

## Réponse à l'article de Juni *et al.* publié dans *The Lancet* du 5 nov.

Dans un article publié dans *The Lancet* du 5 nov. 2004, Juni *et al.* présentent une méta-analyse de données sur le rofécoxibe et concluent que le risque accru d'accidents cardio-vasculaires sous rofécoxibe était déjà connu en l'an 2000. Ces conclusions se basent sur une analyse violant le principe de base des méta-analyses qui veut que soient associés "like with like". Dans cette analyse, les auteurs ont mélangé des données d'études ayant 3 différents types de témoins. La conclusion de Juni *et al.* d'une différence dans le risque d'infarctus du myocarde (IM) pour le rofécoxibe, sans tenir compte du témoin, est dirigée par la différence entre le rofécoxibe et un seul témoin, le naproxène, et surtout par les résultats de VIGOR (Bombardier C. *et al. N Engl J Med* 2000;343:1520-28). Les données de cet article ont déjà été incluses dans la première analyse poolée sur le rofécoxibe publiée en 2001 par Konstam *et al. (Circulation* 2001;104:2280), et une nouvelle fois en 2003 (*Am Heart J* 2003;146:591). Ces analyses poolées ont démontré une différence dans le risque cardio-vasculaire entre rofécoxibe et naproxène, mais pas entre rofécoxibe et AINS non-naproxène ou placebo.

Juni *et al.* ont mélangé les données d'une sélection des études sur VIOXX analysées par Konstam *et al.* Juni *et al.* concluent qu'avant la mi-2000, il n'y a avait aucune preuve d'une différence dans le risque relatif d'IM sous VIOXX comparativement à d'autres médicaments, mais que cette différence était bien présente à partir de 2000. La revue attentive de leur analyse révèle que les études publiées avant 2000 ont comparé le rofécoxibe soit à un placebo soit à un AINS non-naproxène: ibuprofène, diclofénac ou nabumétone (tableau 1). L'étude de 2000 ayant constaté la différence relevée par ces auteurs est VIGOR, dont les résultats préliminaires ont été connus et révélés immédiatement en mars 2000, avant d'être publiés en novembre et de faire l'objet d'une très grande attention. Les données finales ont été transmises à la FDA à la fin 2000 et publiées sur le website de la FDA en février 2001. Après VIGOR, la majorité des données patients dans les études citées par ces auteurs continuent à faire état de comparaisons entre VIOXX et naproxène (tableau 1).

L'analyse des auteurs par témoin confirme que la seule différence statistiquement significative dans le risque d'IM se situe entre rofécoxibe et naproxène, et pas entre

rofécoxibe et placebo ou AINS non-naproxène. Ces auteurs justifient la combinaison des données contre différents témoins par le fait que les intervalles de confiance contre témoins individuels étaient larges et que le test statistique d'interaction n'était pas significatif. Ce recours à un test statistique insuffisamment fiable comme seule justification de combiner ces données est scientifiquement indéfendable et ne respecte pas l'exigence d'associer "like with like"; il y a des effets biologiques différents connus des témoins sur la fonction plaquettaire et les données démontrent de grandes différences de risque relatif entre les groupes témoins (tableau 2). Dans une analyse complète des données patients individuelles recourant à la 'Cox proportional hazards regression', une technique statistique très fiable, Konstam *et al.* ont trouvé une hétérogénéité importante entre les études contrôlées contre naproxène et d'autres études, validant la justification de mettre à part les données contrôlées contre naproxène (tableau 2). L'association inadéquate de données hétérogènes faite par Juni *et al.* invalide les résultats et conclusions de leur méta-analyse.

De plus Juni *et al.* n'ont pas pris toutes les données disponibles, et notamment celles des grandes études sur la maladie d'Alzheimer ayant comparé le rofécoxibe à un placebo. Les données cardio-vasculaires de ces études ont été rajoutées dans la notice d'emballage US du rofécoxibe. Les données IM peuvent être consultées sur le website de la FDA

([http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_01\\_merck.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_01_merck.pdf)). Il y a eu 9 IM sous rofécoxibe et 12 sous placebo chez plus de 2000 patients traités pendant environ 1 année. Il n'y a aucune raison scientifique d'exclure ces données, du fait qu'il n'y a aucune base en faveur d'une différence du risque d'IM pour les patients Alzheimer et les autres patients recrutés, tels que les patients souffrant d'arthrose ou de lombalgies. Une telle omission sélective des très nombreuses données contrôlées contre placebo disponibles en 2001 après VIGOR, qui n'ont montré aucune différence entre rofécoxibe et placebo, limite les conclusions de ces auteurs.

Ces auteurs envisagent des différences possibles entre leur analyse et les analyses poolées sur le rofécoxibe déjà citées. Ils prétendent que le recours à un paramètre combiné peut cacher les résultats limités à l'une de ses composantes. L'examen des données de Konstam *et al.* montre que ce n'est pas le cas; il y a cohérence entre le

paramètre combiné APTC et IM (voir tableau 6 dans Konstam *et al.*) En fait, la différence de principe entre Juni *et al.* et les autres analyses combinées sur le rofécoxibe ne réside pas dans le paramètre ('endpoint') mais dans le pooling inadéquat des témoins fait par Juni *et al.* cité plus haut. Ces auteurs prétendent de même que le risque relatif entre rofécoxibe et témoins a été le même dans les études =6 mois et <6 mois. Mais comme avec la méta-analyse de toutes les études, ce résultat est faussé par le témoin.

En résumé, les données de la méta-analyse de Juni *et al.* ont déjà été publiées et analysées. Comme dans les analyses poolées des études cliniques randomisées et contrôlées sur le rofécoxibe publiées en 2001 et de nouveau en 2003, la méta-analyse de Juni *et al.* ne montre aucune différence significative entre rofécoxibe et placebo, aucune différence significative entre rofécoxibe contre AINS non-naproxène et un risque significativement plus faible sous naproxène que sous rofécoxibe. Mais Juni *et al.* ont mélangé toutes les données de manière scientifiquement indéfendable, contre les principes de base des méta-analyses. Toutes leurs conclusions d'un signal débutant en 2000 ont été dirigées par la comparaison au naproxène, en majeure partie d'après VIGOR. Avant APPROVe, dans les études contrôlées contre placebo et AINS non-naproxène, les données ne parlaient pas en faveur d'un risque accru d'accidents cardio-vasculaires sous rofécoxibe. Dans l'étude APPROVe, et pour la première fois, il y a eu un risque d'accidents cardio-vasculaires confirmés commençant après 18 mois de traitement, plus important chez les patients prenant du rofécoxibe que chez ceux sous placebo. Dans la semaine qui a suivi la publication de ces résultats, Merck a agi pour ce qu'elle pensait être le plus grand bénéfice des patients et a volontairement retiré VIOXX du marché.