systematiquement**, en plus ou en moins, de la vraie valeur. Liés à l'interférence systématique d'un facteur entraînant une différence entre les groupes, différence non liée à l'effet de la manœuvre.

- **biais de confusion** : différence entre les groupes comparés, au niveau de facteurs, pouvant être confondue avec l'effet de la manœuvre évaluée par le critère de jugement : pronostic initial différent, prise en charge initiale différente...
- **biais de mesure** : différence de méthode de mesure du critère de jugement entre les groupes (évitable par le double aveugle)
- **biais de sélection** : sélection des patients recevant la manœuvre (test, traitement)
- **biais de suivi** : lié à la prise en charge différente en fonction de la nature de la manœuvre reçue (évitable par le double aveugle)
- **biais d'attrition** : lié à la diminution du nombre de patients analysés par rapport au nombre inclus (évitable par l'analyse en intention de traitement)

Etape 7 : analyse statistique

- Méthode de randomisation : aléatoire?
- les résultats ne sont-ils pas dus à la chance seule, sont-ils **statistiquement significatifs** ? (erreur aléatoire)
- **Les résultats en analyse en intention de traitement et en analyse per protocole sont-ils semblables?**
- la taille de l'échantillon est-elle suffisante (**considérations statistiques**) ?
 - si non, les résultats sont-ils inutiles ?
- les résultats sont-ils **cliniquement intéressants** ?
 - si non, l'étude est-elle utile ?
- **puissance du test ? taille de l'échantillon ?**
 - si insuffisant, l'étude est-elle utile ou non concluante ?

Etape 8 : évaluation de l'effet du traitement

- **Importance de l'effet** du traitement
 - Réduction du risque relatif
 - Réduction du risque absolu
 - Nombre de patients (sujets) à traiter
- **Précision de l'estimation** de l'effet du traitement
 - Intervalle de confiance à 95 %
- **Le bénéfice secondaire escompté est-il bien présent?**

Commentaire méthodologique sur l'efficacité des mesures thérapeutiques

- Le nombre le plus grand peut tromper le médecin sur l'efficacité réelle d'un traitement.
- En médecine factuelle, on parlera de :
 - **réduction du risque absolu** : RRA
= risque absolu groupe contrôle (%) – risque absolu groupe traité (%)
 - **réduction du risque relatif** : RRR
= RRA / risque absolu groupe contrôle (%)
 - **nombre de sujets à traiter** nécessaire pour avoir un effet thérapeutique : NST
= $1/\text{RRA}$

Etape 9 : conclusions des auteurs

- Réponses aux questions ? vérification de l'hypothèse ? objectif atteint ?
- Les conclusions répondent-elles à l'objectif ?
- Les bénéfices justifient-ils les risques et les coûts?
- Les résultats sont-ils acceptables pour la population source ? (**validité**)
- Les résultats sont-ils acceptables pour la population du lecteur ? (**applicabilité**)