RÉVISIONS CRITIQUES

Nouveau médicament : des signaux à prendre en compte

Une différence réelle, et importante pour les patients, peut paraître statistiquement non significative quand elle est observée dans un essai sous-dimensionné.

Le *fébuxostat* (Adenuric°), un inhibiteur de la xanthine oxydase, est commercialisé en Europe pour le traitement des patients ayant une hyperuricémie. Son dossier d'évaluation clinique initial est centré sur deux essais comparatifs versus *allopurinol* (Zyloric° ou autre) (1). L'équipe *Prescrire* vous propose de lire la traduction en français d'extraits du compte rendu publié d'un de ces deux essais, puis de répondre à une question. Suivent une proposition de réponse et des commentaires de la Rédaction.

Extraits de la publication d'un compte rendu d'essai

« *(...) L'essai FACT, (...) randomisé, en double aveugle, (...) a comparé l'efficacité et les effets indésirables du fébuxostat (...) avec l'efficacité et les effets indésirables de l'allopurinol chez des adultes ayant une goutte et une uricémie d'au moins 8 mg par décilitre (...).*

Événements indésirables

(...) Quatre décès sont survenus parmi les 507 patients des deux groupes recevant le fébuxostat (0,8 pour cent) et aucun parmi les 253 patients du groupe allopurinol ; tous les décès ont été considérés par les investigateurs comme étant sans relation avec les médicaments étudiés. La différence entre le nombre de décès dans les groupes fébuxostat et allopurinol n'était pas statistiquement significative (p = 0,31) (...)

Discussion

(...) Il y a eu quatre décès dans les groupes fébuxostat et aucun dans le groupe allopurinol ; la différence entre les groupes fébuxostat et allopurinol n'était pas statistiquement significative (p = 0,31). Des études à long terme sont en cours, qui fourniront des données supplémentaires sur la sécurité du fébuxostat (...) ».

Traduction ©Prescrire

D'après la discussion des investigateurs, la différence de mortalité entre les groupes fébuxostat et allopurinol n'est pas statistiquement significative. Ces décès sont-ils néanmoins un signal à prendre en compte ?

Proposition de réponse et commentaires de la Rédaction

L'absence de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la mortalité ne suffit pas pour établir que l'*allopurinol* et le *fébuxostat* sont équivalents en termes de mortalité. L'essai n'a pas été conçu pour mettre en évidence une éventuelle différence de mortalité de cet ordre : sa puissance statistique est insuffisante pour étudier cette question.

Les investigateurs ont estimé que les décès survenus en cours d'essai sont sans relation avec le *fébuxostat*. Il s'agit d'une opinion, fondée notamment sur ce que les investigateurs croient déjà savoir de ce médicament, et soumise à de nombreux biais. Une telle affirmation a un très faible niveau de preuves, qui ne suffit pas du tout pour exclure une relation de causalité entre le médicament et les décès.

Le principe de précaution doit prévaloir avec les nouveaux médicaments, comme avec les anciens : tous leurs effets indésirables ne peuvent pas être connus. C'est particulièrement important pour les nouveaux médicaments, en raison du peu de recul d'utilisation.

La taille des essais cliniques ne permet généralement pas d'observer les effets indésirables les plus rares, ou alors en nombre insuffisant pour affirmer qu'ils sont dus au traitement étudié.

©Prescrire

Pour les gourmands retrouvez de plus larges extraits de ce document, d'autres questions, et les propositions de réponse et commentaires de la Rédaction à ces questions sur : **formations.prescrire.org** (Exercice N° 11 - Critère intermédiaire versus effets indésirables).

1- Becker MA et coll. "Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout" *N Engl J Med* 2005 ; **353** (23) : 2450-2461.

Téléchargé sur prescrire.org le 25/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement