

Peut-on encore faire des essais cliniques contre placebo ?

État de la controverse éthique et méthodologique

Gilles Bouvenot

Summary

Is it still ethical to conduct clinical trials against a placebo ?

A review of the ethical and methodological controversy

A developing controversy The marketing authorisation for new drugs from the regulatory authorities' and ethical point of view, is only possible following convincing proof of their efficacy and safety. Between the drug registration authorities, who underline the necessity of early assessment against a placebo, on the one hand, and the ethical and consumer committees that disapprove of the use, the controversy has developed.

For methodologists Comparisons with reference drugs provide less credible results than comparisons versus a placebo. This is why their exclusive use may have deleterious effects on the reliable assessment of products to be launched on the market, in terms of efficacy and safety. Equivalence trials do not provide the expected solution since their internal validation requires a placebo arm.

Reticence but no prohibition The fifth revision of the declaration of Helsinki by the World medical association in the year 2000, which led to violent controversy regarding the drawing-up of section 29 and its clarification note, does not really help the debate progress: the authors of the texts confirm their reticence to the use of a placebo, but do not prohibit it. They have chosen a "middle of the road" solution.

In practice The decision to conduct or not a placebo-controlled study should take into account the aims of the study (within the context or not of a marketing authorisation submittal by an industrial), the early stage of the development of the drug or not and, above all, the level of efficacy and safety of the drugs already available versus the anticipated effects of the new product.

Résumé

Une controverse en plein développement La mise sur le marché des nouveaux médicaments ne peut s'envisager, du point de vue des autorités réglementaires comme du point de vue de l'éthique, qu'après une démonstration convaincante de leur efficacité et de leur bonne tolérance. Entre les agences d'enregistrement des médicaments qui rappellent la nécessité d'une évaluation précoce "pure et dure" contre placebo et les milieux éthiques et consommateurs qui réproouvent son emploi, la controverse s'est développée.

Pour les méthodologistes Les comparaisons contre médicaments de référence donnent des résultats moins crédibles que les comparaisons versus placebo. C'est pourquoi leur usage exclusif risque d'avoir des conséquences délétères sur la fiabilité de l'évaluation des produits à venir sur le marché, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. Les essais de non infériorité n'apportent pas la solution espérée, dans la mesure où leur validation interne exige un bras placebo.

Réticence sans interdiction La cinquième révision de la déclaration d'Helsinki par l'Association médicale mondiale en 2000, qui a donné lieu à d'âpres controverses à propos de la rédaction de la section 29 et de sa note de clarification, ne fait guère progresser le débat : ses rédacteurs confirment leur reticence à l'emploi du placebo, sans se résigner à l'interdire. Ils ont choisi un "moyen terme".

En pratique La décision de conduire ou non un essai contre placebo devrait résulter de la prise en compte de l'objectif de l'essai considéré (entrant ou non dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché par un industriel), du stade précoce ou non du développement du médicament, mais surtout du niveau d'efficacité des médicaments déjà disponibles et de leur tolérance au regard des performances prévisibles du nouveau produit.

Professeur de
Thérapeutique,
Faculté de
Médecine de Marseille,
Laboratoire de
thérapeutique et de
méthodologie des essais
cliniques,
27 bd Jean Moulin
133385 Marseille cedex 5
tél : 04 91 74 48 30
fax : 04 91 74 45 75
gilles.bouvenot@ap-hm.fr

Conférence prononcée
lors du 12^e colloque de la
conférence nationale des
comités de protection des
personnes, Marseille, 2003

G. Bouvenot

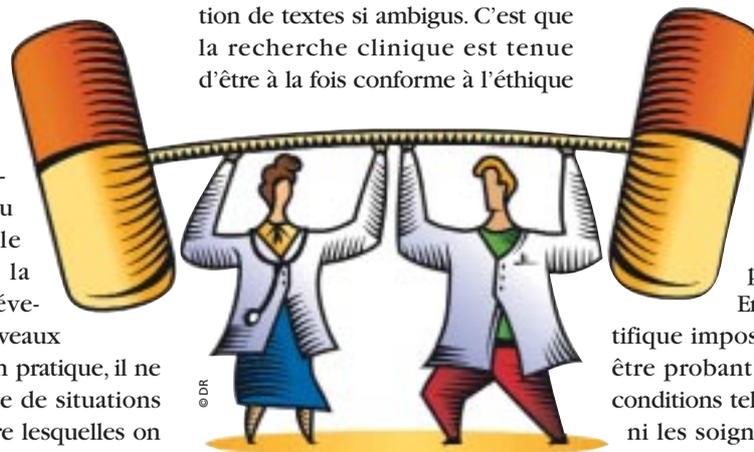
Presse Med 2003 ; 32 : 966-71 © 2003, Masson, Paris

La cinquième révision de la déclaration d'Helsinki par l'Association médicale mondiale, en 2000 à Édimbourg, a donné lieu à un large débat et à d'âpres controverses à propos de la rédaction de la section 29¹⁻³. Ce point concerne la nature du comparateur à utiliser lors de l'évaluation d'une nouvelle méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Son texte est le suivant: « *avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo, ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.* »

Un tel libellé semblait sonner le glas du placebo dans le domaine de la recherche et du développement des nouveaux médicaments. Car, en pratique, il ne se trouve plus guère de situations pathologiques contre lesquelles on soit, à l'heure actuelle, totalement dépourvu de traitement. Il reste, bien entendu, à s'entendre sur la définition de l'expression "méthode éprouvée" telle qu'elle figure dans le texte. Par ailleurs, certains responsables de l'enregistrement des médicaments ont fait remarquer qu'une interprétation conservatoire de la section 29 serait de nature à compromettre la rigueur et la fiabilité de l'évaluation des nouveaux produits. Aussi la publication, en 2001, d'une "clarification" de la section 29, semblant tenir compte de ce type de considérations, a-t-elle été considérée comme une régression éthique. Elle stipule en effet que l'utilisation

du placebo comme comparateur dans les essais cliniques est éthiquement acceptable s'il existe des raisons méthodologiques contraignantes et scientifiquement solides, ou si l'évaluation concerne le domaine d'une pathologie bénigne et si les patients n'encourent, du fait d'appartenir au groupe placebo, aucun risque additionnel de dommage grave ou irréversible.

Les réflexions qui suivent ne concernent que l'évaluation du médicament dans les pays développés. Elles émanent à la fois d'un méthodologiste de l'évaluation du médicament et d'un président de comité de protection des personnes. Elles tentent d'expliquer les motifs contradictoires qui ont pu présider à la rédaction de textes si ambigus. C'est que la recherche clinique est tenue d'être à la fois conforme à l'éthique



et scientifiquement crédible. Une recherche clinique non éthique ne doit pas être réalisée, une recherche clinique non scientifiquement crédible n'est pas éthique⁴. La validité scientifique constitue une garantie éthique.

Le placebo des essais cliniques, un outil de connaissance

L'évaluation d'un nouveau médicament ne peut se faire, en toute rigueur, qu'en comparant les résultats d'un groupe de malades ayant reçu le nouveau produit aux résul-

tats d'un groupe témoin ne l'ayant pas reçu. En effet, si dans un groupe unique de patients traités par ce médicament, on était amené à observer une amélioration après traitement par rapport à la situation antérieure, cette différence pourrait tout aussi bien être due au traitement qu'à un phénomène de régression vers la moyenne, à une évolution spontanément favorable de la maladie, à un effet de la prise en charge médicale ou encore à la confiance du médecin, du patient et de son entourage dans le traitement. En fait, rien dans ces conditions ne permettrait d'isoler les effets propres du "facteur traitement".

L'effet placebo étant considéré comme le niveau plancher de l'efficacité (effet pharmacologique nul), l'efficacité d'un médicament est donc définie par sa supériorité par rapport au placebo, on devrait dire par rapport à "son" placebo.

En effet, la rigueur scientifique impose que cet essai, pour être probant, se déroule dans des conditions telles que ni les patients ni les soignants ne sachent quel patient prend lequel des deux produits comparés, le *verum* ou le placebo. Une telle procédure, appelée "double aveugle", implique que le nouveau médicament et son placebo soient indiscernables l'un de l'autre. Par ailleurs, la prise en compte de l'effet *nocebo* (symptôme ou modification physiologique indésirable induite par la présence d'un placebo) est indispensable pour apprécier le profil de tolérance des produits actifs testés, l'ensemble des effets indésirables d'un médicament procédant à la fois de manifestations spécifiques en relation avec l'activité pharmacologique du produit, et de manifestations non spéci-

fiques en rapport avec le seul fait que le patient sait qu'il prend un médicament⁵. Le placebo est donc non seulement utile à l'évaluation de l'efficacité des futurs médicaments, mais aussi à celle de leur tolérance.

La controverse éthique

Le principe de l'essai clinique de supériorité d'un nouveau produit contre son placebo est intellectuellement satisfaisant. Parce que ce type d'essai est sensible et non biaisé, les agences d'enregistrement

références ayant démontré leur efficacité de manière probante selon les exigences méthodologiques actuelles. Les adversaires du placebo, sans aller jusqu'à nier totalement l'existence de l'effet placebo, ajoutent que, dans certains essais à trois bras (bras *verum*, bras placebo, bras absence de traitement), l'effet placebo observé a pu être minime ou discutable⁹⁻¹¹, ce qui rend son emploi encore moins acceptable. Ce n'est pas parce que des patients consentent à participer à un essai thérapeutique qu'ils abdiquent pour autant leur désir d'être traités. Il convient cependant de rappeler que la modicité de l'effet pla-

cebo ne saurait être retenue contre lui. Car dans un essai clinique, le placebo n'est nullement destiné à faire bénéficier le patient d'une certaine quantité d'effet, mais à neutraliser l'effet placebo dans les deux groupes.

Quoi qu'il en soit, les comités de protection des personnes sont de plus en plus réticents à donner un avis favorable à un essai comportant un bras placebo. En accord avec la Déclaration d'Helsinki, l'usage du placebo ne paraît désormais licite que lorsqu'il n'existe pas, contre une maladie donnée, de traitement déjà validé, ou dans le cas de maladies peu graves ou psychosomatiques, ou de symptômes supportables transitoires et spontanément résolutifs comme une céphalée, une douleur dentaire... Dans ce conflit éthique entre le bien du patient actuel et le bien potentiel des futurs patients, et dans ce conflit méthodologique pour sauvegarder la validité et la crédibilité des résultats des essais, certains maximalistes vont jusqu'à réclamer l'interdiction pure et simple du placebo, hormis pour les rares cas où l'on ne dispose d'aucun

traitement reconnu. Mais qu'est-ce qu'un traitement reconnu, dans un contexte médical à la fois multiculturel et mondialiste?^{2,4} (Une référence en deçà des Pyrénées est-elle une référence au-delà?). Ils n'admettent même pas l'emploi du placebo dans des essais de traitement de douleurs supportables et spontanément réversibles¹⁴, affirmant que la liberté du patient ne réside pas seulement dans le fait d'accepter ou non de participer à un essai, mais encore d'accepter ou non tel traitement de l'essai¹⁵. À les entendre, un consentement éclairé ne suffirait pas à justifier l'emploi du placebo, et les "comités d'éthique" devraient protéger les patients contre eux-mêmes. En fait, l'intérêt de recourir ou non au placebo au cours du développement d'un médicament dépend essentiellement du stade de ce développement (précoce ou plus tardif)^{16,17} et de l'objectif de l'essai: veut-on seulement montrer que le nouveau produit est meilleur que rien (dans le cadre d'une simple demande d'autorisation de mise sur le marché), ou qu'il est meilleur que les traitements déjà disponibles?

La controverse scientifique

La controverse éthique se nourrit d'une controverse scientifique sur les inconvénients et les avantages méthodologiques du recours au placebo.

INCONVÉNIENTS MÉTHODOLOGIQUES

Parmi les inconvénients de caractère scientifique inhérents à l'emploi du placebo comme comparateur, figurent les arguments suivants:

■ **les essais contre placebo** n'autorisent, en matière d'efficacité comme de tolérance, que des comparaisons indirectes entre les médicaments¹⁸ et ne permettent donc pas de les hiérarchiser les uns par rapport aux autres, pour une meilleure prise de

Ce n'est pas parce que des patients consentent à participer à un essai thérapeutique qu'ils abdiquent pour autant leur désir d'être traités

des médicaments lui accordent leur confiance. Mais les milieux de l'éthique médicale et nos sociétés consuméristes lui sont moins favorables. Ils le remettent en cause, essentiellement pour des motifs éthiques. Un argument contre l'emploi du placebo dans les essais est que le contexte thérapeutique permet désormais de disposer d'un traitement de référence (reconnu efficace) contre la plupart des maladies et des symptômes. Il n'y a donc pas lieu d'en priver les patients des essais. Dans le même ordre d'idées, il semble difficilement admissible d'interrompre le traitement habituel d'un patient pour le faire participer à un essai comportant un groupe placebo⁶. Tous les malades des essais devraient bénéficier du meilleur traitement disponible. Aussi le fait d'attribuer un placebo à certains d'entre eux peut aboutir à une perte de chance et parfois à une pénalisation inacceptable. Cet argument est fort. Encore doit-on bien faire la distinction entre les pseudo-références établies par un usage ancien, de validité souvent discutable^{7,8}, et non dénuées de toxicité, et les vraies

décision thérapeutique. Les essais contre placebo ne fournissent pas, en effet, d'information comparative directe sur les performances relatives des divers traitements et imposent donc aux autorités de santé, comme aux décideurs économiques, de recourir à des comparaisons indirectes de méthodologie complexe, dont les résultats manquent souvent de fiabilité;

■ **l'obligation légale** d'informer complètement les patients sur la méthodologie des essais avant de recueillir leur éventuel consentement à participer risque d'être dissuasive en matière de recrutement ou, pour le moins, de favoriser les arrêts de traitement prématurés en cours d'essai, en particulier lorsque le produit pris par le malade (qui ignore sa nature) n'est pas immédiatement ou rapidement perçu comme efficace. Elle risque aussi d'entraîner une sous-estimation systématique des effets des deux traitements comparés dans l'essai, dans la mesure où le patient peut être persuadé d'appartenir au groupe placebo;

■ **l'argument, a priori favorable**, selon lequel la comparaison au placebo requiert moins de patients que la comparaison au produit de référence peut se retourner contre le placebo, car il ne serait pas raisonnable d'autoriser la mise sur le marché d'un médicament qui n'aurait pas été testé sur un nombre suffisant (important) de patients, pour mieux apprécier son efficacité et sa tolérance;

■ **la généralisation des résultats d'un essai contre placebo** à la population des malades ultérieurement concernés par le médicament est toujours difficile, puisque l'étude s'est déroulée dans des conditions expérimentales "extrêmes", bien éloignées de celles de la vraie vie et que les patients inclus, informés de la nature du compara-

teur et néanmoins volontaires pour participer, constituent donc un échantillon très particulier et peu représentatif.

AVANTAGES MÉTHODOLOGIQUES

En contrepartie, les avantages de l'emploi du placebo comme comparateur sont bien connus:

■ **la différence d'efficacité** attendue entre le produit testé et son placebo étant, *a priori*, plus grande que celle escomptée entre deux produits présumés actifs (qui ont toute chance de ne pas beaucoup différer l'un de l'autre), la mise en évidence de l'efficacité du candidat-médicament réclame, à puissance égale, de recruter moins de patients;

■ **seule l'observation d'un groupe placebo** permet de connaître le taux de survenue d'un événement donné dans la population étudiée;

■ **l'utilisation d'un placebo** facilite la mise en oeuvre des procédures aveugles;

■ **l'interprétation d'un essai contre placebo** est plus "objective" que celle d'un essai contre référence. Dans un essai contre référence, les *a priori* en faveur de l'un ou de l'autre des produits comparés peuvent jouer un rôle et faire privilégier tel aspect de l'évaluation au détriment de tel autre. Les résultats d'un essai contre placebo sont, de ce point de vue, plus convaincants et l'exploitation de ses résultats plus fiable^{7,16,17};

■ **de manière générale, la comparaison au placebo** fournit sa propre validité interne^{7,16,17,19}. Elle minimise le mieux les biais, permet d'apprécier plus rigoureusement la "quantité d'effet" du nouveau produit et possède la meilleure capacité à distinguer les effets indésirables du nouveau traitement par rapport à ceux de maladie sous-jacente elle-même. Elle permet aussi de mieux "maîtriser" l'évaluation des nouveaux traitements de maladies ou symptômes où le taux de placebo-

répondeurs est connu comme élevé. Par ailleurs, les effets indésirables des placebos ne mettent jamais la vie du patient en danger ni ne menacent ses capacités fonctionnelles. Tous ces arguments sous-tendent l'orthodoxie du placebo²⁰;

■ **un autre avantage (de santé publique)** de la comparaison au placebo est qu'elle pourrait théoriquement aboutir à la mise sur le marché de produits peut-être moins efficaces que certains produits de référence mais pourtant utiles à certains patients non répondeurs aux médicaments déjà sur le marché ou ne les tolérant pas du fait de tares métaboliques^{7,18};

■ **il n'est pas vrai que le recours au placebo** implique systématiquement une absence de traitement, c'est-à-dire un abandon thérapeutique¹⁶. En effet, dans de nombreux essais *versus* placebo, tous les patients reçoivent, en plus du traitement à l'étude ou de son placebo, un traitement standard considéré comme indispensable. C'est, en particulier, le cas des essais des produits anti-ostéoporotiques, au cours desquels tous les patients recrutés reçoivent du calcium et de la vitamine D, et de nombreux essais dans le domaine de l'hypertension artérielle au cours desquels les patients reçoivent un traitement "de base" en plus du produit à tester ou de son placebo (*add-on studies*)⁷. Dans le même ordre d'idées, les protocoles de la plupart des essais utilisant un placebo prévoient, de nos jours, en cas de non amélioration ou d'aggravation des patients en cours d'essai, de recourir à des traitements dits de secours ou d'arrêter l'étude pour ces patients¹⁹.

Les essais d'équivalence ou de non-infériorité

La solution aux problèmes éthiques et méthodologiques identifiés n'est

ni simple ni univoque. Elle ne résultera pas, comme certains l'imaginent, de la seule mise en oeuvre, en lieu et place des essais contre placebo, d'essais de supériorité contre produit de référence. En effet, ces essais présentent un handicap méthodologique majeur : lorsqu'ils échouent à démontrer la supériorité du nouveau produit sur l'ancien, ils interdisent du même coup toute conclusion, en particulier ils interdisent de valider le nouveau produit en concluant à son équivalence par rapport à l'ancien. Dans ce type d'es-

les praticiens, avant de réaliser l'essai, un intervalle dans lequel il est raisonnable que se situe la différence d'effet entre les deux traitements, si l'on admet que ces traitements sont également efficaces et que leur différence est donc "cliniquement insignifiante". Si la différence observée entre les deux produits à la fin l'essai n'excède pas le seuil prédéfini, le nouveau produit est considéré comme non inférieur au produit de référence, c'est-à-dire comme un médicament efficace. Cependant, les essais de non-infériorité imposent de

se prémunir contre tout ce qui pourrait favoriser abusivement l'observation d'une pseudo-équiva-

lence : la qualité de l'essai doit être indiscutable, en particulier le nombre des écarts au protocole doit être très limité ; aucun traitement concomitant ne doit, tel un bruit de fond, risquer de noyer une éventuelle différence existant entre les produits testés ; surtout, on doit s'assurer que le comparateur s'est montré efficace au cours de l'essai^{7,16,22,23}. Or, une telle certitude ne peut formellement résulter que de l'existence d'un bras placebo (troisième bras) face auquel la référence aura manifesté l'efficacité habituellement attendue. C'est ce bras placebo qui permet de tester la sensibilité et la validité interne de l'essai. En son absence, rien ne prouve que les deux produits comparés ne soient pas également inefficaces. On conçoit que la nécessité d'avoir recours à l'usage du placebo dans les essais d'équivalence limite considérablement l'avantage éthique qui les a fait promouvoir. Il est certes parfois possible, en l'absence de groupe placebo, de recourir à une méthode de validation externe de l'essai moyennant certaines con-

traintes, mais les conclusions que l'on en tire sont toujours sujettes à caution. Les essais d'équivalence ne peuvent donc résoudre à eux seuls les problèmes méthodologiques et éthiques résultant de la remise en cause de l'emploi du placebo dans l'essai traditionnel de supériorité. Ils constituent néanmoins une solution adaptée à certaines situations éthiques bien identifiées.

En pratique, la décision de recourir ou non au placebo comme comparateur devrait aussi résulter de la prise en considération de la quantité connue d'effet des traitements de référence et de leur tolérance au regard d'hypothèses réalistes sur les performances attendues du nouveau produit²⁴. C'est ainsi que si l'efficacité de la référence est importante, de même que celle escomptée du fait du nouveau traitement, un essai d'équivalence est indiqué. Si l'efficacité de la référence est modeste, de même que celle escomptée pour le nouveau produit, un essai contre placebo est préférable. En revanche, si l'efficacité de la référence est modeste alors que celle attendue du nouveau traitement est importante, la comparaison du nouveau produit au placebo est déraisonnable : un essai de supériorité *versus* référence s'impose.

Conclusion

La mise sur le marché des nouveaux médicaments ne peut s'envisager, du point de vue des autorités réglementaires comme du point de vue de l'éthique, que si une démonstration convaincante de leur efficacité et de leur bonne tolérance a été produite. Cette évaluation réclame aussi une estimation de leur quantité d'effet. De telles exigences scientifiques ne sauraient se satisfaire, comme le voudrait l'éthique, du recours systématique et exclusif aux essais contre traitements de référence. En outre, y

Les essais d'équivalence ne peuvent donc résoudre à eux seuls les problèmes méthodologiques et éthiques résultant de la remise en cause de l'emploi du placebo dans l'essai traditionnel de supériorité

sai, « absence de différence ne veut pas dire équivalence ». Ne pas avoir montré de différence entre deux produits peut en effet traduire trois situations, dont aucune ne s'impose *a priori* : ou les deux produits sont actifs au même degré, ou ils sont tous deux inefficaces, ou l'essai n'a pas été capable, par manque de puissance, de déceler une différence qui existe pourtant réellement.

C'est pourquoi tout concourt actuellement à favoriser le développement des essais de non-infériorité. Certes, l'objectif "équivalence ou non infériorité" n'est pas, en soi, très exaltant : il ne suppose pas de progrès thérapeutique notable par rapport à l'existant. On imagine cependant l'intérêt qu'il peut y avoir à montrer que l'on fait aussi bien qu'un médicament validé, en tout cas qu'on ne fait pas moins bien que lui²¹. Un inconvénient des essais d'équivalence est qu'ils imposent de recruter davantage de sujets que les essais traditionnels, ce qui aboutit à exposer davantage de patients aux effets indésirables des produits. Leur méthode consiste à faire définir par

a-t-il lieu de sacrifier l'éthique, les droits et le bien-être des patients à la rigueur scientifique?²⁰ Entre les agences d'enregistrement des médicaments qui rappellent la nécessité d'une évaluation "pure et dure" contre placebo, et les milieux éthiques et consommateurs qui réprovoquent son emploi, la controverse s'est développée. Pour les méthodologistes, l'interdiction du recours au placebo comme outil d'évaluation et l'obligation, pour évaluer les nouveaux produits, de ne recourir qu'à des comparaisons contre médicaments de référence, dont les résultats sont moins crédibles et très souvent

discutables, risque d'avoir des effets délétères sur la fiabilité des produits à venir sur le marché, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance⁷, ce qui n'est pas le but recherché par les défenseurs de l'éthique. Un tel effet pervers ne doit pas être ignoré. Mais affirmer, comme il est dit dans la note de clarification du point 29 de la déclaration d'Helsinki révisée, que le recours au placebo est éthiquement acceptable en cas de raisons méthodologiques impérieuses et scientifiques solides ou, en cas d'affection bénigne, si la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplé-

mentaires de dommage significatif ou durable, ne fait guère progresser le débat^{12,13,25}. Sauf à ce que la communauté médicale définisse précisément ce que sont "des raisons impérieuses et solides" et où commence et finit la "bénignité"²⁰. Mais, pour l'instant et du point de vue strictement opérationnel, il semble que les rédacteurs de la révision de la déclaration d'Helsinki et de la note de clarification de sa section 29 confirment seulement leur réticence vis-à-vis de l'emploi du placebo sans se résigner à l'interdire, et se situent dans un "moyen terme"²⁰. ■

Références

- World Medical Association Declaration of Helsinki (as revised) www.wma.net/e/policy/17-c_e.html
- Forster HP, Emanuel E, Grady C. The 2000 revision of the Declaration of Helsinki: a step forward or more confusion? *Lancet* 2001; 358: 1449-53.
- Tollman SM. What are the effects of the fifth revision of the declaration of Helsinki? *BMJ* 2001; 323: 1417-23.
- Koski G, Nightingale SL. Research involving human subjects in developing countries. *N Engl J Med* 2001; 345: 136-8.
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Non specific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287: 622-7.
- Huston P, Peterson R. Withholding proven treatment in clinical research. *N Engl J Med* 2001; 345: 912-14.
- Temple R, Ellenberger SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments Part 1: Ethical and Scientific Issues. *Ann Int Med* 2000; 133: 455-63.
- Temple RJ. Problems in interpreting active control equivalence trials. *Account Res* 1996; 4: 267-75.
- Hrobjartsson A, Gotsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 244:1594-602.
- Baillar JC III. The powerful Placebo and the Wizard of Oz. *N Engl J. Med* 2001;344: 1630-2.
- Gottlieb S.No evidence that placebos have powerful clinical effects, study says. *BMJ* 2001; 322: 1325.
- Bland M.WMA should not retreat on use of placebos. *BMJ* 2002; 324: 240.
- Bland M. Fifth revision of declaration of Helsinki. *BMJ* 2002; 324: 975.
- Rothman KJ. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394-8.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical?. *JAMA* 2000; 283: 2701-11.
- Note for guidance on choice of control group in clinical trials. ICH Topic E 10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal products (EMA).www.emea.eu.int
- EMA/CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki www.emea.eu.int.
- Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2 : Practical Issues and Specific Cases. *Ann Int Med* 2000; 133: 464-70.
- Lewis JA, Jonsson B, Kreutz G, Sampaio C, Van Zwieten-Boot B. Placebo-controlled trials and the declaration of Helsinki. *Lancet* 2002; 359: 1337-40.
- Emanuel E, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials. A middle ground. *N Engl J Med* 2001; 345: 915-19.
- Bouvenot G, Villani P. Equivalence trials in rheumatology. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 363-5.
- Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. When placebo controlled trials are essential and equivalence trials are inadequate. *BMJ* 1998; 317: 875-80.
- Temple RJ. When are clinical trials of a given agent vs. placebo no longer appropriate or feasible?. *Control Clin Trials* 1997;18: 613-20.
- Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists?. *Ann Intern Med* 2000; 133: 474-5.
- Ferriman A. World Medical Association clarifies rules on placebo controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 825.