BOBIGNY 29 et 30
novembre 2019
GROUPE CANCER ROSE

1° Les études de non-infériorité
2° L'étude européenne "MyPEBS"

QUI APPARTIENT

Dr Jean Doubovetzky
Dr Cécile Bour

www.cancer-rose.fr

Essais de non infériorité

- comparer deux choses (dispositif médical, procédé, médicament) pour vérifier si le dispositif ou procédé ou traitement testé ne serait pas moins bon celui usité.

- En tolérant une certaine perte d'efficacité,

à hauteur d'un certain seuil tolérable, qu'on appelle le **seuil de non-infériorité**

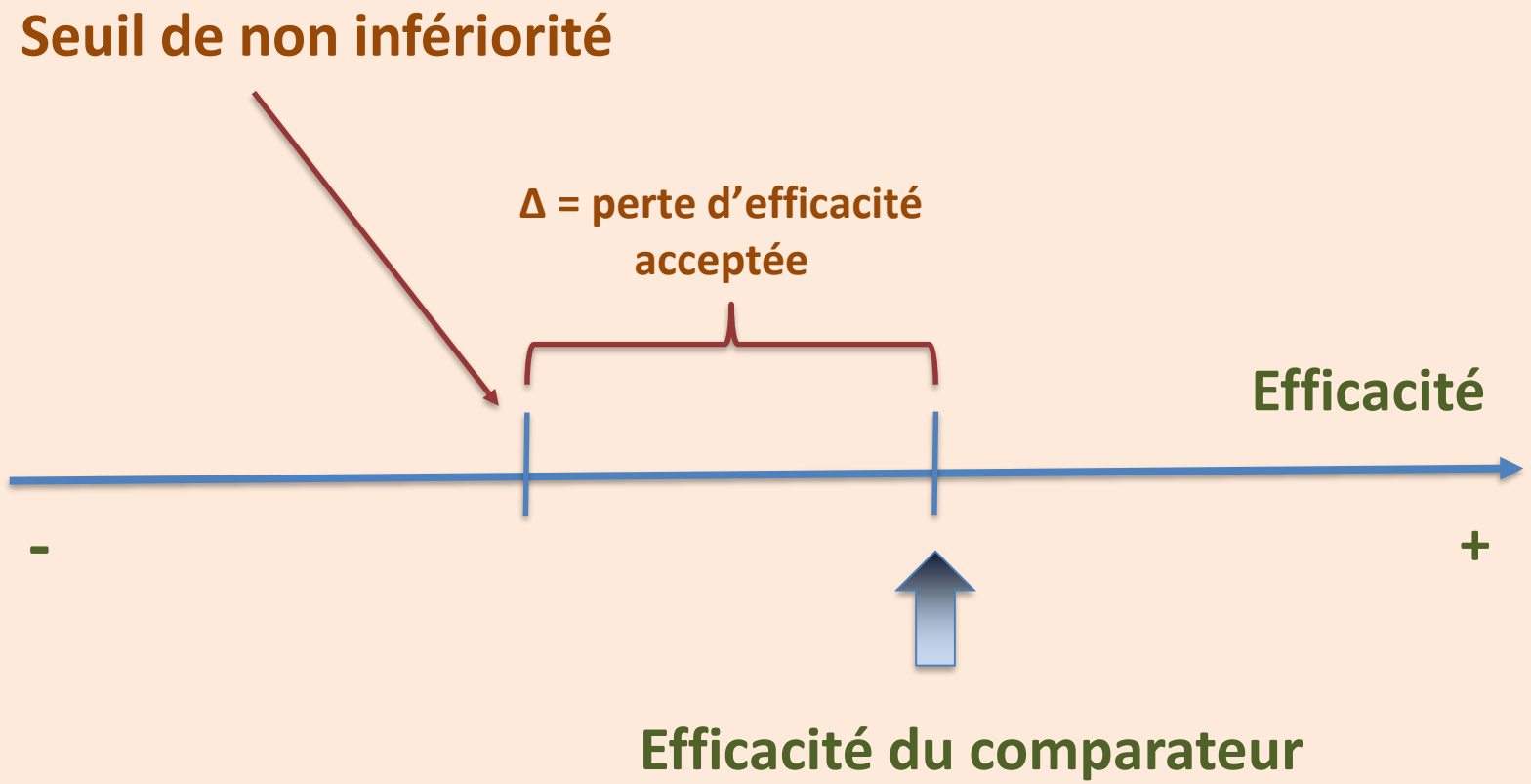
Pour le patient compensation positive de cet autre procédé, dispositif ou traitement :

- avantages cliniques (moins d'effets indésirables, diminution des traitements)
- avantages pratiques,
- avantages en terme d'accès aux soins,
- avantages économiques.

- Les essais de non infériorité sont utilisés dans le cas où une intervention donnée est reconnue efficace, mais associée à des toxicités importantes,
- On veut démontrer qu'une nouvelle intervention alternative (celle qui va être testée) est au moins aussi efficace, avec diminution des toxicités

Essai de non infériorité

On compare 2 choses (traitement, diagnostic, dépistage…)

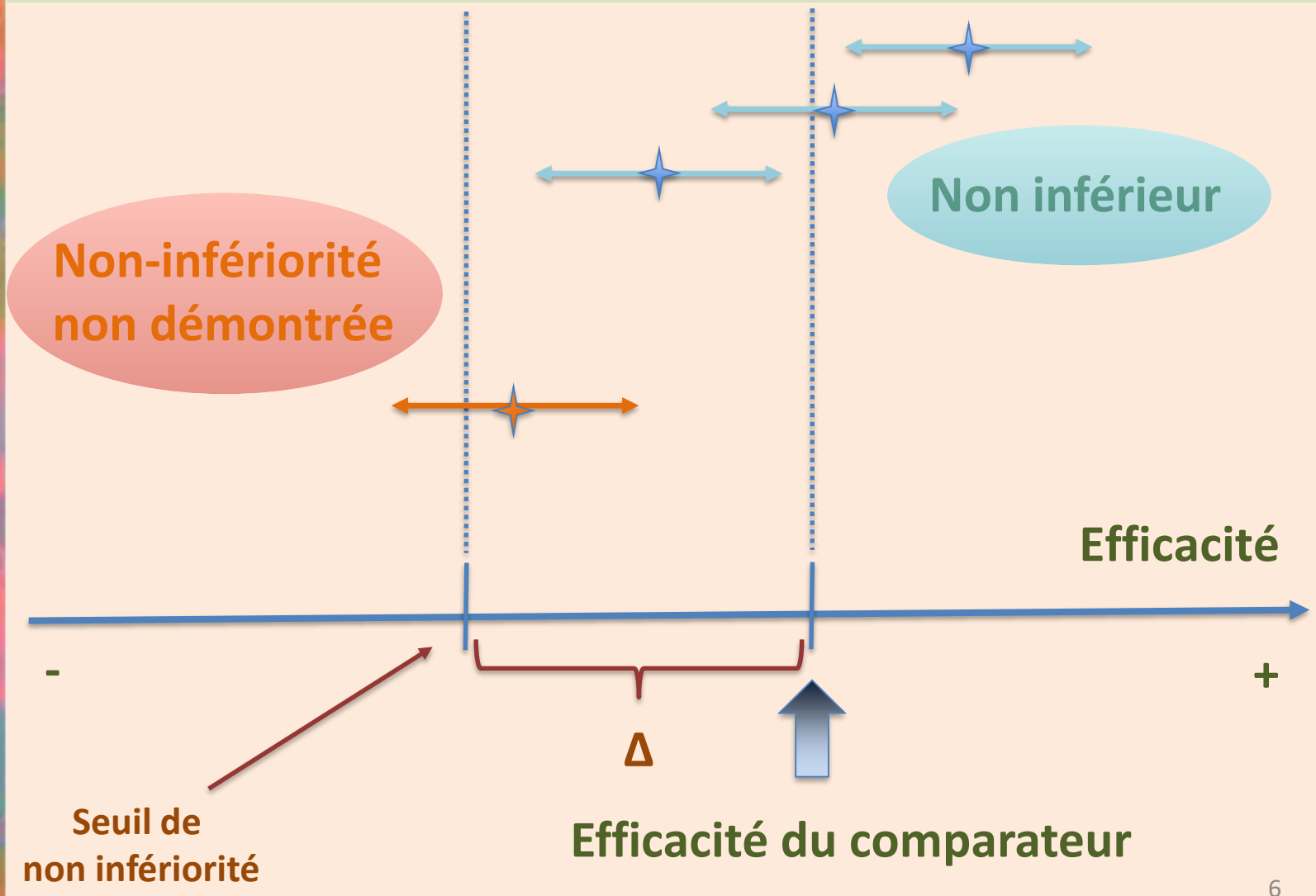


- A non-inférieur à B ne signifie pas A = B.
- A non-inférieur à B signifie que A < B mais que cette infériorité ne dépasse pas un certain **seuil**.
- Dans le cas de MyPeBS, ce seuil de non-infériorité est fixé, arbitrairement, à -25%.

- Résultats d'un essai empreints d'une variabilité aléatoire. les statisticiens calculent une plage, de part et d'autre du résultat, qui a 95 chances sur 100 de contenir la vérité (= intervalle de confiance à 95%).

- Pour que la "non-infériorité" au seuil choisi soit considérée comme démontrée, il suffit que la borne basse de l'intervalle de confiance à 95% soit supérieure au seuil choisi.

Essai de non infériorité



Éthique de la non infériorité

1- La compensation positive

- Clinique (moins d'EI, diminution des TT…)
- Pratique
- Sociale (accès aux soins)
- Économique …

Conditions

- Explicite
- Profiter aux patients
- Réelle (non hypothétique)
- Vérifiée dans l'essai

Éthique de la non infériorité

2- La détermination du seuil

- Clinique (pas statistique)
- Proche de la signification clinique

OU

- « trade off » de la compensation positive

Un compromis : la diminution ou perte d'une qualité, d'une quantité ou d'une propriété en contrepartie de gains dans d'autres aspects.

Conditions

- Explicite
- Avis de cliniciens extérieurs
- Avis de patients

Éthique de la non infériorité

À vérifier systématiquement

- **Pourquoi un essai de non infériorité ?**
- **Pourquoi ce critère de jugement ?**
- **Quel(s) avantage(s) compensatoire(s) ?**
- **Pourquoi ce seuil de non infériorité ?**

Justification dans le **rationnel** d'une étude

Diverses études récentes

- **Garatini S (Lancet 2007)**
- **Rehal S (BMJ Open 2016)**
- **Aberegg SK (J Gen Intern Med 2017)**
- **Prasad V (J Gen Intern Med 2017)**
- **Gyawal B (JAMA Oncology 2019)**

PRESENTATION DE MyPEBS : Essai clinique randomisé

My
Personal **B**reast
Screening
(mon dépistage personnalisé du cancer du sein), **évaluer l'intérêt d'un dépistage individualisé en fonction du risque personnel de développer un cancer du sein.**

*Sur 6 ans
*85 000 femmes âgées de 40 à 70 ans
(Italie, France, Israël, Belgique, Royaume Uni).
CRITERE :
Le nombre de cancers stade 2 et +

* **1er groupe DS**
tel qu'actuel

* **2ème groupe DI,** selon niveau de risque de développer un cancer du sein.

Femmes réparties 4 cat. de risque

score calculé :
*âge
* antécédents personnels et familiaux
*densité seins
*test salivaire (génotypage)
*antécédent de biopsie même bénigne

DS=dépistage standard
DI=dépistage individualisé

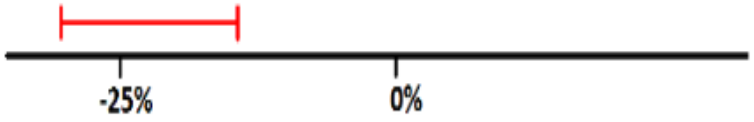
OBJECTIFS MyPEBS

Vérifier qu'avec DI
le taux de cancers stade 2 ou plus n'est pas plus élevé qu'avec le DS
au **seuil fixé arbitrairement de moins de 25%**
(il faut moins de 25% de cancer graves en + pour parler de non-infériorité)

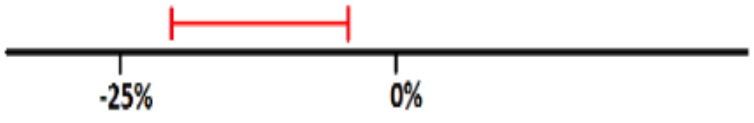
*On attend dans le grpe DS incidence cumulée sur 4 ans de **480 tumeurs stade 2 ou plus /100.000 F**

***si, pour le grpe DI l'incidence cumulée**
➔ **600 /100.000 F,** l'étude sera un succès.

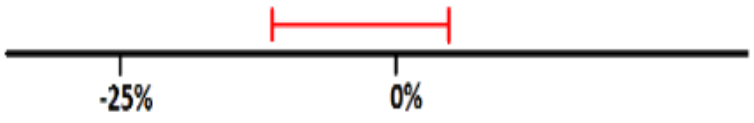
Dans les schémas ci-dessous, le trait rouge représente l'intervalle de confiance à 95% de la différence de performance entre dépistage individualisé et dépistage standard. Les 6 éventualités représentées correspondent aux 6 manières possibles de positionner cet intervalle de confiance par rapport à 0% (pas de différence de performance) et -25% (la performance du dépistage individualisé est inférieure de 25% par rapport à celle du dépistage standard).



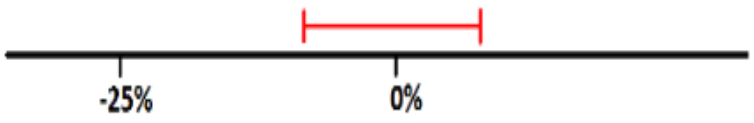
Eventualité 1 : La borne basse de l'intervalle de confiance à 95% (trait rouge) est inférieure à -25%.
Il y a infériorité et MyPeBS va conclure correctement à l'infériorité.



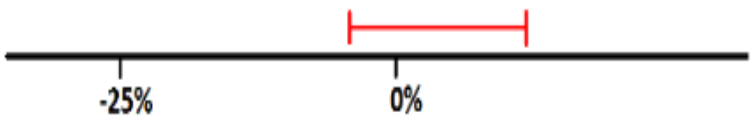
Eventualité 2 : La borne basse de l'intervalle de confiance à 95% (trait rouge) est supérieure à -25% et la borne haute est inférieure à 0%.
Il y a infériorité certaine mais MyPeBS va néanmoins conclure à la non-infériorité.



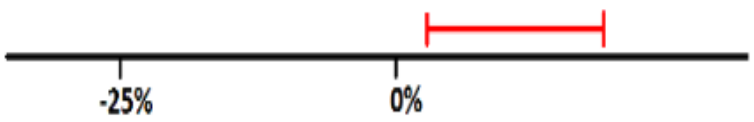
Eventualité 3 : La borne basse de l'intervalle de confiance à 95% (trait rouge) tombe en dessous de 0% et la borne haute au dessus mais avec une plus grande partie de l'intervalle de confiance en dessous de 0%.
Il y a doute avec plutôt une tendance à l'infériorité mais MyPeBS va conclure à la non-infériorité.



Eventualité 4 : La borne basse de l'intervalle de confiance à 95% (trait rouge) tombe en dessous de 0% et la borne haute au dessus et l'intervalle est équitablement réparti de part et d'autre de 0%.
Il y a doute complet mais MyPeBS va conclure à la non-infériorité.



Eventualité 5 : La borne basse de l'intervalle de confiance à 95% (trait rouge) tombe en dessous de 0% et la borne haute au dessus mais avec une plus grande partie de l'intervalle de confiance au dessus de 0%.
Il y a doute avec plutôt une tendance à la supériorité et MyPeBS va conclure à la non-infériorité.



Eventualité 6 : La borne basse de l'intervalle de confiance à 95% (trait rouge) est supérieure à 0%.
Il y a supériorité et MyPeBS va conclure correctement à la supériorité.

On voit ainsi qu'**il est tout à fait possible que MyPeBS conclut à la "non-infériorité" alors que la situation est au mieux douteuse** (éventualités 3 et 4) **ou, pire, alors que l'infériorité est certaine** (éventualité 2).

AUTRES PROBLEMES

* pas de groupe « sans dépistage »

* La brochure d'information :

.tendancieuse,
.trompeuse
.incomplète.

*surdiagnostic minimisé,

*surtraitement, non expliqué.

*enrôlement de femmes 40 ans

*certaines femmes auront + de mammos

*TDS chez les F. haut risque

* Pas de justification de la non infériorité.

* Un logiciel de prédiction du risque « Mammorisk », à validation scientifique douteuse

*radioprotection femmes à haut risque ?

Le rationnel de MyPEBS

la contribution de MyPeBS pour les recos de l'UE se limitera à avoir montré que le dépistage individualisé et le dépistage standard ont une efficacité "équivalente"

- "Les essais de non infériorité sont actuellement largement utilisés dans le cas où une intervention donnée est reconnue efficace mais est associée à des toxicités importantes, et qu'on veut démontrer qu'une nouvelle intervention alternative est au moins aussi efficace, mais généralement associé à une diminution des toxicités. »

PB: l'efficacité du dépistage standard n'est plus aussi démontrée et les toxicités ne seront pas diminuées :

- « Chez les personnes à risque élevé, même si les méfaits du dépistage ne diminueront pas et peut même augmenteront…. »

"À ce jour, les dommages supplémentaires et les bénéfices supplémentaires de l'utilisation de l'information sur les risques polygéniques afin d'adapter les stratégies de dépistage demeurent non testées et inconnues."

BiO-CREEP

Faire "des essais de non-infériorité comparant des médicaments parfois déjà non-inférieurs fait courir le risque d'avoir des médicaments inefficaces" et correspond au phénomène du "bio-creep

MyPEBS :

Le dispositif peut s'avérer inutile pour réduire réellement le risque de cancers graves, mais être recommandé car il ne semble pas favoriser un taux de cancers graves au-delà d'un seuil arbitraire de 25% de cancers graves tolérés en plus...

Une nouvelle procédure de santé peut être acceptée comme efficace, même si son effet thérapeutique ou bénéfique est légèrement inférieur à la norme actuelle.

Il est donc possible qu'une procédure inefficace ou nocive peut être déclarée fallacieusement efficace.