



Comment choisir la marge de non-infériorité ?

Résultats d'une enquête en ligne

Angèle GAYET-AGERON

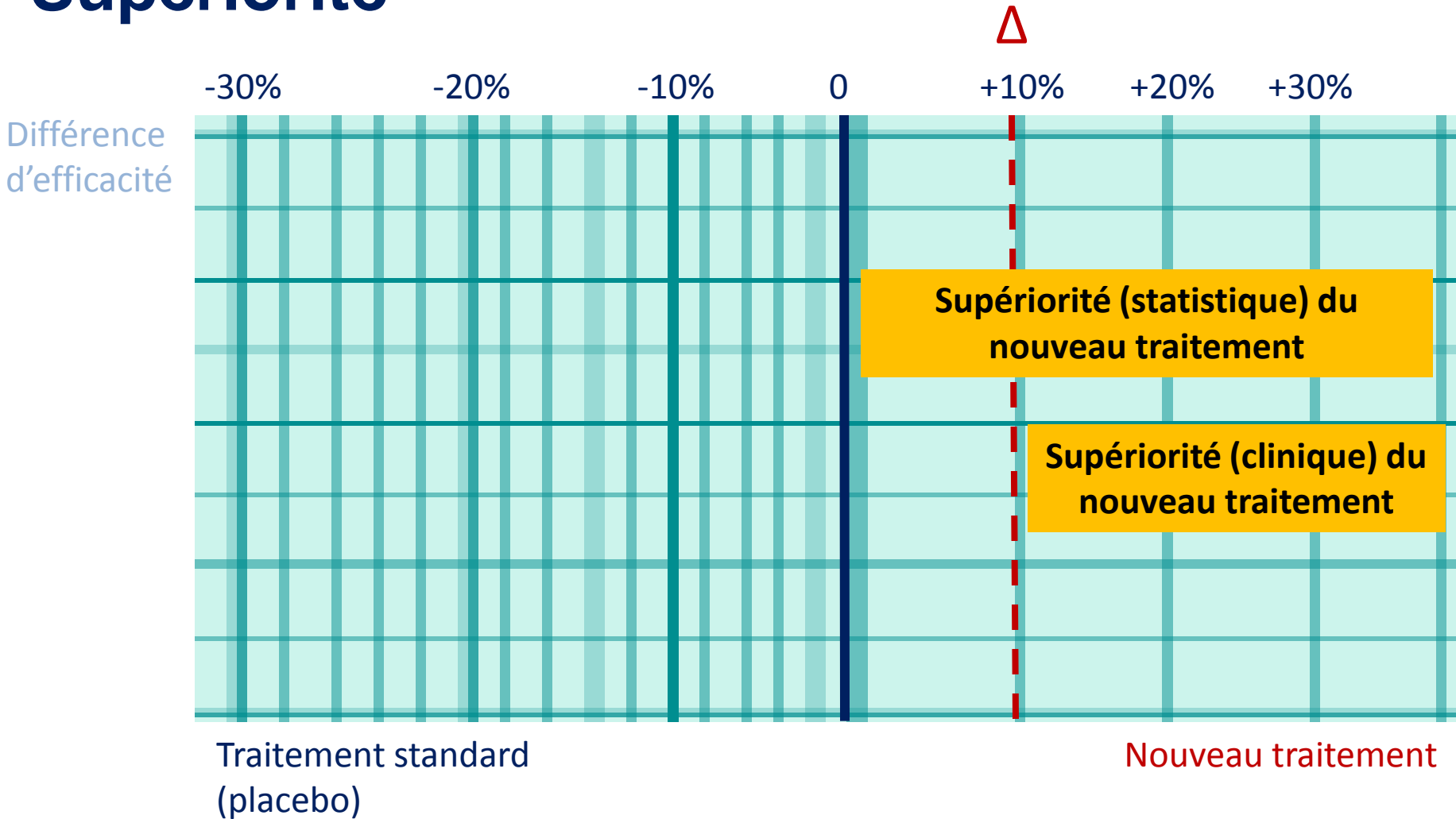
Service d'épidémiologie clinique

Service Prévention et Contrôle de l'Infection

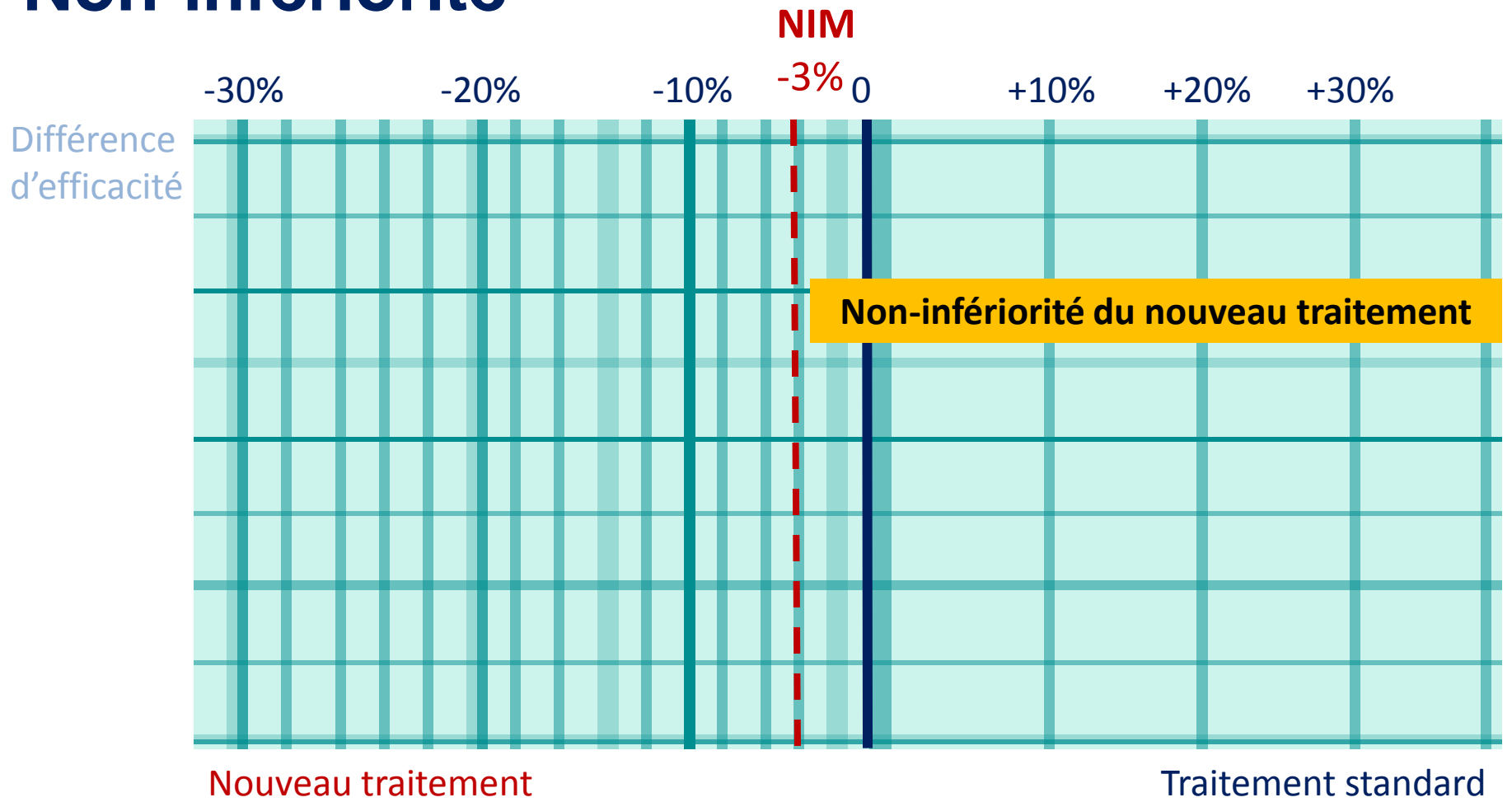
↔ = IC95% (intervalle de confiance à 95%)

- Traditionnellement, on évalue la supériorité d'un nouveau traitement comparé à un placebo ou à un ancien traitement
 - Objectif principal: définir la plus petite différence cliniquement pertinente avec le nouveau traitement
- De plus en plus de nouveaux traitements dans de nombreux domaines avec moins d'effets secondaires, meilleure galénique, moindre coût, etc.
 - Quelle perte d'efficacité est-on prêt à accepter pour choisir le nouveau traitement plutôt que le traitement standard ?

Supériorité



Non-infériorité



- Le concept de non-infériorité
 - Un design de plus en plus populaire [Suda KJ et al. 2011]
 - But des essais de non-infériorité
 - Démontrer que le nouveau traitement « *ne fait pas moins bien que* » le traitement de référence
 - (Mais qu'il présente d'autres avantages : prise simplifiée, effets secondaires, coût, etc.)
 - Comment définit-on la notion de « *ne fait pas moins bien que...* » ?
 - Équivaut à définir la marge de non-infériorité

- Guide de lecture pour les utilisateurs des essais de non-infériorité [Mulla SM et al. 2012]
- Absence de consensus (clinique) pour définir la marge de non-infériorité, basée sur la perception de l'investigateur alors qu'il est recommandé de la justifier [Piaggio G et al. 2012]
- Une seule référence (discutable): les recommandations de la FDA [Temple R et al. 2010]

1. Introduction

Table 1 Suggestions from guidelines and recommendations on the choice of non-inferiority margins (Δ) in specific indications.

Indication	Year	Authority	Outcome	Distance measure	Δ	Ref.
Anti-infectives	1992	FDA	Response rate	Difference	10–20% ¹	(FDA, 1992)
	1997	CPMP	Response rate	Difference	10%	(CPMP, 1997)
Urinary tract infections and pyelonephritis	1998	FDA	Response rate	Difference	15%	(FDA, 1998)
Anti-epileptic	1998	ILAE ²	Response rate	Difference	20%	(Anonymous, 1998)
Vaccines	1999	CPMP	Protection rate	Difference	10%	(CPMP, 1999)
Anti-retroviral	1999	FDA	Success rate ³	Difference	10%	(FDA, 1999)
Thrombolytics	2000	(FDA) ⁴	Short-term mortality	Relative risk	1.143	(Anonymous, 2000)
Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs	1988	FDA	Amelioration (quantitative) ⁵	Ratio	0.6	(FDA, 1988)
Dentistry	1995	ADA ²	Deterioration (quantitative) ⁵	Ratio	1.1	(Proskin et al., 1995)
Anti-hypertensives	1998	CPMP	Reduction of diastolic blood pressure	Difference	2 mm Hg	(CPMP, 1998)

¹ depending on the observed response rates in the actual trial

² ILAE: International League Against Epilepsy;

ADA: American Dental Association

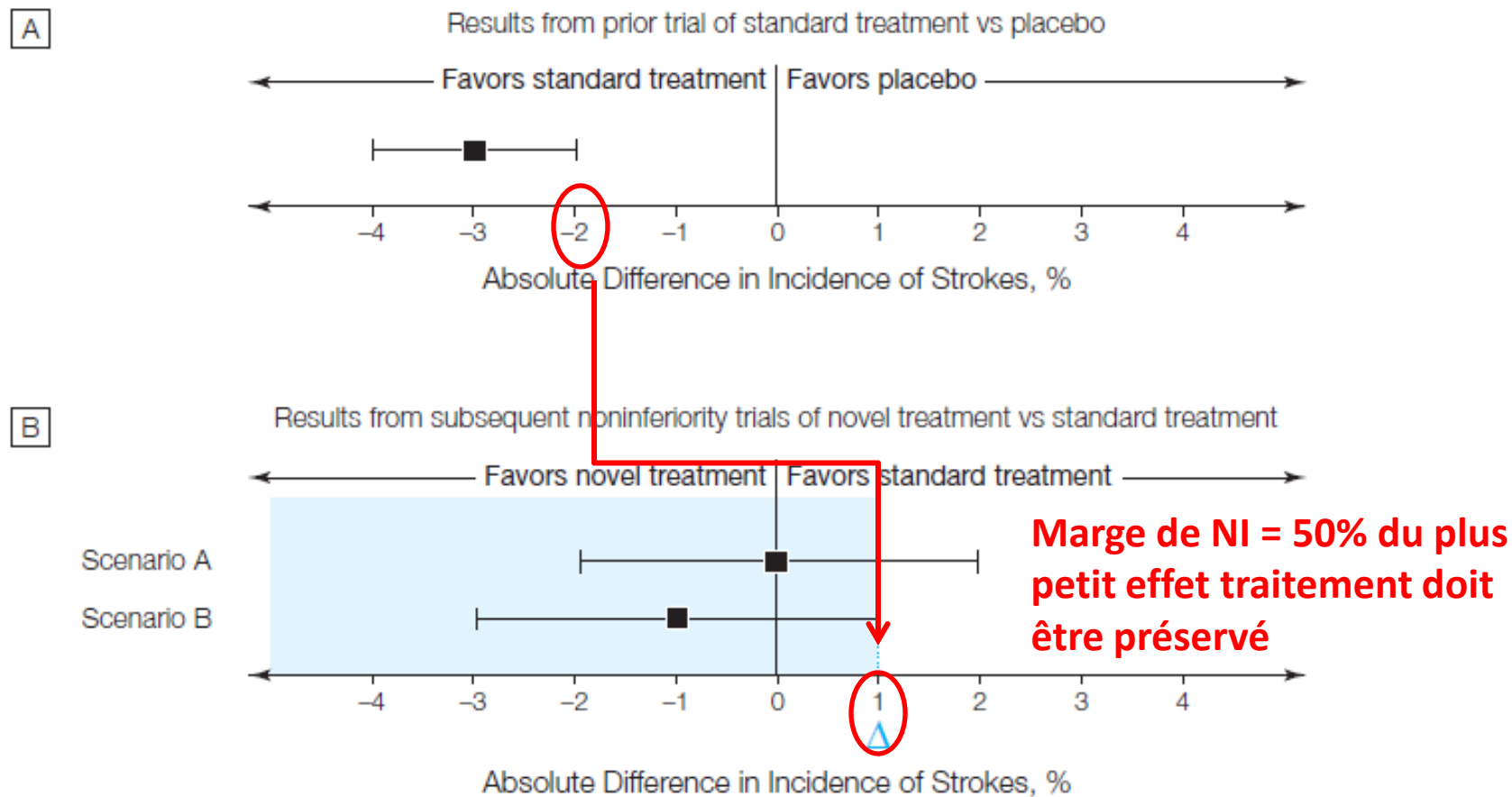
³ proportion of patients with plasma HIV RNA level below the detection limit

⁴ indirectly taken from reference (Anonymous, 2000)

⁵ e.g. score

Freitag S and Lange G. *Biom J* 2005

- Approche statistique de la FDA [Mulla SM et al. 2012]



- Recommandations FDA basées sur des principes (trop) statistiques [Temple R et al. 2010]
 - Utiliser l'effet du traitement standard comparé au placebo n'est pas acceptable
 - Le risque de base avec le traitement standard est plus acceptable
 - Pourquoi conserver au moins la moitié de l'effet du traitement standard?
 - La marge de non-infériorité est toujours plus petite que la différence cliniquement pertinente [Gayet-Ageron et al. 2010]
 - Pourquoi considérer seulement la borne inférieure de l'IC95%?

- Plusieurs facteurs intéressants
 - Le risque de base avec le traitement de référence
 - Le type d'outcome primaire
 - La maladie considérée / le contexte clinique
 - La condition des patients (espérance de vie ou enfants/adultes/personnes âgées)
 - Les avantages du nouveau traitement
 - D'autres plus discutables
 - Les contraintes logistiques
 - La faisabilité de l'étude...

- Evaluer l'association entre différents facteurs prédéfinis et la marge de non-infériorité choisie par des chercheurs ayant publié les résultats d'un essai clinique randomisé et contrôlé (à l'aide d'une étude transversale)

- Etude transversale
- Echantillon de *corresponding authors* d'un essai clinique randomisé et contrôlé (RCT) publié entre 2010 et 2012
- Questionnaire en ligne (Limesurvey®)
 - Questions sur les pratiques et connaissances des RCT (13 questions)
 - 4 vignettes cliniques avec 4 facteurs/vignette (16 versions différentes par vignette) (1 question/vignette)
 - 2 vignettes traitant de supériorité
 - 2 vignettes traitant de non-infériorité (dont 1 vignette mixte)
 - Questions générales (caractéristiques des répondants, formation) (25 questions)
- Outcome primaire
 - Marge de non-infériorité (%)

4. Matériel et méthodes

Imagine that you are in the late 1990s. A randomized controlled trial will test a new treatment in young children infected by human immunodeficiency virus (HIV). The disease is usually treated by a standard therapy (TazTM) that decreases mortality in young children to 10% after 48 weeks. 1

The trial will test a new available treatment (NewmedTM) with the advantage to be easier to take (one pill once daily) than TazTM (three pills twice daily). The purpose of the trial is to assess the non-inferiority of the new drug for the prevention of death compared to TazTM. 2

In designing the study, the investigators must determine the largest difference with the standard treatment that they would accept to consider NewmedTM as non-inferior to TazTM for the prevention of death. 3

What is the highest risk of death with NewmedTM that you would accept to conclude that it is non inferior than the 10% risk with TazTM ? 4

This question is mandatory.

Please choose... ▼

Please choose...

- 20 %
- 15 %
- 12 %
- 11 %
- 10.5 %
- 10.1 %
- 10 %
- Other
- I do not know

Vignette 1

Vignette 1 (infection VIH)	
Facteurs testés	
Type d'outcome primaire	- Mortalité - Echec virologique
Risque de base	- 10% (bas) - 30% (haut)
Population d'étude	- Adultes - Enfants
Design de l'étude	- Non-infériorité - Supériorité
Marges de non-infériorité (au choix)	
- +0.1% - +0.5% - +1% - +2%	- +5% - +10% - Option libre

4. Matériel et méthodes

1 A randomized controlled trial will test a new drug-eluting stent (DESTM) in adults with stable angina for whom there is an indication for percutaneous revascularization. This disease was usually cured by a bare metal stent (BMSTM) that showed a 5% mortality rate at 1 year in previous studies.

2 The trial will test a new device (DESTM) that requires the use of anti-platelets for a shorter period than with the standard stent. However, the investigators expect difficulties to recruit patients in the trial. The purpose of the trial is to assess the non-inferiority of the new device DESTM compared to BMSTM on the mortality rate at 1 year.

3 In designing the study the investigators must determine the largest difference with the current treatment that they would accept to judge DESTM as non inferior to BMSTM on the mortality rate at 1 year.

4 What is the highest risk of death with DESTM that you would accept to conclude that it is non inferior than the 5% risk with BMSTM ?

This question is mandatory.

Please choose... ▼

Please choose...

- 30 %
- 25 %
- 20 %
- 17 %
- 16 %
- 15.5 %
- 15.2 %
- 15 %
- Other
- I do not know

Vignette 2

Vignette 2 (angor stable nécessitant un traitement par stent)

Facteurs testés

Type d'outcome primaire

- Mortalité
- Echec revascularisation

Risque de base

- 5% (bas)
- 15% (haut)

Contraintes logistiques

- Difficultés à recruter mentionnées
- Difficultés non mentionnées

Avantages du nouveau traitement

- Moins d'effets secondaires
- Moins cher

Marges de non-infériorité (au choix)

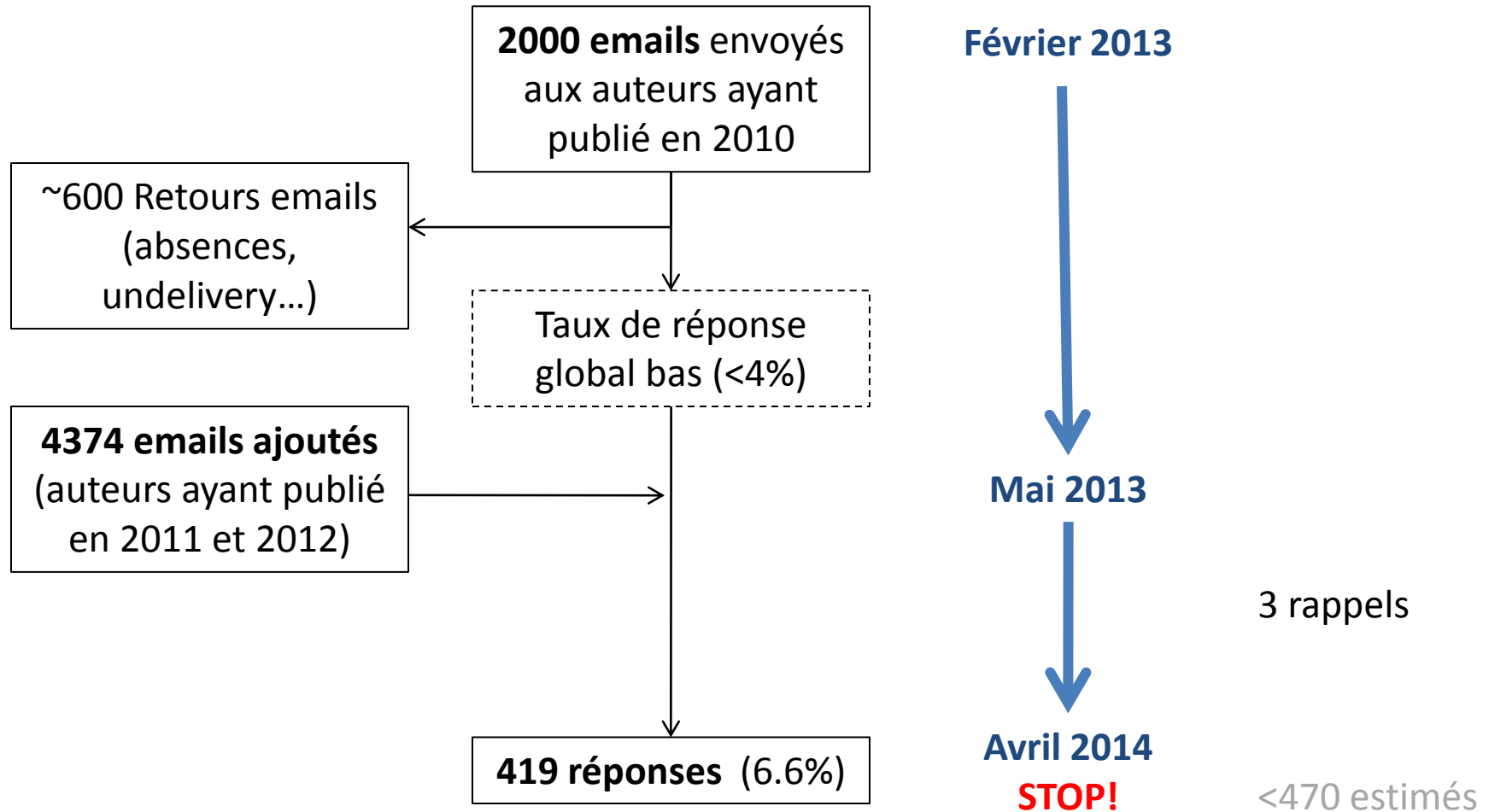
- +0.1% (risque de base 5%)
- +0.2% (risque de base 15%)
- +0.5%
- +1%

- +2%
- +3% (risque de base 5%)
- +4% (risque de base 5%)
- +5%

- +10% (risque de base 15%)
- +15% (risque de base 15%)
- Option libre

- Taille d'échantillon
 - (α à 5% et β à 10%)
 - Différence minimale de $0.3 * SD$ (entre différence moyenne et petite) entre deux niveaux d'un des facteurs explorés et le choix de la marge de non-infériorité
 - 470 réponses nécessaires
 - Anticipation d'un mauvais taux de réponse fixée à 20% donc 2000 envois ont été estimés comme nécessaires pour vérifier notre hypothèse

5. Résultats: flowchart



5. Résultats: caractéristiques des répondants (1)

Variables	Répondants (N=364)
Hommes, n (%)	250 (70.2)
Age moyen (\pm ET)	48.0 (\pm 10.1)
Continent de résidence, n (%)	
Amérique du Nord	109 (30.5)
Amérique du Sud	21 (5.9)
Afrique	9 (2.5)
Asie	37 (10.4)
Europe	163 (45.7)
Océanie (Australie, Nouvelle Zélande)	18 (5.0)
Nombre de RCT dans le passé, n (%)	
1-5	155 (42.6)
6-10	80 (22.0)
11-20	47 (12.9)
>20	82 (22.5)
Proportion de RCT financés par l'industrie, n (%)	
Aucun	170 (46.7)
1-25%	85 (23.3)
26-50%	41 (11.3)
>50%	68 (18.7)

5. Résultats: caractéristiques des répondants (2)

Variables	Répondants (N=364)
Formation initiale, n (%)	
Médecine	243 (66.8)
Epidémiologie	44 (12.1)
Soins infirmiers	16 (4.4)
Psychologie	29 (8.0)
Statistiques	15 (4.1)
Travaille dans les domaines suivants, n (%)	
Pédiatrie	57 (15.7)
HIV/AIDS	32 (8.8)
Maladies cardiovasculaires	89 (24.5)
Contrôle de la douleur	61 (16.8)
Oncologie	41 (11.3)
A reçu une formation de « Bonnes pratiques des essais cliniques », n (%)	257 (72.2)
Est membre d'une commission d'éthique institutionnelle, n (%)	108 (30.3)
Pourcentage moyen du temps de travail en clinique (\pm ET)	36.6% (\pm 32.7)
Pourcentage moyen du temps de travail en recherche (\pm ET)	47.2% (\pm 30.5)

5. Résultats: familiarité avec certains concepts épidémiologiques

Variables	Répondants (N=364)
Familiarité avec le choix de l'outcome primaire , n (%)	
Pas familier	3 (0.8)
Familier	120 (33.0)
Expert	241 (66.2)
Familiarité avec la sélection des instruments de mesure , n (%)	
Pas familier	2 (0.5)
Familier	155 (42.6)
Expert	207 (56.9)
Familiarité avec l'estimation de la taille d'échantillon , n (%)	
Pas familier	23 (6.3)
Familier	217 (59.6)
Expert	124 (34.1)
Familiarité avec le choix de la marge de non-infériorité/différence à détecter , n (%)	
Pas familier	19 (5.2)
Familier	196 (53.9)
Expert	149 (40.9)
Familiarité avec les méthodes statistiques , n (%)	
Pas familier	37 (10.2)
Familier	225 (61.8)
Expert	102 (28.0)

- Les caractéristiques des répondants étaient comparables dans les 16 versions du questionnaire
 - Caractéristiques socio-démographiques
 - Niveau d'expérience des essais cliniques
 - Formation professionnelle
 - Pratiques et connaissances des essais cliniques randomisés et contrôlés
 -

5. Choix des marges de non-infériorité

	Vignette 1 (N=162)	Vignette 2 (N=266)
Marge de non-infériorité (brute) moyenne (\pm ET)	2.28% (\pm 2.52)	2.12% (\pm 1.91)
Marge de non-infériorité moyenne standardisée (\pm ET)	0.057 (\pm 0.060)	0.067 (\pm 0.054)

5. Marges de non-infériorité dans le scénario n°1

Vignette sur traitement anti-VIH	Marge de non-infériorité moyenne (IC95%)	P value
Niveau de risque de base avec le standard		0.002
Bas risque (10%)	1.74 (1.23-2.26)	
Haut risque (30%)	2.94 (2.38-3.51)	
Type d'outcome primaire		0.093
Mortalité	1.96 (1.43-2.50)	
Echec virologique	2.62 (2.07-3.16)	
Population d'étude		0.618
Enfants	2.19 (1.65-2.72)	
Adultes	2.38 (1.84-2.92)	

5. Marges de non-infériorité dans le scénario n°2

Vignette sur revascularisation par stent	Marge de non-infériorité moyenne (IC95%)	P value
Niveau de risque de base avec le standard		<0.001
Bas risque (5%)	1.63 (1.31-1.96)	
Haut risque (15%)	2.54 (2.24-2.84)	
Type d'outcome primaire		0.008
Mortalité	1.80 (1.48-2.12)	
Echec de la revascularisation	2.40 (2.10-2.70)	
Avantage du nouveau traitement		0.023
Moins d'effets secondaires	2.37 (2.06-2.68)	
Moindre coût	1.85 (1.54-2.17)	
Difficultés à recruter des patients		0.864
Non mentionnée	2.10 (1.78-2.41)	
Mentionnée	2.13 (1.82-2.45)	

- Nos résultats
 - En manipulant expérimentalement des facteurs
 - La marge de non-infériorité est choisie selon le niveau de risque de base (niveau bas < niveau haut)
 - Le type de l'outcome primaire influence la largeur de la marge de non-infériorité (mortalité < échec thérapeutique)
 - Les avantages du nouveau traitement sont considérés pour choisir la marge de non-infériorité (coût < effets secondaires)
 - La population d'étude ne semble pas avoir influencé le choix
 - Les contraintes logistiques (recrutement) n'ont pas été considérées

- Nos résultats comparés à la littérature
 - <10% marge de non-infériorité recommandée par la FDA
 - Marges de non-infériorité « fictives » plus petites que dans la « vraie vie »

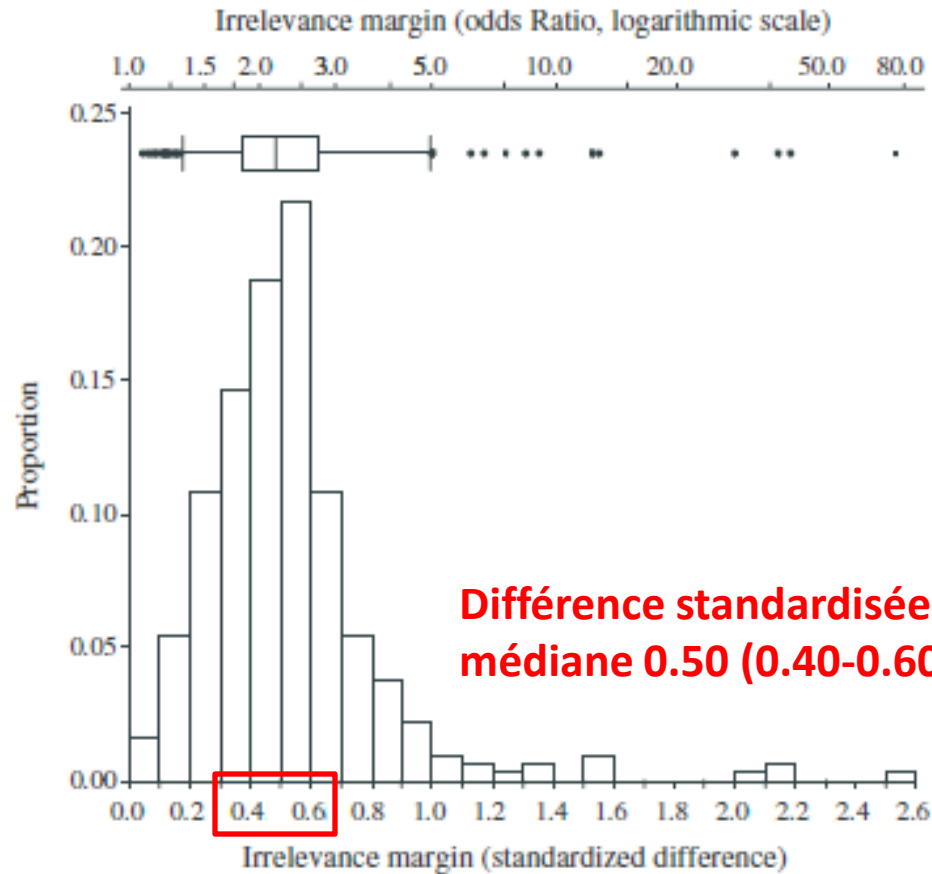
Table 2 Mean (\pm SD) standardized difference in proportions and in means in superiority and noninferiority trials

	Superiority trials		Noninferiority trials		P value*
	Mean (SD)	No.	Mean (SD)	No.	
Standardized difference in proportions	0.37 (0.20)	60	0.27 (0.12)	86	0.001
Standardized difference in means	0.56 (0.30)	40	0.40 (0.11)	14	0.006
Standardized difference	0.45 (0.26)	100	0.29 (0.13)	100	<0.001

SD: standard deviation; *Student t test.

Gayet-Ageron et al. *BMC Medical Research Methodology* 2010, **10**:93

- Nos résultats comparés à la littérature



OR médian 2.2 (1.8-2.7)

Figure 4 Irrelevance margins used in clinical equivalence and non-inferiority trials.

Freitag S and Lange G. *Biom J* 2005

- Nos résultats comparés à la littérature
 - Marges de non-infériorité « fictives » aussi petites que dans une autre étude expérimentale auprès de spécialistes de l'anticoagulation ou de méthodologistes

Fig. 1. In study-section I, the median NI margin for risk difference (RD) was 1.8% (interquartile range (IQR) 1 to 2%) and the median NI margin for relative risk (RR) was 1.3 (IQR 1.05 to 1.5). In study-section II, the median NI margin for RD and RR were 9.0% (IQR 5.5 to 10%) and 1.25 (IQR 1.2 to 1.3), respectively.

Wangge G et al. *Thromb Res* 2013

- Interprétation des petites marges sélectionnées
 - Lié aux choix des marges proposées (de 0.1% à 10% = de 0.002 à 0.36*SD)
 - <3% ont utilisé le choix ouvert
 - Mais aussi
 - En dehors des contraintes logistiques
 - Détachés des aspects de faisabilité (taille d'échantillon)
 - Peut être lié aux outcomes primaires utilisés (mortalité)
 - Influence de la présentation de perte versus gain [Tversky A and Kahneman D, 1981]

- Association entre la marge de non-infériorité et...
 - Le type d'outcome
 - Va de paire avec le contexte médical
 - Attendu et semble logique
 - Le niveau de base avec le traitement standard
 - Plus discutable
 - Les avantages du nouveau traitement
 - Implicite même si jamais testé
 - Marge plus grande lorsque l'avantage est important d'un point de vue clinique

- Les recommandations proposées pour le choix de la marge de non-infériorité
 - Ne pas seulement se baser sur l'opinion des experts dans le domaine étudié
 - Nécessité de revenir à l'opinion des patients (patient-oriented outcomes, préférences des patients) s'il existe des données
 - Toujours justifier le choix de la marge dans le protocole
 - Utiliser les résultats de cette étude
 - Importance de considérer l'importance clinique du choix de la marge de non-infériorité

- Les cliniciens qui ont participé au pré-test (FX. Ageron, L. Allet, PO. Bridevaux, A. Calmy, D. Carballo, S. Emonet, S. Harbarth, I. Uckay)
- La Direction Médicale (fond PRD 2011-I-8)
- Annick Berchtold (questionnaire en ligne Limesurvey®)
- Anne-Sophie Jannot
- Service d'Epidémiologie Clinique

5. Comparaison des non-répondants *versus* répondants à la vignette 2

Variables	Non-répondants (N=93)	Répondants (N=271)	P
Hommes, n (%)	56 (60.9)	194 (73.5)	0.023
Age moyen (\pm ET)	46.5 (\pm 9.7)	48.5 (\pm 10.3)	0.125
Continent de résidence, n (%)			0.002
Amérique du Nord	23 (25.0)	86 (32.6)	
Amérique du Sud	14 (15.2)	7 (2.7)	
Afrique	2 (2.2)	7 (2.7)	
Asie	7 (7.6)	30 (11.4)	
Europe	41 (44.6)	122 (46.2)	
Océanie (Australie, Nouvelle Zélande)	5 (5.4)	12 (4.6)	
Formation initiale en médecine, n (%)	52 (55.9)	191 (70.5)	0.015
Formation initiale en épidémiologie, n (%)	4 (4.3)	40 (14.8)	0.006
A un diplôme en méthodes quantitatives, n (%)	28 (30.4)	124 (46.9)	0.007
A reçu une formation de « BPEC », n (%)	58 (63.0)	199 (75.4)	0.030
Familiarité avec le choix de la marge/différence, n (%)			0.004
Pas familier	11 (11.8)	8 (3.0)	
Familier	51 (54.8)	145 (53.5)	
Expert	31 (33.3)	118 (43.5)	