EXERCICE N° 10 : **Modifier le protocole d'un essai pour mieux réussir ; mais réussir quoi ?**

Le *bévacizumab* (Avastin°) est un anticorps monoclonal qui a fait l'objet d'une autorisation supplémentaire pour le traitement de première ligne du cancer du rein à un stade avancé ou métastasé (lire dans ce numéro page 649). Dans cette nouvelle indication, son dossier d'évaluation clinique repose essentiellement sur un essai comparatif randomisé dont le protocole a été modifié en cours d'essai. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe Prescrire vous propose de lire des extraits d'une version publiée du compte rendu de cet essai, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ESSAI (1)

Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial

Introduction

(…) Metastatic renal cell carcinoma is highly resistant to conventional treatment. Until recently, the standard systemic treatment for metastatic renal cell carcinoma was immunotherapy with either interleukin 2 or interferon, both of which produce modest overall response rates (<20%) along with substantial toxicities, although occasional, durable complete responses are seen. Randomised trials have shown that interferon results in a median overall survival of 13 months and high-dose interleukin 2 can achieve curative outcomes in 5-10% of patients. The tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib have also been approved for the treatment of advanced renal cell carcinoma. In patients who have failed interferon or interleukin 2, sorafenib doubles progression-free survival compared with placebo (13,14) and sunitinib results in an overall response rate of 42% (15,16). More recently, sunitinib has been shown to significantly increase progression-free survival compared with interferon (11 months vs 5 months; p<0.001) in previously untreated patients (17). Despite this progress in the management of metastatic renal cell carcinoma over the past 2 years, only the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor temsirolimus has been shown to improve overall survival compared with interferon alone, in patients with poor prognosis and previously untreated non-clear-cell tumours (18).

Bevacizumab is a humanised monoclonal antibody that inhibits VEGF. (…)

The aim of this study was to determine whether first-line bevacizumab plus interferon improves efficacy compared with interferon alone. (…)

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Bévacizumab plus interféron alfa-2a pour le traitement du carcinome rénal métastasé : un essai de phase III randomisé, en double aveugle

Introduction

(…) Le carcinome rénal métastasé est hautement résistant au traitement conventionnel. Jusqu'à une date récente, le traitement systémique de référence pour le carcinome rénal métastasé était une immunothérapie par interleukine 2 ou par interféron, les deux produisant un taux de réponse global modeste (< 20 %) avec des effets indésirables importants, bien qu'occasionnellement des réponses complètes durables soient observées. Des essais randomisés ont montré que la durée médiane de survie globale est de 13 mois avec l'interféron et que des doses élevées d'interleukine 2 permettent d'obtenir un effet curatif chez 5 % à 10 % des patients. Les inhibiteurs de tyrosine kinases sorafénib et sunitinib ont aussi été autorisés à la vente pour le traitement du carcinome rénal à un stade avancé. Chez des patients en échec d'interféron ou d'interleukine 2, le sorafénib multiplie par deux la survie sans aggravation par rapport au placebo (13,14), et le sunitinib entraîne un taux de réponse global de 42 % (15,16). Plus récemment, il a été mis en évidence que le sunitinib augmente significativement la survie sans aggravation du cancer par rapport à l'interféron (11 mois versus 5 mois ; p < 0,001) chez des malades jusque-là non traités (17). En dépit de ces progrès dans la prise en charge du carcinome rénal métastasé au cours des deux dernières années, seul le temsirolimus, un inhibiteur de la protéine mTOR, a été associé à une amélioration de la survie globale par rapport à l'interféron en monothérapie chez des malades ayant des facteurs de mauvais pronostic et un cancer non à cellules claires non traités jusqu'alors (18).

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le VEGF. (…)

Le but de cette étude était de déterminer si en première ligne l'association bévacizumab + interféron augmente l'efficacité par rapport à l'interféron seul. (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 10 : **Modifier le protocole d'un essai pour mieux réussir ; mais réussir quoi ?**

Procedures

In this international, multicentre, randomised, double-blind phase III trial, patient were randomised in a 1:1 fashion to receive bevacizumab plus interferon alfa or to receive placebo plus interferon alfa. (…)

Bevacizumab (F Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) 10 mg/kg or placebo was administered intravenously every 2 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. No dose reduction was permitted. Interferon alfa-2a (F Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) 9 MIU was administered three times per week as a subcutaneous injection for a maximum of 52 weeks, or until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. An initial dose of less than 9 MIU was permitted as long as the recommended dose was reached within the first 2 weeks of treatment. (…) Other antineoplastic therapies were allowed subsequent to progression or toxicity.

The primary endpoint of the trial was overall survival, defined as the time between the date of randomisation and death due to any cause. Patients without an event were censored on the day of last follow-up assessment or the day of last study drug administration if no follow-up assessment was done. Secondary endpoints included progression-free survival (time between randomisation and first documented disease progression or death due to any cause), overall response rates, and safety. (…)

Statistical analysis

(…) The planned sample size was 638 patients, with 445 deaths required for the final analysis. One interim analysis was planned, after about 250 deaths had been observed. (…)

During the trial, it became apparent that the results of a similar trial (CALGB 90206, open label) and new second-line therapies for renal cell carcinoma would become available while the trial was in progress (13-16). We anticipated that the primary objective (overall survival) would be confounded by patients in the control group who progressed subsequently receiving these new second-line options or crossing over to receive bevacizumab, even though this scenario was not envisaged in the protocol. Therefore, an agreement with regulatory agencies was reached that presentation of the results of the pre-planned final analysis of progression-free survival before data for the primary endpoint were mature would be acceptable as the basis of the study to support regulatory submissions. The protocol was subsequently amended to unblind the study at the time of the final progression-free survival analy-

Méthodologie

Dans cet essai international multicentrique randomisé en double aveugle de phase III, 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 bévacizumab (F Hoffman-La Roche, Bâle, Suisse) 10 mg/kg ou le placebo ont été administrés par voie intraveineuse toutes les 2 semaines jusqu'à l'aggravation de la maladie, la survenue d'effets indésirables intolérables, ou le retrait du consentement. Aucune réduction de dose n'était autorisée. L'interféron alfa-2a (F Hoffman-La Roche, Bâle, Suisse) a été administré à raison de 9 MUI trois fois par semaine en injections sous-cutanées pendant au maximum 52 semaines, ou jusqu'à l'aggravation de la maladie, la survenue d'effets indésirables intolérables, ou le retrait du consentement. Une dose initiale inférieure à 9 MUI était autorisée à condition que la dose recommandée soit atteinte dans les 2 premières semaines de traitement. (…) D'autres traitements anticancéreux étaient autorisés en cas d'aggravation ou de toxicité.

Le critère d'évaluation principal de l'essai était la survie globale, définie comme le temps écoulé entre la date du tirage au sort et le décès quelle qu'en soit la cause. Les données pour les malades n'ayant pas eu d'événement étaient arrêtées au jour de leur dernière évaluation ou au dernier jour de leur administration de traitement en l'absence de suivi. Les critères d'évaluation secondaires incluaient la survie sans aggravation (temps écoulé entre le tirage au sort et le premier signe d'aggravation de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause), le taux de réponse global et les effets indésirables. (…)

Analyse statistique

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

Au cours de cet essai, il est devenu clair qu'avant la fin de celui-ci, les résultats d'un autre essai similaire (CALGB 90206, non aveugle) seraient disponibles, ainsi que des nouveaux traitements de deuxième ligne pour le carcinome rénal (13-16). Nous avons considéré que le critère principal (la survie globale) pourrait être faussé chez les malades du groupe témoin en aggravation qui recevraient ensuite ces nouveaux traitements de deuxième ligne ou qui recevraient du bévacizumab, même si ce scénario n'était pas envisagé dans le protocole. Il a donc été convenu avec les agences du médicament que les résultats de l'analyse finale de la survie sans aggravation, prévue au protocole, seraient acceptés comme base du rapport d'évaluation en vue de l'autorisation de mise sur le marché, sans attendre que les résultats soient complets pour le critère principal d'évaluation. En conséquence, le protocole a

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

sis, since it was anticipated that progression-free survival data would be mature at that time. The data and safety monitoring board had the responsibility for assessing the results of the interim analysis. After reviewing the final progression-free survival results and the interim overall survival results, the data and safety monitoring board recommended that patients in the control group who had not progressed should be crossed over to receive bevacizumab. Patients are still being followed for survival; mature overall survival data will be reported when the prespecified number of deaths has occurred. (…)

Role of funding source

The funding source contributed to the design, conduct, data collection, and data analysis. (…)

Results

821 patients were screened, of whom 649 were randomised to one of the two treatment groups between June, 2004, and October, 2005 (…).

At the time of clinical data cutoff (Sept 8, 2006), 230 progression events had occurred in the bevacizumab plus interferon alfa group and 275 in the control group, with 114 and 137 deaths, respectively. (…) After disease progression, 49 (15%) patients in the bevacizumab plus interferon alfa group and 64 (20%) in the control group received second-line therapy with tyrosine kinase inhibitors to date. (…)

At the time of data cutoff, 251 (56%) of the 445 deaths required for the final analysis of overall survival to be powered adequately had occurred. Thus, the data presented for overall survival are not mature. Median overall survival has not yet been reached in the bevacizumab plus interferon alfa group; median overall survival was 19.8 months in the control group (HR 0.79, 95% CI 0.62-1.02; unstratified log-rank test p=0.0670) (…).

Median progression-free survival was 10.2 months in the bevacizumab plus interferon alfa group compared with 5.4 months in the control group (HR 0.63, 95% CI 0.52-0.75; p=0.0001) (…).

Discussion

This multicentre, randomised, double-blind phase III study suggests that the combination of bevacizumab with interferon alfa in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma produces significant and clinically meaningful improvements in progression-free survival

été amendé pour lever l'aveugle de l'essai au moment de l'analyse finale de la survie sans aggravation, puisqu'il était prévu que ces résultats soient complets à ce moment. 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. Les malades sont encore suivis pour la survie ; les données définitives de survie globale seront rapportées quand le nombre préétabli de décès aura été atteint. (…)

Rôle du financeur

Le financeur a contribué à la conception, à la conduite, à la collecte des données, et à l'analyse des données. (…)

Résultats

821 patients ont été sélectionnés parmi lesquels 649 ont été répartis par tirage au sort dans l'un des deux groupes de traitement entre juin 2004 et octobre 2005 (…).

Lors de la clôture du recueil des données cliniques (8 septembre 2006), 230 cas d'aggravation étaient survenus dans le groupe bévacizumab + interféron alfa et 275 dans le groupe témoin, avec respectivement 114 et 137 décès. (…) Actuellement, 49 (15 %) patients dans le groupe bévacizumab + interféron alfa et 64 (20 %) dans le groupe témoin ont reçu un traitement de deuxième ligne avec des inhibiteurs de tyrosine kinases après aggravation de la maladie. (…)

Au moment de la clôture du recueil des données, 251 (56 %) des 445 décès requis pour que l'analyse finale de la survie globale ait la puissance prévue étaient survenus. Les résultats présentés pour la durée globale de survie ne sont donc pas complets. La durée médiane de survie n'a pas encore été atteinte dans le groupe bévacizumab + interféron alfa ; la durée médiane de survie a été de 19,8 mois dans le groupe témoin (HR 0,79, IC 95 % : 0,62-1,02 ; test log rank non stratifié p = 0,0670) (…).

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 (HR = 0,63, IC 95 % : 0,52-0,75 ; p = 0,0001) (…).

Discussion

Cet essai de phase III randomisé, en double aveugle, multicentrique, suggère que l'association bévacizumab + interféron alfa chez des malades avec un carcinome rénal à cellules claires métastasé entraîne une amélioration significative et cliniquement importante

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

and overall response rates compared with placebo plus interferon alfa. Since this report is based on the results of an interim analysis of overall survival and final analysis of progression-free survival, overall survival data are immature. Progression-free survival is a meaningful end point in the setting given the potential for subsequent treatments to reduce the effects of a new therapy on overall survival. (…)

Contributors
All authors have seen and approved the final version of the manuscript. (…) BE and NM contributed to the design and interpretation of the data. NM contributed to data management and statistical analysis.
(…)

Conflict of interest statement
(…) NM is an employee of and own stocks of Roche.
(…)

Acknowledgments
(…) The study and medical writing support were funded by F Hoffmann-La Roche Ltd.

References
(…)
*13- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; **356**: 125-34.*
*14- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; **24**: 2505-12.*
*15- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; **24**: 16-24.*
*16- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski BM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006; **295**: 2516-24.*
*17- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Eng J Med 2007; **356**: 115-24.*
*18- Hudes G, Carducci M, Tomczak J, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Eng J Med 2007; **356**: 2271-81.*
(…) »

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.

de la survie sans aggravation et du taux de réponse globale comparé à l'association placebo + interféron alfa. Comme ce compte rendu est basé sur les résultats d'une analyse intermédiaire de la survie globale et une analyse finale de survie sans aggravation, les données de survie globale ne sont pas complètes. La survie sans aggravation est un critère pertinent dans cette situation étant donné que des traitements ultérieurs peuvent potentiellement réduire les effets du nouveau traitement sur la survie globale. (…)

Contributeurs
Tous les auteurs ont vu et approuvé la version finale du manuscrit. (…) BE et NM ont contribué à la conception et à l'interprétation des données. NM a contribué à la gestion des données et à l'analyse statistique.
(…)

Déclaration de conflit d'intérêts
(…) NM est un employé et détient des actions de Roche
(…)

Remerciements
(…) L'étude et l'assistance à la rédaction du compte rendu ont été financées par F Hoffmann-La Roche.

Références
(…)
*13- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007 ; **356** : 125-34.*
*14- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 2505-12.*
*15- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006 ; **24** : 16-24.*
*16- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski BM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006 ; **295** : 2516-24.*
*17- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Eng J Med 2007 ; **356** : 115-24.*
*18- Hudes G, Carducci M, Tomczak J, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Eng J Med 2007 ; **356** : 2271-81.*
(…) »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 10 : **Modifier le protocole d'un essai pour mieux réussir ; mais réussir quoi ?**

Questions

Question n° 1

En tant que soignant, qu'attendez-vous d'un traitement du cancer du rein métastasé ?

Question n° 2

Lorsque cet essai a débuté, à quelle question tentait-il de répondre ?

Question n° 3

À partir de l'analyse de quel critère les auteurs concluent-ils à l'efficacité du traitement par *bévacizumab* ? Expliquez pourquoi ce critère est, ou n'est pas, satisfaisant pour répondre à la question initialement posée.

Question n° 4

Était-il éthique de ne pas comparer le *bévacizumab* au *sunitinib*, au *sorafénib* ou au *temsirolimus* ?

Question n° 5

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.

Question n° 6

Aurait-il été éthique de ne pas effectuer ces modifications ? Justifiez votre réponse.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Les soignants attendent d'un traitement du cancer du rein métastasé qu'il augmente la durée globale de survie, ou qu'il améliore la qualité de la survie. Les attentes et priorités des patients sont néanmoins diverses : certains privilégient la durée de survie, d'autres sa qualité, et tous n'ont pas les mêmes critères pour juger de celle-ci.

Question n° 2

Cet essai a été initialement conçu pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'ajout de *bévacizumab* à un traitement par *interféron alfa* permettrait de prolonger la durée globale de survie de malades atteints d'un cancer du rein métastasé.

Question n° 3

Le critère utilisé dans ce compte rendu pour conclure à l'efficacité du traitement par *bévacizumab* est l'augmentation de la durée de survie sans aggravation du cancer. En toute rigueur, il vaut mieux ne pas se contenter de l'analyse de ce critère pour répondre à la question initiale. Car il n'est pas certain qu'une augmentation de la durée de survie sans aggravation se traduise par une augmentation de la durée globale de survie.

Question n° 4

L'essai du *bévacizumab* a recruté des malades entre juin 2004 et octobre 2005. À ce moment, il était éthique de ne pas comparer le *bévacizumab* au *sunitinib*, au *sorafénib* ou au *temsirolimus*, car l'efficacité de ces traitements et leur place dans l'arsenal thérapeutique n'étaient alors pas connus. Selon les références 13 à 18, les résultats détaillés des essais concernant le *sunitinib*, le *sorafénib* et le *temsirolimus* n'ont été publiés qu'en 2006 et 2007.

Question n° 5

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.

Question n° 6

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 ou de sa qualité. Il n'aurait donc pas été contraire à l'éthique de laisser sous *interféron* non associé les malades du groupe témoin n'ayant pas encore eu d'aggravation. Il n'était pas non plus nécessaire de lever le double aveugle pour choisir le traitement de deuxième ligne en cas d'aggravation.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Avant la lecture du compte rendu d'un essai, il est important de se demander ce que l'on attend du traitement évalué. Une réflexion préalable est indispensable pour rechercher lors de la lecture de l'essai les réponses aux principales questions que se posent les malades et les soignants ; sans se laisser mener par le bout du nez en suivant aveuglément les rédacteurs du compte rendu publié sous l'égide de la firme pharmaceutique qui a été le promoteur de l'essai.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Dans un texte à paraître sur les critères d'évaluation en cancérologie, nous reviendrons sur l'absence de corrélation entre durée de survie sans aggravation et durée globale de survie.
La durée de survie sans aggravation du cancer ne traduit pas non plus la qualité de la survie car, elle non plus, ne prend pas en compte les effets indésirables du traitement.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Dans un essai comparatif, les patients du groupe témoin ne doivent pas subir de "perte de chance". C'est une règle éthique fondamentale. Cela implique qu'ils doivent recevoir le traitement de référence dans la situation considérée. En 2005, le traitement de référence en cas de cancer du rein métastasé était le traitement par *interféron* non associé. C'est bien celui qui a servi de comparateur dans cet essai.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. 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 de 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.
D'autre part, le paragraphe "méthodologie" mentionne sans ambiguïté que l'administration d'autres cytotoxiques que le *bévacizumab* était autorisée en cas « *d'aggravation ou de toxicité* ». L'arrivée de nouveaux traitements n'imposait pas du tout une levée de l'aveugle.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Le résultat de l'analyse intermédiaire étant favorable au *bévacizumab* sur un critère accepté comme preuve d'efficacité par les agences du médicament, la firme n'avait pas besoin de poursuivre l'essai.
Le financement de cet essai et les modifications de son protocole montrent que l'objectif premier de cet essai n'était pas de répondre à la question initiale, mais d'abord d'obtenir rapidement et à moindre coût une autorisation de mise sur le marché.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction “Urgence” *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 644.
– Prescrire Rédaction “Deuxième ligne” *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (283) : 324.
– Prescrire Rédaction “Recherche biomédicale : l’intérêt des personnes d’abord” *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 539-540.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l’épreuve de lecture critique d’un article médical : les objectifs n° 2, 8, 10, 13, 17, 18.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement