

## Révisions critiques Peut mieux faire

● Démontrer qu'un médicament est "non inférieur" à un autre en termes de modification d'un critère intermédiaire n'est pas utile aux soins s'il n'est pas démontré par ailleurs que ce médicament a un profil d'effets indésirables plus avantageux, ou qu'il est plus pratique d'emploi.

La sitagliptine (Januvia°, Xelevia°) est 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. Le dossier d'évaluation clinique présenté par la firme pour obtenir cette indication repose principalement sur un essai dit de non-infériorité versus metformine. Nous vous proposons de lire des extraits du rapport public d'évaluation de l'Agence européenne du médicament, puis de répondre à une question. Suivent une proposition de réponse et des commentaires de la Rédaction.

### Extrait du rapport public d'évaluation de l'Agence européenne du médicament

« (...) »

#### A. Essai principal/Méthodes

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. (...)

#### 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. (...)

#### B.2. Diminution de l'HbA1c (critère d'évaluation principal)

(...) Lors du test portant sur l'hypothèse principale, le critère pour déclarer la sitagliptine non inférieure à la metformine a été atteint : la borne inférieure 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 % (...) » (1).

Traduction©Prescrire

#### Question

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

#### Proposition de réponse et commentaires de la Rédaction

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

Dans cet essai, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence moyenne de variation de l'HbA1c entre la sitagliptine et la metformine (0,21 %) a été inférieure à la marge de non-infériorité déterminée à l'avance (0,40 %). Les investigateurs ont conclu que la sitagliptine n'est pas nettement moins efficace que la metformine dans cette population.

Démontrer que la sitagliptine n'est pas nettement moins efficace que la metformine pour baisser l'HbA1c, 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 prévention des complications du diabète.

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, notamment un profil d'effets indésirables plus favorable ou une plus grande facilité d'emploi.

©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](http://formations.prescrire.org), rubrique "Lectures critiques" (Exercice N° 30 - Peut mieux faire).



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