**ED essai non-infériorité**

10 QCM et 3 questions ouvertes de discussion.

Remarques initiales : Ne cherchez pas à comprendre en détail le plan d’analyse statistique (modèles, imputation multiple, bootstrap, QUALY et modèle médico-économique ;etc…) mais concentrez-vous sur la compréhension **globale** de la méthodologie des essais de non-infériorité.

**QCM 1 Pourquoi un design de non-infériorité est acceptable dans la comparaison de l’activation comportementale (*behavioural activation - BA*) et de la thérapie cognitivo- comportementale (*cognitive behavioural therapy -CBT*) ?**

1. Car la thérapie cognitivo-comportementale (traitement de référence) a montré son efficacité dans le traitement de la dépression
2. Car l’activation comportementale est moins couteuse que la thérapie cognitivo-comportementale
3. Car l’activation comportementale engendre moins d’effets indésirables que la thérapie cognitivo-comportementale
4. Car la formation de l’activation comportementale est plus simple et rapide que la formation de la thérapie cognitivo-comportementale
5. Car un essai de supériorité n’était pas faisable

**QCM 2 Concernant le seuil de non-infériorité de cette étude quelle(s) est(sont) le(s) bonne(s) réponse(s) ?**

1. Est défini par une perte absolue d’efficacité
2. Est défini en utilisant une estimation par méta-analyse de l’effet traitement de l’activation comportementale
3. Est défini en utilisant la borne inférieure de l’intervalle de confiance 95 % de l’estimation de l’effet traitement de l’activation comportementale, sur l’échelle de la PHQ-9
4. Le seuil de non infériorité choisi est de 3.8 sur l’échelle de la PHQ-9
5. Le seuil de non infériorité correspond à une augmentation de 0.7 écart type sur l’échelle de la PHQ-9

**QRU 3 Idéalement la borne de non-infériorité aurait dû être choisie en utilisant**

1. l’estimation ponctuelle d’une méta-analyse de l’effet sur la dépression de la thérapie cognitivo-comportemental versus control
2. la borne péjorative d’une méta-analyse de l’effet sur la dépression de la thérapie cognitivo-comportemental versus control
3. un seuil défini par un groupe d’expert du domaine
4. la borne péjorative d’une méta-analyse de l’effet sur la dépression de l’activation comportemental versus control
5. Aucune bonne réponse, le choix du seuil de non infériorité est bien réalisé dans cette étude

**QCM 4 Concernant le critère de jugement principal cochez la(les) bonne(s) réponse(s)**

1. Est une variable quantitative
2. Est mesuré par les psychothérapeutes
3. Est analysé en aveugle de l’assignation à l’intervention
4. Est analysé en per protocole et en intention de traiter modifiée
5. N’est pas pertinent cliniquement car est un critère subjectif

**QCM 5 Concernant les résultats sur l’analyse du critère de jugement principal cochez la(les) bonne(s) réponse(s)**

1. L’activation comportementale est statistiquement non-inférieure à la thérapie cognitivo-comportementale car la borne supérieure de l’intervalle de confiance ne dépasse pas 1.9 à l’échelle de la PHQ-9
2. L’interprétation stricte de la significativité statistique se fait uniquement sur l’analyse en intention de traiter modifiée
3. Le choix d’un test statistique significatif avec un seuil de significativité à 2.5% en unilatéral est trop strict et pouvait être à 5%
4. La non-infériorité n’est plus acceptée lorsque l’analyse prend en compte les données manquantes
5. L’activation comportementale est équivalente à la thérapie cognitivo-comportementale

**QCM 6 Si les auteurs avaient choisi une mesure du critère de jugement principal par hétéro-questionnaire, sachant que les hétéro-questionnaires sont des instruments de mesures plus précis que les auto-questionnaires, quelles auraient pu être les conséquences sur l’étude ?**

1. Majorer la probabilité de détecter une différence entre les deux groupes s’il en existe une
2. Pouvoir rendre aveugle le patient de son intervention
3. Diminuer le nombre de sujet nécessaire
4. Réduire les erreurs de classement du critère de jugement
5. Rendre le critère de jugement objectif

**QCM 7 Les auteurs expliquent avoir vérifiés la qualité des deux interventions en cotant les films des sessions psychothérapeutiques. Dans quel but ?**

1. Contrôler un biais de réalisation
2. Contrôler un effet de régression à la moyenne
3. Contrôler un biais d’attrition
4. Contrôler un biais de confusion
5. Aucune bonne réponse

**QCM 8 Quel(s) est(sont) le(s) critère(s) pour interpréter un essai de non-infériorité en un essai de supériorité ?**

1. Utiliser le même critère de jugement principal dans les deux analyses
2. Réaliser l’analyse de supériorité du critère du jugement principale en per protocole
3. De démontrer en premier lieu la non-infériorité sur l’analyse en intention de traiter et sur l’analyse en per protocole
4. D’utiliser un risque alpha à 5% bilatéral lors de l’analyse de supériorité
5. De prévoir toutes les analyses *a priori* dans le protocole

**QCM 9 Concernant les populations d’analyse de cet essai, quelle(s) est(sont) la(les) bonne(s) réponse(s) ?**

1. La population en intention de traiter modifiée était composée de tous les patients randomisés
2. La population du per protocole principal était les sujets sans données manquantes et avec au moins 8 sessions de psychothérapies
3. L’analyse en per protocole réduit le risque de détecter une non-infériorité qui n’existerait pas
4. En cas de différence entre analyse per protocole et ITT, on privilégie ITT
5. Différentes définitions de la population per protocole ont été utilisées pour tester la robustesse de l’hypothèse de non-infériorité en analyse de sensibilité

**Questions ouvertes :**

1. Expliquez pourquoi une analyse en intention de traiter ne sera pas conservatrice dans un essai clinique de non-infériorité, alors que l’analyse per protocole est conservatrice.

*Aide : Une analyse conservatrice est une analyse qui limite au maximum le risque de conclure en faveur de l’hypothèse testée de manière erronée (soit du fait du hasard, soit du fait d’un biais) Une analyse non conservatrice, son opposée, favorise l’hypothèse testé. Dans le cas de la non-infériorité une analyse non conservatrice acceptera plus souvent la non-infériorité à tort.*

1. Un essai de non infériorité évalue sur la réduction de l’anxiété, un antidépresseur (traitement de référence) contre la luminothérapie. Les résultats sont significatifs et les auteurs concluent à la non infériorité de la luminothérapie et la préconise comme remplacement de la médication par antidépresseur pour l’anxiété. Cependant les benzodiazépines (anxiolytiques) sont un traitement de secours possible dans l’essai. Le groupe luminothérapie a reçu 90% de benzodiazépines contre 20 % pour le groupe antidépresseur.

Expliquez l’impact de ce biais (sans chercher à le nommer) sur la comparaison de l’efficacité de ces deux traitements ainsi que sur l’interprétation de la non-infériorité de l’essai.

1. Dans le cadre d’un essai de non-infériorité on souhaite évaluer les anti-vitamines K (traitement de référence) à un NACO (nouvel anticoagulant oral), qui nécessite un suivi thérapeutique moins lourd, sur la réduction de thrombose. Il est supposé une fréquence d’évènement (apparition d’une thrombose) sous AVK de 10%. Les auteurs choisissent un seuil de non infériorité absolue de +5% sur la fréquence des thromboses (diff intergroupe).

3.1 Calculez l’augmentation absolue en % de l’évènement pour le groupe NACO avec ce seuil.

3.2 Calculez l’augmentation relative en % et le risque relatif entre le NACO vs AVK accepté par ce seuil de non infériorité

3.3 Critiquez ce seuil de non infériorité

3.4 Comment aurait dû être déterminée de façon correcte la limite de non-infériorité ?