Révisions critiques

Modifier le protocole d'un essai pour mieux réussir…

Les modifications de protocole en cours d'essai sont justifiées si elles sont faites dans l'intérêt des participants, ou si elles permettent de mieux répondre à la question initiale. Ce n'est pas toujours le cas.

Le *bévacizumab* (Avastin°) est un anticorps monoclonal qui a fait l'objet d'une autorisation pour le traitement de première ligne du cancer du rein à un stade avancé ou métastasé. Dans cette indication, son dossier d'évaluation clinique repose principalement sur un essai comparatif randomisé dont le protocole a été modifié en cours d'essai. L'équipe *Prescrire* vous propose de lire la traduction en français d'un extrait 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

« ***Bévacizumab plus interféron alfa-2a [(Roféron A°)] pour le traitement du carcinome rénal métastasé : un essai de phase III randomisé, en double aveugle***

(…)

Les malades ont fait l'objet d'un tirage au sort pour recevoir en nombre égal soit bévacizumab + interféron alfa soit placebo + interféron alfa.

(…) Le critère d'évaluation principal de l'essai était la survie globale (…)

Le nombre prévu de participants était de 638 patients, avec 445 décès, nécessaires à l'analyse finale. Une analyse intermédiaire était prévue, après l'observation d'environ 250 décès. (…)

Le comité de suivi des données et des effets indésirables a eu la responsabilité d'évaluer les résultats de l'analyse intermédiaire. Après avoir passé en revue les résultats finaux en termes de survie sans aggravation et les résultats intermédiaires de la survie globale, le comité de suivi des données et des effets indésirables a recommandé que les malades du groupe témoin dont le cancer ne s'était pas encore aggravé soient mis sous bévacizumab. (…)

La durée médiane de survie sans aggravation du cancer était de 10,2 mois dans le groupe bévacizumab + interféron alfa, comparée à 5,4 mois dans le groupe témoins ((…) p = 0,0001) (…) » (1).

Traduction©Prescrire

1- Escudier B et coll. "Bevacizumab + interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma : a randomised, double-blind phase III trial" *Lancet* 2007 ; **370** : 2103-2111.

Question

Le protocole prévoyait une analyse intermédiaire des données, après la survenue de 250 décès. Expliquez quelles modifications du protocole ont été décidées après cette analyse intermédiaire, et pourquoi.

Proposition de réponse et commentaires de la Rédaction

Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, il a été constaté une augmentation statistiquement significative de la durée médiane de survie sans aggravation, attribuable au *bévacizumab*. Il a alors été décidé d'interrompre prématurément l'essai, en levant le double aveugle, et en traitant par *bévacizumab* les patients du groupe témoin qui n'avaient pas eu d'aggravation.

Les modifications du protocole en cours d'essai constituent une pratique courante. Notamment pour tenir compte des difficultés pratiques dans le déroulement de l'essai (par exemple des difficultés de recrutement), ou pour tenir compte des résultats d'une analyse intermédiaire prévue au protocole, ou pour tenir compte des données nouvelles publiées par ailleurs.

Il convient d'examiner si ces modifications sont justifiées, si elles ont été faites dans l'intérêt des participants, si elles permettent de mieux répondre à la question initiale, et en quoi elles peuvent avoir affecté les résultats finaux de l'essai. Il est par exemple tout à fait légitime d'interrompre un essai au vu du résultat d'une analyse intermédiaire si celle-ci apporte une réponse sans ambiguïté à la question posée initialement. Ici, ce n'est pas le cas, car il n'est pas démontré qu'une augmentation de la durée de survie sans aggravation se traduise par une augmentation de la durée globale de survie.

©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° 10 - Modifier le protocole d'un essai pour mieux réussir ; mais réussir quoi ?).

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