

## Arrêt prématuré des études

P. Chevalier

Nous avons déjà soulevé dans la revue *Minerva* le problème des arrêts prématurés d'étude : l'étude PROactive<sup>1</sup> en raison d'un nombre suffisant d'événements survenus (recrutement plus rapide, moins de sorties d'étude et incidence d'événements plus forte que prévu) et sans résultat probant cependant pour le critère composite primaire<sup>2</sup> et l'étude ACCORD<sup>3</sup> en raison d'une surmortalité sous traitement antidiabétique intensif<sup>4</sup>. Quels sont les motifs et les risques d'un tel arrêt d'étude ?

### Le constat

Les auteurs de ces études ne mentionnent souvent pas adéquatement le motif d'arrêt, qui peut être un effet délétère trop important du traitement actif, des résultats paraissant plus favorables que prévu, apportant au groupe traité un avantage clinique tel qu'il serait incorrect de ne pas donner aussi au groupe contrôle, soit encore pour des raisons purement commerciales. En 2005, un groupe d'auteurs<sup>5</sup> a réalisé une synthèse méthodique des RCTs arrêtées prématurément pour bénéfique. La proportion de ces RCTs sur l'ensemble des RCTs publiées dans la presse médicale à impact le plus important (les grandes revues internationalement connues) était de 0,5% en 1990-1994 pour atteindre 1,2% en 2000-2004 ( $p < 0,001$  pour la progression) et la majorité de ces études étaient publiées dans les big five. En moyenne, ces études n'avaient recruté que 63% (Ecart Type de 25%) de la population prévue et étaient arrêtées après une analyse intermédiaire, avec une moyenne de 66 (IQR 23-195) événements correspondant au critère de jugement primaire.

### Les conséquences

En 2010, le même groupe d'auteurs<sup>6</sup> compare 91 études arrêtées prématurément à 424 RCTs non arrêtées prématurément et concernant les mêmes questions. Après une analyse statistique rigoureuse mais complexe, ils calculent un rapport sommé de risques relatifs de 0,71 (IC à 95% de 0,65 à 0,77) entre les études à arrêt prématuré et les autres, soit une ampleur d'effet plus importante dans ces études à arrêt prématuré, surtout pour les études les plus petites. En 2005, ils observaient déjà que les études comportant le moins d'événements correspondant aux critères d'évaluation montraient le plus grand effet du traitement (odds ratio 28 ; IC à 95% 11-73). Un autre auteur reprend des analyses des études CHARM<sup>7</sup>, études évaluant un sartan dans l'insuffisance cardiaque : la quatrième analyse intermédiaire, à un an de suivi moyen, montrait une réduction de risque de 24% avec un  $p < 0,001$  (260/339 décès) ; au terme du délai initialement prévu (3,1 ans de moyenne), la réduction de risque était de 9% (886/945 décès ;  $p = 0,055$ ). Un arrêt prématuré de l'étude (avec satisfaction aux critères recommandés !) aurait induit les praticiens en erreur sur le bénéfice de ce traitement.

### Les règles

Montori<sup>8</sup> observait que 94% des études avec arrêt prématuré ne remplissaient pas l'ensemble des conditions requises pour justifier un arrêt prématuré : échantillon prévu au départ, analyse intermédiaire après laquelle le traitement pouvait être arrêté, critère statistique d'arrêt prédéfini (pour le critère primaire) motivant cette décision d'interruption, analyses intermédiaires ajustées pour un arrêt prématuré. Pocock réprecise ces règles communément admises pour justifier un arrêt prématuré d'une étude<sup>9</sup> en ajoutant la nécessité pour chaque recherche de l'existence d'un Data Monitoring Committee (DMC) ou Data and Safety Monitoring Board (DSMB) pour appliquer ces règles. Il rappelle aussi de fonder la décision d'arrêt sur un jugement approprié ainsi que les recommandations faites aux différentes revues par CONSORT : ne pas publier les études arrêtées prématurément si elles ne remplissent (et ne fournissent) pas les conditions requises. Son appel n'a apparemment pas été entendu.

### Conclusion

Il n'est souvent pas justifié d'interrompre prématurément un essai concernant un traitement chronique parce que des résultats précoces montrent un bénéfice. Il faut évaluer la totalité des preuves disponibles, dans l'étude en cours comme dans celles qui sont déjà publiées. Une décision d'arrêt prématuré doit faire une balance entre le risque de priver des patients (dont les patients du groupe contrôle dans l'étude) d'un (nouveau) traitement efficace d'une part, et la nécessité de fournir à la société des preuves suffisamment solides, non liées au hasard.

### Références

1. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
2. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazone pour le diabète : espoirs déçus. *MinervaF* 2006;5(6):86-8.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. Chevalier P. Contrôle intensif du diabète de type 2 et prévention cardiovasculaire. *Minerva F* 2009;8(7):96-7.
5. Montori M, Devereaux P, Adhikari N, et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.
6. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7.
7. Pocock S. When (Not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* 2005;294:2228-30.
8. Pocock S, Wang D, Wilhelmsen L, et al. The data monitoring experience in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2005;149:939-43.