

Résultats sur la mortalité rapportés des essais sur le rofécoxib dans la maladie d'Alzheimer ou l'altération cognitive

Une étude de cas basée sur les documents issus du litige sur le rofécoxib

Bruce M. Psaty, MD, PhD

Richard A. Kronmal, PhD

Les sponsors ont un intérêt marketing pour présenter leurs produits sous le meilleur aspect. Cette approche est en conflit avec les normes scientifiques qui exigent un rapport symétrique et comparable des données de tolérance et d'efficacité. Le rapport sélectif des résultats des essais cliniques peut mal présenter le profil de risque-bénéfice des médicaments. Nous récapitulons comment le sponsor a présenté les résultats sur la mortalité liés au rofécoxib dans les essais cliniques des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou d'altération cognitive. Nous avons examiné les documents qui étaient disponibles pendant le litige lié au rofécoxib impliquant Merck et Co, dont des analyses internes à la firme et les informations fournies par le sponsor à la FDA. Nous avons également évalué les informations de 2 articles publiés ayant rapporté les résultats de ces essais. Dans un article (rapport des résultats du protocole 091) publié en 2004, 11 « décès non liés au médicament » étaient rapportés (9 décès chez 346 patients sous rofécoxib et 2 décès chez 346 témoins sous placebo). Dans un autre article (rapport des résultats du protocole 078) publié en 2005,³⁹ les décès étaient rapportés chez des patients prenant le traitement à l'étude ou dans les 14 jours suivant la dernière dose (24 chez les 725 patients sous rofécoxib et 15 chez les 732 témoins sous placebo) et 22 autres décès dans la période sans traitement (17 chez les patients sous rofécoxib et 5 chez les témoins sous placebo). Cependant, ces articles n'ont pas inclus d'analyses ou de tests statistiques des données sur la mortalité, et les 2 articles ont conclu que, concernant la tolérance, le rofécoxib était « bien toléré. » En revanche, en avril 2001, des analyses internes en intention de traiter de la firme de données regroupées de ces 2 études avaient identifié une augmentation significative de la mortalité totale (rapport de risque [RR], 4.43; IC 95 %, 1.26-15.53 pour le protocole 091, et RR, 2.55; IC 95 %, 1.17-5.56 pour le protocole 078), avec une mortalité globale de 34 décès chez les 1069 patients sous rofécoxib et de 12 décès chez les 1078 témoins sous placebo (RR, 2.99; IC 95 %, 1.55-5.77). Ces analyses de mortalité n'ont été ni fournies à la FDA ni rendues publiques en temps utile. Les données soumises par le sponsor à la FDA dans une mise à jour en juillet 2001 du rapport sur la tolérance utilisaient des méthodes d'analyse « on-treatment » et ont rapporté 29 décès (2.7 %) chez les 1067 patients sous rofécoxib et 17 décès (1.6 %) chez les 1075 témoins sous placebo. Cette approche « on-treatment » réduit au minimum l'aspect de tout risque de mortalité. En décembre 2001, lorsque la FDA a soulevé des questions sur la tolérance concernant les données soumises sur la tolérance, le sponsor n'a pas discuté de ces problèmes avec un comité de revue institutionnel et n'a pas indiqué qu'il n'y avait aucun bureau de surveillance des données et de la tolérance pour l'étude du protocole 078. Les résultats de cette étude de cas suggèrent que d'autres protections pour les participants humains aux recherches, y compris de nouvelles approches pour la conduite, la surveillance et le rapport des essais sponsorisés, sont nécessaires.

JAMA. 2008;299(15):1813-1817