EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire,* mais ce n'est pas du *Prescrire***

Le *prucalopride* a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour le traitement de la constipation chronique chez les femmes après échec des laxatifs. D'autres organismes que *Prescrire* ont publié des synthèses de son dossier d'évaluation. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits d'une de ces synthèses, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Prucalopride
James E. Frampton
Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, New Zealand

(…)

3. Therapeutic Efficacy
4-to 12-Week Studies
The efficacy of prucalopride in the treatment of severe chronic constipation has been evaluated in six large, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase III studies of 4-12 weeks' duration. Three registration trials have been published in full (PRU-INT-6,[13] PRU-USA-11[32] and PRU-USA-13[33]); pooled analyses of these studies are available as abstracts/posters[39-41] or as unpublished data on file[38]. (…)

Eligible patients (in PRU-INT-6[13]– (…), and PRU-USA-11,[32] -13[33] –(…)) were men and women aged ≥18 years (…) with a history of self-reported chronic constipation, which was defined as ≤2 spontaneous, complete bowel movements (SCBMs) per week for a minimum of 6 months before the screening visit. They were also required to have hard/lumpy stools, a sensation of incomplete evacuation, or straining during defecation (…).

Following a 2-week run-in phase (baseline), patients with an average of ≤2 SCBMs/week were randomized to: 12 weeks' treatment with prucalopride 2 or 4 mg/day, or placebo (…). All study drugs were taken orally, once daily (before breakfast).

The use of laxatives was not permitted. However, patients who went ≥3 days without a bowel movement were allowed to take bisacodyl (maximum [single[13]] dose 15 mg) as rescue medication; an enema could be administered if the bisacodyl was unsuccessful[13,32,33].

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Prucalopride
James E. Frampton
Adis, une entreprise Wolters Kluwer, Auckland, Nouvelle-Zélande

(…)

3. Efficacité thérapeutique
Essais de 4 à 12 semaines
L'efficacité du prucalopride dans le traitement de la constipation chronique sévère a été évaluée dans six grands essais de phase III randomisés, en double aveugle, versus placebo, multicentriques, d'une durée de 4 à 12 semaines. Trois essais en vue de l'enregistrement ont été publiés intégralement (PRU-INT-6[13], PRU-USA-11[32] et PRU-USA-13[33]) ; des analyses groupées de ces essais sont disponibles sous forme de résumés/posters[39-41] ou sous forme de données non publiées[38]. (…)
Les patients éligibles (dans PRU-INT-6[13] (…), et PRU-USA-11[32], -13[33] –(…)) étaient des hommes et des femmes âgés d'au moins 18 ans (…) ayant une histoire de constipation chronique alléguée, définie par l'émission d'au maximum 2 exonérations complètes et spontanées (ECS) par semaine durant au minimum 6 mois avant la visite de recrutement. Ils devaient aussi avoir des selles dures ou grumeleuses, une sensation d'évacuation incomplète ou d'efforts excessifs lors de la défécation (…).

Après deux semaines d'observation (données initiales) les patients ayant en moyenne ≤ 2 ECS/semaine ont été randomisés : pour recevoir pendant 12 semaines un traitement par prucalopride 2 ou 4 mg/jour, ou un placebo (…). Tous les médicaments étudiés ont été pris oralement une fois par jour (avant le petit-déjeuner).
L'utilisation des laxatifs n'était pas autorisée. Cependant les patients ayant passé au moins 3 jours sans aller à la selle étaient autorisés à prendre du bisacodyl (dose [unique[13]] maximale de 15 mg) en tant que médicament de recours ; un lavement pouvait être administré si le bisacodyl n'était pas efficace[13,32,33].

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire*, mais ce n'est pas du *Prescrire***

Patients maintained a daily diary of their bowel habits; efficacy endpoints were derived from these diaries. The primary outcome measure was the proportion of patients with an average of ≥3 SCBMs/week (responders);[13,32,33,36,44] the primary endpoint in the registration trials was the percentage of responders evaluated over the entire 12-week treatment period.[13,32,33] The main secondary efficacy parameter was the percentage of patients with an average increase from baseline of ≥ 1 SCBM/week.[13,32,33,36,44]

Patients also rated the severity of constipation[13,33,44] and efficacy of treatment[13,32,33,44] using the patient global assessment questionnaire. They also completed the validated Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM)[13,32,33,44] and Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAL-QOL)[13,32,33,36] questionnaires. (…)
The majority of patients were women (≈ 87-91% (…), with a mean age of ≈ 44-48 years (…) and a mean duration of constipation of 18-23 years.[13,32,33,36,44] (…)

• Compared with placebo, prucalopride 2 and 4 mg/day resulted in a significantly higher proportion of patients reaching an average of ≥3 SCBMs/week over 12 weeks of treatment (primary efficacy endpoint).[13,32,33] In a pooled analysis,[39,40] the percentage of patients achieving this primary efficacy endpoint was at least 2-fold higher in the prucalopride groups than in the placebo group (figure 1); similar results were seen among patients who rated their previous (laxative) therapies as inadequate.[40] (…)

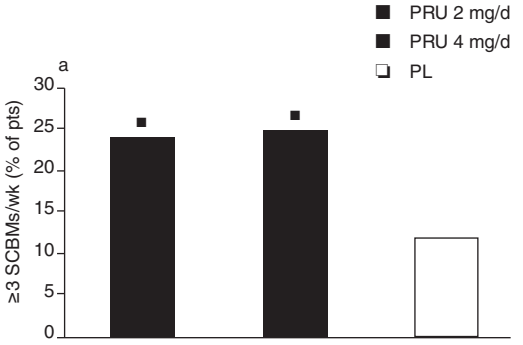

Fig. 1. Efficacy of prucalopride (PRU) in the treatment of patients (pts) with severe chronic constipation. (**a**) The percentage of pts with an average of ≥ 3 spontaneous, complete bowel movements (SCBMs) per week over 12 weeks (primary efficacy endpoint)(…).

Les patients tenaient un journal quotidien de leur transit intestinal ; les critères d'efficacité étaient issus de ces carnets. Le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant au moins 3 ECS/semaine en moyenne (répondeurs)[13,32,33,36,44] ; le critère principal dans les essais d'enregistrement a été le pourcentage de répondeurs évalués sur l'ensemble des 12 semaines de traitement[13,32,33]. Le principal critère d'efficacité secondaire a été le pourcentage de patients ayant eu, par rapport aux données initiales, une augmentation moyenne d'au moins 1 ECS/semaine[13,32,33,36,44].
Les patients ont aussi coté la sévérité de leur constipation[13,33,44] et l'efficacité du traitement[13,32,33,44] en utilisant un questionnaire d'évaluation globale. Ils ont aussi rempli les questionnaire validés Auto-évaluation des Symptômes de la Constipation (PAC-SYM)[13,32,33,44] et Auto-évaluation de la Qualité de Vie – Constipation (PAL-QOL)[13,32,33,36]. (…)
La majorité des patients étaient des femmes (≈ 87-91 %), avec une moyenne d'âge de ≈ 44 à 48 ans (…) et une durée moyenne de constipation de 18 à 23 ans.[13,32,33,36,44] (…)
• Par rapport au placebo, le prucalopride à 2 et 4 mg/jour, a conduit à une proportion significativement plus élevée de patients atteignant une moyenne d'au moins 3 ECS/semaine durant les 12 semaines de traitement (critère d'efficacité principal)[13,32,33]. Dans une analyse groupée[39,40], le pourcentage de patients atteignant ce critère d'efficacité a été au moins 2 fois plus élevé dans les groupes prucalopride que dans le groupe placebo (figure 1) ; des résultats similaires ont été observés parmi les patients considérant que leurs traitements (laxatifs) antérieurs étaient insuffisants[40]. (...)

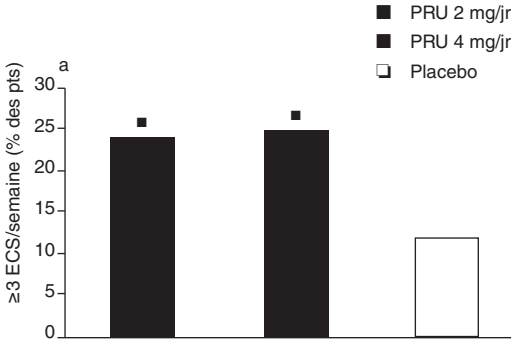

Fig. 1. Efficacité du prucalopride (PRU) en traitement des patients ayant une constipation chronique sévère. **a**) Pourcentage de patients ayant en moyenne au moins 3 exonérations complètes spontanées (ECS) par semaine durant 12 semaines (critère principal d'efficacité) (…).

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire*, mais ce n'est pas du *Prescrire***

4. Tolerability

The following tolerability profile of prucalopride is based largely on findings from the three registration trials[13,32,33] and two long-term follow-up studies[46,47] discussed in section 3. A pooled safety analysis[48] of the registration trials included 1977 patients who received at least one dose of study medication (659, 657 and 661 in the prucalopride 2 mg/day, prucalopride 4 mg/day and placebo groups, respectively). Results from studies specifically in elderly constipated patients[36,49] and cardiovascular safety studies in healthy volunteers[50-52] are also reviewed. Several of these studies are available as abstracts and/or posters.[36,46-52]

(…)

6. Prucalopride: Current Status

Prucalopride is approved in the EU for the symptomatic treatment of chronic constipation in women in whom laxatives fail to provide adequate relief.[54]

In three large, well designed clinical trials, 12 weeks' treatment with prucalopride significantly improved bowel habit and associated symptoms, patient satisfaction with bowel habit and treatment and HR-QOL in patients with severe chronic constipation, including those who did not experience adequate relief with prior therapies (>80% of the trial participants). The improvement in patient satisfaction with bowel habit and treatment was maintened during treatment for up to 24 months; prucalopride therapy was generally well tolerated.

Acknowledgment and Disclosures

*The manuscript was reviewed by: **S.A. Mueller-Lissner**, Department of Internal Medicine, Park-Klinik Weissensee, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; **G. Spinzi**, Division of Gastroenterology, Valduce Hospital, Como, Italy.*

The preparation of this review was not supported by any external funding. During the peer review process, the manufacturer of the agent under review was offered an opportunity to comment on this article. Changes resulting from comments received were made on the basis of scientific and editorial merit.

References

(…)

***13-** Tack J. van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009 Mar; 58 (3): 357-65*

(…)

***32-** Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med 2008*

4. Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables du prucalopride qui suit est basé surtout sur les résultats des trois essais d'enregistrement[13,32,33] et des deux suivis à long terme[46,47] discutés dans la section 3. Une analyse groupée[48] des évènements indésirables dans les essais d'enregistrement a inclus 1 977 patients qui ont reçu au moins une dose du médicament étudié (respectivement 659, 657 et 661 dans les groupes prucalopride 2 mg/jour, prucalopride 4 mg/jour et placebo). Les résultats des études spécifiques chez des patients âgés constipés[36,49] et les études de sécurité cardiovasculaire chez des volontaires sains[50-52] ont aussi été examinées. Plusieurs de ces études sont disponibles sous forme de résumés et/ou posters[36,46-52].

(…)

6. Prucalopride : statut actuel

Le prucalopride est autorisé sur le marché de l'Union européenne pour le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les femmes n'ayant pas été soulagées correctement par les laxatifs[54].

Dans trois grands essais cliniques méthodologiquement corrects, un traitement de 12 semaines par le prucalopride a significativement amélioré le transit intestinal et les symptômes associés, la satisfaction des patients vis-à-vis de leur transit et du traitement, et les mesures de la qualité de vie des patients ayant une constipation sévère, y compris ceux qui n'avaient pas été correctement soulagés par les traitements antérieurs (plus de 80 % des participants aux essais). L'amélioration de la satisfaction des patients vis-à-vis de leur transit intestinal et de leur traitement s'est maintenue jusqu'à 24 mois de traitement ; le prucalopride a été habituellement bien toléré.

Remerciements et conflits d'intérêt

*Le manuscrit a été relu par : **S.A. Mueller-Lissner** Département de médecine interne, Park-Klinik Weissensee, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Allemagne ; **G. Spinzi**, Département de gastroentérologie, Hôpital Valduce, Côme, Italie.*

La préparation de cette synthèse n'a bénéficié d'aucun soutien financier extérieur. Durant le processus de relecture par des pairs, le fabricant du médicament examiné s'est vu offrir l'opportunité de commenter cet article. Les modifications suites aux commentaires reçus ont été faits sur la base de leur qualité scientifique et rédactionnelle.

Références

(…)

***13-** Tack J. van Outryve M, Beyens G, et coll. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009 Mar ; 58 (3) : 357-65*

(…)

***32-** Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et coll. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med*

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire*, mais ce n'est pas du *Prescrire***

May 29; 358 (22): 2344-54
33- *Quigley EM, Vandeplassehe I, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation-a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009 Feb 1; 29 (3): 315-28*
(…)
36- *Mueller-Lissner SA, Rykx A, Kerstens R, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of prucalopride (Resolor®) in elderly patients with chronic constipation [abstract no.1052]. Gastroenterology 2008 Apr; 134 (4 Suppl. 1): A157*
(…)
38- *Data on file, Movetis NV, 2009*
39- *Tack J, Ausma J, Kerstens R, et al. Efficacy and safety of 12-week treatment with prucalopride in patients with severe chronic constipation: combined results of 3 identical, double-blind, placebo-controlled trials [abstract]. XXIst Belgian Week of Gastroenterology: 2009 Feb 12-14; Antwerp*
40- *Camilleri M, Gryp RS, Kerstens R, et al. Efficacy of 12-week treatment with prucalopride (Resolor®) in patients with chronic constipation: combined results of three identical randomized double-blind, placebo-controlled phase III trials [abstract no. T1402]. Gastroenterology 2008 Apr; 134 (4 Suppl. 1): A548*
41- *Tack J, Dubois D, Kerstens R, et al. PAC-QOL results from 3 identical randomized placebo-controlled trials with prucalopride in patients with severe chronic constipatiion [abstract no. T1259]. Gastroenterology 2009: 136 (4 Suppl. 1): A533*
42- *Movetis. Efficacy and safety study of prucalopride for the treatment of elderly patients with chronic constipation [Clinical Trials.gov identifier NCT00487422]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: http://www.clinicaltrials.gov [Accessed 2009 Sep 15]*
43- *Movetis. Efficacy and safety study of prucalopride for the retreatment of chronic constipation [ClinicalTrials.gov identifier NCT00598338]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: http://www;clinicaltrials.gov [Accessed 2009 Sep 15]*
44- *Galandiuk S, Rykx A, Ausma J, et al. A two-period, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of retreatment of prucalopride (Resolor) on efficacy and safety in patients with chronic constipation [abstract no. OP398]. Gut 2008 Oct 22; 57 Suppl. II: A86*
45- *Movetis. Efficacy and safety study of the effect of dose-titration of prucalopride for the treatment of chronic constipation [ClinicalTrials.gov] identifier NCT00577018]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online], Available from URL: http://www.clinicaltrials.gov [Accessed 2009 Sep 15]*
46- *Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens E, et al. Long term follow up study of oral prucalopride (Resolor®) administrated to patients with chronic constipation [abstract no. T1400]. Gastroenterology 2008 Apr; 134 (4 Suppl. 1): A547. Plus poster presented at Digestive Disease Week: 2008 May 17-22; San Diego (CA)*
47- *Camilleri M. Beyens G. Kerstens R, et al. Long-term follow-up of safety and satisfactions with bowel function in response to oral prucalopride in patients with chronic constipation [abstract no. 160]. Gastroenterology 2009; 136 (Suppl. 1): A31*
48- *Tack JF, Ausma J, Kerstens R, et al. Safety and tolerability of prucalopride (Resolor®) in patients with chronic constipation: pooled data from three pivotal phase III studies [abstract no. T1322]. Gastroenterology 2008 Apr; 134 (4 Suppl. 1): A530. Plus poster presented at Digestive Disease Week; 2008 May 17-22; San Diego (CA)*

49- *Camilleri M. Beyens G, Kerstens R, et al. Safety assessement of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil 2009 Sep 9*
50- *Boyce M, Kerstens R, Beyens G, et al. Cardiovascular safety of prucalopride in healthy subjects: results from two randomized, dou-*

2008 May 29 ; 358 (22) : 234-54
33- *Quigley EM, Vandeplassehe I, Kerstens R, et coll. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2009 Feb 1 ; 29 (3) : 315-28*
(…)
36- *Mueller-Lissner SA, Rykx A, Kerstens R, et coll. Randomized double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of prucalopride (Resolor®) in elderly patients with chronic constipation [abstract no.1052]. Gastroenterology 2008 Apr ; 134 (4 Suppl. 1) : A157*
(…)
38- *Données non publiées, Movetis NV, 2009*
39- *Tack J, Ausma J, Kerstens R, et coll. Efficacy and safety of 12-week treatment with prucalopride in patients with severe chronic constipation: combined results of 3 identical, double-blind, placebo-controlled trials [abstract]. XXIst Belgian Week of Gastroenterology : 2009 Feb 12-14 ; Antwerp*
40- *Camilleri M, Gryp RS, Kerstens R, et coll. Efficacy of 12-week treatment with prucalopride (Resolor®) in patients with chronic constipation: combined results of three identical randomized double-blind, placebo-controlled phase III trials [abstract no. T1402]. Gastroenterology 2008 Apr ; 134 (4 Suppl. 1) : A548*
41- *Tack J, Dubois D, Kerstens R, et coll. PAC-QOL results from 3 identical randomized placebo-controlled trials with prucalopride in patients with severe chronic constipatiion [abstract no. T1259]. Gastroenterology 2009 : 136 (4 Suppl. 1) : A533*
42- *Movetis. Efficacy and safety study of prucalopride for the treatment of elderly patients with chronic constipation [Clinical Trials.gov identifier NCT0048422]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Accessible à partir de l'URL : http://www.clinicaltrials.gov [consulté le 15 septembre 2009]*
43- *Movetis. Efficacy and safety study of prucalopride for the retreatment of chronic constipation [ClinicalTrials.gov identifier NCT00598338]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Accessible à partir de l'URL : http://www.clinicaltrials.gov [consulté le 15 septembre 2009]*
44- *Galandiuk S, Rykx A, Ausma J, et coll. A two-period, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of retreatment of prucalopride (Resolor) on efficacy and safety in patients with chronic constipation [abstract no. OP398]. Gut 2008 Oct 22 ; 57 Suppl, II : A86*
45- *Movetis. Efficacy and safety study of the effect of dose-titration of prucalopride for the treatment of chronic constipation [ClinicalTrials.gov] identifier NCT00577018]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online], Accessible à partir de l'URL : http://www.clinicaltrials.gov [consulté le 15 septembre 2009]*
46- *Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens E, et coll. Long term follow up study of oral prucalopride (Resotor®) administrated to patients with chronic constipation [Abstract no. T1400]. Gastroenterology 2008 Apr ; 134 (4 Suppl. 1) : A547. Plus poster présenté à la Digestive Disease Week : 2008 May 17-22 ; San Diego (CA)*
47- *Camilleri M. Beyens G. Kerstens R, et coll. Long-term follow-up of safety and satisfactions with bowel function in response to oral prucalopride in patients with chronic constipation [abstract no. 160]. Gastroenterology 2009 ; 136 (Suppl. 1) : A31*
48- *Tack JF, Ausma J, Kerstens R, et coll. Safety and tolerability of prucalopride (Resolor®) in patients with chronic constipation: pooled data from three pivotal phase III studies [abstract no. T1322]. Gastroenterology 2008 Apr ; 134 (4 Suppl. 1) : A530. Plus poster présenté à la Digestive Disease Week ; 2008 May 17-22 ; San Diego (CA)*
49- *Camilleri M. Beyens G, Kerstens R, et coll. Safety assessement of prucalopride in elderly patients with constipation : a double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil 2009 Sep 9*
50- *Boyce M, Kerstens R, Beyens G, et coll. Cardiovascular safety of prucalopride in healthy subjects: results from two randomized, dou-*

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire*, mais ce n'est pas du *Prescrire***

ble-blind, placebo-controlled, cross-over trials [abstract no.T1265]. Gastroenterology 2009; 136 (4 Suppl. 1): A535
***51-** Boyce M, Mertens A. Mannaert E, et al. Tolerability and cardiac safety of prucalopride (PRU) in healthy volunteers [abstract no. 404]. Am J Gastroenterol 2000 Sep; 95 (9): 2529*
***52-** Boyce MJ, Carey W, Mannaert E, et al. Cardiovascular safety of prucalopride double blind placebo controlled cross over trial [abstract no. T1418]. Gastroenterology 2008 Apr; 134 (4 Suppl. 1): A551. Plus poster presented at Digestive Disease Week; 2008 May 17-22; San Diego (CA)*
(…)
***54-** Movetis NV. Movetis obtains EU authorisation for the commercialisation of Resolor® (prucalopride). First launch of Resolor anticipated in Q1 2010 [online]. Available from URL: http://www.movetis.com/news-events/press.releases/eu-authorisation-commercialisation-resolor?linkid=homeblock [Accessed 2009 Oct 27]*

Correspondence: James E. Frampton, Adis, a Wolters Kluwer Business, 41 Centorian Drive, Private Bag 65901, Mairangi Bay, North Shore 0754, Auckland, New Zealand. E-mail: demail@adis.co.nz »

1- Frampton JE "Prucalopride" *Drugs* 2009; **69** (17) : 2463-2476.

ble-blind, placebo-controlled, cross-over trials [abstract no.T1265]. Gastroenterology 2009 ; 136 (4 Suppl. 1) : A535
***51-** Boyce M, Mertens A. Mannaert E, et coll. Tolerability and cardiac safety of prucalopride (PRU) in healthy volunteers [abstract no. 404]. Am J Gastroenterol 2000 Sep ; 95 (9) : 2529*
***52-** Boyce MJ, Carey W, Mannaert E, et al. Cardiovascular safety of prucalopride double blind placebo controlled cross over trial [abstract no. T1418]. Gastroenterology 2008 Apr; 134 (4 Suppl. 1): A551. Plus poster présenté à la Digestive Disease Week ; 2008 May 17-22 ; San Diego (CA)*
(…)
***54-** Movetis NV. Movetis obtains EU authorisation for the commercialisation of Resolor® (prucalopride). First launch of Resolor anticipated in Q1 2010 [online]. Accessible à partir de l'URL : http://www.movetis.com/news-events/press.releases/eu-authorisation-commercialisation-resolor?linkid=homeblock [consulté le 27 octobre 2009]*

Correspondance : James E. Frampton, Adis, a Wolters Kluwer Business, 41 Centorian Drive, Private Bag 65901, Mairangi Bay, North Shore 0754, Auckland, Nouvelle-Zélande. Courriel : demail@adis.co.nz »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire*, mais ce n'est pas du *Prescrire***

Questions

Question n° 1

Quel(s) élément(s) explicite(s) vous manque(nt) pour apprécier l'indépendance de la rédaction de cette synthèse vis-à-vis de la firme qui commercialise le *prucalopride* ?

Question n° 2

La présentation des références vous paraît-elle suffisante pour les retrouver et éventuellement les commander ?

Question n° 3

Quelles sont les provenances des sources documentaires utilisées pour élaborer cette synthèse ? Ces sources vous paraissent-elles exhaustives ?

Question n° 4

Sur le critère d'évaluation principal, comment sont exprimés les résultats dans le texte ? Dans la figure 1 ? Quelle est l'expression qui vous semble la plus informative ?

Question n° 5

Dans ces essais, le critère principal d'évaluation repose sur des mesures objectives. Pour autant est-il le plus approprié ? Si non, quel critère principal d'évaluation serait plus pertinent ?

Question n° 6

Dans cette synthèse, quelles sont les données prises en compte pour établir le profil d'effets indésirables du *prucalopride* ? Quelles données complémentaires vous sembleraient utiles ?

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire*, mais ce n'est pas du *Prescrire***

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Deux éléments explicites manquent : 1°) on ne sait pas si l'auteur de cette synthèse, employé par la firme Adis qui édite la revue dans laquelle est publiée cette synthèse, a par ailleurs des liens d'intérêt avec la firme qui commercialise le *prucalopride* ; 2°) on ne sait pas si la firme Adis est directement ou indirectement financée par la firme qui commercialise le *prucalopride*.

Question n° 2

La présentation des références est conforme aux usages. Elle permet de les identifier et de les commander éventuellement.

Question n° 3

Cette synthèse s'appuie à la fois sur des données publiées de manière détaillée (articles de revues), des données publiées de manière succincte (communications à des congrès), des données issues de registres d'essais et des données non publiées détenues et communiquées par la firme. Elle n'est pas exhaustive, car il manque les données issues des agences d'évaluation des médicaments. Par ailleurs, on ne sait pas si la firme a communiqué toutes les données non publiées en sa possession.

Question n° 4

Les résultats dans le texte sont exprimés en valeur relative (2 fois plus de patients ont atteint l'objectif principal). Dans la figure 1 les données sont exprimées en valeur absolue : environ 22 % des patients ont atteint l'objectif principal dans les groupes *prucalopride* versus 11 % avec le placebo. L'expression en valeur absolue est plus informative et plus pertinente.

Question n° 5

Le critère principal d'évaluation choisi dans les essais est basé sur la fréquence des selles. Ce n'est pas ici le plus approprié. En effet, parmi plusieurs personnes ayant le même nombre de selles par semaine, chacun jugera différemment l'importance de sa constipation. La satisfaction des patients vis-à-vis de l'efficacité du *prucalopride* serait un critère principal d'évaluation plus pertinent.

Question n° 6

Dans cette synthèse, le profil d'effets indésirables du *prucalopride* est établi à partir des essais cliniques comparatifs, de suivis au long cours de ces essais et de quelques études spécifiques chez des patients âgés et des volontaires sains. Pour établir le profil d'effet indésirable d'un médicament, mieux vaut prendre aussi en compte les données pharmacologiques (effets indésirables connus des médicaments appartenant à la même classe pharma-

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

cologique) et les données issues des études animales. Après commercialisation, il importe de suivre les données de pharmacovigilance, c'est-à-dire les effets indésirables constatés dans des conditions réelles d'emploi en pratique quotidienne chez des patients non sélectionnés atteints éventuellement d'autres maladies et prenant éventuellement d'autres traitements.

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 37 : **Ça ressemble à du *Prescrire*, mais ce n'est pas du *Prescrire***

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Un auteur peut très bien ne pas avoir de conflits d'intérêts personnels avec une firme pharmaceutique, mais il est généralement soumis à la politique éditoriale de la revue dans laquelle il publie. Or, une firme pharmaceutique a souvent des moyens de pression financiers sur un éditeur : insertion de publicités, achat massif de "tirés à part", etc.
Le projet de synthèse a été soumis avant publication à la firme qui commercialise le *prucalopride*. En théorie, cela n'oblige pas l'auteur ou l'éditeur à tenir compte ensuite des remarques de la firme. C'est néanmoins s'exposer à des pressions, telle que le risque d'une action en justice visant à bloquer la parution d'un article défavorable à la firme.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. La présentation des références dans la littérature internationale a fait l'objet de conventions. Les plus utilisées sont celles de la National Library of Medicine étatsunienne (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed). Mais il ne suffit pas que les références soient correctement présentées. Il faut aussi qu'elles soient exactes, ce qui, en pratique, n'est pas toujours le cas.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. L'exhaustivité des données est une condition fondamentale de l'évaluation solide d'un nouveau médicament. Les informations détenues par les divers acteurs impliqués sont complémentaires, et il vaut mieux ne pas se contenter des données publiées, qui tendent à être plus favorables que les données non publiées (on parle alors de "biais de publication"). C'est pourquoi il est utile d'interroger les registres d'essais, la firme qui a développé le médicament et les agences d'évaluation des médicaments. Ces dernières sont souvent en possession de données plus complètes et détaillées que les données publiées. Certaines agences, notamment la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne, ont une politique de transparence qui permet l'accès à de nombreuses données utiles pour évaluer un médicament.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. La présentation des résultats en valeur relative est souvent avantageuse pour le traitement évalué. Ici, la figure est plus informative que le texte car l'efficacité y est exprimée en valeur absolue. Mais il faut cependant noter que l'axe des ordonnées ne va pas jusqu'à 100 %. En restreignant l'amplitude de l'échelle à 30 %, la présentation graphique donne une impression de grande efficacité du *prucalopride*, ce qui ne correspond pas à la réalité.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. En matière de traitement symptomatique, l'autoévaluation par les patients est généralement plus appropriée que l'évaluation par les soignants. Et une appréciation subjective globale de la satisfaction des patients est plus pertinente que la mesure isolée de tel ou tel critère dit "objectif". Dans les essais analysés, la satisfaction des patients a été mesurée de multiples manières, sans doute pour augmenter les chances d'obtenir un résultat positif, mais elle n'a jamais été le critère principal d'évaluation.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Les essais cliniques avant autorisation de mise sur le marché sont conçus pour mettre en évidence l'efficacité du médicament. Ils sont mal adaptés à la détection des effets indésirables pour un certain nombre de raisons. Les patients inclus sont très sélectionnés : on exclut en général les patients ayant des affections associées, ceux

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

qui prennent d'autres médicaments, les enfants, les patients âgés, les femmes enceintes, etc. Le nombre de patients inclus ne permet de détecter que les effets indésirables fréquents. La durée de suivi est rarement assez longue pour détecter les effets indésirables à long terme. C'est pourquoi le suivi après commercialisation sur un grand nombre de patients dans les conditions réelles d'utilisation est indispensable.
Par ailleurs, la classe pharmacologique à laquelle appartient un médicament, et les effets indésirables observés chez l'Animal donnent des indications utiles quant aux effets indésirables à craindre dans les conditions réelles d'utilisation. Ici, il n'est pas anodin de savoir que le *prucalopride* est un médicament apparenté à certains neuroleptiques, comme en témoigne le suffixe –pride de sa dénomination commune internationale. Notamment au *cisapride*, un neuroleptique commercialisé comme modificateur de la motricité digestive et retiré du marché dans de nombreux pays, en raison des troubles du rythme cardiaque auxquels il expose.

Commentaires sur l'ensemble des extraits. Comme son nom l'indique, la revue *Drugs* ("médicament" en anglais) met le médicament au centre de ses préoccupations. Elle rapporte les données de l'évaluation clinique, de manière factuelle, mais sans mise en perspective, sans justifier l'absence de comparaison du *prucalopride* versus d'autres options thérapeutiques et sans interrogation sur d'éventuels effets indésirables encore inconnus. Les synthèses de *Prescrire* publiées dans la rubrique "Rayon des nouveautés" ont quelques similitudes avec les synthèses de la revue *Drugs*. Mais le parti pris de *Prescrire* est différent : défendre l'intérêt premier des patients.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient" *Rev Prescrire* 2009 ; **19** (312) : 778-780.
- Prescrire Rédaction "Intérêts financiers et publication d'information médicales" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (210) : 705-706.
- Prescrire Rédaction "Le suffixe du mois : -pride" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (208) : 515.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 11,13,23.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 26/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement