



## Avis

Notre numéro de dossier : 11-112316-337

### **L'adoption de la ligne directrice de l'International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use ligne : E10 : Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques**

Santé Canada s'est engagé à adopter et à mettre en application les lignes directrices énoncées lors de l'ICH, événement auquel le ministère participe activement et à titre d'observateur officiel. Par le présent avis, Santé Canada annonce son intention de mettre en œuvre la ligne directrice de l'ICH intitulée *Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques (E10)*.

Cette ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. La ligne directrice E10 de l'ICH a été adoptée par les organismes de réglementation des États-Unis, de l'Union européenne, du Japon, de la Suisse et de l'Australie.

La ligne directrice de l'ICH *Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques* décrit les principes généraux régissant le choix d'un groupe témoin dans le cadre d'un essai clinique visant à établir l'efficacité d'un nouveau médicament, lesquels s'appuient sur des considérations scientifiques et éthiques. Santé Canada a décidé d'adopter ladite ligne directrice ainsi que les pratiques et les principes généraux qui y sont décrits à l'issue de consultations approfondies réalisées par le ministère et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) auprès de leurs intervenants dans le cadre de l'Initiative nationale sur les placebos (INP).

Il convient de mettre en œuvre la ligne directrice conformément au présent avis, au sein du cadre réglementaire de Santé Canada régissant les essais cliniques. Ce cadre, qui s'appuie sur des considérations scientifiques et éthiques, définit également les exigences auxquelles doivent satisfaire les essais cliniques en vertu des *Règlements sur les aliments et drogues* et des documents d'orientation de Santé Canada et de l'ICH. Au nombre des documents connexes diffusés par l'ICH figurent la ligne directrice E6 *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées* qui définit les principes d'éthique régissant la bonne pratique clinique, la ligne directrice E8 *Considérations générales relatives aux études cliniques* et la ligne directrice E9 *Principes statistiques pour les essais cliniques* qui décrivent les principes scientifiques généraux et les facteurs à prendre en considération dans la conception et l'analyse des essais cliniques.

Santé Canada reconnaît que tous les essais cliniques comportent des risques pour les participants. Dans tous les essais autorisés :

- a) les droits, la sécurité et le bien-être des participants doivent être protégés dans les conditions particulières de l'essai;
- b) l'essai doit être solide sur le plan scientifique.

Il peut arriver que le manque d'efficacité ou la présence d'effets secondaires indésirables engendre des risques pour la sécurité des participants. Ces risques doivent être évalués pour chaque groupe de traitement, y compris le groupe expérimental et le ou les groupes témoins. Le choix du traitement administré au groupe témoin, qui peut aller de traitements déjà approuvés à l'absence de traitement en passant par le placebo ou le placebo en appoint, ne doit pas exposer les participants à un risque inacceptable et, à l'instar des autres aspects de la conception de l'essai, être justifié du point de vue scientifique, médical et méthodologique.

Pour établir l'efficacité d'un nouveau médicament, le type d'essai qui est considéré comme étant le plus probant est l'essai contrôlé randomisé (ECR). Il existe de nombreuses variations possibles et diverses options en matière de groupes témoins pour les ECR : contrôle contre substance active témoin, contrôle contre placebo, relation dose-effet, groupes multiples et traitements d'association, pour ne nommer que celles-là. Il incombe au promoteur de l'essai de justifier le choix du groupe témoin. La ligne directrice E10 de l'ICH décrit les questions qu'il convient de prendre en compte dans la conception d'un ECR, ainsi que les implications des divers choix.

Les promoteurs d'essais cliniques sont invités à consulter la ligne directrice E10 de l'ICH qui décrit les fondements scientifiques et les implications du choix d'un groupe témoin et qui rejoint le point de vue des autres autorités de réglementation fédérales. Avec l'adoption de la ligne directrice E10 de l'ICH, Santé Canada pense que le cadre réglementaire canadien qui régit les essais clinique garantira un rapport risques-avantages acceptable.

Plusieurs lignes directrices, incluant celle-ci, sont disponibles sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/index-fra.php>).

Si vous avez des questions ou souhaitez formuler des commentaires au sujet du contenu de cette directive, veuillez communiquer avec :

Bureau des politiques, sciences et programmes internationaux  
Direction des produits thérapeutiques  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Santé Canada  
Holland Cross, tour B, 2<sup>e</sup> étage, Indice de l'adresse 3102C1  
1600, rue Scott  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Courriel : [bureau\\_politique\\_enquete@hc-sc.gc.ca](mailto:bureau_politique_enquete@hc-sc.gc.ca)

Téléphone : 613-948-4623  
Télécopieur : 613-941-1812

## **LIGNE DIRECTRICE**

Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le  
cadre des essais cliniques  
ICH thème E10

Publication autorisée par le  
ministre de la Santé

Date d'approbation	2011/06/02
Date mis en vigueur	2011/07/04

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

*Santé Canada*

Le mandat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant considérablement les facteurs de risque pour la santé de la population canadienne tout en maximalisant la sûreté que procure le système de réglementation des produits de santé et des aliments; et
- en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains et en leur fournissant les renseignements nécessaires pour qu'ils prennent des décisions éclairées quant à leur santé.

*Direction générale des produits  
de santé et de aliments*

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2011

*also available in English under the following Title: Choice of Control Groups and Related Issues in Clinical Trials ICH Topic E10*

## AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, Santé Canada fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables à Santé Canada.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document doit accompagner cet avis et les sections appropriées des autres lignes directions concernées.

## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b>	1
1.1 Économie générale et objet de la ligne directrice	1
1.2 But du groupe témoin	2
1.2.1 Randomisation	3
1.2.2 Insu	3
1.3 Types de groupe témoin	4
1.3.1 Groupe témoin simultané au placebo	5
1.3.2 Groupe témoin simultané à l'absence de traitement	5
1.3.3 Groupe témoin simultané à la relation dose-effet	6
1.3.4 Groupe témoin simultané au traitement actif (positif)	6
1.3.5 Groupe témoin externe (groupe témoin historique y compris)	7
1.3.6 Groupes témoins multiples	7
1.4 Objectifs des essais cliniques et questions connexes	7
1.4.1 Démonstration de l'efficacité	7
1.4.2 Efficacité et innocuité comparatives	8
1.4.3 Équité des comparaisons	8
1.4.3.1 Dose	9
1.4.3.2 Population de patients	9
1.4.3.3 Sélection des paramètres et moment de leur mesure	9
1.5 Sensibilité de l'essai	10
1.5.1 Sensibilité des essais de non-infériorité ou d'équivalence	11
1.5.1.1 Preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments et choix de l'intervalle de non-infériorité	12
1.5.1.2 Conduite appropriée de l'essai	15
1.5.2 Sensibilité des essais visant à démontrer une relation de supériorité	17
<b>2. PRÉSENTATION DÉTAILLÉE DES TYPES DE GROUPE TÉMOIN</b>	17
2.1 Groupe témoin au placebo	17
2.1.1 Description (voir la section 1.3.1)	17
2.1.2 Capacité à réduire au maximum le biais	18
2.1.3 Questions éthiques	18
2.1.4 Utilité des essais contrôlés contre placebo et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières	19
2.1.5 Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence	20
2.1.5.1 Ajout de groupes témoins	20
2.1.5.1.1 Essai à trois groupes, contrôlé contre placebo et contre substance active	20
2.1.5.1.2 Doses additionnelles	21
2.1.5.1.3 Plans factoriels	21
2.1.5.2 Autres modifications apportées au plan de l'essai	21

2.1.5.2.1 Essai d'adjonction, essai contrôlé contre placebo; essai de remplacement.....	21
2.1.5.2.2 « Retrait anticipé » et traitement de secours .....	22
2.1.5.2.3 Période limitée de traitement par placebo .....	23
2.1.5.2.4 Retrait randomisé .....	23
2.1.5.2.5 Autres considérations relatives au plan de l'essai .....	25
2.1.6 Avantages des essais contrôlés contre placebo .....	25
2.1.6.1 Capacité de démontrer l'efficacité .....	25
2.1.6.2 Mesure de l'efficacité et de l'innocuité « absolues » .....	25
2.1.6.3 Efficacité .....	25
2.1.6.4 Réduction au maximum de l'effet des attentes des sujets et des chercheurs .....	25
2.1.7 Désavantages des essais contrôlés contre placebo .....	26
2.1.7.1 Préoccupations éthiques (voir les sections 2.1.3 et 2.1.4) .....	26
2.1.7.2 Préoccupations pratiques (médecins et patients) .....	26
2.1.7.3 Généralisation .....	26
2.1.7.4 Absence de données comparatives .....	27
2.2 Groupe témoin simultané à l'absence de traitement (voir la section 1.3.2) .....	27
2.3 Groupe témoin simultané à la relation dose-effet (voir la section 1.3.3) .....	27
2.3.1 Description .....	27
2.3.2 Capacité à réduire au maximum le biais .....	28
2.3.3 Préoccupations éthiques .....	29
2.3.4 Utilité des essais visant à montrer une relation dose-effet et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières .....	29
2.3.5 Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence .....	29
2.3.6 Avantages des essais visant à montrer une relation dose-effet .....	29
2.3.6.1 Efficacité .....	29
2.3.6.2 Avantage possible sur le plan éthique .....	30
2.3.7 Désavantages des essais visant à montrer une relation dose-effet .....	30
2.4 Groupe témoin au traitement actif (voir la section 1.3.4) .....	30
2.4.1 Description .....	30
2.4.2 Capacité à réduire au maximum le biais .....	31
2.4.3 Questions éthiques .....	31
2.4.4 Utilité des essais contrôlés contre substance active et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières .....	32
2.4.5 Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence .....	32
2.4.6 Avantages des essais contrôlés contre substance active .....	33
2.4.6.1 Avantages sur les plans éthique et pratique .....	33
2.4.6.2 Contenu informatif .....	33
2.4.7 Désavantages des essais contrôlés contre substance active .....	33
2.4.7.1 Contenu informatif .....	33
2.4.7.2 Échantillon de grande taille .....	33

---

2.5	Groupe témoin externe (groupe témoin historique y compris; voir la section 1.3.5).....	34
2.5.1	Description .....	34
2.5.2	Capacité à réduire au maximum le biais .....	35
2.5.3	Questions éthiques .....	36
2.5.4	Utilité des essais contrôlés contre groupe témoin externe et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières .....	37
2.5.5	Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence.....	38
2.5.6	Avantages des essais contrôlés contre groupe témoin externe .....	38
2.5.7	Désavantages des essais avec témoin externe.....	38
<b>3.</b>	<b>CHOIX DU GROUPE TÉMOIN SIMULTANÉ .....</b>	<b>39</b>
	<b>Tableau 1 : Utilité des types de groupe témoin simultané dans différentes situations .....</b>	<b>1</b>
	<b>Figure 1 : Choix du groupe témoin simultané pour démontrer l'efficacité.....</b>	<b>2</b>



## 1. INTRODUCTION

Le choix d'un groupe témoin est toujours une décision cruciale dans l'élaboration du plan d'un essai clinique. Ce choix influence les inférences qu'on peut tirer de l'essai, la conformité de l'essai à l'éthique, la capacité de réduire au maximum le biais dans la conduite de l'essai et l'analyse des données, les types de sujets à recruter et le rythme de recrutement, le genre de paramètres à mesurer, la crédibilité des résultats aux yeux du public et des scientifiques, l'admissibilité des résultats par les organismes de réglementation ainsi que de nombreuses autres caractéristiques de l'essai, de sa conduite et de son interprétation.

### 1.1 Économie générale et objet de la ligne directrice

La présente ligne directrice a pour but de décrire les principes généraux sur lesquels se fonde le choix d'un groupe témoin pour les essais cliniques visant à démontrer l'efficacité d'un traitement et de traiter des questions connexes relatives à la conception et à la conduite des essais. Cette ligne directrice ne traite pas des exigences réglementaires dans chaque région, mais décrit ce que les essais peuvent démontrer en utilisant chaque plan. Les principes généraux décrits dans cette ligne directrice s'appliquent à tout essai contrôlé, mais le choix d'un groupe témoin est d'une importance particulièrement cruciale pour les essais cliniques menés pendant la mise au point d'un médicament afin d'en démontrer l'efficacité. Le choix du groupe témoin doit tenir compte des traitements de référence disponibles, de la pertinence des données à l'appui du plan choisi et des considérations éthiques.

Cette ligne directrice décrit d'abord le but du groupe témoin et les types de groupes témoins couramment utilisés pour démontrer l'efficacité d'un traitement. Elle traite ensuite des questions très importantes relatives à la conception et à l'interprétation qui sont associées à l'utilisation d'un essai contrôlé contre substance active pour démontrer l'efficacité en montrant une relation de non-infériorité ou d'équivalence par rapport au traitement témoin (section 1.5). Dans certaines circonstances, un résultat de non-infériorité ne peut pas être interprété comme une démonstration de l'efficacité. Plus précisément, pour qu'un résultat de non-infériorité puisse être interprété comme une preuve d'efficacité, l'essai doit avoir permis de distinguer un traitement efficace d'un traitement moins efficace ou inefficace.

Par la suite, la ligne directrice décrit de façon plus détaillée des essais ayant recours à chaque type de groupe témoin (voir les sections 2 à 2.5.7) et, pour chacun d'eux, se penche sur :

- sa capacité à réduire au maximum le biais;
- les questions d'ordre éthique et pratique liées à son utilisation;
- son utilité et la qualité des inférences qu'on en tire dans des situations particulières;
- les modifications apportées au plan de l'essai ou l'ajout d'autres groupes témoins qui permettent de résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence;
- ses avantages et désavantages généraux.

Plusieurs autres lignes directrices de l'ICH sont particulièrement pertinentes dans le cadre de la présente ligne directrice :

- E3 : Structure et contenu des rapports d'étude clinique;
- E4 : Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments;
- E5 : Facteurs ethniques;
- E6 : Les bonnes pratiques cliniques : lignes directrices consolidées;
- E8 : Considérations générales relatives aux études cliniques;
- E9 : Principes statistiques pour les essais cliniques.

Bien que les essais ayant recours à l'un ou l'autre des groupes témoins décrits et traités dans cette ligne directrice puissent être utiles et acceptables comme essais cliniques servant de base pour l'obtention d'une autorisation de mise en marché, du moins dans certaines circonstances, ils ne sont pas aussi valables et utiles les uns que les autres dans tous les cas. La démarche générale visant à choisir le type de groupe témoin est décrite brièvement à la section 3, dans la figure 1 et le tableau 1.

Bien que la présente ligne directrice mette principalement l'accent sur les essais cliniques visant à évaluer l'efficacité d'un traitement, plusieurs des questions traitées s'appliquent également à l'évaluation d'hypothèses particulières sur l'innocuité et à la comparaison de l'innocuité ou de l'efficacité de deux traitements.

## 1.2 But du groupe témoin

Les groupes témoins permettent principalement de distinguer, chez les patients, les effets (par exemple, les changements dans les signes, les symptômes ou toute autre maladie) causés par le traitement étudié de ceux causés par d'autres facteurs, comme l'évolution naturelle de la maladie, les attentes de l'observateur ou du patient ou un autre traitement. L'expérience du groupe témoin nous renseigne sur ce qui serait arrivé aux patients s'ils n'avaient pas reçu le traitement étudié ou s'ils avaient reçu un autre traitement reconnu pour son efficacité.

Si l'évolution d'une maladie était toujours la même dans une population de patients donnée ou prévisible en fonction des caractéristiques des patients de telle sorte que l'on pourrait en prévoir l'issue avec fiabilité chez un sujet ou dans un groupe de sujets donné, on pourrait simplement comparer les résultats du traitement avec l'issue connue en l'absence de traitement. Par exemple, on pourrait supposer que la douleur aurait persisté pendant un temps défini, que la tension artérielle n'aurait pas changé, que la dépression aurait duré un temps défini, que les tumeurs auraient évolué ou que la mortalité après un infarctus aigu aurait été identique à celle observée précédemment. Dans de rares cas, l'évolution de la maladie est prévisible dans une population définie et il peut être possible d'utiliser un groupe de patients similaire déjà étudié comme groupe

témoin historique (voir la section 1.3.5). Cependant, dans la plupart des situations, un groupe témoin simultané est nécessaire parce qu'il est impossible de prédire les résultats avec suffisamment d'exactitude ou de certitude.

Un groupe témoin simultané est choisi dans la même population que le groupe étudié et il est traité d'une manière définie dans le cadre du même essai évaluant le traitement étudié, et ce, durant la même période de temps. Le groupe étudié et le groupe témoin doivent être semblables en ce qui a trait à toutes les variables de base et du traitement qui pourraient influencer sur les résultats, sauf le traitement étudié. L'absence de similarité entre les groupes peut introduire un biais dans l'essai. Dans le cadre de la présente ligne directrice (et de la ligne directrice E9 de l'ICH), un biais désigne la tendance systématique de tout aspect lié à la conception, à la conduite et à l'analyse d'essais cliniques, et à l'interprétation de leurs résultats, à créer un écart entre l'estimation de l'effet d'un traitement et la valeur vraie correspondante. La randomisation et l'insu sont les deux méthodes habituellement utilisées pour réduire au maximum le risque de biais et garantir que le groupe étudié et le groupe témoin sont semblables au début de l'essai et qu'ils sont traités de façon similaire tout au long de l'essai (voir la ligne directrice E9 de l'ICH). Le fait que le plan de l'essai comporte ces caractéristiques est un élément déterminant de sa qualité et de son caractère convaincant.

### **1.2.1 Randomisation**

La meilleure façon d'assurer que le groupe étudié et le groupe témoin sont constitués de populations de sujets similaires consiste à répartir par randomisation un seul échantillon de population en deux groupes, l'un recevant le traitement étudié et l'autre, le traitement témoin. La randomisation permet d'éviter des différences systématiques entre les groupes en ce qui concerne les variables de base connues ou inconnues qui pourraient influencer sur les résultats. L'incapacité d'éliminer les différences systématiques entre les groupes de traitement est un problème important des essais sans groupe témoin randomisé simultané (voir la section 1.3.5 sur les essais avec groupe témoin externe). En outre, la randomisation fournit une base solide à l'inférence statistique.

### **1.2.2 Insu**

Les groupes doivent non seulement être semblables au départ, mais aussi être traités et observés de façon similaire pendant l'essai, sauf pour ce qui est de recevoir le médicament étudié ou témoin. Les essais cliniques sont souvent menés « à double insu », ce qui signifie que les sujets et les chercheurs, ainsi que le personnel du promoteur ou du chercheur affecté au traitement ou à l'évaluation clinique des sujets, ignorent quel traitement est affecté à chaque sujet. L'insu vise à réduire au maximum le risque de biais attribuable à des différences dans la prise en charge, le traitement ou l'évaluation des patients ou dans l'interprétation des résultats qui pourrait découler de la connaissance par le sujet ou le chercheur du traitement affecté.

Par exemple :

- Les sujets recevant le médicament actif pourraient signaler des résultats plus favorables parce qu'ils s'attendent à un effet bénéfique ou être plus susceptibles de continuer de participer à l'essai s'ils savaient qu'ils reçoivent le médicament actif.
- Les observateurs pourraient être moins susceptibles de reconnaître et de signaler les réponses au traitement dans un groupe ne recevant aucun traitement ou plus attentifs à un résultat favorable ou à un effet indésirable chez les patients recevant le médicament actif.
- La connaissance de l'affectation du traitement pourrait influencer sur les efforts déployés pour obtenir des données pendant l'essai ou le suivi.
- La connaissance de l'affectation du traitement pourrait influencer sur la décision de laisser un sujet poursuivre le traitement ou de lui administrer des médicaments concomitants ou un traitement d'appoint.
- La connaissance de l'affectation du traitement pourrait influencer sur la décision d'inclure ou non les résultats d'un sujet donné dans une analyse.
- La connaissance de l'affectation du traitement pourrait influencer sur le choix de l'analyse statistique.

L'insu a pour but de garantir que les évaluations et les décisions subjectives ne sont pas influencées par la connaissance de l'affectation du traitement.

### 1.3 Types de groupe témoin

Dans les essais cliniques, les groupes témoins peuvent être classés selon deux caractéristiques essentielles, soit (1) le type de traitement utilisé et (2) la méthode servant à déterminer qui fera partie du groupe témoin. Il existe quatre types de traitement témoin; ce peut être : (1) un placebo, (2) aucun traitement, (3) une dose ou une posologie différente de celle du traitement étudié ou (4) un autre traitement actif. Les principales méthodes permettant de déterminer qui fera partie du groupe témoin sont la randomisation ou la sélection d'une population témoin distincte de la population traitée dans l'essai (groupe témoin externe ou historique). Dans le présent document, les groupes témoins sont classés en cinq types. Les quatre premiers sont des groupes témoins simultanés (les sujets du groupe témoin et ceux du groupe étudié sont sélectionnés dans la même population et traités simultanément) dans lesquels les sujets sont habituellement répartis de façon aléatoire; ils se distinguent par le type de traitement témoin utilisé (voir les types de traitement témoin énumérés ci-dessus). Les groupes témoins externes (historiques), quel que soit le traitement de comparaison, sont examinés ensemble en tant que cinquième type compte tenu des doutes sérieux sur la capacité des essais qui les utilisent à assurer la comparabilité du groupe étudié et du groupe témoin et à réduire au maximum les biais importants. Ainsi, ce plan n'est utilisable que dans certaines circonstances inhabituelles.

De plus en plus souvent, on mène un essai en utilisant plus d'un type de groupe témoin. Chaque type de groupe témoin est adapté à certaines circonstances, mais aucun n'est utilisable ou indiqué dans toutes les situations. Voici les cinq types de groupe témoin :

### **1.3.1 Groupe témoin simultané au placebo**

Dans un essai contrôlé contre placebo, les sujets sont répartis aléatoirement de façon à recevoir le traitement étudié ou un traitement d'apparence identique ne contenant pas le médicament étudié. Les traitements peuvent être administrés à une dose ajustée en fonction de l'effet clinique recherché ou de la tolérance du sujet, ou en une ou plusieurs doses fixes. Ces essais sont presque toujours menés à double insu. L'appellation de ce groupe témoin laisse entendre que celui-ci sert à contrôler l'effet « placebo » (une amélioration de l'état du sujet découlant du fait que celui-ci croit qu'il prend un médicament), mais il ne s'agit pas de son seul ou principal avantage. En effet, en permettant l'insu et la randomisation et en comportant un groupe qui reçoit un traitement inactif, le plan contrôlé contre placebo permet de contrôler tous les éléments susceptibles d'influer sur l'évolution réelle ou apparente de la maladie, autres que ceux résultant de l'action pharmacologique du médicament étudié. Ces éléments comprennent un changement spontané (histoire naturelle de la maladie et régression vers la moyenne), les attentes du sujet ou du chercheur, l'effet de participer à un essai, l'utilisation d'un autre traitement et les éléments subjectifs du diagnostic ou de l'évaluation. Les essais contrôlés contre placebo cherchent à montrer une différence entre les traitements lorsqu'ils portent sur l'efficacité, mais peuvent aussi chercher à montrer l'absence de différence (d'une importance précisée) lorsqu'ils évaluent un critère d'innocuité. Dans ce cas-là, la capacité de l'essai à montrer l'existence d'une telle différence, s'il en existe une, est cruciale (voir la section 1.5).

Le recours à un groupe témoin recevant un placebo n'implique pas que le groupe n'est pas traité. Dans de nombreux essais contrôlés contre placebo, le nouveau traitement et le placebo sont ajoutés chacun à un traitement standard courant (ce qu'on appelle des *essais d'adjonction*, voir la section 2.1.5.2.1).

### **1.3.2 Groupe témoin simultané à l'absence de traitement**

Dans un essai avec groupe témoin non traité, les sujets sont répartis aléatoirement de façon à recevoir ou à ne pas recevoir le traitement étudié (c.-à-d. l'absence de traitement). La principale différence entre ce plan et un essai contrôlé contre placebo est que les sujets et les chercheurs ne sont pas tenus dans l'ignorance de l'affectation du traitement. Compte tenu des avantages des plans à double insu, ce plan-ci sera probablement nécessaire et indiqué uniquement lorsqu'il est difficile ou impossible d'utiliser le plan à double insu (p. ex., dans le cas de traitements dont les effets toxiques sont facilement reconnaissables) et seulement lorsqu'on est raisonnablement sûr que les paramètres de

l'essai sont objectifs et qu'il est peu probable que les résultats de l'essai soient influencés par les facteurs énumérés à la section 1.2.2. Veuillez noter qu'il est souvent possible de faire mesurer les paramètres par un évaluateur tenu dans l'ignorance de l'affectation du traitement, même si l'ensemble de l'essai n'est pas mené à double insu. Cette méthode est utile et devrait toujours être envisagée lorsqu'un essai ne peut pas être mené à l'insu, mais elle ne résout pas les autres problèmes associés à la connaissance de l'affectation du traitement (voir la section 1.2.2).

### **1.3.3 Groupe témoin simultané à la relation dose-effet**

Dans un essai randomisé et à dose fixe visant à montrer une relation dose-effet, les sujets sont répartis aléatoirement dans plusieurs groupes à dose fixe. On peut soit administrer la dose fixe aux sujets dès le départ, soit l'atteindre par augmentation progressive, mais la comparaison entre les groupes se fait en fonction de la dose finale. Les essais visant à montrer une relation dose-effet sont habituellement menés à double insu. Ils peuvent comprendre un placebo (dose zéro) et (ou) une substance active-témoin. Dans un essai comparatif portant sur la concentration, on ajuste la dose administrée aux groupes de traitement de manière à atteindre des plages de concentrations fixes; sur le plan conceptuel, ce type d'essai est similaire à l'essai à dose fixe visant à montrer une relation dose-effet. Dans un essai comparatif portant sur le schéma posologique, les sujets sont répartis aléatoirement entre deux ou plusieurs schémas posologiques du médicament étudié (p. ex., une fois par jour comparativement à deux fois par jour, 3 jours comparativement à 7 jours).

### **1.3.4 Groupe témoin simultané au traitement actif (positif)**

Dans un essai contrôlé contre substance active (ou témoin positif), les sujets sont répartis aléatoirement de façon à recevoir le traitement étudié ou un traitement actif témoin. Ces essais sont habituellement menés à double insu, mais cela n'est pas toujours possible; de nombreux essais menés en oncologie, par exemple, sont considérés comme difficiles ou impossibles à réaliser à l'insu en raison des différents schémas posologiques, des différentes voies d'administration (voir la section 1.3.2) et des différents effets toxiques des médicaments. Quand ils visent à démontrer l'efficacité, les essais contrôlés contre substance active peuvent viser deux objectifs distincts : (1) démontrer l'efficacité du traitement étudié en montrant qu'il est comparable à un traitement efficace connu ou (2) démontrer l'efficacité du traitement étudié en montrant qu'il est supérieur à la substance active témoin. Ils peuvent également avoir comme objectif premier de comparer l'efficacité et (ou) l'innocuité des deux traitements (voir la section 1.4). Que l'objectif de l'essai consiste à démontrer l'efficacité du nouveau traitement ou à comparer deux traitements, la question de savoir si l'essai permettrait ou non de distinguer un traitement efficace d'un traitement moins efficace ou inefficace est cruciale (voir la section 1.5).

### **1.3.5 Groupe témoin externe (groupe témoin historique y compris)**

L'essai contrôlé contre groupe témoin externe permet de comparer un groupe de sujets recevant le traitement étudié à un groupe de patients ne participant pas à l'essai plutôt qu'à un groupe témoin interne formé de patients issus de la même population qui reçoivent un autre traitement. Le groupe témoin externe peut être un groupe de patients traités antérieurement (témoins historiques) ou un groupe de patients traités au même moment mais dans un autre contexte. Le groupe témoin externe peut être défini (un groupe particulier de patients) ou non défini (un groupe de comparaison formé d'après les connaissances médicales générales sur les résultats). Le recours à ce dernier groupe de comparaison est particulièrement dangereux (ces essais sont habituellement considérés comme non contrôlés), car les impressions générales sont souvent fausses. Les essais avec contrôle des conditions de base, dans lesquels l'état du patient pendant le traitement est comparé à son état avant le traitement (p. ex., tension artérielle, taille de la tumeur), ne comportent pas un groupe témoin interne et, par conséquent, sont non contrôlés ou contrôlés par un groupe témoin externe (voir la section 2.5).

### **1.3.6 Groupes témoins multiples**

Comme nous le décrirons plus loin (voir la section 1.5.1), il est souvent possible et avantageux d'utiliser plus d'un type de groupe témoin dans un même essai, p. ex., une substance active témoin et un placebo. De même, on peut utiliser plusieurs doses du médicament étudié et plusieurs doses de la substance active témoin, avec ou sans placebo. Ce plan peut être utile pour comparer des médicaments actifs lorsque la puissance relative des deux médicaments n'est pas bien établie ou lorsque l'objectif de l'essai est d'établir la puissance relative.

## **1.4 Objectifs des essais cliniques et questions connexes**

Il faut distinguer les deux objectifs des essais cliniques, à savoir (1) évaluer l'efficacité et (ou) l'innocuité d'un traitement et (2) évaluer l'efficacité, l'innocuité, l'utilité et le rapport risques-avantages relatifs (comparatifs) de deux traitements.

### **1.4.1 Démonstration de l'efficacité**

Un essai utilisant n'importe quel type de groupe témoin peut démontrer l'efficacité du traitement étudié en montrant que celui-ci est supérieur au traitement témoin (placebo, absence de traitement, faible dose du médicament étudié, médicament actif). En outre, un essai contrôlé contre substance active peut démontrer, dans certains cas, l'efficacité d'un nouveau traitement en montrant que le nouveau traitement et un traitement efficace connu ont une efficacité similaire. Cependant, cette similarité établit l'efficacité du traitement étudié seulement si l'on peut présumer que la substance active témoin était efficace dans

les conditions de l'essai, puisque deux traitements paraîtraient aussi similaires si aucun d'eux n'était efficace pendant l'essai (voir la section 1.5).

Les essais cliniques conçus pour démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament en montrant qu'il a une efficacité similaire à celle d'un médicament de référence sont appelés « essais d'équivalence ». La majorité d'entre eux sont en fait des essais de non-infériorité qui tentent de montrer que le nouveau médicament n'est pas moins efficace que le médicament témoin dans une limite définie, généralement appelée « intervalle ».

#### ***1.4.2 Efficacité et innocuité comparatives***

Dans certains cas, l'essai vise à comparer un traitement avec un autre, et non à évaluer l'efficacité du médicament étudié en soi. En fonction du domaine thérapeutique, ces essais peuvent être considérés comme fournissant des renseignements importants pour l'évaluation du rapport risques-avantages. Le ou les traitements de comparaison doivent être acceptables pour la région à laquelle les données sont destinées. Il n'est pas nécessaire de démontrer la supériorité du traitement de comparaison et, selon la situation, il peut ne pas être nécessaire de montrer la non-infériorité. Par exemple, un traitement moins efficace pourrait présenter des avantages sur le plan de l'innocuité et ainsi être considéré comme utile.

Même si cet essai vise principalement à comparer des traitements plutôt qu'à démontrer l'efficacité du traitement étudié, il faut tenir compte des précautions relatives à la conduite des essais de non-infériorité et à l'interprétation de leurs résultats (voir la section 1.5). En particulier, la capacité de l'essai comparatif à déceler une différence réelle entre des traitements doit être établie, car un essai qui ne permet pas de faire la distinction entre des traitements réellement différents ne peut pas fournir des données comparatives utiles.

#### ***1.4.3 Équité des comparaisons***

Pour que l'essai comparatif puisse nous renseigner sur l'innocuité et (ou) l'efficacité relatives, il doit être équitable, c'est-à-dire que les conditions de l'essai ne doivent pas favoriser indûment un traitement au détriment de l'autre. En pratique, un essai d'équivalence ou de non-infériorité contre substance active présenté comme démonstration de l'efficacité du traitement étudié doit aussi pratiquement toujours permettre une comparaison équitable de l'efficacité entre ce traitement et celle du traitement témoin, car toute incertitude quant à savoir si le traitement témoin a exercé son effet habituel pendant l'essai jetterait un doute sur la sensibilité de l'essai (voir la section 1.5). Parmi les aspects du plan de l'essai qui pourraient favoriser injustement un traitement figurent le choix de la dose ou de la population de patients et la sélection des paramètres et le moment de leur mesure.



#### *1.4.3.1 Dose*

Lorsqu'on compare le médicament étudié et une substance active-témoin, il est important de choisir pour chacun une dose et un schéma posologique appropriés. Lorsqu'on examine les résultats d'une comparaison entre deux traitements, il importe de déterminer si un traitement apparemment moins efficace a été administré à une dose trop faible ou si un traitement apparemment moins bien toléré a été administré à une dose trop élevée. Dans certains cas, pour montrer une efficacité ou une innocuité supérieure de façon convaincante, il faudra étudier plusieurs doses du traitement témoin et peut-être plusieurs doses du traitement étudié.

#### *1.4.3.2 Population de patients*

La sélection des sujets qui participeront à un essai contrôlé contre substance active peut influencer sur les résultats; il faut examiner attentivement la population étudiée lorsqu'on évalue les résultats de l'essai. Par exemple, le fait que de nombreux sujets de l'essai n'aient pas répondu antérieurement au traitement témoin introduirait un biais en faveur du nouveau traitement. Les résultats de cet essai ne pourraient pas être généralisés à toute la population de patients n'ayant pas été traités auparavant. Cependant, un résultat montrant la supériorité du nouveau traitement serait quand même une preuve de son efficacité dans la population étudiée. En fait, un essai sur un nouveau traitement administré à des patients semblant ne pas répondre à un autre traitement et dans lequel ces patients sont répartis aléatoirement de façon à recevoir le nouveau traitement ou le traitement ayant échoué (à condition que cela ne les expose à aucun risque) peut démontrer l'utilité du nouveau traitement chez ces patients, ce qui constitue une observation valable sur le plan clinique.

De même, il est parfois possible de définir des sous-ensembles de patients plus ou moins susceptibles de présenter une réponse favorable ou une réponse défavorable à un médicament particulier. Généralement, les patients de race noire répondent insuffisamment aux effets des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur la tension artérielle. Donc, une comparaison entre un nouvel antihypertenseur et ces médicaments chez ces patients tendrait à montrer la supériorité du nouveau médicament. Il ne conviendrait pas de conclure que le nouveau médicament est généralement supérieur. Néanmoins, un essai planifié portant sur un sous-groupe, lorsqu'on reconnaît ses limites et les conclusions qu'on peut raisonnablement en tirer, peut être informatif.

#### *1.4.3.3 Sélection des paramètres et moment de leur mesure*

Lorsque deux traitements sont utilisés pour traiter la même maladie ou affection, ils peuvent influencer de façon différentielle sur divers paramètres étudiés de cette maladie,

particulièrement s'ils représentent différentes classes ou modalités de traitement. Par conséquent, lorsqu'on compare ces traitements dans un essai clinique, le choix des paramètres et le moment de leur mesure peuvent favoriser l'un ou l'autre traitement. Par exemple, chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, les thrombolytiques peuvent diminuer la mortalité mais augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Si un nouveau thrombolytique plus actif sur le plan pharmacologique était comparé à un ancien thrombolytique, le traitement plus actif pourrait faire meilleure figure si le paramètre mesuré était la mortalité, mais moins bonne figure si le paramètre mesuré combinait la mortalité et un accident vasculaire cérébral invalidant. De même, lorsqu'on compare deux analgésiques dans le traitement de la douleur dentaire, accorder un poids particulièrement important à la douleur à des moments de mesure précoces favoriserait celui qui agit plus rapidement, alors qu'accorder un poids plus important à ce paramètre à des moments de mesure plus tardifs favoriserait celui dont l'effet dure plus longtemps.

## 1.5 Sensibilité de l'essai

La *sensibilité d'un essai* est la propriété d'un essai clinique définie comme la capacité de distinguer un traitement efficace d'un traitement moins efficace ou inefficace. La sensibilité de l'essai est importante dans tous les cas, mais ses répercussions sont différentes selon que l'essai vise à montrer des différences entre les traitements (essais de supériorité) ou à montrer une non-infériorité. Si un essai a pour but de démontrer l'efficacité du traitement étudié en montrant que celui-ci est supérieur au traitement témoin, mais que cet essai n'est pas sensible, il ne parviendra pas à montrer que le traitement étudié est supérieur et ne permettra pas de conclure à son efficacité. Par contre, si un essai vise à démontrer l'efficacité du traitement étudié en montrant que celui-ci est non-inférieur au traitement témoin, mais que cet essai n'est pas sensible, il pourrait indiquer qu'un traitement inefficace est non-inférieur et permettre de conclure erronément à son efficacité.

Lorsqu'un essai démontre que deux traitements n'ont pas la même efficacité (c.-à-d. qu'un traitement est supérieur), ce résultat, en soi, montre que l'essai est sensible. Par contre, un essai de non-infériorité fructueux (c.-à-d. un essai ayant démontré la non-infériorité du traitement étudié) ou un essai de supériorité infructueux ne fournit généralement pas de preuves aussi directes de sa sensibilité.

### **1.5.1 Sensibilité des essais de non-infériorité ou d'équivalence**

On peut déduire qu'un essai de non-infériorité ou d'équivalence est sensible à l'aide des deux éléments suivants :

- 1) *les données historiques de sensibilité aux effets des médicaments*, c.-à-d. que des essais antérieurs conçus de façon similaire ont régulièrement distingué les traitements efficaces des traitements moins efficaces ou inefficaces, et
- 2) *la conduite appropriée de l'essai*, c.-à-d. que la façon dont l'essai a été mené n'a pas nui à sa capacité de faire la distinction entre les traitements efficaces et les traitements moins efficaces ou inefficaces.

Les données historiques de sensibilité aux effets des médicaments peuvent et doivent être évaluées avant le début d'un essai de non-infériorité. Plus précisément, il faut déterminer que, dans le domaine thérapeutique propre à l'étude, des essais bien conçus et correctement menés ayant utilisé un traitement actif particulier ou d'autres traitements aux effets similaires, ont montré un effet de façon fiable. Idéalement, il s'agit d'établir que des essais ont démontré de façon fiable que le traitement actif qu'on prévoit utiliser comme témoin actif est supérieur à un placebo. Si on y parvient, alors il existe bel et bien des données historiques de sensibilité aux effets des médicaments pour les essais contrôlés contre substance active de conception similaire (voir la section 1.5.1.1).

On ne peut évaluer pleinement si la conduite de l'essai est appropriée qu'après la réalisation de l'essai de non-infériorité contre substance active. Non seulement le plan de l'essai de non-infériorité doit être similaire à celui des essais antérieurs utilisés pour établir la preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments (p. ex., critères d'inclusion, traitement concomitant permis), mais la population réelle étudiée, les traitements concomitants réellement administrés, etc. doivent aussi être évalués pour assurer que l'essai a été effectivement mené de la même façon que les essais antérieurs. L'essai doit également être mené avec grande qualité (p. ex., bonne observance du traitement, peu de patients perdus de vue). Avec la preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments, la conduite appropriée de l'essai (section 1.5.1.2) garantit la sensibilité du nouvel essai contrôlé contre substance active.

Ainsi, la conception et la conduite d'un essai de non-infériorité comportent quatre étapes cruciales :

1. *Déterminer si une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicament existe.* Si l'existence d'une telle preuve n'est pas déterminée, il est impossible et non souhaitable de démontrer l'efficacité du traitement étudié en montrant sa non-infériorité.

2. *Concevoir un essai.* Les éléments importants du plan de l'essai, comme la population étudiée, le traitement concomitant, les paramètres mesurés et les phases de pré-inclusion, doivent être rigoureusement conformes à ceux des essais utilisés pour établir la preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments.
3. *Choisir un intervalle.* Un intervalle de non-infériorité acceptable doit être défini en tenant compte des données historiques et des considérations cliniques et statistiques pertinentes.
4. *Mener l'essai.* La conduite de l'essai doit être de grande qualité et rigoureusement conforme à celle des essais historiques.

#### *1.5.1.1 Preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments et choix de l'intervalle de non-infériorité*

Comme nous l'avons déjà mentionné, la plupart des essais d'équivalence contre substance active sont en réalité des essais de non-infériorité visant à établir l'efficacité d'un nouveau traitement. L'analyse des résultats des essais de non-infériorité est traitée dans les lignes directrices E9 et E3 de l'ICH. En bref, un essai de non-infériorité a pour but de comparer le traitement étudié avec un traitement efficace connu. Avant l'essai, un intervalle d'équivalence ou de non-infériorité, parfois appelé *delta*, est choisi. Cet intervalle est le degré d'infériorité du traitement étudié par rapport au traitement témoin que l'essai tentera d'exclure sur le plan statistique. Si l'intervalle de confiance de la différence entre le traitement étudié et le traitement témoin exclut un degré d'infériorité du traitement étudié aussi grand ou plus grand que l'intervalle de non-infériorité, le traitement étudié pourra être déclaré non-inférieur; si l'intervalle de confiance inclut une différence aussi grande que l'intervalle de non-infériorité, le traitement étudié ne peut pas être déclaré non inférieur.

L'intervalle de non-infériorité choisi pour un essai de non-infériorité ne peut être plus grand que *le plus petit effet auquel on peut raisonnablement s'attendre du médicament actif* comparativement à un placebo dans le contexte de l'essai planifié. Si une différence entre le médicament témoin et le nouveau médicament favorise le premier par une valeur égale ou supérieure à cet intervalle, le nouveau médicament n'a peut-être aucun effet. La détermination du plus petit effet auquel on peut raisonnablement s'attendre du médicament actif nécessite l'existence d'une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments; d'ailleurs, la détermination de l'intervalle de non-infériorité est fondée sur ces données. L'intervalle de non-infériorité est généralement déterminé en fonction de l'expérience tirée d'essais contrôlés contre placebo adéquatement conçus et menés dans des conditions similaires à celles prévues pour le nouvel essai, mais sa détermination peut également s'appuyer sur des essais visant à montrer une relation dose-effet ou sur des essais de supériorité contre substance active. Quels que soient les groupes témoins

utilisés dans ces essais antérieurs, la valeur pertinente dans la détermination de l'intervalle de non-infériorité est la mesure de la supériorité du traitement actif par rapport au traitement témoin et non des mesures non contrôlées comme la variation par rapport à la valeur de base. Il faut noter que la méthode de calcul de l'intervalle de non-infériorité n'est pas présentée dans ce document et que très peu de données ont été publiées à ce sujet.

La détermination de l'intervalle de non-infériorité dans un essai de non-infériorité est fondée sur le raisonnement statistique et le jugement clinique; elle doit refléter l'incertitude des données sur lesquelles repose le choix de l'intervalle et être suffisamment prudente. Si l'intervalle de non-infériorité est déterminé correctement, un résultat montrant que l'intervalle de confiance de la différence entre le nouveau traitement et le traitement témoin exclut un intervalle de non-infériorité convenablement choisi garantit que le médicament étudié exerce un effet plus grand que zéro. Dans la pratique, l'intervalle de non-infériorité habituellement choisi est plus petit que celui suggéré par le plus petit effet auquel on peut s'attendre du traitement témoin parce qu'on a intérêt à assurer qu'un certain effet clinique acceptable (ou une fraction de l'effet du médicament témoin) est maintenu. Par exemple, dans une étude de non-infériorité sur la mortalité, on ne considérerait pas généralement comme suffisant de garantir que le traitement étudié exerce un effet plus grand que zéro; on chercherait le plus souvent à maintenir une certaine fraction substantielle de l'effet du médicament témoin sur la mortalité. Cela serait également vrai dans un essai portant principalement sur l'efficacité relative du médicament étudié et du médicament témoin (voir la section 1.4.2), où l'on chercherait en général à s'assurer que le médicament étudié et le médicament témoin sont très similaires, et pas simplement que le nouveau médicament exerce un effet.

Le fait que le choix de l'intervalle de non-infériorité à exclure soit fondé sur une preuve historique fait en sorte que l'essai de non-infériorité a un élément en commun avec l'essai contrôlé contre groupe témoin historique (ou groupe témoin externe). Le plan de l'essai de non-infériorité est approprié et fiable seulement lorsque l'estimation historique de l'ampleur de l'effet du médicament est bien appuyée par les résultats d'essais antérieurs menés sur le médicament témoin. Ces essais doivent permettre de conclure qu'il est possible de distinguer systématiquement le médicament témoin d'un placebo dans des essais d'envergure suffisante et de conception similaire à celle de l'essai proposé et de déceler un effet qui représente le plus petit effet auquel on peut raisonnablement s'attendre du médicament témoin. Si les essais contrôlés contre placebo de conception similaire à l'essai proposé ne montrent, plus qu'occasionnellement, aucune différence entre le médicament témoin proposé et un placebo et que cela ne peut s'expliquer par aucune caractéristique de l'essai, la supériorité du médicament étudié est l'interprétation qui s'impose.

Dans tous les cas, déterminer s'il existe une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments est, dans une certaine mesure, une question de jugement. Dans certains cas, la sensibilité aux effets des médicaments est claire compte tenu de la constance des résultats obtenus dans les essais antérieurs contrôlés contre placebo ou évidente parce que l'issue de la maladie traitée et non traitée est très différente. Par exemple, en ce qui concerne de nombreuses maladies infectieuses, les taux de guérison chez les patients recevant un traitement efficace dépassent largement les taux de guérison spontanée dans le cadre d'une étude de courte durée. Cependant, dans le cas de nombreuses affections, on ne peut pas démontrer régulièrement que des médicaments considérés comme efficaces sont supérieurs à un placebo dans des essais bien contrôlés; par conséquent, on ne peut pas déterminer de façon fiable l'effet minimal qu'aura le médicament dans le contexte d'un essai particulier. Ces affections comprennent souvent celles pour lesquelles on observe une amélioration et une variabilité substantielles dans les groupes traités par un placebo et (ou) pour lesquelles les effets du traitement sont faibles ou variables, comme la dépression, l'anxiété, la démence, l'angor, l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, les allergies saisonnières et le reflux gastro-œsophagien symptomatique.

Dans tous ces cas, il ne fait aucun doute que les traitements de référence sont efficaces parce que de nombreux essais bien contrôlés portant sur chacun de ces médicaments ont montré qu'ils exerçaient un effet. Toutefois, l'expérience montre qu'il serait difficile de décrire les conditions d'un essai dans lequel le médicament aurait raisonnablement au moins un effet minimal (c.-à-d., des conditions où il existe une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments) et qui, par conséquent, pourraient servir à déterminer un intervalle de non-infériorité approprié. Dans certains cas, la pertinence de l'expérience sur laquelle repose la preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments peut être discutable, p. ex., si les normes de traitement et de diagnostic ont changé considérablement au fil du temps (voir l'exemple donné à la section 2.1.7.1). Si la personne qui propose de recourir à un plan contrôlé contre substance active ou de non-infériorité ne peut fournir une preuve historique suffisante de la sensibilité aux effets des médicaments avec l'intervalle de non-infériorité choisi, un résultat de non-infériorité ne peut pas être considéré comme informatif quant à l'efficacité du médicament étudié.

Comme cela a été signalé, la détermination de l'existence d'une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments s'applique seulement à certains essais de conception particulière. Pour qu'un essai de non-infériorité planifié ait une sensibilité aux effets des médicaments similaire à celle des essais historiques, il faut qu'il présente les mêmes caractéristiques méthodologiques importantes que ces essais. Ces caractéristiques méthodologiques comprennent, par exemple, les critères d'inclusion (gravité de l'affection, maladie concomitante, méthode diagnostique), la dose et le schéma posologique du médicament témoin, les traitements concomitants utilisés, le paramètre mesuré et le moment des évaluations ainsi que le recours à une période sans traitement pour exclure certains patients sélectionnés. Lorsque des différences dans les

caractéristiques méthodologiques ne peuvent être évitées ou sont souhaitables (p. ex., en raison des progrès technologiques ou thérapeutiques), il faut examiner avec soin les répercussions de ces différences sur la détermination de l'existence d'une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments et sur le choix de l'intervalle de non-infériorité.

#### *1.5.1.2 Conduite appropriée de l'essai*

Même lorsqu'il existe une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments et que le plan du nouvel essai est similaire à celui des essais antérieurs, la sensibilité de l'essai peut être compromise par la façon dont l'essai est réellement mené. Pour garantir la sensibilité d'un essai, la conduite de celui-ci doit être de très grande qualité et les patients effectivement sélectionnés, les traitements (autres que le traitement étudié) effectivement administrés et les évaluations effectivement réalisées doivent être similaires à ceux des essais sur lesquels s'est fondée la détermination de la sensibilité historique aux effets des médicaments.

Pendant la conduite d'un essai, de nombreux facteurs peuvent réduire la différence observée entre un traitement efficace et un traitement moins efficace et, par conséquent, diminuer la sensibilité de l'essai, comme :

1. une mauvaise observance du traitement;
2. une faible réponse des patients sélectionnés aux effets des médicaments;
3. l'utilisation de médicaments concomitants non inscrits dans le protocole ou de tout autre traitement qui interagit avec le médicament étudié ou qui diminue l'ampleur de la réponse possible;
4. des patients sélectionnés dont l'état tend à s'améliorer spontanément, ce qui ne laisse aucune autre possibilité d'amélioration attribuable au médicament;
5. des critères diagnostiques mal appliqués (des patients qui ne sont pas atteints de la maladie étudiée);
6. la mesure biaisée d'un paramètre parce qu'on sait que tous les patients reçoivent un médicament potentiellement actif, p. ex., une tendance à interpréter les valeurs de tension artérielle comme étant normales, ce qui peut réduire la différence entre le médicament étudié et le médicament témoin.

C'est l'intention des spécialistes en recherche clinique et des promoteurs des essais de mener des essais de grande qualité et la disponibilité de la ligne directrice sur les bonnes

pratiques cliniques (ligne directrice E6 de l'ICH) permettra de continuer à améliorer la qualité des essais. Néanmoins, dans le cas des essais visant à montrer une différence entre des traitements, il faut utiliser un bon plan d'essai et réduire au maximum les erreurs liées à l'essai parce que de nombreuses imperfections augmentent le risque que l'essai ne permette pas de montrer une différence entre des traitements si celle-ci existe. Dans les essais contrôlés contre placebo, on s'efforce d'améliorer l'observance du traitement et d'accroître la probabilité que la population de patients réponde aux effets du médicament afin qu'un médicament efficace puisse être différencié d'un placebo. Néanmoins, dans de nombreux contextes cliniques, il arrive souvent que les essais cliniques ne permettent pas de faire la distinction entre un médicament efficace et un placebo, malgré la forte motivation et les efforts importants déployés pour assurer l'excellence et la sensibilité des essais.

Par contre, dans les essais visant à montrer qu'il n'existe aucune différence d'une ampleur particulière (non-infériorité) entre deux traitements, les chercheurs peuvent être beaucoup moins motivés à déployer ces nombreux efforts nécessaires pour obtenir une qualité d'essai qui contribuera à garantir que les différences seront décelées, c'est-à-dire que l'essai sera sensible. Les types d'erreur liée à l'essai qui réduisent les différences observées entre les traitements (p. ex., une mauvaise observance, une réponse élevée au placebo, l'utilisation de certains traitements concomitants, une classification erronée des résultats) sont particulièrement préoccupants en ce qui a trait à la préservation de la sensibilité de l'essai. Cependant, si l'on croit que le nouveau médicament est effectivement supérieur au médicament témoin, on sera fortement incité à mener un essai de grande qualité afin que l'intervalle de non-infériorité soit plus susceptible d'être exclu. Il faut également noter que certains types d'erreur liée à l'essai peuvent augmenter la variance et diminuer ainsi la probabilité de montrer la non-infériorité en élargissant l'intervalle de confiance, ce qui ne permettrait pas d'exclure une différence plus grande que l'intervalle de non-infériorité entre le traitement étudié et le traitement témoin. Par conséquent, dans les essais de non-infériorité, les chercheurs sont fortement incités à diminuer ces sources de variance qui constituent une mauvaise méthode de mesure.

Comme nous l'avons déjà signalé, pour déterminer si un essai de non-infériorité a été bien mené, il faut examiner la conduite de cet essai afin de déceler non seulement la présence de facteurs qui peuvent masquer des différences entre les traitements, mais aussi la présence de facteurs qui peuvent faire en sorte que l'essai diffère de ceux qui ont servi à déterminer l'intervalle de non-infériorité. En particulier, il faut déterminer si les différences observées chez les patients sélectionnés, l'utilisation de traitements concomitants, l'observance du traitement et le nombre et les raisons des abandons pourraient nuire à la sensibilité de l'essai. Même lorsque le plan et la conduite d'un essai semblent avoir été tout à fait similaires à ceux des essais ayant servi à déterminer l'intervalle de non-infériorité, des résultats visiblement atypiques obtenus chez les



patients traités par le traitement témoin (p. ex., un taux de guérison inhabituellement élevé ou faible dans un essai sur un antibiotique) peuvent indiquer qu'il existait en fait des différences importantes.

### ***1.5.2 Sensibilité des essais visant à démontrer une relation de supériorité***

Bien qu'elle soit particulièrement cruciale dans les essais de non-infériorité, la question de la sensibilité de l'essai se pose en fait dans tout essai ne réussissant pas à déceler une différence entre les traitements, y compris un essai contrôlé contre placebo ou un essai visant à montrer une relation dose-effet. Par exemple, si un traitement ne réussit pas à montrer qu'il est supérieur à un placebo, cela signifie que le traitement était inefficace ou que l'essai, de la manière dont il a été conçu et mené, n'a pas permis de distinguer un traitement efficace d'un placebo.

Une méthode utile pour évaluer la sensibilité d'un essai contrôlé contre placebo ou contre substance active est l'essai à trois groupes comprenant à la fois un placebo et un traitement actif reconnu, un plan d'essai comportant de nombreux avantages. Cet essai mesure l'ampleur de l'effet du médicament étudié par rapport au placebo et permet de comparer le médicament étudié et le médicament témoin dans un contexte où la sensibilité de l'essai est établie par la comparaison entre le médicament témoin et le placebo (voir la section 2.1.5.1.1).

## **2. PRÉSENTATION DÉTAILLÉE DES TYPES DE GROUPE TÉMOIN**

### **2.1 Groupe témoin au placebo**

#### ***2.1.1 Description (voir la section 1.3.1)***

Dans un essai contrôlé contre placebo, les sujets sont répartis, presque toujours aléatoirement, de façon à recevoir le traitement étudié ou un placebo. Un placebo est un traitement « factice » qui paraît aussi identique que possible au traitement étudié quant à ses caractéristiques physiques comme la couleur, le poids, le goût et l'odeur, mais qui ne contient pas le médicament étudié. Certains essais peuvent porter sur plus d'une dose du médicament étudié ou comprendre à la fois un médicament témoin et un placebo. Dans ces cas-là, il peut être plus facile pour le chercheur d'utiliser plus d'un placebo (« double placebo ») que d'essayer de faire en sorte que tous les traitements aient l'air identiques. L'utilisation d'un placebo facilite le recours au double insu qui est presque toujours utilisé. La différence des résultats entre le groupe recevant le traitement actif et le groupe recevant le placebo est la mesure de l'effet du traitement dans les conditions de l'essai. Cette description générale comprend un vaste éventail de plans qui peuvent être utilisés efficacement : plan croisé ou à groupes parallèles (voir la ligne directrice E9 de l'ICH), à dose fixe unique ou avec ajustement de la dose dans le groupe recevant le médicament

actif, à plusieurs doses fixes. Plusieurs plans qui méritent une attention particulière sont décrits ci-dessous. Il convient de noter que les essais comprenant un placebo ne sont pas tous contrôlés contre placebo. Par exemple, dans un essai contrôlé contre substance active, on pourrait utiliser un placebo pour chaque médicament (double placebo) dans le but de faciliter l'insu; il s'agit toujours d'un essai contrôlé contre substance active et non contrôlé contre placebo. Un essai contrôlé contre placebo est un essai dans lequel un traitement par un placebo est comparé au traitement par le médicament étudié.

Il convient aussi de noter que les placebos ne sont pas tous complètement inactifs. Par exemple, certains excipients utilisés dans des essais portant sur des préparations cutanées topiques peuvent avoir une activité bénéfique, ce qui ne nuit toutefois pas à la capacité du plan de mesurer l'effet particulier du médicament étudié. Des problèmes particuliers se posent lorsque l'excipient choisi peut avoir des effets délétères. Dans ce cas-là, un groupe « sans traitement » permet de mesurer l'effet total du médicament étudié et de l'excipient.

### **2.1.2 Capacité à réduire au maximum le biais**

Lorsqu'il est mené à l'insu et que les sujets sont répartis aléatoirement, l'essai contrôlé contre placebo réduit généralement au maximum le biais attribuable aux sujets et au chercheur. Cependant, ces essais ne sont pas exempts du décodage de l'insu par la reconnaissance des effets pharmacologiques de l'un des traitements; dans ces cas-là, l'évaluation des résultats à l'insu peut réduire davantage le biais. Cette préoccupation peut être particulièrement pertinente dans le cas des essais croisés.

### **2.1.3 Questions éthiques**

Lorsqu'on teste un nouveau médicament pour une affection contre laquelle il n'existe aucun traitement efficace connu, mener un essai comparant le nouveau traitement à un placebo ne pose habituellement aucun problème d'éthique. Cependant, lorsqu'un traitement efficace est disponible contre l'affection étudiée dans le cadre d'un essai proposé, le recours à un groupe témoin au placebo peut poser des problèmes d'éthique, d'acceptabilité et de faisabilité. Dans les cas où un traitement disponible est connu pour prévenir des effets délétères graves, comme la mort ou une morbidité irréversible dans la population étudiée, il n'est généralement pas indiqué d'utiliser un groupe témoin au placebo. Cependant, il y a parfois des exceptions, comme dans les cas où le traitement de référence cause des effets toxiques si graves que de nombreux patients ont refusé de le recevoir.

Dans d'autres situations, lorsqu'il n'y a aucun risque d'effets délétères graves, il est généralement considéré comme acceptable, sur le plan éthique, de demander à des patients de participer à un essai contrôlé contre placebo, même si cela peut leur causer de l'inconfort, pourvu qu'on ne les force pas à le faire et qu'ils soient pleinement informés

des traitements disponibles et des conséquences liées au fait de retarder le traitement. Cependant, même s'ils sont acceptables sur le plan éthique, ces essais peuvent poser des problèmes pratiques importants. Par exemple, différer le traitement de la douleur ou d'autres symptômes peut être inacceptable pour certains patients ou médecins qui peuvent alors refuser de participer à un essai qui l'exige. Il revient aux investigateurs, aux patients et au conseil d'examen de l'établissement (CEE) ou au comité d'éthique indépendant (CEI) de juger si un essai particulier contrôlé contre placebo portant sur un nouveau médicament sera acceptable pour les sujets et les investigateurs lorsqu'il existe un traitement efficace connu, et l'acceptabilité peut différer selon les régions membres de l'ICH. L'acceptabilité peut dépendre du plan particulier de l'essai et de la population de patients choisie, comme nous le verrons ci-dessous (voir la section 2.1.5).

Dans certains cas, l'acceptabilité d'un essai contrôlé contre placebo sur le plan éthique dépend de ce qu'on croit avoir démontré sur le plan clinique et des circonstances particulières de l'essai. Par exemple, un essai contrôlé contre placebo de courte durée portant sur un nouvel antihypertenseur et mené auprès de patients présentant une hypertension essentielle légère et aucune maladie des organes cibles pourrait être considéré comme généralement acceptable, tandis qu'un essai de plus longue durée ou mené auprès de patients plus atteints ne le serait probablement pas.

Il faut insister sur le fait que le recours à un groupe traité par placebo ou à un groupe sans traitement n'implique pas que les patients ne reçoivent aucun traitement. Par exemple, dans un essai mené en oncologie, lorsqu'il n'existe aucun médicament actif homologué, les patients du groupe traité par le placebo ou du groupe sans traitement et ceux du groupe traité par le médicament étudié reçoivent le traitement palliatif dont ils ont besoin, comme des analgésiques, ainsi que le meilleur traitement d'appoint. De nombreux essais contrôlés contre placebo sont menés comme des *essais d'adjonction*, dans lesquels tous les patients reçoivent un traitement standard prédéterminé ou un traitement laissé à la discrétion du médecin traitant ou de l'établissement (voir la section 2.1.5.2.1).

#### **2.1.4 Utilité des essais contrôlés contre placebo et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières**

Lorsqu'un essai contrôlé contre placebo est utilisé pour démontrer l'efficacité d'un traitement, il ne repose, autant que possible, sur aucune hypothèse ni information extérieure à l'essai. Étant donné que la plupart des problèmes relatifs au plan ou à la conduite d'un essai augmentent le risque que celui-ci ne permette pas de montrer une différence entre les traitements (et ainsi d'établir l'efficacité du traitement étudié), l'essai comporte des éléments qui incitent à l'excellence. Même lorsque le but premier d'un essai est de comparer deux médicaments actifs ou d'évaluer la relation dose-effet, l'ajout d'un placebo apporte une norme interne qui permet d'améliorer les conclusions qu'on peut tirer des autres comparaisons.

Les essais contrôlés contre placebo permettent le mieux de distinguer les effets indésirables provoqués par un médicament de ceux causés par une maladie sous-jacente ou intercurrente. Cependant, lorsqu'on les utilise pour montrer que deux traitements sont similaires, par exemple, pour démontrer qu'un médicament ne cause pas un effet indésirable particulier en montrant des taux semblables d'événements chez les patients traités par le médicament et chez ceux recevant le placebo, les essais contrôlés contre placebo présentent les mêmes problèmes de sensibilité que n'importe quel essai d'équivalence ou de non-infériorité (voir la section 1.5.1). Pour interpréter le résultat, on doit savoir que si le médicament étudié avait causé un effet indésirable, cet effet aurait été observé. Ordinairement, un essai de ce type doit comprendre un médicament témoin qui cause l'effet indésirable en question mais, dans certains cas, il peut être possible de conclure que l'essai est sensible à un tel effet en étayant la « sensibilité historique aux effets indésirables des médicaments » d'un plan d'essai particulier.

### ***2.1.5 Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence***

Il est souvent possible de contourner les limites de nature pratique ou éthique d'un essai contrôlé contre placebo en modifiant le plan de l'essai, tout en lui conservant les avantages qu'il présente sur le plan des inférences. Les essais contrôlés contre placebo peuvent par ailleurs s'avérer plus informatifs dès lors que d'autres groupes de traitement sont ajoutés, par exemple pour évaluer plusieurs doses du médicament étudié ou comparer ce dernier à un traitement actif connu.

#### ***2.1.5.1 Ajout de groupes témoins***

##### **2.1.5.1.1 Essai à trois groupes, contrôlé contre placebo et contre substance active**

Tel qu'indiqué à la section 1.5.1, les essais à trois groupes, dont un groupe traité par une substance active témoin et un autre traité par un placebo, permettent de déterminer facilement si l'absence de différence entre le traitement étudié et le placebo indique que le traitement étudié est inefficace ou résulte simplement du fait que l'essai ne permet pas de différencier un médicament actif. La comparaison entre un placebo et le traitement de référence dans le cadre d'un essai de ce type constitue une preuve interne de la sensibilité de l'essai. Il est possible d'augmenter la précision de la comparaison entre médicaments actifs en faisant en sorte que la taille des groupes traités par un médicament actif soit plus importante que celle du groupe qui reçoit un placebo si cela est jugé important. L'essai n'en sera que plus acceptable aux yeux des patients et des chercheurs puisque les chances d'être affecté au groupe traité par le placebo seront moindres.

#### 2.1.5.1.2 Doses additionnelles

La randomisation en plusieurs groupes qui reçoivent diverses doses fixes du médicament étudié ou un placebo permet d'évaluer la relation dose-effet et peut s'avérer particulièrement utile dans le cadre d'un essai comparatif, en favorisant une juste comparaison des traitements (voir la ligne directrice E4 de l'ICH : Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments).

#### 2.1.5.1.3 Plans factoriels

Les plans factoriels peuvent être mis à profit pour étudier plusieurs doses du médicament étudié en monothérapie ou en association avec plusieurs doses d'un autre médicament proposé. Un seul essai de ce type permet de définir les propriétés d'un large éventail d'associations. Ces essais sont fréquemment utilisés pour évaluer les nouveaux traitements antihypertenseurs, mais peuvent être envisagés dans diverses situations où plusieurs traitements sont utilisés simultanément. Par exemple, la synergie additive de l'aspirine et de la streptokinase en prévention de la mortalité après une crise cardiaque a été démontrée au moyen d'un essai de ce type.

### 2.1.5.2 Autres modifications apportées au plan de l'essai

#### 2.1.5.2.1 Essai d'adjonction, essai contrôlé contre placebo; essai de remplacement

Un essai *d'adjonction* est un essai contrôlé contre placebo évaluant un nouveau médicament chez des sujets qui reçoivent aussi le traitement de référence. Ces essais sont particulièrement importants lorsque le traitement disponible est connu pour réduire la mortalité ou une morbidité irréversible et lorsqu'un essai de non-infériorité dans lequel le traitement de référence tient lieu de traitement témoin ne peut être réalisé ou donnerait des résultats difficiles à interpréter (voir la section 1.5). Il est fréquent d'évaluer de cette façon les anticancéreux, les anticonvulsivants et les médicaments contre l'insuffisance cardiaque. Ce plan n'est utile que lorsque le traitement de référence n'est pas totalement efficace (ce qui est presque toujours le cas). Il a l'avantage de fournir des données attestant de l'amélioration des résultats cliniques (et non des données attestant « simplement » de la non-infériorité). Bien sûr, ce type d'essai permet d'établir l'efficacité du traitement d'association uniquement. La dose efficace en monothérapie peut différer de la dose efficace en association. D'une manière générale, cette méthode a plus de chances d'être efficace lorsque le mécanisme pharmacologique du nouveau médicament diffère de celui du médicament de référence. Certains médicaments font néanmoins exception. Par exemple, les traitements

d'association prescrits aux personnes atteintes du sida peuvent exercer un effet bénéfique résultant de la combinaison de médicaments au mécanisme pharmacologique apparenté, en retardant l'acquisition d'une résistance.

L'essai de remplacement est une variante de ce type de plan qui permet parfois de recueillir des données sur un médicament en monothérapie et qui s'applique particulièrement bien aux traitements contre les maladies chroniques. Il consiste à ajouter aléatoirement le nouveau médicament ou un placebo au médicament de référence à une dose efficace avant d'arrêter ce dernier, le plus souvent graduellement. La capacité de maintenir l'état dans lequel se trouvaient les sujets au début de l'essai est ensuite évaluée dans le groupe qui reçoit le médicament actif et dans celui qui reçoit le placebo à l'aide de critères de réussite préétablis. Cette méthode a été utilisée pour étudier les épargneurs de corticoïdes chez des patients cortico-dépendants. Elle a permis d'éviter les symptômes de sevrage initiaux et la réapparition des symptômes pendant la période sans médicament. Elle a également été utilisée pour étudier certains anticonvulsivants en monothérapie.

#### 2.1.5.2.2 « Retrait anticipé » et traitement de secours

Il est possible de concevoir un essai prévoyant un *retrait anticipé* si le traitement est inefficace. Le retrait anticipé désigne le fait de retirer rapidement les sujets dont l'état clinique s'aggrave ou ne s'améliore pas jusqu'à un degré déterminé (la tension artérielle n'est pas maîtrisée dans un délai préétabli, la fréquence des convulsions est supérieure à la fréquence prescrite, la tension artérielle augmente jusqu'à un niveau donné, la fréquence de l'angor est supérieure à la fréquence déterminée, les taux d'enzymes hépatiques ne se normalisent pas après un délai préétabli chez des patients atteints d'hépatite), qui présentent un événement que le traitement visait à prévenir (première récurrence d'un angor instable, crises épileptiques tonico-cloniques, arythmie supraventriculaire paroxystique) ou qui doivent recevoir un traitement de secours pour un autre motif. Dans ces cas-là, la nécessité de modifier le traitement devient un paramètre de l'essai. Les critères permettant de déterminer si ces paramètres ont été atteints doivent être bien définis et le moment auquel ils sont mesurés doit garantir que les patients ne resteront pas sans traitement actif alors que leur maladie n'est pas bien maîtrisée. La principale difficulté propre à ce plan d'essai est qu'il pourrait ne fournir que des données sur l'efficacité à court terme. L'essai avec retrait randomisé (voir la section 2.1.5.2.4), qui peut également prévoir un retrait anticipé, permet quant à lui de recueillir des données sur l'efficacité à long terme.

#### 2.1.5.2.3 Période limitée de traitement par placebo

Lorsqu'il n'est pas acceptable que le traitement par placebo soit de longue durée, l'utilisation d'un groupe traité par placebo pendant une courte période, au début d'un essai contrôlé contre substance active, permet d'établir la sensibilité de l'essai (à tout le moins pour les effets à court terme). L'essai peut ensuite se poursuivre sans groupe traité par placebo.

#### 2.1.5.2.4 Retrait randomisé

Dans un essai avec retrait randomisé, les sujets qui reçoivent le traitement étudié pendant une période déterminée sont répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement étudié ou recevoir un placebo à la place (c'est-à-dire l'abandon du traitement actif). Les sujets admissibles à ce type d'essai peuvent avoir participé à un essai ouvert à un seul groupe de traitement, appartenir à une cohorte clinique existante (généralement, dont le protocole comporte une phase sans traitement permettant d'établir les valeurs de base à l'instauration du traitement) ou provenir d'un groupe traité par un médicament actif dans le cadre d'un essai contrôlé ou de l'un ou l'autre des deux groupes de traitement d'un essai contrôlé contre substance active. Toute différence observée entre le groupe qui poursuit le traitement et celui affecté aléatoirement au placebo démontrerait l'effet du traitement actif. La durée de la période d'observation sous traitement avant la randomisation est variable. Cette méthode peut donc être utilisée pour étudier le maintien de l'efficacité à long terme lorsqu'un traitement prolongé par un placebo n'est pas acceptable. La période d'observation après le retrait peut avoir une durée fixe ou se fonder sur les paramètres de retrait anticipé ou de délai avant la survenue d'un événement (p. ex., une rechute de dépression). À l'instar du plan avec retrait anticipé, il convient d'accorder une attention particulière aux modalités de surveillance des patients et à l'évaluation des paramètres de l'essai, de manière à pouvoir déceler rapidement les patients qui ne répondent pas au traitement qui leur a été affecté.

La méthode avec retrait randomisé trouve son utilité dans plusieurs situations. D'abord, elle peut convenir à l'étude des médicaments qui semblent faire disparaître les épisodes d'une maladie récurrente (p. ex., les antidépresseurs), auquel cas l'essai avec retrait est en réalité un essai sur la prévention des rechutes. Elle peut également être utilisée pour étudier les médicaments qui suppriment un symptôme ou un signe (douleur chronique, hypertension, angor) lorsqu'il est difficile de réaliser un essai contrôlé contre placebo de longue durée. Dans ce cas-là, l'essai permet d'établir l'efficacité du traitement à long terme. Enfin, ce plan d'essai est particulièrement utile pour déterminer la durée optimale d'un traitement (p. ex., traitement par un bêta-bloquant après un infarctus).

L'avantage général du plan avec retrait randomisé, comportant un paramètre de retrait anticipé, par exemple le retour des symptômes, tient à la brièveté de la période d'exposition au placebo en cas de réponse insuffisante.

Ce type de plan permet d'étudier les questions relatives à la posologie. Après que tous les patients ont reçu une dose fixe initiale, ils peuvent être répartis aléatoirement pour recevoir des doses différentes (ou un placebo) pendant la phase de retrait, une méthode particulièrement utile lorsqu'il y a lieu de penser que la dose d'entretien et la dose initiale pourraient être différentes, soit pour des raisons d'ordre pharmacodynamique, soit à cause de l'accumulation importante du médicament actif due à la longue demi-vie de la molécule mère ou du métabolite actif. Il est à noter que l'essai avec retrait randomisé peut servir à évaluer la relation dose-effet après un essai initial fondé sur un ajustement de la posologie avec contrôle contre placebo (voir la ligne directrice E4 de l'ICH). L'essai fondé sur un ajustement de la posologie est approprié pour établir l'efficacité mais, dans bien des cas, il ne fournit pas de bonnes données sur la relation dose-effet. La phase de retrait randomisé, durant laquelle les sujets ayant répondu au traitement sont répartis aléatoirement pour recevoir plusieurs doses fixes ou un placebo, permet d'étudier la relation dose-effet de manière rigoureuse tout en bénéficiant de l'efficacité du plan fondé sur un ajustement de la posologie pendant la phase initiale.

Il est important de prendre en considération les éventuels phénomènes de sevrage lorsque l'on opte pour un essai avec retrait randomisé. Il est donc sage d'envisager une diminution de la dose graduelle et relativement lente. Un patient peut finir par tolérer un médicament au point qu'aucun bienfait n'est observé. L'arrêt du traitement peut néanmoins se traduire par une exacerbation de la maladie, si bien que les conclusions quant au maintien de l'efficacité sont faussées. Il est également important de savoir que les effets thérapeutiques observés dans le cadre de ces essais peuvent être plus importants que ceux observés dans une population non sélectionnée parce que les essais avec retrait randomisé sont *enrichis* de patients répondeurs et excluent les patients incapables de tolérer le médicament. Ce phénomène s'observe lorsque l'essai inclut de façon explicite et exclusive les sujets qui semblent avoir répondu au médicament ou lorsqu'il inclut uniquement les sujets qui ont mené à bien une phase antérieure de l'essai (ce qui est souvent le signe d'une réponse adéquate et signifie que le sujet tolère le traitement). Dans le cas des essais visant à déterminer la durée optimale d'un traitement, ces critères d'inclusion permettent de constituer la population de l'essai et de faire des comparaisons intéressantes.



#### 2.1.5.2.5 Autres considérations relatives au plan de l'essai

Dans tout essai contrôlé contre placebo, une randomisation non équilibrée (p. ex, rapport de randomisation de 2 patients traités par le médicament étudié pour 1 patient traité par le placebo) pourrait améliorer les données relatives à l'innocuité et rendre l'essai plus attrayant aux yeux des patients et (ou) des chercheurs.

### **2.1.6 Avantages des essais contrôlés contre placebo**

#### *2.1.6.1 Capacité de démontrer l'efficacité*

À l'instar des autres essais de supériorité, l'essai contrôlé contre placebo contient des preuves internes de la sensibilité de l'essai. Lorsqu'une différence est démontrée, elle peut être interprétée sans faire référence à des résultats externes.

#### 2.1.6.2 Mesure de l'efficacité et de l'innocuité « absolues »

L'essai contrôlé contre placebo mesure l'effet total à médiation pharmacologique du traitement, tandis qu'un essai contrôlé contre substance active ou un essai de comparaison de doses mesure l'effet par rapport à un autre traitement. L'essai contrôlé contre placebo permet également de faire la distinction entre les événements indésirables dus au médicament et ceux dus à la maladie sous-jacente ou « bruit de fond ». Les données relatives à l'ampleur de l'effet absolu sont utiles dans le cadre d'un essai à trois groupes (médicament étudié, placebo, substance active témoin), même si le but premier de cet essai est de comparer le médicament étudié avec la substance active témoin.

#### *2.1.6.3 Efficacité*

Les essais contrôlés contre placebo sont efficaces parce qu'ils permettent de déceler les effets du traitement dans un échantillon de taille réduite mieux que n'importe quel autre type d'essai contrôlé.

#### *2.1.6.4 Réduction au maximum de l'effet des attentes des sujets et des chercheurs*

L'utilisation de l'insu et d'un groupe témoin au placebo permet de réduire l'amélioration attribuable aux attentes des sujets et des chercheurs parce que les uns comme les autres savent que certains sujets ne recevront pas le médicament actif. Ainsi, l'essai sera à même de mieux déceler les véritables effets du médicament.

## **2.1.7 Désavantages des essais contrôlés contre placebo**

### *2.1.7.1 Préoccupations éthiques (voir les sections 2.1.3 et 2.1.4)*

Lorsqu'il existe un traitement efficace connu pour prévenir la mortalité ou une morbidité irréversible dans une population particulière, cette population ne peut pas faire l'objet d'un essai contrôlé contre placebo d'un point de vue éthique. La question de savoir quelles conditions et quelles populations particulières sont concernées fait parfois l'objet d'une controverse. Les considérations de nature éthique peuvent également faire en sorte que le choix se porte sur des sujets moins malades ou sur l'examen de paramètres à court terme, alors que l'examen de paramètres à long terme serait plus intéressant. L'étude d'un nouveau médicament peut s'avérer très difficile si un essai contrôlé contre placebo est contraire à l'éthique et qu'un essai contrôlé contre substance active ne serait pas crédible. À titre d'exemple, il serait jugé contraire à l'éthique de mener un essai contrôlé contre placebo sur un thrombolytique chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu. Or, il serait difficile d'établir un intervalle de non-infériorité valide à partir des données historiques dans le contexte actuel. L'avènement de nouvelles interventions de revascularisation d'urgence pourrait en effet modifier l'ampleur des bienfaits attribués aux thrombolytiques. Les plans décrits à la section 2.1.5 pourraient donc s'avérer utiles dans certains de ces cas.

### *2.1.7.2 Préoccupations pratiques (médecins et patients)*

Les médecins et (ou) les patients peuvent avoir de la difficulté à accepter que le patient pourrait recevoir un placebo, même s'il est communément admis que la suspension ou le retardement du traitement n'entraînera aucun préjudice. Certains sujets peuvent avoir l'impression que leur état ne s'améliore pas et mettre fin à leur participation parce qu'ils attribuent l'absence d'effet au fait de recevoir le placebo. Ces abandons viennent compliquer l'analyse des données de l'essai. Le retrait pour manque d'efficacité peut néanmoins faire partie des paramètres d'évaluation de l'essai, à condition d'observer certaines précautions. Ce paramètre fournira certes des données relatives à l'efficacité du médicament, mais celles-ci seront moins précises que les données réelles relatives à l'état clinique recueillies auprès des sujets qui reçoivent le traitement qui leur a été affecté.

### *2.1.7.3 Généralisation*

D'aucuns affirment que tout essai contrôlé, et particulièrement les essais contrôlés contre placebo, constitue un environnement artificiel qui donne des résultats différents de ceux obtenus en « conditions réelles ». Si la population étudiée dans le cadre d'un essai contrôlé contre placebo n'est pas représentative pour des raisons éthiques ou pratiques, la généralisation des résultats de l'essai peut être remise en question. Par exemple, les patients dont la maladie est plus grave peuvent être exclus d'un essai contrôlé contre

placebo, en vertu du protocole ou sur décision du chercheur ou du patient. Dans certains cas, seul un nombre limité de patients ou de centres peuvent être disposés à participer à l'essai. Il n'a pas été établi si, dans la pratique (par opposition à la théorie), ces problèmes limitent réellement la généralisation.

#### *2.1.7.4 Absence de données comparatives*

Les essais contrôlés contre placebo qui n'utilisent pas une substance active témoin fournissent peu de données utiles sur l'efficacité comparative. Or, ces données sont intéressantes et importantes dans bien des cas. Elles ne peuvent pas être obtenues de façon fiable à partir d'une comparaison entre plusieurs essais car les conditions dans lesquelles les essais ont été réalisés peuvent varier considérablement.

## **2.2 Groupe témoin simultané à l'absence de traitement (voir la section 1.3.2)**

L'essai randomisé avec groupe témoin simultané à l'absence de traitement est similaire, au regard des propriétés générales, des avantages et des désavantages, à l'essai contrôlé contre placebo. Toutefois, contrairement à l'essai contrôlé contre placebo, l'insu ne peut être total, ce qui peut influencer tous les aspects de l'essai, notamment la rétention des sujets, la prise en charge des patients et tous les aspects de l'observation (voir la section 1.2.2). Ce plan d'essai convient dans les situations où un essai contrôlé contre placebo serait réalisé, mais l'insu n'est pas réalisable ou pose des problèmes pratiques. Lorsque l'on opte pour ce plan, il est bon de confier certaines décisions essentielles, notamment en ce qui concerne l'admissibilité, l'établissement des paramètres ou les modifications dans la prise en charge, à un observateur qui ignore tout des modalités d'affectation du traitement. Les décisions relatives à l'analyse des données, comme l'inclusion des patients dans les groupes d'analyse, devraient également être confiées à des personnes qui ignorent ces modalités. Voir la ligne directrice E9 de l'ICH pour en savoir plus à cet égard.

## **2.3 Groupe témoin simultané à la relation dose-effet (voir la section 1.3.3)**

### ***2.3.1 Description***

Un essai visant à montrer une relation dose-effet est un essai dans lequel les sujets sont répartis aléatoirement entre deux groupes posologiques, avec ou sans groupe traité par placebo. Ces essais sont réalisés pour établir le lien entre la dose et l'efficacité et les effets indésirables et (ou) pour démontrer l'efficacité d'un médicament. La première de ces utilisations est décrite dans la ligne directrice E4 de l'ICH. Les essais visant à montrer l'efficacité sont le sujet de la présente ligne directrice. La démonstration de l'efficacité peut reposer sur les différences significatives mises en évidence par des comparaisons appariées entre des groupes posologiques ou entre des groupes posologiques et un groupe traité par placebo, ou sur les données montrant une tendance nettement favorable corrélée

à l'augmentation de la dose, même si aucune différence significative n'est observée entre deux groupes. Dans ce dernier cas toutefois, un essai plus approfondi peut s'avérer nécessaire pour évaluer l'efficacité des doses faibles. Tel que mentionné dans la ligne directrice E9 de l'ICH, la méthode particulière pour l'analyse primaire de l'efficacité doit être établie au préalable.

Un grand nombre des considérations qui valent pour les essais visant à montrer une relation dose-effet valent également pour les essais dans lesquels les groupes de traitement reçoivent des schémas posologiques différents. Étant donné qu'il est rare de mener des essais comparatifs portant sur le schéma posologique dans le but d'établir l'efficacité d'un traitement, on traitera ici davantage des essais visant à montrer une relation dose-effet.

L'inclusion d'un groupe traité par placebo (dose zéro) dans un essai visant à montrer une relation dose-effet est avantageuse à plus d'un titre. D'abord, le groupe traité par placebo permet d'éviter d'obtenir des données qui ne peuvent pas être interprétées parce que toutes les doses produisent des effets similaires, si bien qu'il est impossible de savoir si toutes les doses sont aussi efficaces ou aussi inefficaces. Ensuite, le groupe traité par placebo permet d'estimer l'effet total à médiation pharmacologique du traitement, même si cette estimation peut ne pas être très précise lorsque la taille des groupes posologiques est relativement restreinte. Enfin, comme la différence entre le médicament et le placebo est généralement plus importante que la différence entre les doses, l'utilisation d'un placebo peut permettre de recourir à des échantillons plus petits. La taille des groupes posologiques ne doit pas nécessairement être identique. Ainsi, il est possible d'utiliser des échantillons plus importants pour évaluer plus précisément l'effet des doses plus faibles ou pour augmenter la puissance de l'essai afin de déterminer avec précision quelle devrait être la dose optimale. Les essais visant à montrer une relation dose-effet peuvent évaluer une ou plusieurs doses d'un même traitement actif témoin. Les essais avec retrait randomisé permettent également d'affecter les sujets à plusieurs doses.

### **2.3.2 Capacité à réduire au maximum le biais**

Si l'essai visant à montrer une relation dose-effet est mené à l'insu, il permet de réduire au maximum les biais introduits par les sujets et les chercheurs, comme les autres essais randomisés menés à l'insu. Lorsqu'un essai porte sur un médicament qui exerce des effets pharmacologiques susceptibles d'entraîner la levée de l'insu pour certains patients ou certains chercheurs, il peut être plus facile de maintenir l'insu dans un essai visant à montrer une relation dose-effet que dans un essai contrôlé contre placebo. Il peut être nécessaire de recourir à plusieurs placebos ou de préparer plusieurs doses différentes mais en apparence similaires pour masquer les traitements.

### **2.3.3 Préoccupations éthiques**

Les préoccupations d'ordre éthique et pratique liées aux essais visant à montrer une relation dose-effet sont similaires à celles qui concernent les essais contrôlés contre placebo. Lorsqu'il existe un médicament connu pour son efficacité à prévenir la mortalité ou une morbidité irréversible, il n'est pas plus éthiquement acceptable d'affecter délibérément des sujets à un médicament témoin moins efficace qu'à un placebo. Lorsque le médicament permet de traiter des affections moins graves ou lorsque la toxicité du médicament est substantielle comparativement à ses bienfaits, les essais visant à montrer une relation dose-effet qui utilisent des doses plus faibles, potentiellement moins efficaces et moins toxiques ou un placebo peuvent être acceptables aux yeux des patients et des chercheurs.

### **2.3.4 Utilité des essais visant à montrer une relation dose-effet et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières**

En général, une étude menée à l'insu dans le but de montrer une relation dose-effet s'avère utile pour déterminer l'efficacité et l'innocuité dans des situations où un essai contrôlé contre placebo le serait également. La crédibilité des deux plans est par ailleurs similaire (voir la section 2.1.4).

### **2.3.5 Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence**

En général, les types de modifications apportées aux essais contrôlés contre placebo pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence s'appliquent également aux essais visant à montrer une relation dose-effet (voir la section 2.1.5).

### **2.3.6 Avantages des essais visant à montrer une relation dose-effet**

#### **2.3.6.1 Efficacité**

La comparaison d'une dose massive et pleinement efficace à un placebo est certes la méthode optimale pour démontrer l'efficacité, mais ce plan peut entraîner une toxicité inacceptable et ne fournir aucun renseignement sur la relation dose-effet. Lorsque la relation dose-effet est monotone, l'essai visant à montrer ladite relation est relativement efficace dès lors qu'il s'agit de montrer l'efficacité, en plus de fournir des données sur la relation dose-effet. Si la dose efficace optimale n'est pas connue, il peut être plus prudent d'étudier un éventail de doses plutôt que d'en sélectionner une seule, car celle-ci pourrait s'avérer sous-optimale ou causer des effets indésirables inacceptables.

### 2.3.6.2 *Avantage possible sur le plan éthique*

Dans certains cas, surtout lorsqu'il est probable que l'efficacité et la toxicité liées à la dose soient importantes, l'essai visant à montrer une relation dose-effet peut constituer un moyen pratique et éthiquement acceptable de mener un essai visant à établir une différence, contrairement à l'essai contrôlé contre placebo, parce qu'il y a une raison pour laquelle les patients et les chercheurs sont prêts à accepter une moins grande efficacité en contrepartie d'une plus grande innocuité.

### 2.3.7 *Désavantages des essais visant à montrer une relation dose-effet*

Un problème possible qu'il convient de souligner tient au fait que la tendance favorable associée à la relation dose-effet (par exemple, une corrélation significative entre la dose et l'efficacité), en l'absence de différences significatives entre les groupes appariés, permet certes d'établir l'efficacité (voir la section 2.3.1) mais peut laisser planer un certain doute quant aux doses (en dehors de la dose la plus forte) véritablement efficaces. Il va sans dire que dans le cas d'un essai portant sur une seule dose, le problème se pose dans la mesure où l'essai ne fournit aucune information sur l'efficacité des doses inférieures à la dose étudiée.

Il convient également de noter qu'il n'est pas rare de ne constater aucune différence entre les doses évaluées dans le cadre d'un essai visant à montrer une relation dose-effet. À défaut de groupe traité par placebo, ce paramètre ne fournit généralement aucune information.

Si l'éventail posologique n'est pas du tout connu, le plan peut s'avérer inefficace car de nombreux patients pourraient être affectés à une dose sub- ou suprathérapeutique.

Les plans visant à montrer une relation dose-effet pourraient s'avérer moins efficaces que les plans fondés sur un ajustement de la posologie avec contrôle contre placebo lorsqu'il s'agit de démontrer l'effet du médicament. Dans la plupart des cas, ils fournissent néanmoins de meilleures données sur la relation dose-effet (voir la ligne directrice E4 de l'ICH).

## 2.4 **Groupe témoin au traitement actif (voir la section 1.3.4)**

### 2.4.1 *Description*

Un essai contrôlé contre substance active (ou témoin positif) est un essai dans le cadre duquel un médicament expérimental est comparé à un médicament actif connu. Ces essais sont randomisés et généralement, à double insu. La question la plus importante du plan consiste à déterminer si l'essai vise à montrer une différence entre les deux

traitements, la non-infériorité ou l'équivalence du traitement étudié. Un promoteur qui cherche à démontrer l'efficacité d'un traitement au moyen d'un essai visant à montrer la non-infériorité du médicament étudié par rapport à un médicament de référence doit régler la question de la sensibilité de l'essai, tel que discuté à la section 1.5. Dans un essai de non-infériorité ou d'équivalence, l'efficacité du traitement actif témoin doit être établie à la dose utilisée et dans les conditions de l'essai (voir la ligne directrice E9 de l'ICH : Principes statistiques pour les essais cliniques). En général, cela signifie qu'il doit s'agir d'un médicament acceptable dans les pays où les données seront utilisées en vue d'obtenir l'approbation de la même indication, à la dose étudiée. Un essai de supériorité en faveur du médicament étudié permet en revanche de démontrer facilement l'efficacité, même lorsque la dose de la substance active témoin est trop faible ou lorsque le bienfait que celle-ci procure est incertain (mais non si la substance active témoin est susceptible d'être nocive). Néanmoins, un tel résultat (supériorité du traitement étudié sur le traitement actif témoin pendant l'essai) ne peut être interprété comme la démonstration d'une supériorité réelle du traitement étudié sur le traitement témoin que si le traitement témoin a été administré à des patients appropriés, à la dose et selon le schéma appropriés (voir la section 1.4.3). À défaut d'utiliser le traitement témoin de façon appropriée, l'essai ne peut être considéré comme un essai de non-infériorité si la supériorité du traitement étudié n'est pas démontrée, parce que la sensibilité de l'essai ne serait pas garantie (voir la section 1.5.2).

#### **2.4.2 Capacité à réduire au maximum le biais**

Un essai randomisé, mené à l'insu et contrôlé contre substance active permet généralement de réduire au maximum le biais inhérent aux sujets et aux chercheurs, mais la prudence s'impose tout de même. Dans un essai de non-infériorité, les chercheurs et les sujets savent que tous les sujets reçoivent un médicament actif, même s'ils ne savent pas lequel, ce qui pourrait donner lieu à une tendance à assimiler les cas limites à des réussites lors d'évaluations en partie subjectives, par exemple dans le cadre d'un essai sur les antidépresseurs. Cette tendance pourrait atténuer les différences observées entre les traitements et augmenter la probabilité que la non-infériorité ne constitue pas une démonstration de l'efficacité.

#### **2.4.3 Questions éthiques**

On considère généralement que les essais contrôlés contre substance active posent moins de problèmes d'ordre éthique et pratique que les essais contrôlés contre placebo parce que tous les sujets reçoivent un traitement actif. Il convient néanmoins de noter que les sujets qui reçoivent un nouveau traitement ne reçoivent pas le traitement de référence (comme c'est le cas dans le groupe témoin au placebo) et pourraient recevoir un médicament inefficace, voire nocif. Il s'agit d'une question importante si le traitement actif témoin est connu pour améliorer la survie ou réduire la survenue d'une morbidité

irréversible, des conditions dans lesquelles un placebo ou l'absence de traitement témoin serait inacceptable. Le traitement étudié doit donc se fonder sur une justification solide. S'il n'y a aucune raison valable de penser que le nouveau médicament sera à tout le moins aussi efficace que le traitement de référence, un essai d'adjonction (voir la section 2.1.5.2.1) peut s'avérer plus approprié, si les conditions le permettent.

#### ***2.4.4 Utilité des essais contrôlés contre substance active et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières***

Lorsqu'un nouveau traitement présente un avantage sur un traitement actif témoin, il est facile d'interpréter les résultats de l'essai comme montrant l'efficacité du nouveau traitement, exactement comme dans n'importe quel essai de supériorité, à condition que le traitement témoin ne soit pas nocif. Lorsqu'un essai contrôlé contre substance active est utilisé pour montrer l'efficacité en démontrant la non-infériorité, il convient de prêter une attention particulière à la sensibilité de l'essai, tel qu'expliqué plus haut à la section 1.5. L'essai contrôlé contre substance active permet également d'évaluer l'efficacité comparative dès lors que la sensibilité de l'essai est établie.

#### ***2.4.5 Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence***

Tel que mentionné plus haut (section 2.1.5), les essais contrôlés contre substance active peuvent comprendre un groupe traité par placebo, des groupes qui reçoivent plusieurs doses du médicament étudié et (ou) d'autres groupes qui reçoivent le médicament actif témoin. Les essais comparatifs visant à montrer une relation dose-effet dans lesquels plusieurs doses du médicament témoin et du médicament étudié sont utilisées sont le plan type des essais portant sur les analgésiques. Les doses utilisées dans les essais contrôlés contre substance active peuvent être fixes ou ajustées graduellement. Quant au plan, il peut être croisé ou à groupes parallèles. La sensibilité d'un essai de non-infériorité peut parfois être étayée par une phase de retrait randomisé avec contrôle contre placebo à la fin de l'essai (voir la section 2.1.5.2.4) ou une phase initiale de courte durée comparant le traitement étudié à un placebo (voir la section 2.1.5.2.3). Les essais de supériorité contrôlés contre substance active menés dans des populations sélectionnées (patients ne répondant pas à un autre traitement ou au traitement actif témoin) peuvent s'avérer très utiles. Leurs résultats sont généralement faciles à interpréter, même s'ils ne sont pas toujours généralisables.



## **2.4.6 Avantages des essais contrôlés contre substance active**

### 2.4.6.1 Avantages sur les plans éthique et pratique

Le plan contrôlé contre substance active, qu'il vise à montrer la non-infériorité, l'équivalence ou la supériorité du traitement étudié, réduit les préoccupations éthiques liées à l'absence de médicaments connus pour avoir des bienfaits importants pour la santé. Il dissipe également les inquiétudes des patients et des médecins quant à l'absence de traitement dont l'efficacité est avérée. Le recrutement et l'approbation par le CEE / CEI peuvent s'en trouver facilités et il peut être possible d'évaluer des échantillons plus importants. Les abandons pour manque d'efficacité pourraient également être moins nombreux.

### 2.4.6.2 Contenu informatif

Lorsque la supériorité par rapport à un traitement actif est démontrée, les essais contrôlés contre substance active fournissent des données qu'il est facile d'interpréter comme démontrant l'efficacité du traitement étudié. Les échantillons de grande taille nécessaires sont parfois plus faciles à obtenir et plus acceptables dans le cadre d'un essai contrôlé contre substance active. Ils permettent en outre de recueillir plus de données relatives à l'innocuité. Les essais contrôlés contre substance active peuvent également, s'ils sont correctement conçus, fournir des données sur l'efficacité relative.

## **2.4.7 Désavantages des essais contrôlés contre substance active**

### 2.4.7.1 Contenu informatif

Voir la section 1.5 pour en savoir plus sur la problématique de la sensibilité de l'essai et sur la capacité de l'essai à appuyer une conclusion relative à l'efficacité dans le cadre d'un essai de non-infériorité ou d'équivalence. Même lorsque la sensibilité de l'essai est confirmée et que l'essai permet de détecter l'efficacité, l'ampleur de l'effet n'est pas évalué directement et il est également très difficile de quantifier les résultats relatifs à l'innocuité.

### 2.4.7.2 Échantillon de grande taille

En général, on choisit avec prudence l'intervalle de non-infériorité à exclure afin d'être raisonnablement sûr qu'il n'est pas supérieur au plus petit effet auquel on peut s'attendre en toute fiabilité avec le traitement actif témoin. De plus, comme l'on tente habituellement d'exclure la perte d'une fraction plus que raisonnable (voir la section 1.5.1) de l'effet du médicament témoin, un intervalle de non-infériorité encore plus bas est souvent utilisé. Puisque l'intervalle est prudent, il se peut que la taille de

l'échantillon soit très importante. Dans un essai de supériorité contrôlé contre substance active, la différence attendue entre les deux médicaments est toujours inférieure à la différence attendue entre le médicament étudié et un placebo, ce qui implique également des échantillons plus importants.

## **2.5 Groupe témoin externe (groupe témoin historique y compris; voir la section 1.3.5)**

### **2.5.1 Description**

Un essai avec groupe témoin externe est un essai dans lequel le groupe témoin est composé de patients qui ne participent pas au même essai randomisé que le groupe qui reçoit le médicament étudié. Autrement dit, l'essai ne comporte pas de groupe témoin randomisé simultané. Les patients qui composent le groupe témoin ne proviennent donc pas d'une population en tous points similaire à la population qui reçoit le traitement étudié. Il s'agit habituellement d'une population de patients sélectionnés sur des critères sûrs, observée à un moment antérieur (groupe témoin historique), mais il peut également s'agir d'un groupe de patients observés simultanément dans un autre établissement, voire même d'un groupe de patients suivis dans le même établissement mais qui ne participent pas à l'essai. Un essai avec groupe témoin externe peut être un essai de supériorité (p. ex., dans le cadre d'une comparaison avec un groupe qui ne reçoit aucun traitement) ou un essai de non-infériorité. Parfois, des patients qui participent à un projet externe de plus grande envergure sont sélectionnés pour tenir lieu de témoins en raison de caractéristiques particulières qu'ils ont en commun avec les patients appartenant au groupe qui reçoit le traitement étudié. Il arrive même que l'on tente d'apparier certains patients témoins avec les patients traités.

Dans les essais avec contrôle des conditions de base, l'état du patient au fil du temps est comparé à son état au départ. Bien que ces essais soient parfois conçus de manière à ce que le patient soit son propre témoin, ils ne comprennent pas de témoin interne à proprement dit. Les variations par rapport au début de l'essai sont davantage comparés en fonction de ce qui serait advenu si les patients n'avaient pas reçu le médicament étudié. Les essais avec contrôle des conditions de base et les essais qui recourent à une séquence plus complexe de périodes avec et sans traitement (médicament, placebo, médicament) sans groupe témoin randomisé simultané appartiennent à cette catégorie d'essais. Tel que mentionné, les variations observées par rapport aux conditions de base ou entre les périodes de l'essai sont systématiquement comparées, à tout le moins de manière implicite, à une estimation de ce qui se serait produit sans l'intervention. Ces estimations reposent généralement sur les connaissances générales et non sur une population témoin particulière. Dans certains cas, le résultat saute aux yeux, par exemple lorsque l'effet est spectaculaire, qu'il survient rapidement après l'instauration du traitement et lorsqu'il est peu probable qu'il soit survenu spontanément (p. ex., anesthésie générale, cardioversion, réduction visible de la taille d'une tumeur), mais dans la plupart des cas, le résultat n'est

pas aussi évident et il convient de chercher une preuve historique particulière. Ceux qui conçoivent et analysent ces essais doivent être conscients des limites de ce type d'essai et pouvoir en justifier l'utilisation.

### **2.5.2 Capacité à réduire au maximum le biais**

L'incapacité à contrôler le biais est la principale limite des essais avec groupe témoin externe. Il s'agit d'une limite bien connue, qui suffit dans bien des cas à rendre ce plan inadéquat. Il est toujours difficile et, dans de nombreux cas, impossible d'établir la comparabilité du groupe qui reçoit le traitement étudié et des groupes témoins, ce qui empêche le groupe témoin d'atteindre son objectif principal (voir la section 1.2). Les groupes peuvent ne pas être similaires au regard de tout un éventail de facteurs, outre l'utilisation du traitement étudié, susceptibles d'influencer le résultat, notamment les caractéristiques démographiques, les critères diagnostiques, le stade ou la gravité de la maladie, les traitements concomitants et les conditions d'observation (les méthodes d'évaluation des résultats, les attentes du chercheur, etc.). Ces dissimilitudes peuvent concerner des facteurs pronostiques importants mais non reconnus qui n'ont pas été mesurés. Faute d'insu et de randomisation, il est impossible de réduire au maximum le biais lorsque des témoins externes sont utilisés. Il a été montré que les résultats observés dans les groupes témoins historiques non traités étaient moins favorables que ceux observés dans un groupe témoin apparemment sélectionné selon la même méthode dans le cadre d'un essai randomisé, ce qui peut rendre compte d'un biais à la sélection. Les patients appartenant aux groupes témoins d'un essai randomisé doivent répondre à certains critères pour pouvoir participer à l'essai, des critères généralement plus stricts qui permettent de constituer une population moins malade que les patients types qui peuplent les groupes témoins externes. Un groupe témoin externe est souvent constitué de manière rétrospective, une méthode susceptible de donner lieu à un biais de sélection. L'une des conséquences de l'incapacité reconnue à réduire au maximum le biais tient au fait que le caractère probant des résultats obtenus lors des essais avec groupe témoin externe dépend de l'obtention d'un degré de signification statistique nettement plus élevé et de différences nettement plus importantes entre les traitements, comparativement aux essais avec groupes témoins simultanés.

L'incapacité à réduire au maximum le biais limite l'utilisation du plan d'essai avec groupe témoin externe aux cas où l'effet du traitement est remarquable et où l'évolution habituelle de la maladie est fortement prévisible. Le recours à des groupes témoins externes devrait par ailleurs se limiter aux cas dans lesquels les paramètres mesurés sont objectifs et l'impact des variables de base et du traitement sur le paramètre est bien caractérisé.

Tel qu'indiqué, l'absence de randomisation et d'insu et les problèmes qui en résultent, comme l'absence de garantie quant à la comparabilité du groupe qui reçoit le traitement

étudié et du groupe témoin, font qu'il est possible qu'un biais substantiel inhérent à ce plan existe et qu'il soit impossible à quantifier. Néanmoins, le recours à certaines méthodes dans la conception et la conduite des essais avec groupe témoin externe pourrait les rendre plus convaincants et, éventuellement, moins biaisés. Le groupe témoin sélectionné devrait faire l'objet d'une description détaillée qui comprend, s'il y a lieu, des données relatives aux patients qui le composent, notamment sur leurs caractéristiques démographiques, leur état au départ, les traitements concomitants et le traitement reçu pendant l'essai. Les patients appartenant au groupe témoin devraient être aussi similaires que possible à la population censée recevoir le médicament étudié dans le cadre de l'essai. Ils devraient avoir été traités dans un contexte et d'une manière similaires, à l'exception du traitement par le médicament étudié. Les observations réalisées dans le cadre de l'essai devraient suivre un calendrier et une méthodologie similaires à ceux utilisés dans le cadre de l'essai auquel ont pris part les patients du groupe témoin. Afin de réduire le biais de sélection, le choix du groupe témoin doit avoir lieu avant les analyses comparatives, ce qui n'est pas toujours faisable car les résultats obtenus dans les groupes témoins peuvent avoir été publiés. Toute correspondance au niveau des critères de sélection ou tout ajustement pour rendre compte des différences dans les populations doivent être indiqués avant la sélection du groupe témoin et avant la conduite de l'essai. Lorsqu'aucun groupe témoin externe optimal n'est disponible, il est conseillé d'étudier plusieurs groupes témoins externes, à condition que le plan d'analyse précise de façon prudente la manière dont chaque groupe témoin sera utilisé pour tirer des conclusions (le résultat obtenu dans le groupe qui reçoit le médicament étudié devrait être nettement supérieur au résultat obtenu dans le groupe témoin pour conclure que le traitement étudié est efficace). Dans certains cas, il peut être utile de demander à un groupe indépendant d'examineurs de réévaluer, à l'insu et selon les mêmes critères, les résultats obtenus dans le groupe témoin et dans le groupe étudié au regard des paramètres mesurés.

### **2.5.3 Questions éthiques**

Soumettre un médicament qui vise à traiter une maladie grave pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant à un essai comparatif avec groupe témoin simultané dont les patients ne recevraient pas ce nouveau médicament peut susciter, à juste titre, une certaine réticence, à plus forte raison si le médicament est prometteur à la lumière des fondements théoriques, des données recueillies chez l'animal ou de l'expérience préliminaire chez l'être humain. Dans le même temps, il est contraire à la raison et à l'éthique de vouloir réaliser des essais qui n'ont aucune chance réaliste de montrer de manière fiable l'efficacité d'un traitement. Il faut savoir que de nombreux traitements prometteurs ont eu des effets nettement moins impressionnants que prévu ou n'ont montré aucune efficacité lorsqu'ils ont été évalués dans le cadre d'essais contrôlés. Les chercheurs confrontés à ce genre de situation peuvent être amenés à faire des choix extrêmement difficiles. Il peut être tentant, dans les situations exceptionnelles,

d'entreprendre un essai avec groupe témoin externe dans l'espoir d'obtenir un effet remarquable et convaincant et passer rapidement, si ce n'est pas le cas, à un essai randomisé.

Sinon, la solution qu'il convient généralement de privilégier lorsque l'on est confronté à une maladie grave contre laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant et dont l'évolution ne peut être prédite de manière fiable, consiste à mener des essais randomisés, même aux stades les plus préliminaires. C'est habituellement possible lorsque les essais sont menés avant que le traitement donne l'impression d'être efficace. La surveillance des essais peut être confiée à un comité indépendant de manière à déceler précocement tout bienfait remarquable. L'essai contrôlé contre groupe témoin simultané permet de déceler très rapidement les effets extrêmes, mais aussi les effets plus modestes mais tout de même importants, des effets qui autrement n'auraient pas été démontrés de manière crédible dans le cadre d'un essai contrôlé contre groupe témoin externe.

#### ***2.5.4 Utilité des essais contrôlés contre groupe témoin externe et validité des conclusions qu'on en tire dans des situations particulières***

Un essai avec groupe témoin externe ne doit généralement être envisagé que lorsque la supériorité du traitement étudié sur tous les autres traitements disponibles est à ce point manifeste que les autres plans d'essai paraissent inacceptables et si l'évolution de la maladie ou de l'affection à traiter est bien établie et très prévisible. Il est souvent possible, même dans ce cas, de recourir à un autre plan randomisé, contrôlé contre groupe témoin simultané (voir la section 2.1.5).

Les essais contrôlés contre groupe témoin externe sont plus susceptibles d'être convaincants lorsque le paramètre mesuré est objectif, lorsque le résultat obtenu dans le groupe qui reçoit le traitement étudié diffère considérablement de celui obtenu dans le groupe témoin externe, lorsque la comparaison traitement-témoin atteint un haut degré de signification statistique, lorsque les covariables qui influencent l'évolution de la maladie sont bien définies et lorsque toutes les variables pertinentes connues, notamment celles qui se rapportent aux conditions de base, aux traitements (en dehors du traitement étudié) et aux données recueillies par observations, sont très similaires dans le groupe qui reçoit le traitement étudié et dans le groupe témoin. Même si toutes ces conditions sont remplies, il arrive néanmoins que les conclusions tirées de ce genre d'essai soient erronées.

Lorsqu'un essai avec groupe témoin externe est envisagé, il convient de porter une attention particulière au plan et à la conduite de l'essai de manière à réduire le biais (voir la section 2.5.2).

### **2.5.5 Modifications apportées au plan de l'essai et ajout de groupes témoins pour résoudre les problèmes éthiques, pratiques ou d'inférence**

Le plan contrôlé contre témoin externe peut comprendre des éléments de randomisation et d'insu par l'ajout d'une phase de retrait randomisée avec contrôle contre placebo, souvent assortie d'une option de retrait anticipé, tel que décrit plus haut (voir la section 2.1.5.2.4). Les résultats de la période initiale de traitement, pendant laquelle les sujets semblent répondre au traitement sont identifiés et poursuivent le traitement, se trouvent donc « validés » par la conduite d'un essai rigoureux, pratiquement exempt de biais et d'a priori.

### **2.5.6 Avantages des essais contrôlés contre groupe témoin externe**

Le principal avantage de l'essai avec groupe témoin externe tient au fait que tous les patients peuvent recevoir un médicament prometteur, de sorte que l'essai est plus attrayant aux yeux des patients et des médecins.

Ce plan est efficace à plusieurs égards parce que tous les patients sont exposés au médicament étudié, ce qui est particulièrement important dans le cas des maladies rares. Néanmoins, malgré le recours à un seul groupe de traitement, le résultat obtenu dans le groupe témoin externe doit toujours être estimé avec prudence et pourrait nécessiter un échantillon plus grand que celui qui serait nécessaire dans un essai contrôlé contre placebo. Une grande prudence doit être exercée (p. ex., utiliser un niveau de signification plus strict) parce que des différences connues, inconnues ou non mesurables sont susceptibles d'exister entre le groupe qui reçoit le traitement étudié et le groupe témoin, souvent en faveur du traitement étudié.

### **2.5.7 Désavantages des essais avec témoin externe**

L'essai avec témoin externe ne peut pas être mené à l'insu et est sujet au biais introduit par les patients, les observateurs et les analystes. Ce sont là les principaux désavantages de ce plan. Il est possible de résoudre ces problèmes en partie, mais même les mesures suggérées à la section 2.5.2 ne permettent pas de les résoudre complètement car le traitement n'est pas attribué de façon aléatoire et la comparabilité du groupe qui reçoit le traitement étudié et du groupe témoin au début du traitement ainsi que la comparabilité du traitement des patients pendant l'essai ne peuvent être garanties ni bien évaluées. Il est bien établi que les essais contrôlés contre groupe témoin externe tendent à conduire à une surestimation de l'efficacité des traitements étudiés. Force est donc d'admettre que les tests de signification statistique réalisés dans ce cadre de ce genre d'essai sont moins fiables que ceux réalisés dans le cadre des essais randomisés.

### 3. CHOIX DU GROUPE TÉMOIN SIMULTANÉ

Le tableau 1 décrit l'utilité de types particuliers de groupe témoin. La figure 1 présente un arbre décisionnel pour choisir parmi les divers types de groupe témoin celui qui convient. Bien que le tableau et la figure soient centrés sur le choix d'un groupe témoin pour démontrer l'efficacité, certains plans permettent aussi de comparer le médicament étudié à un médicament témoin. Le choix du médicament témoin peut dépendre de la disponibilité des traitements et est assujéti aux pratiques médicales en vigueur dans la région visée.

Le tableau 1 montre l'utilité potentielle des principaux types de groupe témoin (placebo, substance active témoin et relation dose-effet) dans des situations particulières et à des fins précises. Il doit être utilisé avec la section qui décrit les circonstances précises dans lesquelles le groupe témoin est susceptible de se révéler utile. Dans tous les cas, il est présumé que l'essai est bien conçu. Les groupes témoins externes sont un cas tellement à part qu'ils ne sont pas inclus dans le tableau.

Dans la plupart des cas, la démonstration de l'efficacité est plus convaincante lorsque l'essai montre la supériorité du traitement étudié par rapport à un traitement témoin simultané. Si un essai de supériorité n'est pas faisable ou approprié pour des raisons pratiques ou éthiques et si l'effet thérapeutique défini du traitement actif témoin est régulièrement observé (comme c'est le cas avec les antibiotiques dans la plupart des situations), un essai de non-infériorité ou d'équivalence peut être réalisé et fournir des données convaincantes.

**Tableau 1 : Utilité des types de groupe témoin simultanés dans différentes situations**

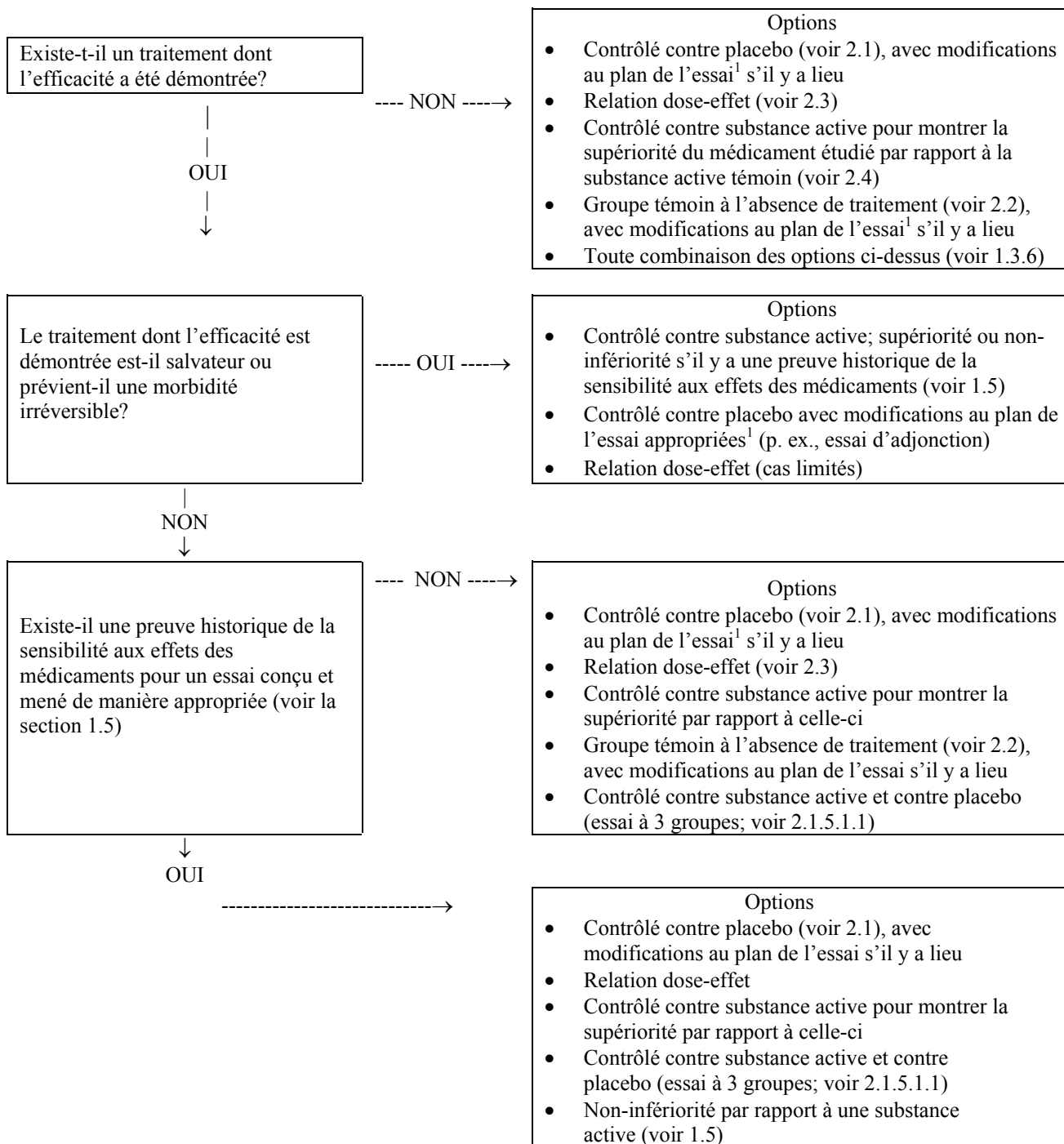
Objectif de l'essai	Types de groupe témoin							
	Contre placebo	Non-infériorité par rapport à une substance active	Supériorité par rapport à une substance active	Dose-effet	Contre placebo + contre substance active	Contre placebo + dose-effet	Contre substance active + dose-effet	Contre placebo + contre substance active + dose-effet
Évaluer l'ampleur « absolue » de l'effet	O	N	N	N	O	O	N	O
Montrer l'existence d'un effet	O	P	O	O	O	O	O	O
Montrer une relation dose-effet	N	N	N	O	N	O	O	O
Comparer les traitements	N	P	O	N	O	N	P	O

O = oui, N = non, P = possible, selon qu'on dispose ou non d'une preuve historique de la sensibilité aux effets des médicaments.



### Figure 1 : Choix du groupe témoin simultanément pour démontrer l'efficacité

Cette figure illustre la logique fondamentale qui préside au choix d'un groupe témoin; la décision peut être influencée par les médicaments disponibles ou les pratiques médicales en vigueur dans la région visée.



<sup>1</sup> Essai d'adjonction, essai de remplacement, essai avec retrait anticipé, essai avec période limitée de traitement par placebo et essai avec retrait randomisé (voir la section 2.1.5.2).