

FOVIEA



LES
ÉTUDES
D'ÉQUIVALENCE



TRAITEMENT STATISTIQUE
DES ÉTUDES
CLINIQUES

C'est dans le domaine pharmacologique qu'ont été abordés pour la première fois en médecine les problèmes concernant la démonstration d'une équivalence entre deux traitements (Westlake 1972 ~ Metzler 1974).

Dans le domaine des essais cliniques, on rencontre de plus en plus fréquemment des situations où l'on s'intéresse à l'équivalence de l'effet thérapeutique de deux traitements. Ainsi une fois découverte l'activité d'un nouveau traitement, l'étape suivante consiste à rechercher si les différents modes d'administration ou les différentes formes du produit sont similaires.

Spécialisé dans le traitement statistique des études cliniques, le Département Biométrie de FOVEA vous propose au travers de ce fascicule quelques notions simples qui vous permettront de vous familiariser avec LES ETUDES D'ÉQUIVALENCE.

Introduction



La question posée est : "Peut-on affirmer que les effets de deux traitements sont équivalents ?".

Certains auteurs ont cru pouvoir conclure à l'équivalence, à la suite d'essais cliniques d'efficacité qui n'avaient pas donné de résultats significatifs.

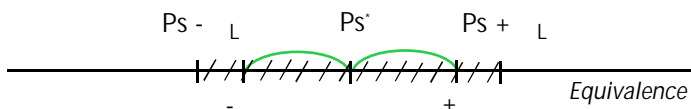
Cette démarche est erronée : une absence de significativité ne permet jamais de conclure au rejet de H_1 au profit de H_0 (c'est-à-dire rejeter l'hypothèse d'une différence entre les deux produits au profit d'une hypothèse d'égalité des deux produits).

Principes

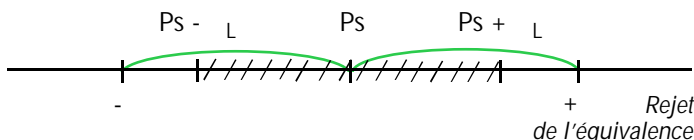


L'objectif d'une étude d'équivalence est donc de démontrer que les deux traitements comparés (produits, formes, posologies, modes d'administration, ...) ne diffèrent pas sur le critère de jugement principal (exprimé en termes de pourcentage s'il s'agit d'un critère qualitatif ou de moyenne s'il s'agit d'un critère quantitatif) de plus d'une certaine quantité, égale en valeur absolue, à L .

- Si la différence observée $|I|$ est inférieure à L , on estime qu'elle est suffisamment petite pour considérer que les deux traitements sont équivalents.



- Si par contre, la différence observée $|I|$ est supérieure à L , on ne peut pas considérer que les deux traitements sont équivalents.



* Valeur du produit standard



Méthodologie



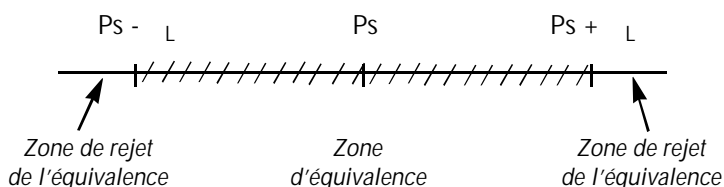
L est fixé a priori par le clinicien et non par le statisticien.

L étant fixé, on détermine ainsi les bornes de la zone d'équivalence autour de la valeur (*pourcentage ou moyenne*) du produit de référence ou standard (P_s) dans le cas d'une situation bilatérale.

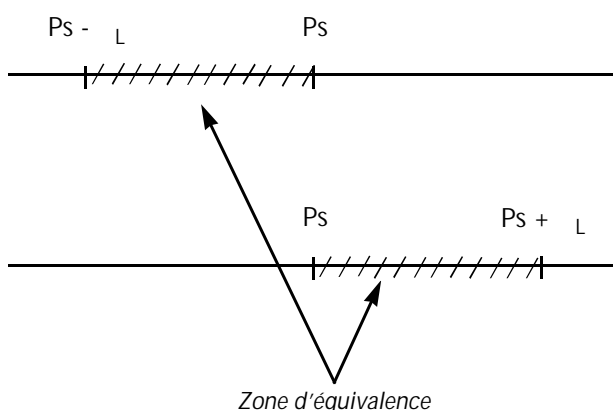
Dans le cas d'une situation unilatérale, il n'y a qu'une seule borne déterminant la zone d'équivalence : elle est soit à gauche, soit à droite de la valeur du produit de référence ou standard (P_s).

En effet, 2 situations peuvent se présenter.

- La différence $|I|$ importe quel que soit son sens : la zone d'équivalence est déterminée par 2 bornes. Cette situation est dite bilatérale.



- La différence $|I|$ importe dans un seul sens : la zone d'équivalence est déterminée par une seule borne. Cette situation est dite unilatérale.



Détermination de l'équivalence



Dans un problème d'équivalence, les tests statistiques habituels ne sont pas utilisables.

Plusieurs méthodes sont possibles.

LE CALCUL D'UN INTERVALLE DE CONFIANCE

- Critère de jugement quantitatif (*moyenne*)
 - Intervalle de confiance symétrique autour de d , différence observée entre les valeurs des deux traitements.
 - Intervalle de confiance de la différence entre les valeurs des deux traitements, symétrique autour de 0 (*Westlake*).
 - Intervalle de confiance du rapport des valeurs des deux traitements (*Mandallaz et Mau*).
- Critère de jugement qualitatif (*pourcentage*)
 - Intervalle de confiance de la différence entre les valeurs des deux traitements, symétrique autour de d .
 - Intervalle de confiance de l'ODDS Ratio.

LES TESTS SPÉCIFIQUES

- Critère de jugement quantitatif (*moyenne*) : test de Patel et Gupta, test de Hauck et Anderson.
- Critère de jugement qualitatif (*pourcentage*) : test de Dunnett et Gent.

Différence entre méthodologie classique et méthode d'équivalence

(Situation bilatérale)

MÉTHODE CLASSIQUE	MÉTHODE D'ÉQUIVALENCE
<p>H_0 = Hypothèse nulle Hypothèse d'égalité des 2 traitements</p> <p style="text-align: center;">$P_s = P_c \rightarrow = 0$</p> <p><i>($P_s$ = produit de référence ou standard P_c = produit comparé)</i></p>	<p>H_0 = Hypothèse nulle Hypothèse de non équivalence des 2 traitements</p> <p style="text-align: center;">$\geq L$</p> <p style="text-align: center;">--> les 2 traitements différent d'au moins L</p>
<p>H_1 = Hypothèse alternative Hypothèse de l'existence d'une différence entre les 2 traitements</p> <p style="text-align: center;">$P_s \neq P_c \rightarrow \neq 0$</p>	<p>H_1 = Hypothèse alternative Hypothèse d'équivalence des 2 traitements</p> <p style="text-align: center;">$< L$</p>
<p style="text-align: center;">On teste H_0 contre H_1</p> <ul style="list-style-type: none"> • On rejette H_0 --> on conclut à une différence significative entre les 2 traitements • On ne peut rejeter H_0 --> on ne peut rejeter l'hypothèse d'égalité --> on ne peut mettre en évidence une différence significative entre les 2 traitements (<i>alors que ceux-ci peuvent être différents --> problème de puissance du test</i>) 	<p style="text-align: center;">On teste H_0 contre H_1</p> <ul style="list-style-type: none"> • On rejette H_0 --> on conclut à l'équivalence entre les 2 traitements • On ne peut rejeter H_0 --> on ne peut rejeter l'hypothèse de non équivalence entre les 2 traitements (<i>alors que ceux-ci peuvent être équivalents --> problème de puissance du test</i>)

FOVIA