Révisions critiques

# Primum non nocere (bis)

**● Arrêter prématurément un essai clinique est éthiquement et méthodologiquement justifié dans quelques situations.**

La *dronédarone* (Multaq°) est un antiarythmique pharmacologiquement proche de l'*amiodarone*. Elle est autorisée dans l'Union européenne pour prévenir les récidives ou ralentir le rythme ventriculaire chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Son dossier d'évaluation clinique comporte notamment un essai arrêté prématurément. L'équipe Prescrire vous propose de lire des extraits du compte rendu publié de cet essai, puis de répondre à une question. Suivent une proposition de réponse et des commentaires de la Rédaction.

## Extrait de la publication d'un compte rendu d'essai

***« Mortalité accrue après traitement par la dronédarone pour insuffisance cardiaque sévère***

*(…)*

***Plan et organisation de l'essai***

*L'essai a été conçu comme un essai randomisé versus placebo, en double aveugle et groupes parallèles comparant un traitement par 400 mg de dronédarone 2 fois par jour avec l'administration d'un placebo d'aspect identique. (…)*

***Suivi des événements indésirables et arrêt prématuré de l'essai***

*Un comité indépendant de surveillance des données et des évènements indésirables a analysé les résultats de l'essai de manière régulière, avec deux réunions annuelles programmées. L'essai était initialement programmé pour durer 2 ans, et chaque patient devait être traité par dronédarone ou placebo durant un minimum de 12 mois. Cependant, 7 mois après la randomisation du premier patient, les inclusions et les traitements de l'essai ont été arrêtés pour des raisons de sécurité sur la recommandation du comité de suivi des données et de la sécurité, en raison d'un nombre accru de décès parmi les patients assignés au traitement actif par comparaison à ceux assignés au groupe placebo. La mortalité était le critère principal de sécurité pris en compte par le comité, et l'arrêt de l'essai pour raison de sécurité était prévu pour une valeur de $p < 0,05$ pour la différence de mortalité entre les deux groupes de l'essai. Les résultats concernant cet excès de mortalité étaient disponibles lors de la première réunion du comité (…) » (1).*

**Traduction©Prescrire**

1- Køber L et coll. "Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure" *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 2678-2687.

## Question

Est-il méthodologiquement correct que certaines personnes aient accès aux données de mortalité de chaque groupe et réalisent des comparaisons statistiques avant le terme prévu de l'essai ?

## Proposition de réponse et commentaires de la Rédaction

Au plan méthodologique, il est correct, et même souhaitable, que certaines personnes aient accès aux données de mortalité dans chaque groupe et réalisent des comparaisons statistiques avant le terme prévu de l'essai. À condition qu'il s'agisse, comme ici, d'un comité indépendant qui ne communique pas les données ni les résultats de son analyse aux investigateurs, sauf si l'analyse de ces données justifie de modifier le protocole de l'essai ou de l'interrompre dans l'intérêt des patients.

Interrompre un essai dès qu'apparaît une différence statistiquement significative en faveur d'un des traitements comparés est habituellement une erreur méthodologique. (…)

Au plan méthodologique, l'interruption prématurée de l'essai n'est justifiée que si une analyse intermédiaire prévue a priori apporte une réponse sans ambiguïté à la question posée initialement, selon des critères déterminés avant le début de l'essai. Au plan éthique, l'interruption d'un essai avant son terme est justifiée s'il apparaît une différence statistiquement significative de mortalité toutes causes confondues en faveur de l'un des traitements comparés, ce qui était le cas dans cet essai.

**©Prescrire**

**Pour les gourmands :** retrouvez de plus larges extraits de ce document, d'autres questions, et les propositions de réponse et commentaires de la Rédaction à ces questions sur : **formations.prescrire.org**, rubrique "Lectures critiques" (Exercice N° 26 - Primum non nocere).

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement