

Document d'orientation sur les allégations
issues d'essais de non-infériorité

Février 2013

Liste de contrôle des essais de non-infériorité

N°	Liste de contrôle (les clients peuvent se servir de cette liste pour les aider à prendre des décisions à propos de l'utilisation des données issues des essais de non-infériorité dans des allégations publicitaires)	✓
Ce qui doit apparaître dans les systèmes promotionnels et publicitaires		
3.1	Concordance avec les clauses de l'Autorisation de mise sur le marché	
3.2	Description des interventions	
3.7	Analyse statistique	
3.8	Conclusions tirées	
Ce qui doit apparaître dans les études publiées aux fins de validation des allégations		
3.1	Concordance avec les clauses de l'Autorisation de mise sur le marché	
3.2	Description des interventions	
3.3	Marge de non-infériorité	
3.4	Puissance de l'essai et taille de l'échantillon utilisé pour réduire au minimum les erreurs de type II	
3.5	Populations de patients	
3.6	Méthodologie de l'essai	
3.7	Analyse statistique	
3.8	Conclusions tirées	

1. Avantages principaux :

S'il est prévu qu'un médicament ne se révélera pas supérieur à celui auquel il est comparé quant aux gains pour la santé, on peut concevoir un essai qui vise à déterminer si l'effet exercé par ce traitement est au moins aussi bon et ce, à l'intérieur d'une certaine marge d'erreur. C'est ce qu'on appelle un essai de non-infériorité. Ce type d'essai est de plus en plus utilisé aux fins d'homologation des nouveaux médicaments.

2. Pièges principaux :

Les essais de non-infériorité comportent certaines difficultés pour ceux qui doivent déterminer si les résultats obtenus sont utilisables dans les publicités qui seront créées pour influencer les décisions des professionnels de la santé. Ils ont d'abord besoin de postulats sur l'efficacité du médicament de référence, ces derniers étant déduits des résultats obtenus au moyen de méthodes quantitatives de synthèse, telles que les méta-analyses. Ils doivent également se fonder sur des postulats qui définissent ce qu'on entend par « moins bon » et déterminer la marge d'erreur atteignable. En outre, ils doivent se servir de diverses méthodes pour tester les hypothèses et interpréter les données de façon statistique. Il peut être particulièrement difficile de composer avec la signification d'un essai dont les résultats sont « négatifs » parce qu'ils montrent qu'un nouveau médicament n'est pas non inférieur au médicament de référence. Par ailleurs, contrairement aux essais de supériorité, un essai de non-infériorité doté d'une puissance insuffisante est plus susceptible de donner des résultats faussement positifs.

3. Éviter les pièges :

La liste ci-après comprend des principes utiles pour aider l'industrie et le personnel du CCPP à déterminer si les résultats d'un essai de non-infériorité peuvent être présentés dans les systèmes promotionnels et publicitaires (SPP). Cette liste ne fait référence qu'aux facteurs propres aux essais de non-infériorité qui sont importants pour en déterminer la crédibilité et la pertinence pour le processus décisionnel. Reportez-vous au code du CCPP pour prendre connaissance des facteurs généraux qui régissent l'admissibilité des études.

☐ 3.1 Concordance avec les clauses de l'Autorisation de mise sur le marché

Principe :

Le contenu des annonces publicitaires portant sur des médicaments doit correspondre aux clauses de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) émise par Santé Canada.

Justification :

Tout contenu publicitaire qui s'écarterait des clauses de l'AMM contreviendrait à l'article 9.1 de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Application :

L'observation ne doit contredire en rien le contenu de l'AMM quant à l'ampleur, au sens ou à la durée.

☐ 3.2 Description des interventions

Principe :

L'intervention de référence doit être une option thérapeutique valable dont les effets sont connus.

Justification :

Les médicaments de référence non disponibles n'apportent rien au processus décisionnel. L'utilisation de traitements de référence pour lesquels on dispose de peu de données relativement à leur effet comparativement à un placebo peut se solder par des estimations peu fiables de non-infériorité.

Application :

Il convient de décrire en détail les interventions prévues dans chaque groupe, de préciser si le médicament de référence utilisé dans l'essai de non-infériorité est le même (ou presque) que celui employé dans d'autres essais ayant porté sur l'efficacité et de mentionner quand et comment, exactement, les médicaments ont été administrés. Il faut également décrire dans quel contexte et à quel endroit ces interventions ont été administrées .

□ 3.3 Marge de non-infériorité

Principe :

La marge de non-infériorité choisie doit être logique sur le plan clinique; elle est essentielle à l'interprétation de la pertinence et de la crédibilité des résultats de l'essai.

Justification :

Les résultats peuvent varier en fonction de la marge de non-infériorité choisie. Par exemple, une marge de non-infériorité étendue choisie a posteriori ouvre la porte à des erreurs de mesure.

Application :

Le compte rendu de l'essai doit préciser comment la marge de non-infériorité a été choisie, ainsi que son importance clinique. Les conclusions de non-infériorité tirées d'études conçues au départ pour établir la supériorité du médicament sont irrecevables. Un graphique en forêt doit être fourni dans le cas d'estimations fondées sur une méta-analyse.

La marge de non-infériorité doit être choisie dès le départ.

□ 3.4 Puissance de l'essai et taille de l'échantillon utilisé pour réduire au minimum les erreurs de type II

Principe : Les erreurs de type II ont une importance encore plus grande dans les essais de non-infériorité et doivent être évitées.

Justification :

Si la taille de l'échantillon ne convient pas, l'essai de non-infériorité risque de générer une fausse allégation selon laquelle un médicament n'est pas inférieur au médicament de référence alors qu'en fait, il est moins bon.

Application :

La méthode reproductible de détermination de la taille de l'échantillon d'après un critère de non-infériorité doit être précisée. S'il y a lieu, les analyses intermédiaires effectuées doivent être expliquées et les règles d'arrêt, décrites; il faut également mentionner si ces règles avaient un lien avec l'hypothèse de non-infériorité.

□ 3.5 Populations de patients

Principe :

L'interprétation d'un essai de non-infériorité repose sur les résultats obtenus chez des sujets similaires exposés au médicament de référence d'une manière semblable à celle des essais historiques.

Justification :

Des caractéristiques différentes entre les sujets, des critères d'admissibilité différents ou des interventions ou des résultats différents dans les essais historiques se traduiront par des différences dans les résultats des évaluations de non-infériorité.

Application :

Les différences entre les caractéristiques des sujets de l'essai de non-infériorité et ceux qui ont participé à des essais antérieurs doivent être mentionnées et expliquées. Si les participants sont différents, il faut se concentrer sur les variations les plus susceptibles de modifier la réaction au médicament.

□ 3.6 Méthodologie de l'essai

Principe :

Les résultats des essais de non-infériorité sont particulièrement sensibles aux dérogations au protocole de l'essai.

Justification :

Un insu (masquage de la nature du médicament) et une répartition aléatoire incorrectement menés durant l'essai augmentent le risque de générer une fausse allégation de non-infériorité alors qu'en fait, le traitement est moins bon. Une telle situation augmente le risque d'effets nocifs découlant de la publicité.

Application :

Il convient de fournir un organigramme qui précise le sort des participants à l'essai, c'est-à-dire le nombre de sujets de chaque groupe qui ont subi le processus de répartition aléatoire, reçu le médicament prévu, suivi le traitement jusqu'à la fin conformément au protocole et dont les données ont pu servir à l'analyse du critère d'évaluation principal.

Il faut décrire la méthode utilisée pour répartir les participants et mentionner si cette répartition s'est faite à l'insu.

Il faut également préciser si les cliniciens chargés des interventions et ceux qui ont évalué les résultats étaient au courant ou non de la nature du médicament administré à chaque participant et si un troisième médicament de référence a été utilisé pour confirmer la validité de l'essai.

□ 3.7 Analyse statistique

Principe :

Pour être en mesure d'interpréter correctement l'analyse des données issues d'un essai de non-infériorité, il faut bien comprendre les méthodes comparatives employées.

Justification :

Contrairement aux essais de supériorité, un essai de non-infériorité doté d'une puissance insuffisante est plus susceptible de donner des résultats faussement positifs.

Application :

Pour chaque analyse, il faut préciser le nombre de participants dont les données ont été prises en compte dans l'estimation de l'efficacité. Advenant que ce nombre soit inférieur au nombre de patients retenus au début de l'essai, il faut préciser comment le dénominateur a été déterminé (c.-à-d. état défini dans l'analyse effectuée conformément au protocole et aux critères qui y sont associés).

Les résultats obtenus chez les sujets retenus au début de l'étude et ceux obtenus conformément au protocole doivent être évalués (et doivent tous étayer la conclusion de non-infériorité).

Il y a non-infériorité quand la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % (ce qui correspond à un intervalle de confiance bilatéral à 95 %) se situe dans la zone de non-infériorité.

Les graphiques en forêt qui illustrent les comparaisons sont préconisés. Conviennent particulièrement les graphiques en forêt qui rendent compte des effets de taille de l'échantillon et des marges de non-infériorité par exemple, dans le cas des intervalles de confiance unilatéraux ou bilatéraux (voir l'Annexe pour obtenir un exemple). Les écarts entre les moyennes calculés d'après la variation du risque absolu sont déconseillés, sauf s'ils sont accompagnés de la mesure de l'étendue proportionnelle du même effet.

❑ 3.8 Conclusions tirées

Principe :

Même si l'analyse des essais de non-infériorité est bien menée, il arrive souvent que des conclusions erronées en soient tirées.

Justification :

Les allégations doivent refléter fidèlement les résultats de l'essai conformément à l'article 2.3 du Code du CCPP.

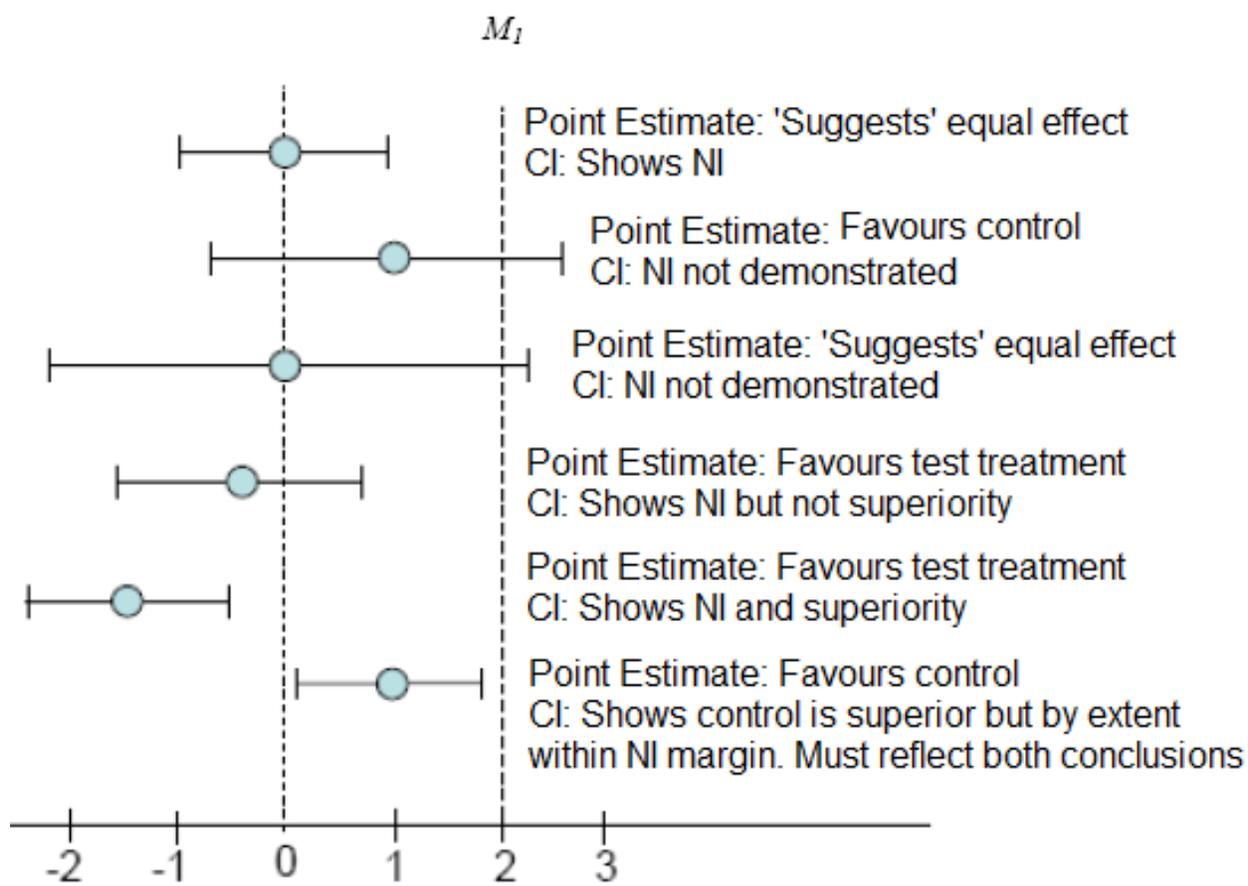
Application :

Quand le calcul de la fréquence statistique est utilisé (par ex., IC ou valeur de p), il est suggéré d'employer les formulations suivantes : « le médicament à l'étude n'est pas moins bon que le médicament de référence », « le médicament à l'étude ne s'est pas montré inférieur au médicament de référence » ou « le produit à l'étude s'est révélé similaire au médicament de référence ».

Si l'analyse est fondée sur les statistiques bayésiennes (par ex., intervalle de crédibilité), il convient de conclure à la probabilité que le médicament soumis à l'étude « n'est pas moins bon que le médicament de référence ». Par exemple, « la probabilité que le médicament X ne soit pas moins bon que le médicament Y est de 98 % ».

Annexe

Le diagramme ci-dessous permet d'orienter l'interprétation de l'analyse statistique. « M_1 » représente la marge de non-infériorité prédéfinie, tandis que « IC » correspond à l'intervalle de confiance à 95 % et « NI », à non-infériorité.



Axe des abscisses : médicament de référence moins le médicament à l'étude (soit : R-É)

Traduction du diagramme ci-dessus:

Estimation ponctuelle : porte à croire à un effet équivalent IC : établit la NI
Estimation ponctuelle : en faveur du médicament de référence IC : NI non établie
Estimation ponctuelle : porte à croire à un effet équivalent IC : NI non établie
Estimation ponctuelle : en faveur du médicament à l'étude IC : NI établie, mais pas la supériorité
Estimation ponctuelle : en faveur du médicament à l'étude IC : NI et supériorité établies
Estimation ponctuelle : en faveur du médicament de référence IC : le médicament de référence se révèle supérieur, mais dans une mesure comprise à l'intérieur des limites de la marge de NI. Doit refléter ces deux conclusions.

Interprétation des allégations de supériorité découlant d'un essai de non-infériorité :

L'IC à 95 % de l'ensemble des sujets retenus au début de l'essai pour les paramètres d'évaluation principaux :

- ne traverse ou ne touche pas la marge de non-infériorité prédéfinie (M_1 dans la figure ci-dessus);
- ET se situe du côté du zéro (sans le toucher), ce qui indique la supériorité. Il faut remplacer le « zéro » par « un » pour déterminer les ratios plutôt que les moyennes et les médianes.

Advenant que l'essai de non-infériorité ne permette pas de prouver la supériorité du médicament à l'étude pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal, il ne faut pas s'abstenir d'utiliser les paramètres d'évaluation secondaires pour laisser entendre que le produit à l'étude est supérieur.

La description ou les paramètres de l'essai doivent mentionner qu'il s'agit d'un essai de non-infériorité (cette précision peut être fournie dans une note de bas de page).

Il convient toutefois de noter qu'il est fautif de conclure à la non-infériorité (ou à la similitude) de deux médicaments à la lumière de résultats non significatifs obtenus dans le cadre d'une étude initialement conçue uniquement pour évaluer la supériorité de l'un sur l'autre. Il faut alors interpréter cette observation comme la démonstration que la différence entre le médicament à l'étude et le médicament de référence n'était pas significative sur le plan statistique.