EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

Une association *aciclovir* + *hydrocortisone*, sous forme de crème dermique (Xerclear°), a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis d'Amérique et dans l'Union européenne pour le traitement symptomatique des poussées d'herpès labial. Le dossier d'évaluation clinique de cette association est centré sur un essai clinique. Celui-ci est notamment présenté dans un rapport d'évaluation clinique de la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne (lire dans ce numéro pages 414-416). Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits de ce rapport relatifs à l'essai comparatif puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA "MEDICAL REVIEW" DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (1)

(...)

6.2.1 Proposed Indication
The Applicant's proposed indication is as follows:
ME-609 cream, a combination of acyclovir (5%) and hydrocortisone (1%), is indicated for the early treatment of signs and symptoms of recurrent herpes labialis (cold sores) to prevent the development and reduce the duration of ulcerative cold sores in adults and adolescents (12 years of age and older).

***6.2.2 Efficacy Data from Study* [609-04]**
Data from Study 609-04 were reviewed to assess the proposed indication. Pivotal phase 3 Study 609-04 was a multi-center, randomized, double-blind, active and vehicle-controlled, three arm trial to evaluate the safety and efficacy of ME-609 cream versus acyclovir cream and placebo (ME-609 vehicle) for the treatment of recurrent herpes labialis in immunocompetent adults. This trial was of adequate design and sufficiently powered to study the safety and efficacy of ME-609 at a dose of 5-times daily for 5 days in subjects with recurrent herpes labialis.

The primary endpoint was the proportion of subjects with non-ulcerative recurrences, defined as the proportion of patients in whom the study recurrences do not progress beyond the papule stage. The secondary endpoints were episode duration and duration to normal skin.
(…)

Pre-defined success criteria consisted of three hypotheses: 1) superiority of proportion of subjects with non-ulcerative recurrences in the ME-609 arm versus acy-

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

(...)

6.2.1 Indication proposée
L'indication proposée par la firme est la suivante :
La crème ME-609, une association d'aciclovir (5 %) et d'hydrocortisone (1 %) est indiquée pour le traitement précoce des signes et symptômes de l'herpès labial récurrent (bouton de fièvre) pour prévenir le développement et réduire la durée des boutons de fièvre ulcérés chez les adultes et les adolescents (âge de 12 ans et plus).

***6.2.2 Données d'efficacité d'après l'essai* [609-04]**
Les données de l'essai 609-04 ont été analysées afin d'évaluer l'indication proposée. L'essai pivot de phase III 609-04 était un essai à trois bras, multicentrique, randomisé en double aveugle versus traitement actif et excipient, destiné à évaluer l'efficacité et les effets indésirables de la crème ME-609 versus aciclovir en crème et versus placebo (excipient de la crème ME-609) pour le traitement de l'herpès labial récurrent chez des adultes immunocompétents. Cet essai était de méthodologie adéquate et de puissance suffisante pour étudier l'efficacité et les effets indésirables de ME-609 à la dose de 5 fois par jour durant 5 jours chez des patients ayant une récidive d'herpès labial.
Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant une récidive non ulcérée, définie comme la proportion de patients chez qui la récidive n'a pas progressé au-delà du stade de papule durant l'essai. Les critères secondaires étaient la durée de la récidive et le délai de retour à une peau normale.
(…)
Les critères de succès prédéfinis ont consisté en trois hypothèses : 1°) proportion plus grande de patients avec des récidives non ulcérées dans le groupe ME-609 versus le groupe aciclovir à p = 0,001 ; 2°) pro-

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

clovir arm at p=0.001; 2) superiority of proportion of subjects with non-ulcerative recurrences in the ME-609 arm versus vehicle arm at p=0.05; and 3) superiority of mean episode duration in the ME-609 arm versus vehicle arm at p=0.05.
(…)

6.3 Demographics
***Study* [609-04]**
In Study 609-04, the ITT population consisted of 1443 subjects. The majority of subjects were Caucasian (91%) and female (71.9%), with a mean age of 43.9 years. The mean number of recurrent herpes labialis episodes was 5.6 episodes during the preceding 12 months, and the majority of subjects had either prodrome (64.3%) or erythema (27.5%) at baseline presentation.
(…)
6.4 Disposition
Study 609-04
(…) A total of 1443 subjects were treated with study drug: 601 (59.0%), 610 (59.1%), and 232 (60.1%) in the ME-609, acyclovir, and vehicle treatment groups, respectively. Of the 1443 treated subjects, 1398 (96.9%) completed the study endpoint assessment and 45 (3.1%) subjects were discontinued from the study. Four subjects (ME-609 – two subjects; acyclovir – one subject; vehicle – one subject) discontinued treatment due to adverse events considered related to study treatment by study investigators. Overall discontinuation rates were low across all treatment groups. (…)

Efficacy results in Study 609-04 were not substantively affected by subject dropouts.
(…)

6.5 Evaluation of Primary Efficacy Endpoint
(…) In the text below, we refer to the non-ulcerative recurrence and ulcerative recurrence as NUR and UR, respectively, and percentage of subjects with NUR (UR) as PSNUR (PSUR) in estimation of primary efficacy endpoints.
(…)

6.5.1 Method
As shown in Table 9, in the ITT population, 19 subjects in ME-609 arm, 19 subjects in Acyclovir arm, and 7 subjects in Vehicle arm (total=45, 3.1%) discontinued from study. Among them, there were 28 subjects with missing data regarding the primary efficacy endpoint. Both the dropouts and the subjects with missing information for the primary efficacy endpoint were evenly distributed among the three treatment arms. In addition, there were eight subjects with missing HSV labialis lesion stage at Day 1.

In order to verify the sponsor's efficacy results and

portion plus grande de patients avec des récidives non ulcérées dans le groupe ME-609 versus le groupe excipient à p = 0,05 et 3°) durée moyenne de l'épisode plus courte dans le groupe ME-609 versus le groupe excipient à p = 0,05.
(…)
6.3 Données démographiques
***Essai* [609-04]**
Dans l'essai 609-04 la population ITT [en intention de traiter] *était constituée de 1 443 personnes. La majorité des participants avaient la peau blanche (91 %) et étaient de sexe féminin (71,9 %), leur âge moyen était de 43,9 ans. Le nombre moyen de récidives d'herpès labial était de 5,6 durant les 12 mois précédents, et la majorité des patients avaient soit des prodromes (64,3 %), soit un érythème (27,5 %) à la consultation d'inclusion.*
(…)
6.4 Disposition
Essai 609-04
(…) Un total de 1 443 personnes ont été traitées : 601 (59,0 %), 610 (59,1 %) et 232 (60,1 %), respectivement dans les groupes de traitement ME-609, aciclovir, et excipient. Parmi les 1 443 personnes traitées, 1 398 (96,9 %) ont complété l'évaluation de fin d'essai et 45 (3,1 %) personnes ont arrêté l'essai. Quatre personnes (ME-609 - deux personnes ; aciclovir - une personne ; excipient - une personne) ont arrêté l'essai en raison d'effets indésirables considérés par les investigateurs de l'essai comme liés au traitement reçu. Les taux globaux d'arrêt ont été faibles dans tous les groupes de traitement. (…)
Les résultats d'efficacité dans l'essai 609-04 n'ont pas été affectés de manière tangible par les personnes perdues de vue.
(…)
6.5 Évaluation du critère primaire d'efficacité
(…) Dans le texte ci-dessous, nous nous référons aux récidives non ulcérées et aux récidives ulcérées sous les termes de RNU et RU, respectivement, et aux pourcentages de patients avec des RNU (RU), sous le terme de PPRNU (PPRU) dans l'estimation des critères principaux d'efficacité.
(…)
6.5.1 Méthode
Comme indiqué dans le tableau 9, dans la population ITT, 19 personnes du groupe ME-609, 19 personnes du groupe aciclovir et 7 personnes de groupe excipient (total = 45 ; 3,1 %) ont arrêté l'essai. Parmi elles, il y a eu 28 personnes avec des données manquantes en regard du critère d'efficacité primaire. Les sorties d'essais et les personnes avec des données manquantes pour le critère primaire d'efficacité étaient toutes deux réparties de manière égale dans les 3 groupes de traitement. De plus, il y avait 8 personnes sans gradation à J1 de leurs lésions d'herpès labial.
Afin de vérifier les résultats d'efficacité présentés par

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

examine the potential discontinuation differences among treatment arms, the FDA statistical reviewer imputed missing values in the primary efficacy endpoints using two methods: 1) Adjusting for baseline variables; and 2) Using 'Worst case scenario' approach. Other analyses were also performed, including the analyses 3) among completers (excluding those who discontinued from the study, 4) ignoring missing and 5) excluding Site 017 (analyses of the dataset excluding Site 017 were conducted due to data problems found during FDA's inspection at this site. (…)).

Detailed methodologies for these are as follows.

1. Imputation of Missing in Primary Efficacy Endpoint Adjusting for Baseline Variables

• First, the observed probabilities of NUR for subgroups of six baseline characteristics in addition to the treatment groups were computed using non-missing data (n=1415). The baseline characteristics were gender, age (≤ or >44), Caucasian versus other, number of episodes per year (≤ or >5), recurrence stage at Day 1 to be prodrome or not, and recurrence stage at Day 1 to be erythema or not.

• The missing values in Day 1 lesion stage were imputed three times as 'prodrome,' 'erythema' and 'vesicle or more advanced stages,' respectively. (…) only the imputation of 'prodrome' in missing Day 1 labialis stage is reported.

• The predicted probabilities of NURs were obtained for the 28 subjects with missing data regarding the primary efficacy endpoint according to those subjects with non-missing outcomes in the same treatment group.

(…)

2. Imputation of Missing in Primary Efficacy Endpoint using 'Worst case scenario' Approach

For missing primary efficacy outcome data, UR for those subjects in the ME-609 arm and NUR for those in the acyclovir arm or vehicle arm were assigned, and the treatment differences in PSNUR were subsequently computed.

3. Completers

The analyses among 'Completers' consisted of 96.9% (1398/1443) of the subjects who did not dropout of Study 609-04.

4. Ignoring Missing

This method excluded subjects with missing UR or NUR status from both the numerators and denominators to estimate the PSNURs and treatment differences in PSNUR.

la firme et d'examiner les potentielles différences en termes d'arrêts du traitement entre les divers bras de l'essai, le rapporteur statisticien de la FDA a imputé les valeurs manquantes pour le critère d'efficacité primaire en utilisant deux méthodes : 1°) un ajustement sur les variables à l'inclusion ; et 2°) en utilisant l'hypothèse du biais maximum. D'autres analyses ont aussi été réalisées, incluant les analyses 3°) parmi les patients ayant complété l'essai (excluant ceux ayant arrêté l'essai), 4°) en ignorant les données manquantes, 5°) en excluant le site 017 (cette analyse excluant le site 017 a été faite en raison de problèmes concernant les données, découverts lors de l'inspection de ce site par la FDA). (…)).

Les méthodologies précises sont les suivantes :

1- Imputation des données manquantes pour le critère d'efficacité primaire en ajustant aux variables lors de l'inclusion

• Premièrement, les probabilités observées de RNU pour les sous-groupes définis par six caractéristiques à l'inclusion et par le groupe de traitement ont été calculées en utilisant les données non manquantes (n = 1415). Ces caractéristiques étaient le sexe, l'âge (≤ ou > 44 ans), la peau blanche ou autre, le nombre d'épisodes par an (≤ 5 ou >5), le stade de la récidive à J1 : prodrome ou non, et le stade de la récidive à J1 : érythème ou non.

• Les données manquantes concernant le stade de la lésion à J1 ont été imputées trois fois, respectivement comme "prodromes", comme "érythème", comme "vésicule au stade plus avancé". (…) l'imputation de "prodrome" pour les données manquantes concernant le stade des lésions labiales à J1 est la seule rapportée.

• Les probabilités prédites de RNU ont été obtenues pour les 28 personnes avec des données manquantes concernant le critère d'évaluation primaire en se fondant sur les patients de même groupe de traitement n'ayant pas de données manquantes.

(…)

2. Imputation des données manquantes pour le critère d'évaluation primaire en utilisant l'hypothèse du biais maximum

Pour les données manquantes concernant le critère d'efficacité primaire, le résultat RU a été attribué aux personnes du groupe ME-609 et RNU attribué à ceux du groupe aciclovir ou excipient, et les différences en termes de PPRNU ont été ensuite calculées.

3. Personnes ayant terminé l'essai

L'analyse parmi les personnes ayant terminé l'essai a compris 96,9 % (1 398/1 443) des personnes qui ne sont pas sorties prématurément de l'essai.

4. Non prise en compte des données manquantes

Pour estimer les PPRNU et les différences entre traitements sur les PPRNU, cette méthode a exclu du numérateur et du dénominateur les personnes dont le statut RU ou RNU n'était pas disponible.

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

5. Excluding Site 017

Analyses of the dataset excluding Site 017 were conducted due to data problems found during FDA's inspection at this site.
(…)

Table 12 [Extraits] **: 609-04: Primary Efficacy Endpoint on ITT Population: Sensitivity Analyses** [comparisons between ME-609 and Vehicle]

	ME-609			Vehicle						
r1	n1	π1 (%)	r2	n2	π2(%)	π1-π2(%)	95% CI			p
1. Imputations of 'Prodrome' to Missing Day 1 Lesion Stage and Recurrence Types Adjusting for the Baseline Variables										
256	601	42.6	59	232	25.4	17.2	10.3	24.0		<0.00001
2. Worst Case Scenario										
251	601	41.8	63	232	27.2	14.6	7.7	21.6		<0.0001
3. Completers										
248	582	42.6	57	225	25.3	17.3	10.3	24.2		<0.00001
4. Ignoring Missing										
251	589	42.6	59	228	25.9	16.7	9.8	23.7		<0.00001
5. Excluding Site 017 Due to Data Problems										
244	565	43.2	56	215	26.0	17.1	10.0	24.3		<0.00001
6. Sponsor's Results										
254	601	42.3	60	232	25.9	16.4	9.5	23.3		<0.00001

r_j - # of subjects with non-ulcerative recurrence, n_j – sample size$_t$ π_j _estimated PSNUR in the jth group, j=1,2.

6.5.3 Subgroup Analyses
Modified ITT Population (MITT)

(…) It appears that 24 subjects (1.7%) may not be appropriately included in the ITT population (n=1443) due to reasons such as missing in lesion stage at Day 1 and/or missing in dose information. (…)

In the subgroup analyses of the efficacy endpoints, the statistical reviewer refers to the ITT population excluding the above 24 subjects as 'Modified ITT' population (MITT, n=1419).
(…) »

1- U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research «Application number NDA 22-436 Medical Review» 29 juin 2009 : 100 pages.

5. Exclusion du site 017

Une analyse des données en excluant le site 017 a été réalisée, en raison des problèmes de données retrouvés lors de l'inspection de ce site par la FDA.
(…)

Tableau 12[Extraits] **: 609-04: Critère principal d'efficacité sur la population ITT : analyses de sensibilité** [comparaison entre ME-609 et excipient]

	ME-609			excipient						
r1	n1	π1 (%)	r2	n2	π2(%)	π1-π2(%)	IC 95%			p
1. Imputation de «prodromes» pour les stades de lésion manquants à J1 et imputation des récurrences par ajustement sur les variables à l'inclusion										
256	601	42,6	59	232	25,4	17,2	10,3	24,0		< 0,00001
2. Hypothèse du biais maximum										
251	601	41,8	63	232	27,2	14,6	7,7	21,6		< 0,0001
3. Personnes ayant complété l'essai										
248	582	42,6	57	225	25,3	17,3	10,3	24,2		< 0,00001
4. Données manquantes ignorées										
251	589	42,6	59	228	25,9	16,7	9,8	23,7		< 0,00001
5. Exclusion du site 017										
244	565	43,2	56	215	26,0	17,1	10,0	24,3		< 0,00001
6. Résultats de la firme										
254	601	42,3	60	232	25,9	16,4	9,5	23,3		< 0,00001

r : nombre de patients avec des poussées non ulcératives, n : taille de l'échantillon, π : PPRNU estimées dans le groupe, 1 : groupe ME609, 2 : groupe excipient ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

6.5.3 Analyse en sous-groupes
Population en intention de traiter modifiée (MITT)

(…) Il est apparu que 24 personnes (1,7 %) ne pouvaient pas être incluses de manière appropriée dans la population ITT (n = 1 443) pour des raisons telles que l'absence de lésion à J1 et/ou des informations manquantes sur les doses. (…)
Dans les analyses en sous-groupes des critères d'efficacité, le rapporteur statisticien se réfère à la population ITT excluant les 24 personnes ci-dessus en tant que "population ITT modifiée" (MITT, n = 1 419).
(…) »

Traduction©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

Questions

Question n° 1

Quel est l'objectif de cet essai ?

Question n° 2

Quel traitement a reçu le groupe témoin ? Pourquoi ce choix ?

Question n° 3

Quelle est la proportion de patients perdus de vue dans cet essai ? Cette proportion de perdus de vue réduit-elle de manière notable le niveau de preuves des résultats ?

Question n° 4

Quelles sont les différences entre l'analyse en intention de traiter et l'analyse chez les participants ayant terminé l'essai ? Quelle méthode vous semble la plus rigoureuse ? Pourquoi ?

Question n° 5

En termes de nombre de patients, quelle est la différence entre l'analyse en intention de traiter et l'analyse en intention de traiter modifiée ? Pourquoi ces patients ont-ils été exclus de l'analyse en intention de traiter modifiée ?

Question n° 6

Quelles ont été les deux méthodes utilisées pour imputer (c'est-à-dire remplacer) les données manquantes ? Laquelle vous semble la moins sujette au risque de surestimer l'efficacité du traitement évalué ?

Question n° 7

Quel est le seuil de significativité statistique choisi pour le critère d'évaluation principal ?

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité et le profil d'effets indésirables d'une crème associant *aciclovir* (5 %) + *hydrocortisone* (1 %) versus *aciclovir* et versus placebo pour le traitement des poussées d'herpès labial chez des adultes immunocompétents.

Question n° 2

Le groupe témoin ne reçoit pas un vrai placebo mais l'excipient de la crème. C'est mieux car on ne peut exclure que l'excipient ait une certaine efficacité qui vient s'ajouter à celle des principes présumés actifs. Seule une comparaison versus excipient permet de mesurer précisément l'efficacité des principes présumés actifs.

Question n° 3

La proportion de patients perdus de vue dans cet essai est faible : 3,1 %. A priori, une proportion aussi faible a peu de chances de perturber les résultats et d'affaiblir leur niveau de preuves. Les diverses analyses, notamment celle en intention de traiter et celle portant sur les seuls patients ayant terminé l'essai, ont d'ailleurs abouti à des résultats voisins.

Question n° 4

L'analyse en intention de traiter comprend tous les patients inclus dans l'essai, qu'ils aient ou non suivi correctement le traitement. De plus chaque patient est comptabilisé dans le groupe qui lui a été assigné par le tirage au sort, même si, à la suite d'une erreur, il a reçu un autre traitement. L'analyse chez ceux qui ont terminé l'essai ne prend en compte que les patients ayant suivi l'essai jusqu'à son terme et correctement évalués. La différence entre les deux populations est constituée en grande partie par les patients perdus de vue. L'analyse en intention de traiter est la plus exigeante, et correspond mieux à la réalité clinique quotidienne. Elle prend notamment en compte les arrêts pour inefficacité ou pour effets indésirables.

Question n° 5

La différence entre analyse en intention de traiter et analyse en intention de traiter modifiée est de 24 patients, ceux pour lesquels on ne dispose pas de données sur le stade de leur lésion à J1 et ceux pour lesquels on n'a pas d'information sur les doses reçues.

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

Question n° 6

Pour remplacer les données manquantes, une première méthode a été de considérer qu'un patient perdu de vue avait une forte probabilité d'avoir la même évolution que les autres patients de son groupe de traitement ayant les mêmes caractéristiques que lui (âge, sexe, origine géographique, nombre d'épisodes par an, état des lésions en début d'essai). La seconde méthode a été de considérer que tous les patients perdus de vue dans le groupe placebo ont été des succès thérapeutiques et tous ceux perdus de vue dans le groupe traité ont été des échecs thérapeutiques. Cette méthode dite "hypothèse du biais maximum" est la méthode la plus "robuste", c'est-à-dire la moins sujette au risque de surestimer l'efficacité du traitement.

Question n° 7

Le seuil de significativité statistique choisi pour le critère d'évaluation principale est p = 0,001.

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

Commentaires de la Rédaction

Commentaire de la Rédaction sur la question 1. Un essai clinique comparatif ne peut répondre qu'à une seule question et celle-ci doit être posée de manière précise. À lire l'introduction, on ne sait pas si le traitement évalué est le traitement curatif des poussées d'herpès ou le traitement préventif des récidives. Il faut lire plus loin les critères d'efficacité pour comprendre que l'objectif de l'essai est de vérifier si, lors d'une poussée d'herpès labial, moins de patients vont présenter des lésions non ulcérées avec l'association versus *aciclovir* seul et versus placebo.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Les excipients ayant une certaine activité pharmacologique ne sont pas rares. Ils sont souvent désignés sous le terme "excipient à effet notoire". Trouver l'excipient qui permet à une crème d'avoir des qualités physiques et de conservation satisfaisantes n'est pas simple. Et il arrive que l'excipient soit modifié au cours du développement. Mieux vaut vérifier que c'est bien l'excipient utilisé dans le produit commercialisé qui a été utilisé lors des essais cliniques.
Par ailleurs, un excipient expose aussi à des effets indésirables. Pour étudier les effets indésirables d'une spécialité pharmaceutique, il est donc préférable de comparer l'association non pas à l'excipient mais à un vrai placebo.

Commentaire de la Rédaction sur la question 3. Perdre de vue quelques patients est quasi inéluctable. Dans certains cas, le nombre de perdus de vue risque d'être important : par exemple dans des essais où le suivi est très long (ce qui n'était pas le cas ici), ou des essais réalisés chez des patients atteints de troubles psychiques. La proportion de perdus de vue est un bon reflet de la qualité de l'essai. Même s'il existe des techniques pour remplacer les données manquantes, ce n'est jamais qu'un pis-aller. Et une proportion importante de perdus de vue affaiblit notablement le niveau de preuves des résultats.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Dans un essai destiné à prouver la supériorité d'un traitement sur un autre, il est plus fréquent d'observer une différence statistiquement significative entre les groupes dans l'analyse restreinte aux patients ayant terminé l'essai que dans l'analyse en intention de traiter. En effet, le plus souvent, les sorties d'essais ne se font pas au hasard, mais avec une probabilité dépendante du traitement reçu. Par exemple, quand le traitement évalué provoque fréquemment des effets indésirables bénins mais gênants pour les patients, ce sont principalement les patients chez qui le traitement est efficace qui vont poursuivre l'essai.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Dans un essai comparatif randomisé, il est fréquent que des patients ne suivent pas exactement le protocole de l'essai, notamment le traitement prévu, ou sortent de l'essai avant le moment prévu (cf. commentaires sur la question 4). Des données d'évaluation sont éventuellement disponibles pour ces patients ("sortie d'essai" n'est pas synonyme de "perdu de vue"). Si ce n'est pas le cas, ce sont alors des patients dits "perdus de vue" (cf. commentaire sur la question 3).
Écarts au protocole, sorties d'essais et pertes de vues ne sont habituellement pas répartis au hasard, mais avec une probabilité dépendante du traitement reçu. Dans ce cas, exclure ces patients de l'analyse introduit un biais, dit "biais d'attrition".

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 41 : **Remplacer les absents**

Pour éviter le biais d'attrition, il faut analyser tous les patients randomisés, ce qui nécessite à la fois de réaliser une analyse en intention de traiter et de remplacer les données d'évaluation manquantes (perdus de vue). Cela a été fait ici pour l'analyse en intention de traiter, mais pas pour l'analyse en intention de traiter modifiée. C'est ce qui les différencie.
Par ailleurs, l'analyse en intention de traiter est l'analyse qui se rapproche le plus de la réalité clinique : dans la pratique quotidienne, certains patients risquent d'être traités sans que l'on ait vérifié l'étendue des lésions, d'autres ne prendront pas, ou seulement en partie, le traitement prescrit.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Il existe diverses méthodes pour imputer (c'est-à-dire remplacer) les données manquantes. L'hypothèse du biais maximum consiste à se mettre dans le pire scénario du point de vue du médicament évalué, en défaveur du groupe traité par le médicament évalué. Elle est rarement rencontrée dans les comptes rendus d'essai. C'est en effet la méthode qui a le moins de chance d'aboutir à une différence statistiquement significative, alors que les auteurs d'un essai cherchent en général à mettre en évidence des résultats positifs. Un résultat qui reste statistiquement significatif dans cette hypothèse est très probant.

Commentaires de la Rédaction sur la question 7. Le seuil de significativité statistique choisi dans les essais de supériorité est souvent $p < 0,05$, soit un risque alpha de 5 %. Le risque alpha est le risque que l'on a de se tromper en affirmant qu'il existe une différence entre les traitements alors que cette différence n'existe pas (autrement dit : le risque de rejeter à tort l'hypothèse nulle). Mais on peut être plus exigeant. Ici, par exemple, on veut qu'il y ait au maximum une probabilité de 1 sur 1 000 de se tromper en concluant que la différence observée entre les groupes n'est pas due au seul hasard. Le seuil de significativité statistique est alors $p < 0,001$.
Il vaut mieux cependant garder à l'esprit qu'il ne suffit pas qu'un résultat soit statistiquement très significatif pour qu'il soit cliniquement pertinent.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Les excipients peuvent être responsables d'effets indésirables" *Rev Prescrire* 1998 ; **18** (187) : 595.
- Prescrire Rédaction "La valeur "p" résume-t-elle la pertinence d'une comparaison ?" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 621-622.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2,9,16.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 22/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement