

# Introduction à l'essai clinique de non infériorité

Loïc Desquilbet

Enseignant-Chercheur en Epidémiologie et Biostatistique

– EnvA –



# Introduction

- Objectif d'un essai clinique de non infériorité

Prouver qu'un nouveau traitement n'est pas moins efficace qu'un traitement de référence, et donc pourrait remplacer le traitement de référence

- Exemples de situation

- Traitement générique

- Nouveau traitement avec moins d'effets indésirables

- Nouveau traitement avec une posologie moins contraignante



## Notations

- Soient  $\pi_{\text{ref}}$  et  $\pi_{\text{nouv}}$  les % de succès\* du traitement de référence et du nouveau traitement **attendus**, respectivement
- Soient  $p_{\text{ref}}$  et  $p_{\text{nouv}}$  les % de succès\* du traitement de référence et du nouveau traitement **observés** à l'issue de l'essai, respectivement

\* Le succès peut être : la guérison, l'amélioration clinique, la disparition de certains symptômes, ...



## Définition de la « non infériorité »

- Un nouveau traitement est dit « non inférieur au traitement de référence » si

Le nouveau traitement ne fait pas « **beaucoup** moins bien » que le traitement de référence

- Comment apprécier ce « pas beaucoup moins bien » ???
- 2 méthodes
  - La méthode clinique
  - La méthode statistique

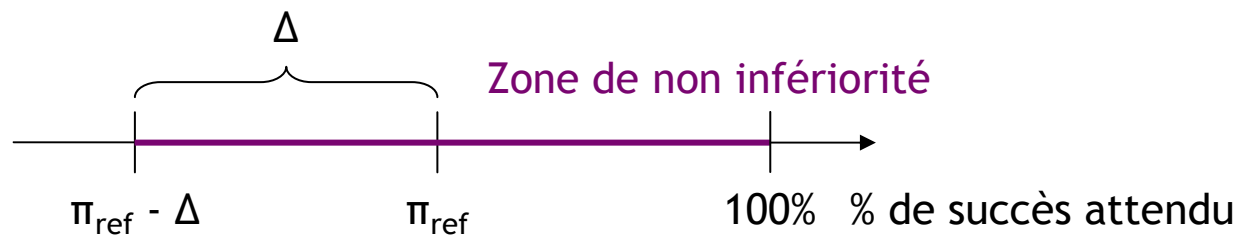
# Méthode clinique

- Question à laquelle il faut savoir répondre

Quelle est la plus grande différence de % de succès entre le nouveau traitement et le traitement de référence que l'on peut encore considérer comme acceptable, au regard des bénéfices apportés par ailleurs ?

(Soit  $\Delta$  cette différence)

- Nouveau traitement considéré comme « non inférieur » si  $\pi_{\text{nouv}}$  se trouve dans la zone **théorique** de non infériorité définie par  $[\pi_{\text{ref}} - \Delta ; 100\%]$



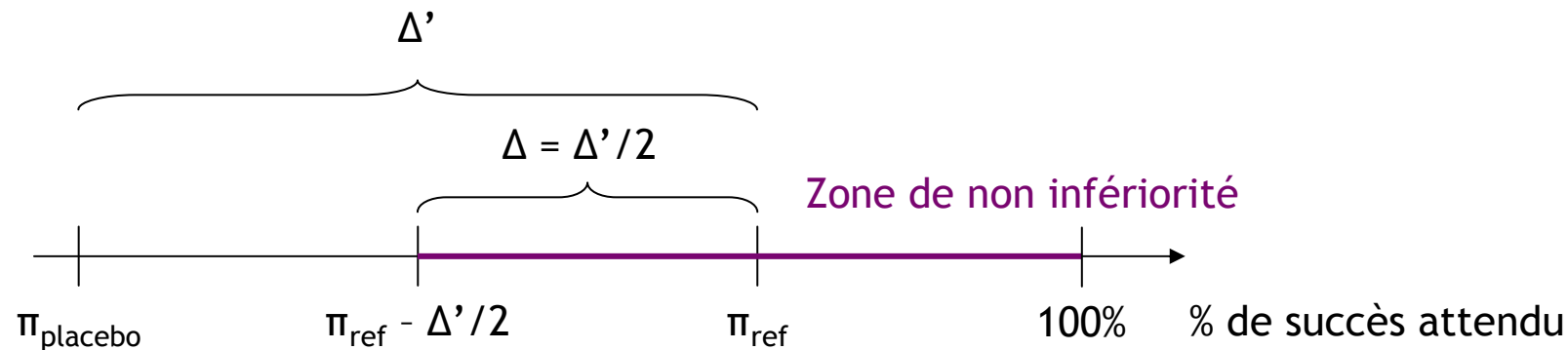
## Méthode stat'

- Question à laquelle il faut savoir répondre

Quelle est la différence de % de succès entre un groupe placebo ( $\pi_{\text{placebo}}$ ) et le groupe traité par le traitement de référence ?

(Soit  $\Delta'$  cette différence)

- On dira que la plus grande différence de % de succès entre le nouveau traitement et le traitement de référence que l'on pourra considérer comme acceptable sera  $\Delta = \Delta' / 2$





## Prouver statistiquement la « non infériorité »

- $\Delta$  a été déterminée avant la mise en place de l'essai (méthode clinique ou statistique)
- A l'issue de l'essai clinique, on a  $p_{\text{ref}}$  et  $p_{\text{nouv}}$
- On fait l'hypothèse que  $p_{\text{ref}}$  estime correctement  $\pi_{\text{ref}}$
- Zone **pratique** de non infériorité définie par  $[p_{\text{ref}} - \Delta ; 100\%]$
- Pour être sûr (à 95%) que  $\pi_{\text{nouv}}$  est bien contenue dans la zone **théorique** de non infériorité  $[\pi_{\text{ref}} - \Delta ; 100\%]$ ,

Il faut que l'intervalle de confiance de  $p_{\text{nouv}}$  soit totalement inclus dans la zone **pratique** de non infériorité



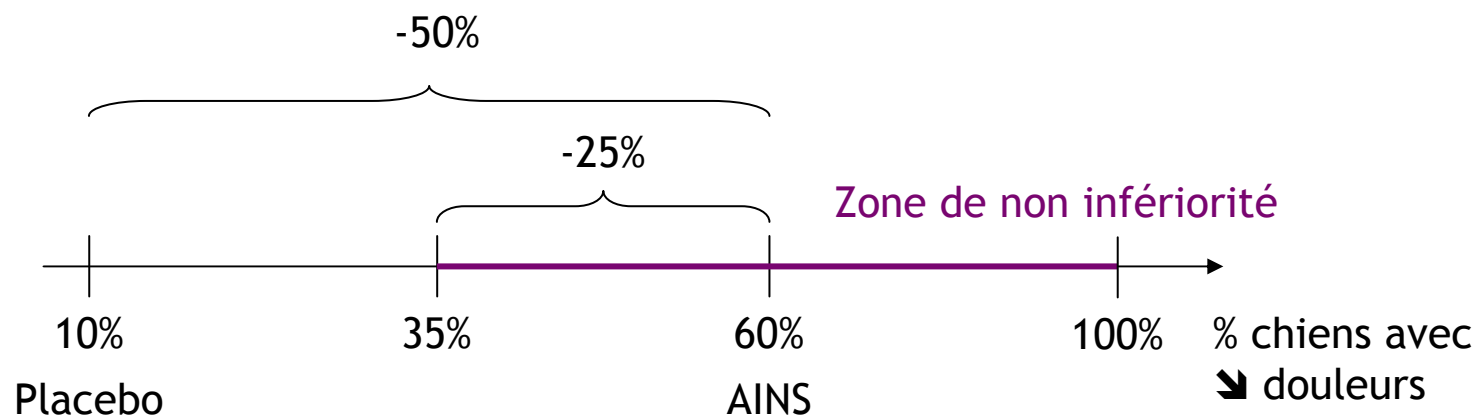
## Présentation de l'illustration

- Supposons que l'on veuille montrer qu'un traitement phytothérapeutique n'est pas moins efficace pour traiter la douleur chez le chien arthrosique que les AINS, traitement de référence
- Supposons que l'efficacité des AINS pour diminuer la douleur soit de 60%
- Supposons que l'on observe une diminution de douleur dans le groupe placebo dans 10% des cas



## Présentation de l'illustration

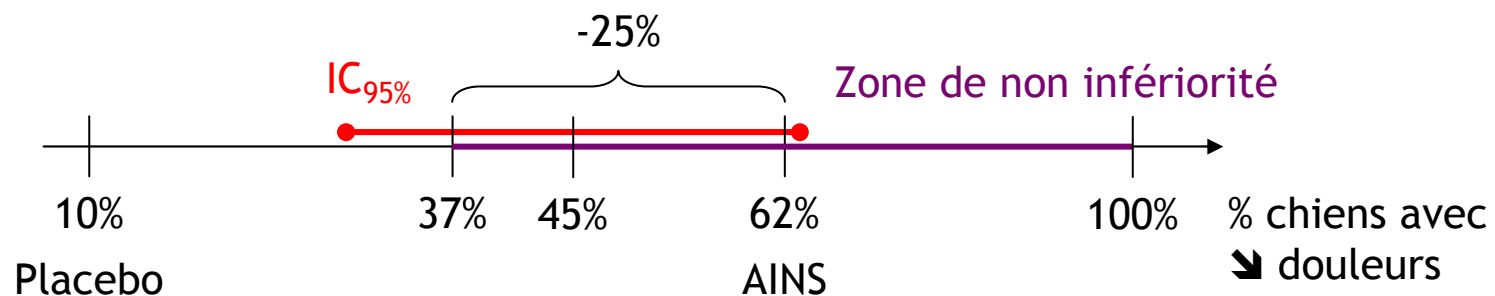
- La méthode stat' donne une différence limite acceptable de -25% entre le traitement phytothérapeutique et les AINS ( $25 = (60-10)/2$ )
- Zone théorique de non infériorité :



## Illustration - Cas n° 1

- A l'issue de l'essai clinique, on observe (cas n° 1)
  - $p_{\text{AINS}} = 62\% \Rightarrow$  zone pratique de non infériorité : [37% ; 100%]
  - $p_{\text{phyto}} = 45\%$  [27% - 63%]

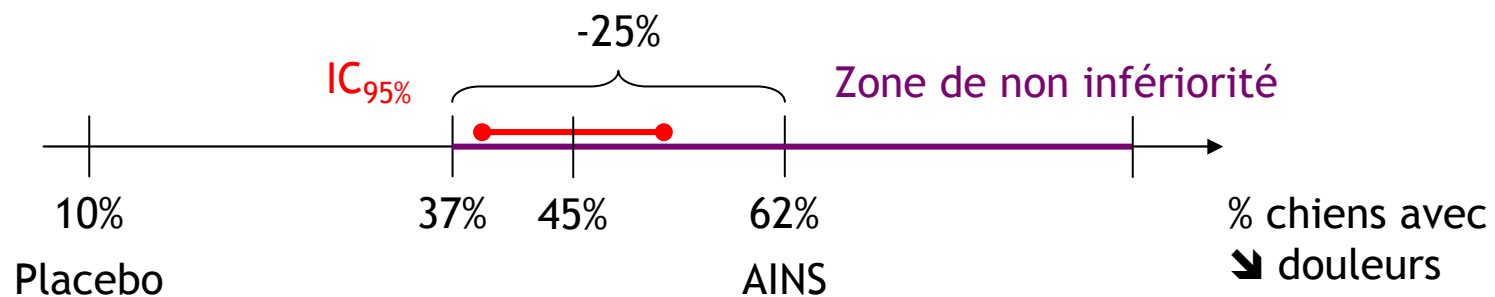
« Non infériorité » non prouvée statistiquement



## Illustration - Cas n° 2

- A l'issue de l'essai clinique, on observe (cas n° 2)
  - $p_{\text{AINS}} = 62\% \Rightarrow$  zone pratique de non infériorité : [37% ; 100%]
  - $p_{\text{phyto}} = 45\%$  [39% - 51%]

« Non infériorité » prouvée statistiquement





## Nombre de sujets nécessaire - Infos nécessaires

- Le % de succès attendu pour le traitement de référence ( $\pi_{\text{ref}}$ )
- Le % de succès attendu pour le nouveau traitement ( $\pi_{\text{nouv}}$ )
- La différence de % succès acceptable ( $\Delta^*$ ) entre le nouveau traitement et le traitement de référence
- La puissance de l'étude (choix entre 80% ou 90%)

## Nombre de sujets nécessaire - Quelques exemples

- Nombre de sujets par groupe pour une puissance de 80%

$\Delta = -15\%$			$\Delta = -30\%$		
$\pi_{\text{ref}}$	$\pi_{\text{nouv}}$	N / groupe	$\pi_{\text{ref}}$	$\pi_{\text{nouv}}$	N / groupe
60%	65%	92	60%	65%	30
	60%	168		60%	42
	55%	383		55%	62
	50%	1539		50%	97
80%	85%	57	80%	85%	19
	80%	112		80%	28
	75%	273		75%	44
	70%	1162		70%	73