EXERCICE N° 23 : **Savoir être subjectif**

La *dapoxétine* est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Elle a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans divers pays de l'Union européenne pour le traitement de l'éjaculation précoce, sur la base d'un rapport d'évaluation de l'agence suédoise du médicament. Pour vous entraîner à la lecture de ce type de document, l'équipe *Prescrire* vous propose d'en lire un extrait rapportant les essais cliniques, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

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

(…)
IV.4 Clinical efficacy

The efficacy of dapoxetine has been studied in an extensive clinical program including two phase II studies, four main phase III studies, one study evaluating withdrawal effects of dapoxetine, and one open label extension study.

Design of the four main pivotal studies: *All studies were multi-centre, randomised, double-blind, placebo controlled parallel group studies. After a screening and baseline assessment period eligible subjects were randomised to placebo, dapoxetine 30 mg p.r.n. or 60 mg p.r.n. Randomisation was stratified based on baseline IELT (≤1 min; >1 min, see Efficacy measurements below). In three studies (C-2002-012, C-2002-013 and PRE-3003) the duration of the double-blind treatment was twelve weeks while it was 24 weeks in the fourth study (PRE-3001).*

Efficacy measurements: *The primary endpoint was the average IELT of the intercourses during the last four weeks at Week 12 (Week 24 in study R096769-PRE-3001). IELT (Intravaginal Ejaculation Latency Time, i.e. time from penetration to ejaculation) was measured by a partner operated stopwatch. Ejaculation before penetration was recorded as "0". The subjects were encouraged to have at least six intercourses per months during the twelve weeks double-blind phase.*

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

(…)
IV.4 Efficacité clinique

L'efficacité clinique de la dapoxétine a été étudiée dans un vaste programme clinique incluant deux essais de phase II, quatre essais principaux de phase III, un essai évaluant les effets d'un sevrage de dapoxétine, et la prolongation en ouvert d'un essai.

Méthodologie des 4 essais pivots principaux : *tous les essais ont été multicentriques, randomisés, en double aveugle, menés en groupes parallèles versus placebo. Après une phase de sélection et d'évaluation initiale, les sujets éligibles ont été répartis au hasard entre placebo, dapoxétine 30 mg à la demande ou dapoxétine 60 mg à la demande. Le tirage au sort a fait l'objet d'une stratification basée sur le délai d'éjaculation intravaginale à l'inclusion (≤ 1 min ; > 1 min, voir ci-dessous "Mesures de l'efficacité"). Dans trois essais (C-2002-012, C-2002-013 et PRE-3003) la durée du traitement en double aveugle a été de 12 semaines tandis qu'elle a été de 24 semaines dans le quatrième essai (PRE-3001).*

Mesures de l'efficacité : *Le critère principal d'évaluation a été le délai moyen d'éjaculation lors des actes sexuels au cours des 4 dernières semaines précédant la 12e semaine (24e semaine dans l'essai R096769-PRE-3001). Le délai d'éjaculation intravaginale, c'est-à-dire le délai entre la pénétration et l'éjaculation, a été mesuré par la partenaire à l'aide d'un chronomètre. Une éjaculation avant pénétration a été cotée "0". Les sujets ont été incités à avoir au moins six rapports sexuels par mois durant les douze semaines du double aveugle.*

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 23 : **Savoir être subjectif**

*Important secondary endpoints were based on a number of subjects and partner (in study C-2002-012, C-2002-013 and PRE-3001) patient-reported outcome (PRO) measures, in particular Control over ejaculation, Satisfaction with sexual intercourse and Personal distress (**Table 2**). A responder was defined as at least a 2-category increase in Control over ejaculation and at least a 1-category decrease in Personal distress.*
(…)

Table 2 *Key subject and partner PRO measures*

Measure	Question Text	Scores and Response Options
Control over ejaculation	**Subject:** Over the past month, was your control over ejaculation during sexual intercourse **Partner** : Over the past month, was your partner's control over ejaculation during sexual intercourse	0: Very poor 1: Poor 2: Fair 3: Good 4: Very good
Satisfaction with sexual intercourse	**Subject and Partner:** Over the past month was your satisfaction with sexual intercourse	0: Very poor 1: Poor 2: Fair 3: Good 4: Very good
Personal distress	**Subject:** Over the past month, how distressed were you by how fast you ejaculated during sexual intercourse? **Partner:** Over the past month, how distressed were you by how fast your partner ejaculated during sexual intercourse?	0: Not at all 1: A little bit 2: Moderately 3: Quite a bit 4: Extremely

Study population: *Subjects enrolled were required to be healthy, heterosexual males who had been in a stable, monogamous, sexual relationship for at least 6 months. In all studies the subjects should be 18 years of age or older.*

Subjects had to meet the DSM-IV-TR criteria for PE [Premature Ejaculation]*, and the condition should have caused moderate to marked distress and/or interpersonal difficulty over the prior 6 months. In addition to the DSM-IV-TR criteria, subjects were to have an IELT of ≤2 minutes in at least 75% of their evaluable sexual intercourse events at baseline.*
(…)

Efficacy results: *The withdrawal pattern differs between treatments. In three studies the total number of discontinuations is higher on dapoxetine treatment, in particular with the 60 mg dose. In all studies discontinuations due to adverse events were more frequent on dapoxetine treatment, again in particular on the 60 mg dose.*

*Des critères d'évaluation secondaires importants sont fondés sur les résultats rapportés par les sujets et leurs partenaires (dans les essais C2002-012, C-2002-013 et PRE-3001), en particulier la maîtrise de l'éjaculation, la satisfaction procurée par lses rapports sexuels, et le sentiment d'affliction personnelle (**Tableau 2**). Un "répondeur" était défini par une augmentation d'au moins 2 catégories dans la maîtrise de l'éjaculation et d'au moins 1 catégorie dans le sentiment d'affliction personnelle.*
(…)

Tableau 2 *Résultats mesurés par le sujet et sa partenaire*

Mesure	Texte de la question	Options de réponse et scores
Maîtrise de l'éjaculation	**Sujet :** Durant le mois passé, votre maîtrise de l'éjaculation durant les rapports sexuels a été **Partenaire** : Durant le mois passé, la maîtrise de votre partenaire sur son éjaculation durant les rapports sexuels a été	0 : Très mauvaise 1 : Mauvaise 2 : Convenable 3 : Bonne 4 : Très bonne
Satisfaction vis-à-vis des rapports sexuels	**Sujet et partenaire :** Durant le mois passé, votre satisfaction vis-à-vis des rapports sexuels a été	0 : Très mauvaise 1 : Mauvaise 2 : Convenable 3 : Bonne 4 : Très bonne
Sentiment d'affliction personnelle	**Sujet :** Durant le mois passé, avez-vous souffert de votre rapidité d'éjaculation lors des rapports sexuels ? **Partenaire** : Durant le mois passé, avez-vous souffert de la rapidité d'éjaculation de votre partenaire lors des rapports sexuels ?	0 : Pas du tout 1 : Un peu 2 : Modérément 3 : Plutôt 4 : Extrêmement

Population de l'essai. *Les sujets inclus devaient être des hétérosexuels de sexe masculin en bonne santé, impliqués dans une relation sexuelle monogame depuis au moins 6 mois. Dans tous les essais, les sujets devaient avoir 18 ans ou plus.*

Les sujets devaient remplir les critères du DSM IV TR pour l'éjaculation précoce, et cet état devait leur avoir causé un sentiment d'affliction modéré à marqué et/ou des difficultés relationnelles durant les 6 derniers mois. En plus des critères du DSM IV TR, les sujets devaient avoir eu un délai d'éjaculation intravaginale ≤ 2 minutes pour au moins 75 % des rapports sexuels évaluables à l'inclusion.
(…)

Efficacité : *Le taux d'arrêt prématuré des essais diffère selon les traitements. Dans trois essais, le nombre total d'arrêts a été plus élevé sous dapoxétine, en particulier à la dose de 60 mg. Dans tous les essais, les arrêts pour événements indésirables ont été plus fréquents sous dapoxétine, là encore plus particulièrement avec la dose de 60 mg.*

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 23 : **Savoir être subjectif**

The average IELT at baseline was 0.9 min. Roughly, this was doubled with placebo treatment, three times as long with dapoxetine 30 mg, and prolonged four times with dapoxetine 60 mg.
(…)

Partner self-reported outcome measures were collected in three studies. Significant effects in favour of both doses of dapoxetine supporting the above results were found for all PRO items. (…)

Clinical Global Impression of Change

There was a significantly greater percentage of subjects who responded in the CGI-C that their PE was at least slightly better at Week 9-12 in the dapoxetine 30-mg (62.1%) and 60 mg groups (71.7%) than in the placebo group (36.0%) (p<0.001 for both comparisons).
(…)

IV.5 CLINICAL SAFETY

Clinical safety

General safety
(…)
The AEs [adverse effects] *were generally well-known from and consistent with available SSRIs. Further, in consistency with the SSRI class of drugs most AEs were dose-related. Of all subjects randomized to receive dapoxetine in the Phase 3 placebo-controlled studies, 287 patients (6.8%; range 3.5% - 10.0%) discontinued their treatment due to adverse events. The frequently most reported events resulting in discontinuation were nausea (0.9% - 3.4%) and dizziness (0.7% - 2.0%). Like most common AEs related to SSRIs and dapoxetine, these symptoms were non-serious, dose-related and usually reported soon after starting treatment (i.e., on or before the first follow up visit occurring at 4 weeks).*

A possible effect on mood and suicidality as well as neurocognitive AEs have been analysed without raising any major safety concerns. The SSRI withdrawal syndrome seems to be less common than in available SSRIs, probably due to the short half-life of DPX. A negative effect on sexual function commonly observed a side-effect in other SSRIs is in he case of DPX use therapeutically.

À l'inclusion, le délai d'éjaculation intravaginale était de 0,9 minute en moyenne. Il a été approximativement deux fois plus long sous placebo, trois fois plus long avec 30 mg de dapoxétine, et quatre fois plus long avec 60 mg de dapoxétine.
(…)

Une auto-évaluation par la partenaire a été recueillie dans trois essais. Des effets significatifs en faveur des deux doses de dapoxétine confortant les résultats ci-dessus ont été mis en évidence pour tous les items évalués. (…)

Impression globale de changement

Selon l'échelle CGI-C (impression globale de changement), à 9-12 semaines, il y a eu un pourcentage significativement plus grand de sujets qui ont répondu que leur éjaculation précoce était au moins légèrement améliorée dans les groupes dapoxétine 30 mg (62,1 %) et 60 mg (71,7 %) que dans le groupe placebo (36 %) (p < 0,001 pour les deux comparaisons).
(…)

IV.5 SÉCURITÉ CLINIQUE

Sécurité clinique

Sécurité générale
(…)
Les évènements indésirables étaient en général bien connus et correspondant à ceux des IRS [inhibiteurs de la recapture de la sérotonine] *disponibles. En outre, comme avec la classe des IRS, la plupart des événements indésirables étaient dose-dépendants. Parmi tous les sujets randomisés dans les groupes dapoxétine dans les essais comparatifs de phase III, 287 patients (6,8 % ; valeurs extrêmes 3,5 % - 10 %) ont arrêté le traitement à cause d'évènements indésirables. Les événements à l'origine d'un arrêt les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (0,9 % - 3,4 %) et des sensations vertigineuses (0,7 % - 2,0 %). Comme la plupart des évènements indésirables liés aux IRS et à la dapoxétine, ces symptômes étaient non graves, liés à la dose, et habituellement rapportés peu après le début de traitement (c'est-à-dire lors de la première visite de suivi qui a eu lieu à 4 semaines ou avant celle-ci).*

D'éventuels effets sur l'humeur et le risque de suicide ainsi que d'éventuels effets indésirables neurocognitifs, ont été recherchés, sans mettre en évidence de problème majeur d'effets indésirables. Le syndrome de sevrage aux IRS semble moins fréquent qu'avec les autres IRS disponibles, probablement en raison de la demi-vie courte de la dapoxétine. Un effet négatif sur les fonctions sexuelles habituellement observé en tant

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 23 : **Savoir être subjectif**

The general safety profile for dapoxetine is thus similar to that other SSRIs with one major exception: orthostatic hypotension and syncope.
(…)

There were 30 cases of syncope in subjects exposed to dapoxetine. These 30 cases are from a cohort of 5929 exposed subjects, which means that about 0.5% of the subjects were affected. (…) »

1- Läkemedelsverket "Public Assessment Report. Scientific discussion Priligy" 17 December 2008 : 25 pages.

qu'effet indésirable avec les autres IRS est utilisé à but thérapeutique dans le cas de la dapoxétine.

Le profil général d'effets indésirables de la dapoxétine est ainsi similaire à celui des autres IRS avec une exception majeure : les hypotensions orthostatiques et les syncopes.
(…)
Il y a eu 30 cas de syncope parmi les sujets exposés à la dapoxétine. Ces 30 cas proviennent d'une cohorte de 5 929 sujets exposés, ce qui signifie qu'environ 0,5 % des sujets ont été affectés. (…) »

Traduction©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 23 : **Savoir être subjectif**

Questions

Question n° 1

Citez trois lieux possibles de recrutement des participants à ces essais. Savez-vous lequel ou lesquels ont été utilisés ? Est-ce utile de le savoir ? Pourquoi ?

Question n° 2

Quel est le critère d'évaluation principal choisi dans ces essais ? Ce critère vous paraît-il pertinent ?

Question n° 3

Combien y a-t-il de critères d'évaluation secondaires ? Quels sont les avantages et les inconvénients d'avoir de nombreux critères secondaires ?

Question n° 4

Est-il utile de savoir à quelle classe médicamenteuse appartient la *dapoxétine* pour évaluer son profil d'effets indésirables ? Est-ce suffisant ?

Question n° 5

Dans les extraits reproduits sont cités des éléments qui justifient le choix d'évaluer la *dapoxétine* comme traitement de l'éjaculation précoce. Quels sont-ils ?

Question n° 6

Puisqu'on a comparé deux doses de *dapoxétine,* était-il utile d'avoir un groupe traité uniquement par placebo ? Était-ce éthique ?

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 23 : **Savoir être subjectif**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Dans ces essais, on ne sait pas où ont été recrutés les patients. Ce peut être dans des consultations de second recours (médecins spécialistes) ou de premiers recours (médecins généralistes) ou par l'intermédiaire de petites annonces dans la population générale.
Il est utile de connaître les conditions de recrutement pour savoir dans quelle mesure les patients participants aux essais sont représentatifs des patients vus dans sa propre pratique.

Question n° 2

Le critère d'évaluation principal choisi dans ces essais est le délai moyen d'éjaculation mesuré à partir de la pénétration vaginale, au cours des 4 dernières semaines de l'essai. C'est un paramètre clinique objectif, mais ce n'est pas le critère le plus pertinent. Il paraît plus pertinent de recueillir les impressions subjectives des patients et de leurs partenaires quant à leur satisfaction sexuelle.

Question n° 3

Le tableau 2 indique 6 critères d'évaluation secondaires (3 remplis par les patients et 3 par leurs partenaires). On en trouve un septième dans l'exposé des résultats : l'impression globale de changement quant à la prématurité de l'éjaculation. Avoir de nombreux critères d'évaluation permet une analyse plus fine de l'efficacité du médicament évalué. Mais on augmente aussi la probabilité de constater des différences entre les groupes survenues par hasard.

Question n° 4

Comme le montre le segment-clé -oxétine de sa dénomination commune internationale (DCI), la *dapoxétine* est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), dérivé de la *fluoxétine*. C'est utile de le savoir, car cela incite à rechercher les effets indésirables déjà connus avec les autres IRS. Mais ce n'est pas suffisant : il faut envisager que la *dapoxétine* ait d'autres effets indésirables, qui lui soient propres. Il faut aussi envisager la survenue d'effets indésirables spécifiques à la population étudiée (ici les patients se plaignant d'éjaculation précoce), qui ne surviendraient pas chez les personnes déprimées. Mieux vaut recueillir tous les événements inattendus même s'ils paraissent a priori sans rapport avec le médicament évalué.

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Question n° 5

On lit dans le chapitre effets indésirables que les IRS ont des effets sexuels. Ici on a recherché si un effet, indésirable quand un IRS est utilisé comme antidépresseur, est bénéfique dans une autre indication. Par ailleurs le choix s'est porté sur la *dapoxétine* en raison de sa courte durée d'action qui devrait théoriquement contribuer à limiter la durée des effets indésirables.

Question n° 6

L'inclusion d'un groupe traité par placebo est justifiée d'un point de vue scientifique pour mesurer l'ampleur du bénéfice apporté par l'effet spécifique de la *dapoxétine*. On lit dans les résultats que le placebo double le délai d'éjaculation. Quand la *dapoxétine* triple ce délai, la majeure partie de cet effet est donc due à un effet placebo.
L'utilisation du placebo est ici éthique parce que, pour traiter l'éjaculation précoce, il n'y a pas de traitement de référence validé. Les patients uniquement sous placebo n'ont donc pas de "perte de chance" de bénéficier d'un traitement éprouvé.

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 23 : **Savoir être subjectif**

Commentaires de la Rédaction

Commentaire de la Rédaction sur la question 1. Avant d'ajouter un nouveau médicament à sa liste personnelle de médicaments, il vaut mieux savoir si ce médicament a été évalué chez des patients semblables à ceux qu'on rencontre dans sa pratique. En général, les patients vus en consultation de second ou troisième recours ont des troubles plus prononcés ou sont plus gravement malades que les patients vus en situation de premier recours. Or, rien ne prouve a priori que la balance bénéfices-risques d'un médicament évalué chez des patients gravement atteints au sein d'une consultation de second ou troisième recours sera du même ordre chez des patients moins sévèrement touchés vus en soins de premier recours.
Par ailleurs, le mode de recrutement des patients peut introduire d'autres biais. Par exemple, on ne peut pas être certain que des participants recrutés par petites annonces, qui ont parfois un intérêt financier à participer, souffrent réellement de troubles liés à un délai d'éjaculation vécu comme trop court. En effet, ce diagnostic repose uniquement sur des données d'interrogatoire.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Des critères subjectifs peuvent être plus intéressants que des critères dits "objectifs". C'est notamment le cas lorsqu'on évalue des troubles fonctionnels ou des traitements à visée symptomatique.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Un essai est fait avant tout pour répondre à une seule question, d'où le choix d'un critère d'évaluation principal. Il faut être très prudent dans l'interprétation des résultats concernant les critères d'évaluation secondaires. Il faut s'assurer que les critères d'évaluation secondaires ont été déterminés a priori, c'est-à-dire qu'ils étaient prévus dans le protocole avant réalisation de l'essai. Il faut aussi exiger que le seuil de significativité statistique (la valeur "p") retenu pour les critères secondaires soit plus exigeant que pour le critère d'évaluation principal, pour tenir compte de la multiplication des analyses statistiques (généralement $p < 0,01$ pour les critères secondaires).

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Pour chaque classe pharmacologique, un profil d'effets indésirables est commun à tous les médicaments de la classe, effets parfois prévisibles par ce que l'on sait du mécanisme d'action. Cependant, à l'intérieur d'une même classe, la fréquence et la gravité d'un effet indésirable varient souvent d'un médicament à l'autre. Par exemple, la *cérivastatine* provoquait plus d'atteintes musculaires graves que les autres statines du marché. C'est pourquoi elle a été retirée du marché.
Par ailleurs, à l'intérieur d'une classe pharmacologique, il y a des effets indésirables spécifiques à certains dérivés. Par exemple : tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont des effets indésirables digestifs et rénaux, mais les "coxibs" ont une toxicité cardiovasculaire accrue ; tous les médicaments d'une même classe n'interagissent pas de la même façon avec les enzymes du système du cytochrome P450.
Recueillir tous les événements inattendus sans a priori sur leur degré d'imputabilité aux médicaments étudiés est important. Qui aurait pu se douter a priori que les antidépresseurs censés lutter contre la dépression et donc diminuer le taux de suicide puissent, dans certains cas, augmenter le risque suicidaire ?

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Un effet secondaire n'est pas toujours indésirable. Un effet indésirable n'est pas toujours secondaire : mourir à cause d'un médicament est certainement indésirable, mais jamais secondaire.
Repérer des effets secondaires pour découvrir de nouvelles indications permet parfois de réaliser des progrès thérapeutiques. C'est parce qu'on s'est aperçu que des malades tuberculeux traités par *isoniazide* avaient une amélioration de l'humeur que les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) tels que l'*iproniazide* ont été découverts. Le *thalidomide* était commercialisé comme sédatif avant d'être retiré du marché en raison de ses effets tératogènes. Mais la découverte d'effets sur l'immunité a permis de le remettre utilement sur le marché comme traitement d'autres affections telles que le myélome.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. La notion de "perte de chance" pour le groupe témoin est très importante du point de vue éthique. Au moment où est réalisé l'essai, les patients du groupe témoin doivent recevoir les meilleurs soins disponibles (médicamenteux ou non). En l'absence de traitement de référence, la mise sous placebo n'est pas synonyme de perte de chance.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 570-573.
– Prescrire Rédaction "Concepts et méthodes. Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
– Prescrire Rédaction "Éjaculation : délai très variable" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (283) : 375.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 3,4,10,13.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 03/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement