EXERCICE N° 30 : **Peut mieux faire**

La *sitagliptine* (Januvia°, Xelevia°) est devenue autorisée pour le traitement des patients diabétiques de type 2 en monothérapie, lorsque la *metformine* (Glucophage° ou autre) est contre-indiquée ou n'est pas tolérée (lire dans ce numéro page 409). Le dossier d'évaluation clinique présenté par la firme pour obtenir cette nouvelle indication repose principalement sur un essai de non-infériorité versus *metformine*. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type d'essai, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du rapport public d'évaluation de l'Agence européenne du médicament, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DU RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (1)

(…)
3. Clinical aspects
3.1 Clinical efficacy
A) Main study/Methods

In support of this variation application results of one Phase III trial were submitted. Study P049 was a multicenter, double-blind, randomised, parallel-group Phase III non-inferiority study to compare the efficacy of 100 mg/d of sitagliptin with 2000 mg/d of metformin in patients with T2DM who had inadequate glycaemic control on diet and exercise alone. The study duration was 24 weeks.

Objectives
The primary objective was to demonstrate non-inferior efficacy of sitagliptin compared to metformin and to show that sitagliptin is well tolerated. The secondary objective was to show that the incidence of gastrointestinal adverse events is lower with sitagliptin than with metformin.

Patient population
Patients with T2DM who were drug-naive or had not been treated with any antidiabetic medication for at least 4 months prior to screening were eligible. Male and female patients who were ≥18 and ≤78 years old with inadequate glycaemic control (HbA1c ≥6.5% and ≤9.0%) on diet and exercise therapy alone were randomised in a 1:1 ratio to receive either sitagliptin 100 mg or metformin. Patients with unstable medical conditions, such as active liver disease, and patients with medical conditions that limited the use of metformin (e.g., moderate to severe renal insufficiency) were excluded from participation.

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

(…)
3. Aspects cliniques
3.1 Efficacité clinique
A) Essai principal/Méthodes

Les résultats d'un essai de phase III ont été soumis [à l'Agence européenne du médicament] *à l'appui de cette demande d'extension d'indication. L'essai P049 était un essai de non-infériorité, de phase III, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique comparant l'efficacité de 100 mg/jour de sitagliptine versus 2 000 mg/jour de metformine chez des patients ayant un diabète de type 2 dont les glycémies étaient mal contrôlées par la diététique et l'exercice seuls. L'essai a duré 24 semaines.*

Objectifs
L'objectif principal était de démontrer que l'efficacité de la sitagliptine n'est pas inférieure à celle de la metformine et de montrer que la sitagliptine est bien tolérée. L'objectif secondaire était de montrer que l'incidence des effets indésirables digestifs est plus faible avec la sitagliptine qu'avec la metformine.

Population de patients
Les patients éligibles étaient des patients ayant un diabète de type 2 n'ayant jamais reçu de médicament hypoglycémiant ou qui n'en avaient pas reçu dans les 4 mois précédant la sélection. Des hommes et des femmes âgés de 18 ans à 78 ans ayant un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c ≥ 6.5% et ≤ 9.0%) uniquement sous traitement diététique et exercice ont été répartis par tirage au sort selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit 100 mg de sitagliptine soit de la metformine. Les patients ayant une pathologie évolutive, telle qu'une maladie hépatique active, et les patients dans une situation médicale limitant l'utilisation de la metformine (par exemple une insuffisance rénale modérée à sévère) ont été exclus.

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 30 : **Peut mieux faire**

Treatments
The dosing regimen for metformin included a dose titration starting at 500 mg q.d., increasing by 500 mg increments (approximately weekly) until the maximum daily dose of 1000 mg b.i.d. was achieved within 5 weeks. Patients were to remain on 1000 mg b.i.d. for the remainder of this 24-week study.(…)

Endpoints and statistical analysis plan
The primary efficacy endpoint was the change from baseline in HbA1c. A non-inferiority margin of 0.4% was pre-specified. (…)
The primary analysis used the Per-Protocol (PP) population based upon international regulatory guidance regarding the primary analysis population for non-inferiority studies. (…)

B) Results
B.1. Patient disposition, baseline data and demographics
A total of 2092 patients were screened, and 1034 patients were excluded. The most common reason for not being randomized was for the patient not meeting HbA1c inclusion criterion. (…)
Of the 1050 patients randomised, 917 patients completed the study. (…) Slightly more patients in the sitagliptin group (N=10, 1.9%) than in the metformin group (N=3, 0.6%) discontinued due to lack of efficacy (…). More patients in the metformin group (N=19, 3.6%) than in the sitagliptin group (N=9, 1.7%) discontinued due to an adverse experience. (…)

Similar proportions of patients completed the study according to protocol and were included in the primary analysis, i.e. 86.2 % and 84.1 % in the sitagliptin and metformin group, respectively.
The mean age of the randomised population was 56.0 years, 46.1% were males, mean duration of diabetes was 2.4 years, and the mean baseline HbA1c was 7.2%. (…) Of the randomised patients, 41.8% had baseline HbA1c values <7.0% and 17.2% had baseline HbA1c values ≥8.0%. (…)

B.2. HbA1c reduction (primary endpoint)
Table 3 (…) show results of the primary efficacy analysis. Reductions in HbA1c at Week 24 were observed in both treatment groups. The criterion for declaring sitagliptin non-inferior to metformin in the test of the primary hypothesis was met: the upper limit of the two-sided 95% CI for the mean difference between sitagliptin and metformin, 0.21%, was less than the prespecified noninferiority margin of 0.40%. (…) »

1- European Medicines Agency "Assessment report for Januvia. EMEA/H/C/722/II/0008" 29 July 2009 : 20 pages.

Traitements
La posologie de la metformine a comporté une titration en débutant avec 500 mg une fois par jour, et en augmentant par palier de 500 mg (approximativement chaque semaine) jusqu'à ce que la dose maximale quotidienne de 1 000 mg deux fois par jour soit atteinte en 5 semaines. Les patients devaient rester à 1 000 mg deux fois par jour pour le reste de cet essai de 24 semaines. (…)

Critères d'évaluation et plan d'analyse statistique
Le critère d'évaluation principal a été la variation de l'HbA1c depuis le début de l'essai. Une marge de non-infériorité de 0,4 % avait été déterminée à l'avance. (…)
L'analyse principale a porté sur la population per protocole (PP) suivant les recommandations internationales des agences concernant la population utilisée pour l'analyse principale dans les essais de non-infériorité. (…)

B) Résultats
B.1. Sélection des patients et caractéristiques démographiques à l'inclusion
Au total, 2 092 patients ont été sélectionnés, dont 1 034 patients n'ont pas été inclus. La raison la plus fréquente pour ne pas être randomisé a été une HbA1c ne correspondant pas au critère d'inclusion. (…)
Sur les 1 050 patients randomisés, 917 patients ont terminé l'essai. (…) Les patients ayant arrêté le traitement pour manque d'efficacité ont été un peu plus nombreux dans le groupe sitagliptine (N = 10, 1,9 %) que dans le groupe metformine (N = 3, 0,6 %) (…). Les arrêts pour événement indésirable ont été plus nombreux parmi les patients du groupe metformine (N = 19, 3,6 %) que parmi ceux du groupe sitagliptine (N = 9, 1,7 %). (…)
La proportion de patients s'étant conformé au protocole jusqu'à la fin de l'essai et inclus dans l'analyse principale d'efficacité a été similaire dans les groupes sitagliptine et metformine : respectivement 86,2 % et 84,1 %.
L'âge moyen des patients randomisés était 56,0 ans, 46,1 % étaient de sexe masculin, la durée moyenne du diabète était de 2,4 ans, et l'HbA1c à l'inclusion était en moyenne à 7,2 %. (…) Parmi les patients randomisés, 41,8 % avaient à l'inclusion une HbA1c < 7,0 % et 17,2 % une HbA1c ≥ 8,0 %. (…)

B.2. Diminution de l'HbA1c (critère d'évaluation principal)
Le tableau 3 (…) montre les résultats de l'analyse principale. Une diminution de l'HbA1c à la 24e semaine a été observée dans les deux groupes traités. Lors du test portant sur l'hypothèse principale, le critère pour déclarer la sitagliptine non inférieure à la metformine a été atteint : la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence moyenne entre la sitagliptine et la metformine, 0,21 %, a été inférieure à la marge de non-infériorité déterminée à l'avance : 0,40 %. (…) »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 30 : **Peut mieux faire**

Table 3 : analysis of change from baseline in HbA1c (%) at week 24 (per-protocol population)

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Week 24 Mean (SD)	Change From Baseline at Week 24	
				Mean (SE)	LS Mean (95% CI)
Sitagliptin	455	7.22 (0.73)	6.80 (0.71)	-0.42 (0.03)	-0.43 (-0.48, -0.38)
Metformin	439	7.25 (0.69)	6.68 (0.62)	-0.57 (0.03)	-0.57 (-0.62, -0.51)
Estimated Difference				Difference in LS Means (95% CI)	
Sitagliptin vs. Metformin				0.14 (0.06, 0.21)‡	
Root Mean Square Error of Change =0.57					

† Based on analysis of covariance with terms for treatment and baseline HbA1c as a covariate.
‡ Non-inferior based upon prespecified non-inferiority upper bound of 0.4.

Tableau 3 : analyse de l'évolution de l'HbA1c (%) entre l'inclusion et la 24e semaine (population per protocole)

Traitement	N	Moyenne à l'inclusion (ET)	Moyenne à la 24e semaine (ET)	Évolution entre l'inclusion et la 24e semaine	
				Moyenne (erreur standard)	Moyenne ajustée par la méthode des moindres carrés (IC 95 %)†
Sitagliptine	455	7,22 (0,73)	6,80 (0,71)	-0,42 (0,03)	-0,43 (-0,48, -0,38)
Metformine	439	7,25 (0,69)	6,68 (0,62)	-0,57 (0,03)	-0,57 (-0,62, -0,51)
Différence estimée				Différence des moyennes ajustées par la méthode des moindres carrés (IC 95 %)	
Sitagliptine vs. Metformine				0,14 (0,06 ; 0,21)‡	
Erreur quadratique moyenne de l'écart = 0,57					

† Basé sur l'analyse de covariance en matière de traitement avec le taux d'HbA1c à l'inclusion comme covariable.
‡ Non-infériorité basée sur la limite supérieure déterminée à l'avance de 0,4.

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 30 : **Peut mieux faire**

Questions

Question n° 1

Cet essai a été conçu pour écarter une hypothèse. Quelle est-elle ? Quel est le type d'essai choisi par les investigateurs ?

Question n° 2

Quels ont été les critères d'inclusion et de non-inclusion dans cet essai ?

Question n° 3

Quel a été le nombre de patients sélectionnés pour participer à cet essai ? Le nombre de patients randomisés ? Le nombre de patients ayant terminé l'essai ? Le nombre de patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité ?

Question n° 4

Quelles doses quotidiennes de *sitagliptine* et de *metformine* ont été comparées ?

Question n° 5

D'après le tableau 3, quelle a été au cours de l'essai, la diminution moyenne de l'HbA1c avec la *sitagliptine* ? Avec la *metformine* ? La différence entre les groupes est-elle statistiquement significative ?

Question n° 6

Dans les extraits du texte, il y a une information utile pour comparer l'effet de la *sitagliptine* et de la *metformine*, qui ne figure pas dans le tableau 3. Quelle est-elle ?

Question n° 7

D'après les critères déterminés à l'avance par les investigateurs de l'essai, peut-on conclure que la *sitagliptine* est non inférieure à la *metformine* dans la population analysée ?

Question n° 8

Sur la base de cet essai, l'Agence européenne du médicament a recommandé que la *sitagliptine* soit commercialisée pour le traitement des patients diabétiques de type 2, en monothérapie lorsque la *metformine* est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. Dans cette situation, on dispose déjà du *glibenclamide* (Daonil° ou autre) qui a une balance bénéfices-risques favorable avec une efficacité démontrée sur certaines complications cliniques du diabète. Les résultats de cet essai justifient-ils d'utiliser la *sitagliptine* à la place du *glibenclamide* ? Pourquoi ?

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 30 : **Peut mieux faire**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cet essai a cherché à écarter l'hypothèse que la *sitagliptine* est moins efficace que la *metformine* en termes de diminution de l'HbA1c. Le type d'essai choisi par les investigateurs a été un essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles.

Question n° 2

Les critères d'inclusion dans cet essai ont été : patients diabétiques de type 2, non traités au préalable par un médicament hypoglycémiant ou qui l'avaient été, mais depuis plus de quatre mois ; âge compris entre 18 ans et 78 ans ; HbA1c entre 6,5 % et 9,0 %. Les patients qui avaient une pathologie évolutive ou une contre-indication à l'emploi de la *metformine* n'ont pas été inclus.

Question n° 3

2 092 patients ont été sélectionnés pour participer à cet essai, 1 050 patients ont été randomisés, 917 patients ont terminé l'essai. 86,2 % des patients randomisés dans le groupe *sitagliptine* et 84,1 % des patients randomisés dans le groupe *metformine* se sont conformés au protocole jusqu'à la fin de l'essai et ont été inclus dans l'analyse principale d'efficacité. D'après le tableau 3, cela représente respectivement 455 et 439 patients, soit 894 patients au total.

Question n° 4

Dans cet essai, la *sitagliptine* à la dose de 100 mg une fois par jour a été comparée à la *metformine* à la dose (maximale) de 2 000 mg par jour.

Question n° 5

Dans le groupe *sitagliptine*, la diminution moyenne ajustée de l'HbA1c entre le début de l'essai et la 24e semaine a été de 0,43 % d'HbA1c (en valeur absolue). Dans le groupe *metformine*, elle a été de 0,57 % d'HbA1c.
La différence entre les groupes est de 0,57 % – 0,43 % = 0,14 %. D'après le tableau 3, l'intervalle de confiance à 95 % de cette différence va de 0,06 % à 0,21 %. Cette différence est statistiquement significative car cet intervalle de confiance n'inclut pas la valeur zéro.

Question n° 6

Dans le paragraphe précisant les caractéristiques des patients à l'inclusion, il est mentionné que la proportion de patients n'ayant pas terminé l'essai en raison d'un effet insuffisant du médicament a été plus élevée dans le groupe *sitagliptine* que dans le groupe *metformine* : 1,9 % versus 0,6 %.

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 30 : **Peut mieux faire**

Question n° 7

D'après les critères déterminés à l'avance par les investigateurs de l'essai, on peut conclure que la *sitagliptine* n'est pas inférieure à la *metformine* pour réduire l'HbA1c dans la population analysée.
Le seuil de non-infériorité choisi à l'avance par les investigateurs était une différence de réduction d'HbA1c de 0,4 % d'HbA1c. Dans cet essai, la différence observée entre les groupes a été de 0,14 %, avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 0,06 % à 0,21 %. La borne supérieure de cet intervalle de confiance (0,21 %) est inférieure au seuil de non-infériorité choisi par les investigateurs de l'essai (0,4 %), ce qui les amène à conclure que la *sitagliptine* n'est pas nettement moins efficace que la *metformine* dans cette population.

Question n° 8

Les résultats de cet essai ne justifient pas d'utiliser la *sitagliptine* à la place du *glibenclamide* en cas de contre-indication ou d'intolérance à la *metformine*. En effet, cet essai ne compare pas *sitagliptine* versus *glibenclamide* en termes d'efficacité clinique et d'effets indésirables chez des patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la *metformine*.

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 30 : **Peut mieux faire**

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Les essais de non-infériorité sont de plus en plus fréquents dans l'évaluation clinique des nouveaux traitements. Ces essais visent à écarter la possibilité qu'un nouveau médicament soit nettement moins efficace que le traitement de référence.
Démontrer qu'un nouveau médicament est "non inférieur" à un traitement de référence n'a d'intérêt pour les patients que si le nouveau médicament a, par ailleurs, des avantages que n'a pas le traitement de référence. Par exemple : un profil d'effets indésirables plus favorable ou une plus grande facilité d'emploi, voire un moindre coût.
Ici, démontrer que la *sitagliptine* n'est pas nettement moins efficace que la *metformine* pour baisser l'HbA1c, ce n'est pas répondre à une question pertinente pour les patients. L'HbA1c n'est qu'un critère intermédiaire. L'intérêt des patients est que la *sitagliptine* soit plus efficace que la *metformine* en termes de réduction de la mortalité ou en termes de réduction de la mortalité et de prévention des complications du diabète, tout en procurant un avantage versus *metformine* en termes d'effets indésirables ou de praticité.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 2 et 3. Il est important d'analyser les critères d'inclusion et de non-inclusion dans un essai, ainsi que les caractéristiques démographiques de la population étudiée, pour voir dans quelle mesure les résultats sont extrapolables aux patients que l'on prend en charge dans sa pratique. Il est aussi intéressant de regarder combien de patients ont été inclus parmi les patients initialement sélectionnés. Lorsque cette proportion est faible, cela signifie que les critères d'inclusion étaient très sélectifs, ce qui limite la généralisation des résultats.
Ici, 2 092 patients ont fait l'objet d'une sélection, mais seulement la moitié environ (1 050 patients) ont fait l'objet d'un tirage au sort pour recevoir un traitement. Le motif le plus fréquent de non-inclusion a été que le taux d'HbA1c n'était pas compris entre 6,5 % et 9,0 %. Une proportion importante des patients dont l'HbA1c restait élevée sans médicament n'a donc pas été incluse dans l'essai. 100 % - 17,2 % = 82,8 % des patients randomisés avaient une HbA1c inférieure à 8 % à l'inclusion et 41,8 % des patients avaient une HbA1c inférieure à 7 %. En ayant choisi de ne pas inclure les patients ayant une HbA1c élevée, on a vraisemblablement diminué la probabilité de mettre en évidence une différence importante entre les traitements en termes de baisse de l'HbA1c.
On parle d'analyse en intention de traiter (ITT) si tous les patients randomisés sont inclus dans l'analyse, qu'ils aient ou non reçu le traitement et quel que soit leur devenir dans l'essai. Cette analyse se distingue de l'analyse per protocole (PP) qui sélectionne a posteriori les patients traités et suivis conformément au protocole. Sont habituellement exclus de l'analyse per protocole les patients n'ayant pas reçu le traitement qui leur a été alloué, ceux ayant arrêté le traitement prématurément, ceux inclus à tort, ceux qui ont été perdus de vue, ceux qui n'ont pas suivi correctement le protocole ou pour lesquels des données sont manquantes. Ici, environ 85 % des patients randomisés ont été pris en compte pour l'analyse per protocole.
L'analyse en intention de traiter donne une estimation de l'effet du traitement plus proche de la réalité que l'analyse per protocole. Mais elle tend à diminuer la différence d'effet observée entre les traitements. C'est pourquoi, dans les essais de non-infériorité, on privilégie habituellement l'analyse per protocole, pour que les "déviations au protocole" n'atténuent pas une éventuelle différence d'efficacité entre les deux groupes. Cependant, mieux vaut s'assurer que les résultats de l'analyse en ITT et de l'analyse per protocole vont dans le même sens.

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Dans tout essai comparatif, il est important de vérifier que le comparateur a été bien choisi et a été utilisé selon les modalités optimales. Dans cet essai, la dose maximale de *metformine* n'est pas celle habituellement utilisée (2 500 mg, voire 3 000 mg, par jour). Certes, il n'est pas démontré que 2 500 mg ou 3 000 mg par jour de *metformine* soient plus efficaces que 2 000 mg par jour pour baisser l'HbA1c. Mais cela n'est pas non plus exclu. Il est possible qu'en limitant la dose de *metformine* à 2 000 mg par jour, on ait diminué la probabilité de mettre en évidence une différence d'efficacité entre les deux traitements. À l'inverse, cela a pu diminuer la fréquence des effets indésirables de la *metformine*.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. L'intervalle de confiance est une "fourchette" qui rend compte de l'incertitude statistique. L'intervalle de confiance renseigne aussi sur la significativité statistique. Si l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de variation de l'HbA1c entre les deux traitements incluait la valeur zéro, la différence ne serait pas statistiquement significative.
On conclut donc que, dans cet essai, la *metformine* a abaissé l'HbA1c des patients légèrement plus que la *sitagliptine*, au moins dans la population retenue pour l'analyse per protocole.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. La lecture critique d'un essai comparatif doit comporter une analyse des sorties d'essai : sont-elles aussi fréquentes dans les deux groupes ? Quelles en sont les raisons ? Ici, la plus forte proportion des sorties d'essai pour efficacité insuffisante dans le groupe *sitagliptine* fournit un indice supplémentaire en faveur d'un effet sur l'HbA1c plus important de la *metformine.* Par contre, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été moins fréquents dans le groupe *sitagliptine*.

Commentaires de la Rédaction sur la question 7. L'analyse du seuil à partir duquel on conclut à la non-infériorité est un temps très important de la lecture critique de ce type d'essai. Ce seuil est fixé a priori par les investigateurs de l'essai et détermine le nombre minimal de patients à inclure. Il correspond à la perte maximale d'effet consentie, par rapport au traitement de comparaison. On conclut à la non-infériorité lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée est inférieure au seuil fixé. Autrement dit, lorsqu'une analyse statistique détermine qu'il est peu probable que le nouveau traitement soit nettement moins efficace que le traitement auquel il est comparé.
Ici, les investigateurs de l'essai ont considéré qu'une différence d'HbA1c inférieure à 0,4 % n'est pas cliniquement significative. Ce seuil est le seuil recommandé par plusieurs agences du médicament. Il semble pertinent.
Il paraît à première vue raisonnable de considérer que la différence statistiquement significative d'HbA1c de 0,17 % en faveur de la *metformine* après 24 semaines de traitement (voir question 5) n'est pas cliniquement significative. Et raisonnable de conclure qu'à court terme la *sitagliptine* n'est pas inférieure à la *metformine* sur ce critère et dans cette population.
La lecture critique de ce compte rendu d'essai met cependant en évidence des biais potentiels défavorisant la *metformine* (cf. questions 2 et 4). Il est remarquable que, dans la population de cet essai, la diminution moyenne de l'HbA1c avec la *metformine* (- 0,57 %) soit à peine supérieure au seuil choisi de différence d'efficacité (0,4 %). En fait, dans cet essai, il aurait fallu que la *sitagliptine* n'ait quasiment aucun effet hypoglycémiant pour qu'elle soit considérée comme moins efficace que la *metformine*.

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Autrement dit, ce que l'on peut conclure de cet essai, c'est que la *sitagliptine* a semblé à peine moins efficace qu'un traitement qui lui-même s'est avéré peu efficace chez des patients ayant en moyenne une HbA1c initiale peu élevée. Une faible perte d'efficacité est plus difficilement acceptable lorsqu'il s'agit de critères tels que la mortalité ou des événements cliniques majeurs.

Commentaires de la Rédaction sur la question 8. Pour répondre à la problématique posée pour cette nouvelle indication, il est plus adapté de comparer *sitagliptine* versus *glibenclamide*, en utilisant des critères d'évaluation tels que la mortalité et les complications cliniques du diabète, chez des patients ayant une contre-indication ou une intolérance à la *metformine*.

Commentaires de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice. Dans sa version intégrale, le rapport de l'Agence européenne du médicament fait état de la plupart des biais et limites que nous discutons ici. Pourtant, sur la base de ce rapport, l'Agence européenne du médicament s'est prononcée en faveur de la nouvelle indication de la *sitagliptine*.
Les agences du médicament sont souvent trop peu exigeantes lorsqu'il s'agit d'accorder ou d'étendre une autorisation de mise sur le marché. Le cas de la *sitagliptine* en est une illustration. Pour obtenir cette nouvelle indication, il a suffi à la firme de fournir un seul essai à court terme, utilisant un critère biologique (intermédiaire) d'évaluation, et non pas des critères cliniques pertinents pour les patients.
Malgré toutes les précautions prises par la firme pour concevoir cet essai, la non-infériorité de la *sitagliptine* par rapport à la *metformine* n'est pas établie avec un fort niveau de preuves. Surtout, l'indication autorisée ne correspond pas à la situation des patients inclus dans l'essai. Elle semble concerner moins de patients. S'agissait-il de donner "un lot de consolation" à la firme ?

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Concepts et méthodes : lecture critique des essais de non-infériorité" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (271) : 249.
– Prescrire Rédaction "L'intervalle de confiance : une fourchette qui rend compte de l'incertitude statistique" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 630-633.
– Prescrire Rédaction "Puissance d'une étude comparative. À prendre en compte pour interpréter certains résultats" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 634-636.
– Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2,3,4,7,16,21.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 07/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement