EXERCICE N° 11 : **Critère intermédiaire versus effets indésirables**

Le *fébuxostat* (Adenuric°), un inhibiteur de la xanthine oxydase, est autorisé en Europe pour le traitement des patients ayant une hyperuricémie (lire dans ce numéro pages 726-729). Son dossier d'évaluation clinique est centré sur deux essais comparatifs versus *allopurinol* (Zyloric° ou autre). Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte rendu publié d'un de ces essais et des extraits de lettres reçues par le périodique ayant publié ce compte rendu, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ESSAI (1)

Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout

(…) Hyperuricemia, defined as a serum urate concentration exceeding the limit of solubility (about 6.8 mg per deciliter [400 µmol per liter]), is a common biochemical abnormality that reflects supersaturation of the extracellular fluid with urate and predisposes affected persons to gout. The clinical manifestations of gout (acute gouty arthritis, gouty arthropathy, chronic tophaceous gout, uric acid urolithiasis, and gouty nephropathy) result from deposition of monosodium urate of uric acid crystals from supersaturated body fluids. The solubility of monosodium urate in extracellular fluids is influenced by a variety of factors, including pH, temperature and sodium ion and protein concentrations; under certain circumstances, urate solubility may be exceeded at concentrations of 6.0 mg per deciliter (360 µmol per liter) or lower. Thus, a major goal in managing gout is long-term reduction of serum urate concentrations to clearly subsaturating levels; such reduction, if maintained over time, will prevent or reverse the formation and deposition of urate crystals.

The most frequently used pharmacologic urate-lowering strategies involve reducing urate production with a xanthine oxidase inhibitor and enhancing urinary excretion of uric acid with a uricosuric agent. Urate-lowering agents are limited, however, in number, availability, and effectiveness. Allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, is the most commonly prescribed of these agents. The average dose is 300 mg per day although dosing recommendations range from 100 to 800 mg per day, titrated to serum urate and creatinine clearance. The side effects of allopurinol, although uncommon, may be severe or life-threatening and occur more often in patients with renal insufficiency.

Febuxostat, a novel, orally administered, nonpurine analogue inhibitor of xanthine oxidase, is being studied at daily doses of 80 and 120 mg for the management of hyperuricemia in patients with gout. (…)

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Comparaison du fébuxostat avec l'allopurinol chez des patients avec une hyperuricémie et une goutte

(…) L'hyperuricémie, définie comme une concentration sérique en urate excédant les limites de solubilité (environ 6,8 mg par décilitre [400 µmol par litre]), est une anomalie biochimique courante qui reflète la sursaturation des liquides extracellulaires en urate et prédispose les personnes atteintes à la goutte. Les manifestations cliniques de la goutte (arthrite goutteuse aiguë, arthropathie goutteuse, goutte chronique tophacée, lithiase urinaire d'acide urique, et néphropathie goutteuse) résultent du dépôt d'urate monosodique ou de cristaux d'acide urique à partir des liquides corporels sursaturés. La solubilité de l'urate monosodique dans les liquides extracellulaires est influencée par divers facteurs, dont le pH, la température, les concentrations en ion sodium et en protéines ; dans certaines circonstances, la solubilité de l'urate peut être dépassée dès une concentration de 6 mg par décilitre (360 µmol par litre) voire moins. Aussi, un objectif majeur dans le traitement de la goutte est la réduction au long cours de l'uricémie jusqu'à des taux nettement en dessous du seuil de saturation ; une telle réduction, si elle est maintenue au cours du temps, préviendra ou fera régresser la formation et le dépôt de cristaux d'urate.

Les stratégies pharmacologiques les plus fréquemment utilisées pour diminuer l'uricémie comprennent la réduction de la production d'urate par un inhibiteur de la xanthine oxydase et l'augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique par un agent uricosurique. Les médicaments hypo-uricémiants sont cependant limités en nombre, en disponibilité et en efficacité. L'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, est le plus communément prescrit de ces médicaments. La dose moyenne est de 300 mg par jour, quoique les doses recommandées aillent de 100 mg à 800 mg par jour, en fonction de l'uricémie et de la clairance de la créatinine. Les effets indésirables de l'allopurinol, bien que peu fréquents, peuvent être sévères ou mettre en jeu

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 11 : **Critère intermédiaire versus effets indésirables**

Patients
The Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial (FACT), a phase 3, randomized, double-blind, 52-week, multicenter trial, compared the safety and efficacy of febuxostat (taken orally once daily) with the safety and efficacy of allopurinol in adult subjects with gout and with serum urate concentrations of at least 8.0 mg per deciliter (480 µmol per liter). The subjects met the preliminary criteria of the American College of Rheumatology for acute arthritis of gout. (…)

Study Design
(…) Initiation of therapy with urate-lowering agents is associated with an increased incidence of acute gouty attacks; accordingly, prophylaxis (250 mg of naproxen twice daily or 0.6 mg of colchicine once daily) was administered to all patients during the washout period and the first eight weeks of double-blind treatment. (…)

End points
The primary efficacy end point was a serum urate concentration of less than 6.0 mg per deciliter at each of the last three monthly measurements. As prespecified, subjects who left the study before making at least three clinic visits were considered not to have reached the primary efficacy end point. The secondary efficacy end points included the proportion of subjects with serum urate levels of less than 6.0 mg per deciliter at each visit and the percentage reduction from baseline in the serum urate concentration at each visit. The clinical end points were the percentage reduction from baseline in tophus area, the change in the number of tophi at each visit, and the proportion of subjects requiring treatment for acute gout flare from week 9 through 52. (…)

Results
(…)

Efficacy
Primary End Point
The primary efficacy end point - a serum urate concentration of less than 6.0 mg per deciliter at the last three measurements - was reached by 53 percent of the subjects taking 80 mg of febuxostat, 62 percent of the subjects taking 120 mg of febuxostat, and 21 percent of the subjects taking allopurinol (P < 0.001 for each comparison with allopurinol).

Safety
(…) Cardiovascular thromboembolic events were reported in 1.1 percent of the subjects taking febuxostat and 0.4 percent of those taking allopurinol. (…)

Conclusions
(…) Febuxostat was more effective than allopurinol in lowering serum urate concentrations to less than 6.0 mg per deciliter. (…)

Patients
L'essai FACT, un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, multicentrique, a comparé l'efficacité et les effets indésirables du fébuxostat (pris oralement une fois par jour) 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 (480 µmol par litre). Les sujets réunissaient les critères préliminaires de l'American College of Rheumatology pour l'arthrite goutteuse aiguë. (…)

Protocole de l'étude
(…) Le début du traitement par hypo-uricémiant est associé à une augmentation de l'incidence des crises de goutte ; en conséquence, un traitement préventif (250 mg de naproxène deux fois par jour ou 0,6 mg de colchicine une fois par jour) a été administré à tous les patients durant la période de sevrage des traitements antérieurs et les huit premières semaines de traitement en double aveugle. (…)

Critères d'évaluation
Le critère principal d'efficacité était une uricémie inférieure à 6,0 mg par décilitre à chacune des 3 dernières évaluations mensuelles. Il était préétabli que les patients quittant l'essai avant d'avoir au moins trois visites d'évaluation étaient considérés comme n'ayant pas atteint le critère principal de jugement d'efficacité prévu. Les critères secondaires de jugement incluaient la proportion de patients ayant des uricémies inférieures à 6,0 mg par décilitre à chaque visite et le pourcentage de réduction de l'uricémie à chaque visite par rapport à l'inclusion. Les critères cliniques de jugement étaient le pourcentage de réduction de la surface des tophi, par rapport à l'inclusion ; les modifications du nombre des tophi à chaque visite, et la proportion de patients requérant un traitement pour une crise de goutte de la 9e à la 52e semaine. (…)

Résultats
(…)

Efficacité
Critère principal de jugement
Le critère principal de jugement - une uricémie inférieure à 6,0 mg par décilitre lors des trois dernières mesures - a été atteint par 53 pour cent des sujets prenant 80 mg de fébuxostat, 62 pour cent de ceux prenant 120 mg de fébuxostat et 21 pour cent de ceux prenant de l'allopurinol (P < 0,001 pour chaque comparaison avec l'allopurinol).

Effets indésirables
(…) Des événements thromboemboliques cardiovasculaires ont été rapportés chez 1,1 pour cent des sujets prenant du fébuxostat et 0,4 pour cent de ceux prenant de l'allopurinol. (…)

Conclusions
(…) Le fébuxostat a été plus efficace que l'allopurinol pour abaisser l'uricémie à moins de 6,0 mg par décilitre. (…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

those taking 120 mg of febuxostat, and 21 percent of those taking allopurinol (p<0,001 for each febuxostat group vs. the allopurinol group) (Table 2). (…)

Gout Flares
During weeks 9 through 52, similar proportions of subjects in each group required treatment for at least one gout flare: 64 percent of those receiving 80 mg of febuxostat, 70 percent of those receiving 120 mg of febuxostat, and 64 percent of those receiving allopurinol. During the eight-week prophylaxis period, a significantly greater proportion of subjects receiving 120 mg of febuxostat required treatment for a gout flare than of those receiving 80 mg of febuxostat or those receiving allopurinol (P<0.001 for both comparisons) (Table 2). (…)

Adverse Events
(…)
Four of the 507 patients in the two groups receiving febuxostat (0.8 percent) and none of the 253 in the allopurinol group died; all deaths were judged by the investigators to be unrelated to the study drugs. The difference between the numbers of deaths in the febuxostat groups and the allopurinol group was not statistically significant (P = 0.31). There were two deaths in the group receiving 80 mg of febuxostat: one from congestive heart failure and respiratory failure in a 65-year-old man, and one from retroperitoneal bleeding ascribed to anticoagulation therapy in a 77-year-old man. Two deaths occurred in the group receiving 120 mg of febuxostat: one from metastatic colon cancer in a 74-year-old man, and one from cardiac arrest in a 68-year-old man. Eighty-eight subjects in the 80-mg febuxostat group, 98 in the 120-mg febuxostat groupe, and 66 in the allopurinol group discontinued the study (P=0.003 for the comparison between the 120-mg febuxostat and the allopurinol groups). The most frequent reasons for discontinuation were lost to follow-up, adverse events, and gout flares. The most common adverse event leading to withdrawal was abnormal liver-fonction test results which accounted for the withdrawal of five patients receiving 80 mg of febuxostat, seven receiving 120 mg of febuxostat, and one receiving allopurinol (P=0.04 for the comparison between the 120-mg febuxostat and the allopurinol groups). (…)

Discussion
(…) The rates of discontinuation were similar in the 80-mg febuxostat and the alloprinol groups but were significantly higher in the 120-mg febuxostat group than in the other two groups (P=0.003). The higher rate of

de fébuxostat, et 21 pour cent de ceux prenant de l'allopurinol (p < 0,001 pour la comparaison de chaque groupe fébuxostat versus le groupe allopurinol) (tableau 2). (…)

Crises de goutte
De la 9e à la 52e semaine, une proportion similaire de patients dans chaque groupe a eu besoin d'un traitement pour au moins une crise de goutte : 64 pour cent de ceux recevant 80 mg de fébuxostat, 70 pour cent de ceux recevant 120 mg de fébuxostat et 64 pour cent de ceux recevant l'allopurinol. Pendant la période de traitement préventif d'une durée de 8 semaines, une proportion significativement plus grande de sujets recevant 120 mg de fébuxostat que de sujets recevant 80 mg de fébuxostat ou de sujets recevant de l'allopurinol ont eu besoin d'un traitement pour une crise de goutte (p < 0,001 pour les deux comparaisons) (tableau 2). (…)

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). Il y a eu 2 décès dans le groupe fébuxostat 80 mg, un par insuffisance cardiorespiratoire chez un homme de 65 ans, et un par hémorragie rétropéritonéale attribuée à un traitement anticoagulant chez un homme de 77 ans. Deux décès sont survenus dans le groupe recevant 120 mg de fébuxostat : un par cancer colique métastasé chez un homme de 74 ans, et un par arrêt cardiaque chez un homme de 68 ans.
Quatre-vingt-huit patients dans le groupe fébuxostat 80 mg, 98 dans le groupe fébuxostat 120 mg, et 66 dans le groupe allopurinol ont arrêté l'essai (p = 0,003 pour la comparaison entre les groupes fébuxostat 120 mg et allopurinol). Les raisons d'arrêt les plus fréquentes ont été les pertes de vue, des événements indésirables et des crises de goutte. L'événement indésirable le plus fréquemment à l'origine d'une sortie d'essai a été une anomalie du bilan fonctionnel hépatique, qui a conduit à la sortie de l'essai de cinq patients recevant 80 mg de fébuxostat, sept recevant 120 mg de fébuxostat, et un recevant l'allopurinol (p = 0,04 pour la comparaison entre le groupe fébuxostat 120 mg et le groupe allopurinol). (…)

Discussion
(…) Les taux d'arrêt de traitement ont été similaires dans les groupes fébuxostat 80 mg et allopurinol, mais ont été plus élevés dans le groupe fébuxostat 120 mg que dans les deux autres groupes (p = 0,003). Le taux plus

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 11 : **Critère intermédiaire versus effets indésirables**

discontinuation in the 120-mg febuxostat group was due to the higher incidence of gout flares and adverse events in this group. No serious rashes of hypersensitivity reaction occurred in this study. There were four deaths in the febuxostat groups and none in the allopurinol group; the difference between the febuxostat and the allopurinol groups was no statistically significant (P=0.31). Long-term studies are ongoing to provide further evaluation of the safety profile of febuxostat. (…)
Our study was designed to test the hypothesis that febuxostat is not inferior to allopurinol with respect to urate-lowering efficacy. On the basis of published studies, we predicted that the primary end point (a serum urate concentration of less than 6.0 mg per deciliter) would be reached by 50 percent to 60 percent of the subjects receiving allopurinol at a dose of 300 mg per day. In fact, only 21 percent reached this end point. Two factors might contribute to the lower-than-expected urate-lowering efficacy of allopurinol. First, study entry required a baseline serum urate concentration of at least 8.0 mg per deciliter, and the mean baseline serum urate concentration was nearly 10.0 mg per deciliter, a level exceeded by 41 percent of the subjects. These baseline levels may not be uncommon in the current population of patients with gout, but they exceed those reported several decades ago, when allopurinol was introduced. Second, in order to confirm the persistence of the urate-lowering effect, the primary end point was defined as three successive measurements of serum urate of less than 6.0 mg per deciliter. It is likely that allopurinol would have been more effective at lowering urate levels if the dose had been titrated as recommended in the allopurinol package insert. In this trial, however, titration of allopurinol would have compromised the blinding of the study. (…) »

élevé d'arrêt dans le groupe fébuxostat 120 mg a été dû à une incidence plus grande de crises de goutte et d'événements indésirables dans ce groupe. Aucun cas d'éruption cutanée grave ou de réaction d'hypersensibilité n'est survenu dans cette étude. 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. (…)
Notre étude a été conçue pour tester l'hypothèse que le fébuxostat n'est pas inférieur à l'allopurinol en termes d'effet hypo-uricémiant. Sur la base des études publiées, nous avions prévu que le critère principal de jugement (une uricémie inférieure à 6 mg par décilitre) serait atteint par 50 pour cent à 60 pour cent des sujets recevant l'allopurinol à la dose de 300 mg par jour. En fait, seulement 21 pour cent ont atteint cet objectif. Deux facteurs ont pu contribuer à cet effet hypo-uricémiant de l'allopurinol plus faible que prévu. Premièrement, les critères d'inclusion requéraient une uricémie d'au moins 8 mg par décilitre, et la moyenne des uricémies lors de l'inclusion était presque de 10 mg par décilitre, une concentration dépassée par 41 pour cent des sujets. Ces taux de base ne sont peut-être pas rares dans la population actuelle des patients atteints de goutte, mais ils sont supérieurs à ceux décrits il y a plusieurs dizaines d'années lors de l'introduction de l'allopurinol. Deuxièmement, afin de confirmer la persistance de l'effet hypo-uricémiant, le critère principal de jugement a été défini comme une uricémie inférieure à 6,0 mg par décilitre lors de trois mesures successives. Il est probable que l'allopurinol aurait baissé plus efficacement l'uricémie si les doses avaient été titrées comme cela est recommandé dans la notice de l'allopurinol. Dans cet essai, cependant, la titration de l'allopurinol aurait compromis l'aveugle. (…) »

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Table 2 [Tableau 2 ; Extraits]
Primary and Secondary End Points
[Critères principal et secondaires de jugement]

	Febuxostat 80 mg/day [80 mg/jour]	Febuxostat 120 mg/day [120 mg/jour]	Allopurinol 300 mg/day [300 mg/jour]
End point [Critère de jugement] Primary end point [Critère principal de jugement]			
Serum urate < 6.0 mg/dl at last 3 monthly visits [Uricémie < 6,0 mg/dl lors des 3 dernières visites mensuelles] No./total no (%) [Nbre/nbre total (%)]	136/255 (53)	154/250 (62)	53/251 (21)
	p<0,001*	p<0,001*	
Secondary end points [Critères secondaires de jugement]			
Serum urate < 6.0 mg/dl at final visit [Uricémie < 6,0 mg/dl lors de la visite finale] No/total no (%) [Nbre/nbre total (%)]	185/249 (74)	193/242 (80)	88/242 (36)
	p<0,001*	p<0,001*	
Percent change in serum urate concentration from baseline at final visit [Pourcentage de changement de l'uricémie entre l'inclusion et la visite finale] Mean ± SD [Moyenne ± DS]	-44.73 ± 19.10 p<0,001*	-51.52 ± 19.91 p<0,001 †	-32.99 ± 15.33 p<0,001*
Incidence of gout flares [Incidence des crises de goutte] Day 1 - Wk8 (prophylaxis) [1er jour - semaine 8 (traitement préventif)] No./total no. (%) [Nbre/nbre total (%)]	55/255 (22) p<0,001 †	90/250 (36) p<0,001*	52/251 (21)
Wk 9-52 [Semaines 9 à 52] No./total no. (%) [Nbre/nbre total (%)]	147/228 (64)	150/215 (70)	150/234 (64)
Wk 49-52 [Semaines 49 à 52] No./total no. (%) [Nbre/nbre total (%)]	13/167 (8)	9/153 (6)	20/185 (11)
Tophus change from baseline at wk 52 [Modification des tophi de l'inclusion à la 52e semaine] No. of patients (median % change in area) [Nbre de patients (% median de la variation de surface)]	32 (-83)	26 (-66)	30 (-50)
No.of patients (median change in no. of tophi/patient) [Nbre de patients (médiane de la variation du nbre de tophi/patient)]	33 (0)	28 (-1)	35 (0)

* : The difference was statistically significant for the comparison with allopurinol.
[* : La différence était statistiquement significative pour la comparaison avec l'allopurinol.]
† : The difference was statistically significant for the comparison with 120 mg per day of febuxostat.
[† : La différence était statistiquement significative pour la comparaison avec 120 mg par jour de fébuxostat.]

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 11 : **Critère intermédiaire versus effets indésirables**

EXTRAITS DES LETTRES À LA RÉDACTION (2)

« Febuxostat versus Allopurinol for Gout

TO THE EDITOR: (…) The authors do not present a statistical analysis comparing the rates of discontinuation in the 80-mg febuxostat group with those in the allopurinol group. On the basis of the data they present, there was a significantly higher rate of discontinuation in the group receiving 80 mg per day of febuxostat (P=0.04 by Fisher's exact test).

This result affects the conclusions of the authors. A higher discontinuation rate in the group receiving 80 mg per day of febuxostat implies that febuxostat was not as well tolerated as allopurinol. Febuxostat may be an advance in the treatment of gout, but we need to be clear and precise in interpreting the trial data regarding its use.

Mark E Lustberg

TO THE EDITOR: (…) the occurrence of four deaths in the febuxostat groups, as compared with none in the allopurinol group, is further reason for pause. A compelling recent lesson regarding new arthritis medication is to be watchful as new agents are introduced into practice. (…)

Allan C Gelber

THE AUTHORS REPLY: Our article contains an inaccuracy affecting interpretation of the study date. As identified by Dr. Lustberg, when Fisher's exact test is used to compare rates of discontinuation in the 80-mg febuxostat and allopurinol groups, a statistically significant difference (P=0.04) between the two groups is found. Therefore, the statement regarding premature discontinuation should read, "The rates of discontinuation were significantly higher in both the 80-mg febuxostat group and the 120-mg febuxostat group than in the allopurinol group (P=0.04 and P=0.002, respectively)". (…)

We reviewed the basis of these differences. Results reported in the article for comparisons of groups that were relevant to premature discontinuation were those determined with the use of a continuity-adjusted, chi-square test (P=0.053 for comparison of the allopurinol group with 80-mg febuxostat group, and P=0.003 for comparison of the allopurinol group with the 120-mg febuxostat group), rather than those determined with a Fisher's exact test, as intended. (…) »

1- Becker MA et coll. "Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout" *N Engl J Med* 2005 ; **353** (23) : 2450-2461.
2- "Febuxostat versus allopurinol for gout" *N Engl J Med* 2006 ; **354** (14) : 1532-1533.

TRADUCTION EN FRANÇAIS DES EXTRAITS DE LETTRES À LA RÉDACTION CI-CONTRE

« Fébuxostat versus allopurinol pour la goutte

À LA RÉDACTION : (…) Les auteurs ne présentent pas d'analyse statistique comparant les taux d'arrêt de traitement dans le groupe fébuxostat 80 mg par rapport au groupe allopurinol. Sur la base de leurs résultats, il y a un taux statistiquement plus élevé d'arrêt dans le groupe recevant 80 mg par jour de fébuxostat (p = 0,04 selon le test exact de Fisher).

Ces résultats affectent les conclusions des auteurs. Des arrêts de traitement plus fréquents dans le groupe recevant 80 mg par jour de fébuxostat impliquent que le fébuxostat n'est pas aussi bien toléré que l'allopurinol. Le fébuxostat est peut-être un progrès dans le traitement de la goutte, mais nous avons besoin d'être clairs et précis dans l'interprétation des données des essais concernant son utilisation.

Mark E Lustberg

À LA RÉDACTION : (…) la survenue de quatre décès dans les groupes fébuxostat versus aucun dans le groupe allopurinol est une raison supplémentaire pour attendre. Une leçon marquante récente à propos de nouveaux antirhumatismaux est qu'il faut être vigilant quand de nouvelles substances sont introduites dans la pratique. (…)

Allan C Gelber

LES AUTEURS RÉPONDENT : Notre article contient une inexactitude affectant l'interprétation des données de l'étude. Comme cela a été fort justement noté par le Dr Lustberg, quand le test exact de Fisher est utilisé pour comparer les incidences d'arrêts dans les groupes fébuxostat 80 mg et allopurinol, on trouve une différence statistiquement significative (p = 0,04) entre les deux groupes. Aussi, l'affirmation concernant les arrêts prématurés de traitement doit être "les taux d'arrêts ont été statistiquement plus élevés à la fois dans le groupe fébuxostat 80 mg et dans le groupe fébuxostat 120 mg que dans le groupe allopurinol (p = 0,04 et p = 0,002 respectivement)." (…)

Nous avons recherché l'origine de ces différences. Pour la comparaison des groupes concernant les arrêts prématurés, les résultats rapportés dans l'article sont obtenus en utilisant le test du chi carré avec ajustements progressifs (p = 0,053 pour la comparaison du groupe allopurinol avec le groupe fébuxostat 80 mg, et p = 0,003 pour la comparaison du groupe allopurinol avec le groupe fébuxostat 120 mg), et non ceux déterminés par un test exact de Fisher, comme cela avait été prévu. (…) »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 11 : **Critère intermédiaire versus effets indésirables**

Questions

Question n° 1

Quels ont été les critères d'inclusion dans cet essai ?
Si vous étiez un patient ayant de tels critères, quelles seraient vos attentes vis-à-vis d'un traitement hypo-uricémiant ?

Question n° 2

Parmi les critères de jugement utilisés dans cet essai pour comparer l'efficacité du *fébuxostat* et de l'*allopurinol*, lequel vous semble être le plus pertinent pour les patients ? Est-il totalement satisfaisant ? Justifiez votre réponse.

Question n° 3

Quel est le critère principal d'évaluation choisi par les auteurs de cet essai ? Comment justifient-ils le seuil choisi pour ce critère ?

Question n° 4

En fin d'essai, seuls 21 % des patients du groupe *allopurinol* ont eu une uricémie inférieure à 6 mg par décilitre, au lieu des 50 % à 60 % prévus lors de la conception de l'essai. Dans le paragraphe "discussion", les auteurs donnent deux explications à cela. L'une d'elles est que l'uricémie des patients inclus était particulièrement élevée. Quelle est l'autre raison invoquée par les auteurs ? En quoi cela était-il inévitable ?

Question n° 5

Dans sa lettre à la rédaction, Allan Gelber appelle à la prudence en raison des 4 décès survenus dans cet essai, tous chez des patients traités par *fébuxostat*. Pourtant, ces décès sont, d'après les investigateurs, sans relation avec les médicaments étudiés et la différence de mortalité entre les groupes *fébuxostat* et *allopurinol* n'est pas statistiquement significative. En tenant compte de cela, discutez de cet appel à la prudence.

Question n° 6

Un représentant de la firme vous présente cet essai et vous conseille de prescrire le *fébuxostat* à la dose de 80 mg par jour avec deux arguments : à cette dose, il est plus efficace que l'*allopurinol* et n'entraîne pas plus d'arrêt de traitement que l'*allopurinol*. Êtes-vous d'accord avec ces arguments ? Justifiez votre réponse.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Les patients inclus dans cet essai étaient des adultes ayant des crises de goutte et une uricémie supérieure ou égale à 8 mg par décilitre (80 mg par litre). Un patient souffrant de crises de goutte attend du traitement hypo-uricémiant qu'il prévienne ou réduise de manière tangible la fréquence ou l'intensité des crises et qu'il prévienne les autres complications cliniques de l'hyperuricémie.

Question n° 2

Dans le protocole de cet essai, le critère de jugement le plus pertinent pour comparer l'efficacité du *fébuxostat* et de l'*allopurinol* est la proportion de patients ayant eu besoin d'un traitement pour une ou plusieurs crises aiguës de goutte entre les 9e et 52e semaines de l'essai.
Ce critère n'est pas tout à fait satisfaisant, car il ne prend pas en compte les crises de goutte survenant au cours des 8 premières semaines de traitement. C'est pourtant une période où le risque est particulièrement élevé.

Question n° 3

Les auteurs ont choisi comme critère principal de jugement la proportion de patients ayant une uricémie inférieure à 6 mg par décilitre (60 mg par litre) lors de chacune des trois dernières évaluations mensuelles. Ce seuil de 6 mg par décilitre est arbitraire. Les auteurs le justifient par le fait que dans certaines circonstances, il peut se former des cristaux d'urate à de telles concentrations, voire à des concentrations plus basses.

Question n° 4

Les auteurs expliquent qu'une des raisons pour laquelle l'*allopurinol* a eu une plus faible efficacité hypo-uricémiante que prévu est qu'il était utilisé à une dose fixe de 300 mg par jour alors que sa notice d'utilisation recommande une adaptation des doses en fonction de l'uricémie.
Les auteurs prétendent qu'il n'aurait pas été possible d'adapter les doses d'*allopurinol* sans compromettre le maintien de l'aveugle dans l'essai. Dans un essai versus traitement actif, il est pourtant relativement simple d'adapter les doses des médicaments étudiés en fonction de la réponse clinique, sans lever le double aveugle. Par exemple, les investigateurs auraient pu avoir à leur disposition trois dosages de *fébuxostat* et trois dosages d'*allopurinol*, étiquetés dosage faible, dosage moyen, et dosage fort. Les dosages auraient été en réalité identiques dans le groupe *fébuxostat*, et réellement étagés dans le groupe *allopurinol*.

Question n° 5

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la mortalité. Mais cela 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.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Les investigateurs estiment 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. Des problèmes cardiaques sont impliqués dans deux de ces quatre décès. Ce pourrait être le signe d'une toxicité cardiaque du médicament.
Le principe de précaution doit prévaloir avec les nouveaux médicaments, comme avec les anciens : tous leurs effets indésirables ne sont pas connus. C'est particulièrement important pour les nouveaux médicaments, en raison du peu de recul d'utilisation, comme l'a montré par exemple l'affaire du *rofécoxib* (ex-Vioxx°).

Question n° 6

Le *fébuxostat* à la dose de 80 mg par jour est plus efficace que l'*allopurinol* à la dose de 300 mg par jour pour ce qui concerne l'effet hypo-uricémiant. Cependant, cela ne s'est pas traduit par une moindre proportion de patients nécessitant un traitement pour crise de goutte dans le groupe *fébuxostat* 80 mg.
Au cours de l'essai, 88 patients du groupe *fébuxostat* 80 mg ont cessé leur traitement, versus 66 patients du groupe *allopurinol*. Les auteurs ont initialement conclu à une fréquence similaire d'arrêt de traitement dans ces deux groupes. Mais, suite à la lettre d'un lecteur, les auteurs ont finalement reconnu que la différence est statistiquement significative pour ce critère.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1 et 2. Avant de lire un compte rendu d'essai, il est important de réfléchir aux questions qui se posent dans la situation clinique envisagée. Ici, on voit bien que l'essai n'a pas été conçu pour répondre à l'attente principale des patients : réduire de manière tangible les crises de goutte. Faute d'une telle réflexion préalable, on se laisse leurrer facilement par les choix des auteurs de l'essai. Leur but est de montrer que le *fébuxostat* est plus hypo-uricémiant que l'*allopurinol*, vraisemblablement afin qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée. Le but des soignants est d'aider des patients qui souffrent ou de prévenir cette souffrance. Pas de modifier des chiffres.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Définir une valeur seuil pour une donnée chiffrée est une décision qui doit être justifiée par des arguments. L'argument donné par les auteurs est que la solubilité des cristaux d'urate peut être compromise au-dessus d'une concentration sérique d'urate de 6 mg par décilitre. Mais les auteurs ne précisent pas si les crises de goutte sont fréquentes ou rares lorsque l'uricémie est comprise entre 6 mg par décilitre et 6,8 mg par décilitre (qui est, selon eux la valeur utilisée habituellement pour définir l'hyperuricémie).

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Le sous-dosage du traitement de référence est un biais fréquent dans les essais comparatifs. L'utilisation d'une dose adaptée, en fonction de l'efficacité et des effets indésirables, est en général plus satisfaisante que la comparaison de doses fixes. Nous avons déjà abordé la question du maintien du double aveugle dans l'exercice n° 3 et l'exercice n° 7 des "Lectures critiques Prescrire". Les lecteurs intéressés peuvent se reporter aux réponses et commentaires de la Rédaction en accès libre sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations - APP" (lire dans le numéro 291, pages 77-4 et 77-5 et dans le numéro 295, page 397-6).

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Une différence réelle et importante pour les patients peut paraître statistiquement non significative si elle est observée avec un essai sous-dimensionné, manquant de puissance statistique. Par exemple, si le *fébuxostat* provoquait réellement 2 décès d'origine cardiaque pour 500 patients traités pendant un an, un essai tel que celui présenté ici, avec environ 500 patients sous *fébuxostat*, ne suffirait pas pour l'affirmer : une différence de 2 ou 3 décès entre les groupes pourrait raisonnablement être attribuée au seul effet du hasard. Alors que, avec dix fois plus de patients dans chaque groupe, si l'on constatait par exemple 20 décès sous *fébuxostat* et deux sous *allopurinol*, la différence serait statistiquement significative.
D'une manière générale, il faut retenir que 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.
Il en a été ainsi avec la toxicité cardiaque du *rofécoxib*, à laquelle fait allusion Allan Gelber dans son courrier : cette toxicité et l'excès de décès qu'elle entraînait n'avaient pas été démontrés lors des premiers essais cliniques.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Le protocole d'un essai ne doit pas être modifié a posteriori, une fois l'essai terminé et les résultats dépouillés. Cela s'applique notamment aux tests statistiques utilisés pour analyser les résultats. Il est important que ces tests soient définis dès la conception de l'essai, et que le choix fait alors soit respecté par la suite.
Ici, les auteurs ont rapporté les résultats d'un test statistique qui n'a pas mis en évidence le caractère statistiquement significatif d'une différence. Or, avec le test statistique prévu au protocole, il est apparu que cette différence est statistiquement significative ; au seuil habituel de significativité statistique de 0,05.
Cet exemple montre qu'il est important de lire les courriers faisant suite à la publication d'une étude. On y découvre parfois des points de discussion importants non apparents à la lecture du seul compte rendu.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "De l'hyperuricémie à la goutte" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (163) : 458.
– Prescrire Rédaction "Traitement de la crise de goutte" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (289) : 848.
– 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 "Puissance d'une étude comparative. À prendre en compte pour interpréter certains résultats" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 634-636.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 4,13,14,15,17,19.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement