

# Effets du muraglitazar sur le décès et les événements cardiovasculaires majeurs chez les diabétiques de type 2

Steven E. Nissen, MD

Kathy Wolski, MPH

Eric J. Topol, MD

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes ou PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) sont des facteurs de transcription nucléaire qui sont activés par certains ligands et qui modulent l'expression d'un grand nombre de gènes.<sup>1</sup> Des agents thérapeutiques ciblant 2 familles distinctes de PPAR ( $\alpha$  et  $\gamma$ ) sont commercialisés aux États-Unis. On peut citer comme exemple d'agents PPAR- $\alpha$  les fibrates gemfibrozil et fénofibrate. Ces agents modulent le métabolisme des lipides principalement en abaissant les taux sériques de triglycérides et en augmentant modestement les taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (cholestérol HDL).

On a montré dans plusieurs essais cliniques une réduction du nombre d'événements cardiovasculaires ou un ralentissement de la progression de l'athérosclérose avec ces agents PPAR- $\alpha$ .<sup>2-4</sup> Les agonistes des PPAR- $\gamma$  augmentent la sensibilité à l'insuline et sont largement utilisés comme agents antidiabétiques.<sup>5</sup> Deux médicaments sont actuellement disponibles : la pioglitazone et la rosiglitazone. Dans la mesure où l'on pense que les taux anormaux de lipides et la résistance à l'insuline sont 2 facteurs favorisant de l'athérosclérose chez les diabétiques, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont cherché à développer des agonistes mixtes des PPAR, ciblant les 2 familles  $\alpha$  et  $\gamma$ .<sup>6</sup>

Le premier agoniste mixte des PPAR pour lequel des démarches ont été entreprises auprès de la FDA (*Food and Drug Administration*) en vue d'une autorisation de mise sur le marché est le muraglitazar, puissant agoniste des PPAR- $\gamma$  ayant des effets PPAR- $\alpha$  modérés.<sup>7</sup> Le programme de développement du muraglitazar comprenait

**Contexte** Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes ou PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) sont des facteurs de transcription nucléaire qui modulent l'expression génique. Des agents thérapeutiques ciblant 2 familles distinctes de PPAR ( $\alpha$  et  $\gamma$ ) sont commercialisés aux États-Unis. Le premier agoniste mixte,  $\alpha$  et  $\gamma$ , des PPAR, le muraglitazar, a été étudié le 9 septembre 2005 par un comité consultatif de la FDA (*Food and Drug Administration*) qui a recommandé, par 8 voix contre 1, son autorisation de mise sur le marché dans l'indication du contrôle de la glycémie chez les diabétiques de type 2.

**Objectifs** Évaluer l'incidence du décès, de l'infarctus du myocarde (IdM), de l'accident vasculaire cérébral (AVC), de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de l'accident ischémique transitoire (AIT) chez des diabétiques traités par muraglitazar, par comparaison avec des témoins.

**Plan expérimental, cadre et participants** Le matériel utilisé pour cette analyse consistait en documents sur des essais cliniques de phases II et III, communiqués au public conformément à la législation sur les réunions des comités consultatifs de la FDA. Tous les essais revus étaient prospectifs, randomisés, en double aveugle et multicentriques et avaient recruté des diabétiques de type 2 ayant des taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> compris entre 7 % et 10 %. Les patients (N = 3 725) étaient randomisés pour recevoir du muraglitazar à différentes doses, de la pioglitazone ou un placebo, en monothérapie ou en association avec de la metformine ou du glibenclamide, dans des essais ayant duré 24 à 104 semaines.

**Principaux critères de jugement** Le critère de jugement principal était l'incidence du décès, de l'IdM non mortel et de l'AVC non mortel combinés. L'incidence de ces événements et celle des ICC et des AIT formaient un critère de jugement composite plus complet.

**Résultats** Chez les patients traités par muraglitazar, 1 des 3 événements du critère de jugement principal est survenu chez 35 patients sur 2 374 (1,47 %), chiffre à comparer à 9 patients sur 1 351 (0,67 %) dans les groupes placebo et pioglitazone combinés (témoins) (risque relatif [RR] : 2,23 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,07 – 4,66 ;  $p = 0,03$ ). Pour le critère de jugement plus complet incluant les ICC et les AIT, l'incidence était de 50 sur 2 374 (2,11 %) chez les patients sous muraglitazar et de 11 sur 1 351 (0,81 %) chez les témoins (RR : 2,62 ; IC à 95 % : 1,36 – 5,05 ;  $p = 0,004$ ). Pour toutes les composantes individuelles du critère de jugement composite, les risques relatifs dépassaient 2,1 sans être statistiquement significatifs. L'incidence de l'ICC vérifiée était de 13 sur 2 374 (0,55 %) chez les patients traités par muraglitazar et de 1 sur 1 351 chez les témoins (0,07 %) (RR : 7,43 ; IC à 95 % : 0,97 – 56,8 ;  $p = 0,053$ ).

**Conclusions** Nous avons constaté que, par comparaison avec le placebo ou la pioglitazone, le muraglitazar était associé à une augmentation de l'incidence du critère de jugement composite comprenant le décès, les événements cardiovasculaires majeurs (IdM, AVC et AIT) et l'ICC. Cet agent ne devrait pas être autorisé en traitement du diabète en se basant sur des critères de jugement biologiques avant que sa sécurité d'emploi n'ait été évaluée dans un essai consacré aux événements cardiovasculaires.

JAMA. 2005;294:2581-2586.

www.jama.com

une série d'essais cliniques examinant les effets de cet agent sur les taux de lipides et sur le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques. Des données concernant les événements majeurs, en particulier la mortalité toutes causes confondues, la mortalité d'origine

**Affiliations des auteurs** : Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.

**Correspondance** : Steven E. Nissen, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Ave, Cleveland, OH 44195 nissens@ccf.org).

**Tableau 1.** Essais cliniques sur le muraglitazar chez des diabétiques.

Etude, durée et doses quotidiennes	Nb. de patients randomisés
CV 168006 (104 semaines)	
Muraglitazar	
0,5 mg	236
1,5 mg	259
5 mg	245
10 mg	249
20 mg	239
Pioglitazone 15 mg	251
CV 168018 (24 semaines)	
Muraglitazar	
2,5 mg	111
5 mg	114
Placebo	115
CV 168021 (24 semaines)	
Muraglitazar 2,5 mg + glibenclamide	191
Muraglitazar 5 mg + glibenclamide	193
Placebo + glibenclamide	199
CV 168022 (78 semaines)	
Muraglitazar 2,5 mg + metformine	233
Muraglitazar 5 mg + metformine	205
Placebo + metformine	214
CV 168025 (26 semaines)	
Muraglitazar 5 mg + metformine	587
Pioglitazone 30 mg + metformine	572
Totaux	
Toutes doses de muraglitazar	2 862
Doses de muraglitazar " 5 mg	2 374
Pioglitazone ou placebo	1 351

cardiovasculaire et la survenue d'un infarctus du myocarde (IdM), d'un accident vasculaire cérébral (AVC), d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC), ont également été recueillis dans ces essais.

Un comité consultatif de la Division des médicaments d'endocrinologie/métabolisme de la FDA a revu ces études le 9 septembre 2005 en audience publique et a recommandé qu'une autorisation de mise sur le marché soit accordée à ce médicament en monothérapie pour le traitement du diabète de type 2 (par 8 voix contre 1) et en traitement combiné chez les patients ayant une glycémie insuffisamment contrôlée par la metformine (par 7 voix contre 2).<sup>8</sup> La législation actuelle entraîne l'obligation de communiquer au public les documents examinés lors des réunions des comités consultatifs, ces documents étant

accessibles à tous sur le site Internet de la FDA au moment de l'audience publique. La présente étude est une analyse des essais sur le muraglitazar effectués chez des diabétiques et qui ont été communiqués au public par le commanditaire des essais et la FDA au moment de la réunion du groupe d'experts.<sup>9,10</sup>

## MÉTHODES

### Études analysées

Nous avons revu les documents de réunion de la FDA disponibles sur le site Internet de cette administration pour l'audience publique du 9 septembre 2005. Il y avait 2 documents principaux: une analyse des données du programme de développement clinique du muraglitazar fournie par le personnel de la FDA<sup>9</sup> et un document à part préparé par le personnel des laboratoires ayant développé le médicament (Bristol-Myers Squibb et Merck).<sup>10</sup> Ces documents fournissaient les données de 5 essais cliniques ayant évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit chez des diabétiques. Les évaluations de l'efficacité comportaient principalement les effets du muraglitazar sur diverses mesures glycémiques et lipidiques. Les événements indésirables majeurs, en particulier les événements cardiovasculaires, étaient indiqués dans les évaluations de la sécurité d'emploi.

Quatre des études revues étaient des essais de phase III et une étude a été identifiée comme un essai de phase II. Deux agents de comparaison différents ont été utilisés dans ces 5 essais: un placebo et la pioglitazone, agoniste des PPAR- $\gamma$  commercialisé. Une fréquence élevée d'oedèmes et d'ICC a été observée avec des doses élevées de muraglitazar dans les premiers temps du programme de développement du médicament et le commanditaire a arrêté la mise au point de doses quotidiennes supérieures à 5 mg, ne demandant une autorisation de mise sur le marché que pour des doses inférieures ou égales à 5 mg par jour.<sup>10</sup> Nous avons, par conséquent, restreint notre analyse aux groupes de patients qui avaient pris des doses de muraglitazar de 5 mg/jour ou moins. Cette analyse a été faite sur 2 374 patients exposés au muraglitazar et 1 351 patients exposés à 1 agent de comparaison, parmi lesquels 823 avaient reçu de la pioglitazone et 528 un placebo. Une recherche dans la littérature n'a permis de découvrir qu'une seule publication rapportant les résultats d'1 seul de ces essais.<sup>11</sup> Par ailleurs, seules 2 de ces études sont inscrites sur un site d'enregistrements des essais cliniques (<http://www.clinicaltrials.gov>). Par conséquent, presque toutes les informa-

tions que nous avons utilisées provenaient des documents de réunion de la FDA.

### Critères de jugement

Nous avons évalué la mortalité toutes causes confondues, la mortalité d'origine cardiovasculaire, les IdM non mortels, les AVC non mortels, les ICC et les AIT en examinant les listes détaillées d'événements indésirables rapportées par le commanditaire des études dans les documents de la FDA. Les documents ne fournissaient pas d'informations spécifiques sur les procédés utilisés pour vérifier ces événements. Ils indiquaient que les ICC étaient vérifiés à un niveau central mais il n'était pas fait mention d'un procédé de vérification pour les autres types d'événements.

Pour les critères de jugement composites, afin d'éviter un double comptage des patients ayant eu plus d'1 événement, chaque patient a été classé selon l'événement de plus grande gravité. Ainsi un patient ayant eu un IdM et décédé à la suite de cet événement a été classé comme ayant eu un décès d'origine cardiovasculaire mais pas un IdM. Pour les besoins de l'analyse, les taux d'événements survenus avec les 2 agents de comparaison (placebo et pioglitazone) ont été combinés et comparés aux taux d'événements survenus avec le muraglitazar. Nous avons calculé les risques relatifs (RR), les intervalles de confiance (IC) à 95 % et les valeurs de *p* à partir des taux bruts d'événements pour chaque type particulier d'événement.

Notre critère de jugement principal était un critère composite couramment utilisé dans les essais cardiovasculaires: l'incidence des décès, des IdM et des AVC combinés. Nous avons créé un critère de jugement plus spécifique en substituant la mortalité d'origine cardiovasculaire à la mortalité toutes causes confondues. Nous avons créé un critère de jugement plus complet en ajoutant les ICC et les AIT au critère de jugement composite principal. Les comparaisons statistiques entre les patients traités par muraglitazar et les patients témoins ont été faites en utilisant des tests de  $\chi^2$  de Wald. Nous avons utilisé le logiciel SAS version 8.0 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord). Une valeur de *p* inférieure ou égale à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

## RÉSULTATS

Les 5 essais cliniques effectués chez des diabétiques exposés soit au muraglitazar soit à un agent de comparaison sont résumés au **Tableau 1**. La durée de ces essais variait de 24

à 104 semaines et les patients inclus recevaient soit du muraglitazar en monothérapie soit du muraglitazar en association avec un autre traitement du diabète, metformine ou glibenclamide. Plusieurs caractéristiques étaient communes aux 5 essais. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et avaient un indice de masse corporelle inférieur à 41, des triglycérides inférieurs à 600 mg/dl (6,8 mmol/l) et des taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> compris entre 7 % et 10 %.<sup>9,10</sup> Les patients ayant une ICC de classe III ou IV étaient exclus. Les patients ayant eu dans les 6 mois précédant le recrutement un IdM, un angor instable, un AVC, un AIT, une angioplastie ou un pontage aorto-coronarien étaient également exclus. Nous allons ci-après décrire brièvement ces essais.

CV 168006 était un essai de phase II évaluant des doses variables de muraglitazar en monothérapie chez des diabétiques de type 2, les doses quotidiennes s'étendant sur une gamme importante allant de 0,5 mg à 20 mg. Les concentrations moyennes de glucose étaient surveillées durant les 24 premières semaines et la dose de muraglitazar était ajustée par la suite pour atteindre les niveaux de contrôle glycémique prédéterminés. L'essai a été prolongé à long terme pour atteindre 104 semaines. Un seul groupe témoin était inclus, les témoins recevant 15 mg/jour de pioglitazone, dose qui pouvait être augmentée jusqu'à 45 mg/jour pour obtenir un contrôle de la glycémie. Un œdème est survenu chez 24,9 % des patients recevant la dose de 10 mg de muraglitazar et chez 40,1 % des patients recevant 20 mg et ces doses n'ont, par conséquent, pas été utilisées dans les essais ultérieurs.<sup>9,10</sup>

CV 168018 était un essai de phase III portant sur des doses de 2,5 mg et de 5 mg de muraglitazar en monothérapie, le produit étant comparé à un placebo présenté à l'identique. Seuls les patients qui n'avaient jamais été traités auparavant par un antidiabétique pouvaient participer à l'essai. Les résultats de cet essai ont été récemment publiés.<sup>11</sup>

CV 168021 était un essai de phase III contrôlé comparant une dose de 2,5 ou de 5 mg de muraglitazar à un placebo chez des diabétiques ayant une hyperglycémie mal contrôlée par le glibenclamide. Une phase à long terme effectuée en aveugle sur 102 semaines était prévue mais les résultats n'étaient pas disponibles au moment de la réunion du groupe d'experts de la FDA.

CV 168022 était un essai contrôlé randomisé en double aveugle comparant des doses de 2,5 ou de 5 mg de muraglitazar à

**Tableau 2.** Caractéristiques démographiques et biologiques de départ.

	Etudes de monothérapie (CV 168006, CV 168018)		Etudes de traitement combiné (CV 16802, CV 168022, CV 168025)	
	Muraglitazar (n = 729)	Traitement de comparaison (n = 366)	Muraglitazar (n = 1409)	Traitement de comparaison (n = 985)
Age, moyenne (écart type), ans	53,5 (10)	52,5 (9,6)	55,1 (8,7)	54,6 (9,0)
Hommes, nb, (%)	417 (57,2)	198 (54,1)	724 (51,4)	500 (50,8)
Race blanche, nb, (%)	595 (81,6)	290 (79,2)	1229 (87,2)	878 (89,1)
Poids, moyenne (écart type), kg	89,2 (17,9)	89,7 (18,5)	88,0 (18,3)	89,8 (17,9)
Indice de masse corporelle, moyenne (écart type)†	31,2 (4,9)	31,6 (4,9)	31,3 (4,8)	31,7 (4,9)
Hémoglobine A <sub>1c</sub> , moyenne (écart type), %	8,1 (1,1)	8,2 (1,1)	8,1 (1,0)	8,1 (1,0)
Glycémie à jeun, moyenne (écart type), mg/dl	178 (54)	184 (51)	172 (48)	174 (50)
Pression sanguine, moyenne (écart type), mm Hg				
Systolique	129 (14,8)	129,4 (15,3)	131 (15,0)	131,4 (15,7)
Diastolique	79,7 (8,7)	80,1 (8,30)	80,3 (8,9)	80,4 (8,8)
Cholestérol LDL, moyenne (écart type), mg/dl	123,7 (33,3)	128,4 (37,6)	113,1 (34,4)	112,3 (33,0)
Cholestérol HDL, moyenne (écart type), mg/dl	43,0 (9,9)	43,7 (10,6)	45,4 (10,5)	45,6 (10,7)
Prise de statines, nb, (%)	148 (20,3)	64 (17,5)	343 (24,3)	238 (24,2)

Abréviations : Cholestérol HDL (*high-density lipoprotein*) = cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; cholestérol LDL (*low-density lipoprotein*) = cholestérol des lipoprotéines de basse densité.  
Conversion en unités SI : pour convertir la glycémie en mmol/l, multiplier par 0,0555 ; pour convertir le cholestérol en mmol/l, multiplier par 0,0259.  
\* Les valeurs représentent le nombre de patients pour lesquels les commanditaires de l'étude ont fourni des données.<sup>10</sup>  
† Poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres.

un placebo chez des diabétiques ayant une hyperglycémie mal contrôlée par la metformine seule.

CV 168025 était une étude de phase III évaluant, chez des patients ayant une hyperglycémie mal contrôlée par la metformine seule, les effets de l'addition de 5 mg de muraglitazar comparés à ceux de l'addition de 30 mg de pioglitazone.

#### Caractéristiques de départ

Le Tableau 2 indique les caractéristiques de départ des patients recrutés dans ces essais. Les documents de la FDA indiquaient les caractéristiques des patients selon qu'ils recevaient le muraglitazar ou un agent de comparaison, les groupes de traitements par pioglitazone et par placebo étant combinés. Les patients étaient relativement jeunes (moyenne d'âge < 55 ans) et obèses (indice de masse corporelle moyen > 30). Les 2 sexes étaient représentés de façon à peu près équivalente. Le contrôle de la glycémie était relativement mauvais avec des taux moyens d'hémoglobine A<sub>1c</sub> supérieurs à 8,0 %.

#### Mortalité et événements cardiovasculaires

Le Tableau 3 indique les événements indésirables survenus chez les patients diabétiques

ayant reçu des doses de muraglitazar inférieures ou égales à 5 mg/jour dans les 5 essais cliniques revus. Le Tableau 4 indique les taux d'événements, les RR et les valeurs de *p* pour le muraglitazar comparé à la pioglitazone ou au placebo. Un événement du critère de jugement principal (décès quelle qu'en soit la cause, IdM non mortel ou AVC non mortel) est survenu chez 35 des 2374 patients traités par muraglitazar (1,47 %) vs 9 des 1351 patients témoins (0,67 %) (RR: 2,23 ; IC à 95 % : 1,07 – 4,66 ; *p* = 0,03). En remplaçant les décès quelle qu'en soit la cause par les décès d'origine cardiovasculaire, un événement de ce critère de jugement plus spécifique est survenu chez 27 des 2374 patients traités par muraglitazar (1,14 %) vs 7 des 1351 patients témoins (0,52 %) (RR: 2,21 ; IC à 95 % : 0,96 – 5,08 ; *p* = 0,06). Si l'on rajoutait au critère de jugement composite principal les ICC et les AIT, on obtenait pour ce critère de jugement plus complet une incidence de 50 sur 2374 pour les patients traités par muraglitazar (2,11 %) vs 11 sur 1351 pour les patients témoins (0,81 %) (RR: 2,62 ; IC à 95 % : 1,36 – 5,05 ; *p* = 0,004).

Le Tableau 4 montre également les taux d'incidence et les RR obtenus pour les composantes individuelles du critère de

## MURAGLITAZAR ET ÉVÉNEMENTS SECONDAIRES

**Tableau 3.** Événements cardiovasculaires survenus durant le programme Muraglitazar.

Etude et traitement	Nb. de Patients exposés	Décès d'origine non cardiovasculaire	Décès d'origine cardiovasculaire	IdM	AVC	ICC	AIT
CV 168006							
Muraglitazar 0,5 mg	236	0	0	0	0	0	0
Muraglitazar 1,5 mg	259	2	0	0	0	0	1
Muraglitazar 5 mg	245	1	0	0	1	0	1
Pioglitazone 15 mg	251	1	0	1	1	0	0
CV 168018							
Muraglitazar 2,5 mg	111	0	0	0	1	1	0
Muraglitazar 5 mg	114	0	0	0	0	0	0
Placebo	115	0	0	1	0	0	0
CV 168021							
Muraglitazar 2,5 mg + glyburide	191	0	0	3	2	1	1
Muraglitazar 5 mg + glyburide	193	1	1	4	2	3	1
Placebo + glyburide	199	0	1	1	0	0	0
CV 168022							
Muraglitazar 2,5 mg + metformine	233	1	1	4	1	0	0
Muraglitazar 5 mg + metformine	205	3	1	3	0	1	0
Placebo + metformine	214	0	0	0	0	0	1
CV 168025							
Muraglitazar 5 mg + metformine	587	0	5	1	2	7	1
Pioglitazone 30 mg + metformine	572	1	0	1	1	1	0
Totaux							
Doses de muraglitazar " 5 mg	2374	8	8	15	9	13	5
Pioglitazone ou placebo	1351	2	1	4	2	1	1

Abréviations : AIT = accident ischémique transitoire ; AVC = accident vasculaire cérébral ; ICC = insuffisance cardiaque congestive ; IdM = infarctus du myocarde.

**Tableau 4.** Taux d'événements et risques relatifs.

	Nb. (%)		Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
	Muraglitazar (n = 2374)	Témoins (n = 1351)		
<b>Critères de jugement composites</b>				
Mortalité toutes causes + IdM et AVC non mortels	35 (1,47)	9 (0,67)	2,23 (1,07-4,66)	0,03
Mortalité toutes causes + IdM, AVC, ICC et AIT non mortels	50 (2,11)	11 (0,81)	2,62 (1,36-5,05)	0,004
Mortalité cardiovasculaire + IdM et AVC non mortels	127 (1,14)	7 (0,52)	2,21 (0,96-5,08)	0,06
Mortalité cardiovasculaire + IdM, AVC, ICC et AIT non mortels	42 (1,77)	9 (0,67)	2,69 (1,30-5,53)	0,007
Mortalité toutes causes et IdM non mortels	27 (1,14)	7 (0,52)	2,21 (0,96-5,08)	0,06
Mortalité cardiovasculaire et IdM non mortels	19 (0,80)	5 (0,37)	2,17 (0,81-5,83)	0,12
<b>Critères de jugement individuels</b>				
Mortalité toutes causes	16 (0,67)	3 (0,22)	3,05 (0,89-10,5)	0,08
Mortalité cardiovasculaire	8 (0,34)	1 (0,07)	4,57 (0,57-36,5)	0,15
IdM mortels et non mortels	15 (0,63)	4 (0,30)	2,14 (0,71-6,46)	0,18
AVC mortels et non mortels	9 (0,38)	2 (0,15)	2,57 (0,55-11,9)	0,23
AIT mortels et non mortels	5 (0,21)	1 (0,07)	2,85 (0,33-24,4)	0,34
ICC vérifiée	13 (0,55)	1 (0,07)	7,43 (0,97-56,8)	0,053

Abréviations : AIT = accident ischémique transitoire ; AVC = accident vasculaire cérébral ; IC = intervalle de confiance ; ICC = insuffisance cardiaque congestive ; IdM = infarctus du myocarde.

jugement principal et pour plusieurs autres critères composites habituellement utilisés dans les essais étudiant des événements cardiovasculaires. On pouvait constater, pour les composantes individuelles du critère de jugement principal, des incidences régulièrement augmentées dans le groupe traité par muraglitazar par comparaison avec les témoins (RR allant de 2,14 à 7,43). Cependant, les nombres d'événements étaient faibles et les différences n'étaient pas statistiquement significatives, les valeurs de *p* allant de 0,053 à 0,34. La différence de taux de survenue pour les ICC vérifiées était proche de la signification, avec un événement chez 13 des 2374 patients traités par muraglitazar (0,55 %) et chez 1 des 1351 témoins (0,07 %) (RR: 7,43; IC à 95 %: 0,97 – 56,8; *p* = 0,053).

### COMMENTAIRES

Il existe actuellement 2 familles d'agonistes des PPAR dont des agents sont commercialisés aux États-Unis pour le traitement des dyslipidémies et du diabète. Les agents PPAR- $\alpha$  comprennent les fibrates gemfibrozil et fénofibrate qui sont utilisés depuis plusieurs décennies bien que leurs modes d'action n'aient été entièrement élucidés que récemment.<sup>12</sup> Cette classe de médicaments est utilisée principalement pour traiter les dyslipidémies en réduisant les taux de triglycérides tout en augmentant modérément le cholestérol HDL.<sup>13</sup>

Deux études importantes ont montré une réduction des événements indésirables cardiovasculaires après administration de ces agents en prévention cardiovasculaire secondaire.<sup>2,3</sup> Les agents PPAR- $\gamma$  sont commercialisés pour le contrôle de la glycémie chez les diabétiques de type 2. Trois médicaments de cette classe ont été mis sur le marché: la rosiglitazone, la pioglitazone et la troglitazone. Ce dernier agent a été retiré du marché en raison de son hépatotoxicité. Une étude récente a montré pour la pioglitazone une tendance vers une réduction des événements vasculaires mais une augmentation de l'incidence des ICC.<sup>14</sup>

En raison des effets favorables des agonistes des PPAR- $\alpha$  et - $\gamma$ , la mise au point d'agents PPAR mixtes a été considérée comme une stratégie très prometteuse pour traiter simultanément l'hyperglycémie et la dyslipidémie chez les diabétiques.<sup>6</sup> Le premier de ces agents pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès de la FDA est le muraglitazar qui se caractérise par un puissant effet agoniste des PPAR- $\gamma$  et des effets  $\alpha$  modérés.

Pour n'importe quelle nouvelle classe de médicaments, une toxicité inattendue peut apparaître au cours du programme de développement d'un produit. Cependant, dans certains cas, les laboratoires taisent les résultats des essais cliniques de phase II et III ou repoussent la publication de ces résultats tant que l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été accordée. Par conséquent, les documents soumis à l'examen de la FDA en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché peuvent constituer la seule source disponible pour le public d'informations objectives sur les agents médicamenteux récemment autorisés. Cela a été le cas pour le muraglitazar pour lequel la communication au public des données des essais de phase II et III n'a eu lieu, par l'intermédiaire du site Internet de la FDA, que très peu de temps avant que le panel d'experts ne se réunisse pour envisager l'autorisation de mise sur le marché du médicament le 9 septembre 2005.

L'étude de ces documents rendus publics nous a permis de constater une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par muraglitazar par comparaison avec les témoins (patients traités avec un placebo ou de la pioglitazone). Pour déterminer l'incidence du décès et des événements indésirables cardiovasculaires majeurs, nous avons revu avec attention les données d'essais cliniques disponibles dans ces documents et inclus tous les essais effectués chez des diabétiques qui avaient été soumis à l'examen de la FDA. Nous avons exclu de l'analyse les patients qui avaient été traités par des doses élevées de 10 et 20 mg de muraglitazar dans la mesure où le développement ultérieur de ces doses a été arrêté après qu'un essai de phase II ait montré une incidence élevée d'œdèmes périphériques. Nous n'avons pas non plus inclus un petit essai de phase II à court terme dans lequel le médicament avait été administré à des personnes non diabétiques afin d'examiner ses effets sur les taux de lipides. Il restait donc 2374 patients exposés à 5 mg/jour ou moins de muraglitazar et 1351 patients exposés à un placebo ou à de la pioglitazone.

Les résultats de cette analyse sont préoccupants. Pour le critère de jugement composite le plus largement accepté (décès, IdM et AVC), le RR était de 2,23 pour les patients sous muraglitazar. Pour les autres critères de jugement utilisant des définitions plus étroites (comprenant les décès d'origine cardiovasculaire seulement) ou des définitions composites plus larges (comprenant les ICC et les AIT), les risques étaient similaires. Pour le

critère de jugement composite le plus large qui incluait les décès quelle qu'en soit la cause et les IdM, AVC, AIT et ICC non mortels, le RR était très significativement augmenté pour les patients traités par muraglitazar (2,62;  $p = 0,004$ ).

On pouvait constater, en outre, un schéma très homogène de surmortalité pour toutes les composantes du critère de jugement le plus large, tous les RR dépassant 2,1. Cette régularité d'amplitude et de direction des effets indésirables, constatée pour un grand nombre d'événements cardiovasculaires, réduit la probabilité que ces résultats soient uniquement dus au hasard. Ces résultats sont particulièrement préoccupants car cet excès significatif d'événements indésirables a été observé après une période d'exposition au médicament allant de 24 à 104 semaines seulement. En outre les patients recrutés dans ces essais cliniques font souvent partie des groupes ayant les risques les plus faibles; en situation réelle, le risque d'une exposition devrait donc probablement être amplifié notablement. Prises dans leur ensemble, ces données montrent que si le muraglitazar était autorisé par la FDA, il est probable qu'il ferait courir aux patients des risques inacceptables.

Nous pensons qu'il est toujours important de mettre en balance l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un médicament lorsque l'on doit apprécier son utilité clinique. L'efficacité du muraglitazar consistait en une baisse de la glycémie, une réduction des triglycérides et une augmentation du cholestérol HDL.<sup>9,10</sup> Il s'agit là de critères de jugement biologiques qui doivent être appréciés dans le contexte de critères de jugement cliniques plus importants. Il existe bien des médicaments abaissant la glycémie (sulfamides hypoglycémiques) ou le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (ézétimibe) dont l'autorisation de mise sur le marché a été accordée en se basant sur des évaluations biologiques de l'efficacité. Cependant, ces autorisations n'ont été données qu'après que ces médicaments aient démontré leur excellente sécurité d'emploi dans des populations de patients relativement importantes. À l'inverse, le muraglitazar n'abaisse pas les niveaux des lipoprotéines de basse densité et, par ailleurs, la baisse de la glycémie obtenue avec d'autres médicaments n'a pas toujours été accompagnée d'une réduction des complications vasculaires sérieuses.<sup>15</sup> Il est donc très important d'apprécier les résultats de ce médicament concernant l'efficacité en tenant compte des inquiétudes concernant sa sécurité d'emploi.

Il faut souligner que les maladies cardiovasculaires par athérosclérose sont particulièrement fréquentes chez les diabétiques de type 2, représentant la cause du décès de ces patients dans 80 % des cas environ. Il faut donc, pour tous les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, explorer avec attention leurs effets sur les maladies liées à l'athérosclérose, telles que l'IdM et l'AVC. L'augmentation apparente du nombre d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par muraglitazar est surprenante dans la mesure où, dans les mêmes essais cliniques, le produit montrait des effets favorables sur les triglycérides et le cholestérol HDL. On a montré pour le gemfibrozil, médicament apparenté et agent PPAR- $\alpha$  pur, des bénéfices impressionnants dans 2 essais cliniques importants. On a, cependant, constaté pour d'autres agonistes des PPAR- $\alpha$  et - $\gamma$  un certain nombre d'effets cardiovasculaires potentiellement toxiques dans des études précliniques.<sup>16-18</sup>

Le choix de notre critère de jugement composite nécessite des explications. Nous avons mis l'accent sur un critère de jugement principal excluant les ICC car l'œdème périphérique et l'ICC sont des risques connus des agents PPAR- $\gamma$  et ces effets sont mentionnés sur les notices, approuvées par la FDA, contenues dans les conditionnements de la pioglitazone et de la rosiglitazone.<sup>19</sup> La survenue d'œdèmes était néanmoins bien visible dans les études sur le muraglitazar, en particulier à fortes doses, puisqu'un tel événement a été observé dans 24,9 % des cas et dans 40,1 % des cas chez les patients exposés respectivement à des doses de 10 mg et de 20 mg.<sup>9,10</sup> Il reste à évaluer si le risque d'ICC conféré par le muraglitazar est supérieur ou inférieur à celui des médicaments PPAR- $\gamma$  existants tels que la rosiglitazone et la pioglitazone. Les données dont nous disposons actuellement suggèrent que l'incidence de l'ICC est au moins aussi élevée avec le muraglitazar qu'avec les agonistes des PPAR- $\gamma$  commercialisés actuellement.<sup>9,10</sup> Nous avons également exclu de notre principal critère de jugement l'AIT parce qu'il s'agit d'un critère plus subjectif que l'AVC ou l'IdM.

Le mécanisme précis qui sous-tend l'augmentation de toxicité cardiovasculaire observée avec le muraglitazar est incertain. On constate dans différentes espèces divers effets biologiques des agonistes des PPAR qui, s'ils existent chez l'être humain, pourraient peut-être expliquer les résultats de cette analyse.<sup>16-18,20</sup> Il faut souligner que chaque PPAR permet une activation ou une inhibition de gènes différents, avec un chevauchement

d'activité qui n'est que partiel. En conséquence, chaque agent doit être considéré séparément d'un point de vue de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

Il faut également envisager la possibilité d'interactions entre le muraglitazar et les autres traitements antidiabétiques. La plupart des effets indésirables cardiovasculaires sont survenus lorsque le muraglitazar était associé au glibenclamide ou à la metformine. Cependant, le nombre d'événements survenus dans chacun des essais étant très faible, on ne peut tirer aucune conclusion sur l'importance du risque relatif selon que le muraglitazar est associé ou non à un autre agent. Les autres agonistes mixtes des PPAR en développement actuellement pourraient avoir ou ne pas avoir des risques similaires. On a observé de grandes différences d'effets pour les différents agonistes PPAR- $\gamma$  purs. La pioglitazone et la rosiglitazone ont des effets différents sur les lipides<sup>21</sup> et l'on n'a jamais observé avec ces produits l'hépatotoxicité qui a abouti au retrait du marché de la troglitazone.<sup>22</sup> Nos constatations soulignent la nécessité d'avoir des données robustes concernant la sécurité d'emploi pour cette classe de médicaments avant toute autorisation de mise sur le marché.

Notre analyse a des limites importantes. Les données utilisées pour déterminer les taux d'incidence et les RR provenaient d'une analyse de documents réglementaires communiqués au public. Nous n'avons pas eu accès aux bases de données d'origine des essais. Les définitions exactes de l'IdM, de l'AVC et d'autres événements n'étaient pas disponibles. Mis à part l'ICC, les événements étaient rapportés par les investigateurs et le commanditaire sans être vérifiés à un niveau central. Le nombre réel d'événements analysés était faible, principalement parce que ces essais n'avaient recruté que des patients ayant un état clinique stable, sans antécédent récent d'événement cardiovasculaire, et que les patients étaient exposés au muraglitazar pour une durée limitée (24 à 104 semaines). Dans la mesure où nous n'avons pas accès aux bases de données des essais, nous avons utilisé des analyses simples par  $\chi^2$  plutôt que des méthodes plus puissantes prenant en compte le temps jusqu'à l'événement. Par conséquent, les estimations de risque, les IC et les valeurs de  $p$  ne pouvaient pas être ajustées sur d'autres covariables telles que le centre de traitement et la durée de l'exposition au médicament. Le nombre d'événements était trop faible pour effectuer des tests d'homogénéité.

Il nous semble néanmoins justifié de tirer de cette analyse d'importantes conclusions. Le

muraglitazar, en traitement à relativement court terme, semble augmenter le risque de mortalité et de morbidité chez les diabétiques. L'amplitude estimée de ce risque est notable avec un doublement du RR pour des critères de jugement composites et des critères de jugement majeurs et irrévocables. L'homogénéité de ces RR suggère que ces résultats ne sont pas dus au hasard. Par conséquent, le muraglitazar ne devrait pas être utilisé ou autorisé pour traiter des patients diabétiques avant qu'un essai spécialement conçu pour évaluer des critères de jugement cardiovasculaire n'ait été effectué.

**Publié en ligne** : 20 octobre 2005 (doi:10.1001/jama.294.20.joc50147).

**Contributions des auteurs** : le Dr Nissen a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

**Conception et schéma de l'étude** : Nissen, Topol.

**Recueil des données** : Nissen, Wolski.

**Analyse et interprétation des données** : Nissen, Wolski, Topol.

**Rédaction du manuscrit** : Nissen, Topol.

**Revue critique du manuscrit** : Nissen, Wolski, Topol.

**Analyse statistique** : Nissen, Wolski, Topol.

**Supervision de l'étude** : Nissen.

**Liens financiers** : le Dr Nissen a travaillé comme consultant pour AstraZeneca, Abbott, Atherogenics, Bayer, Lipid Sciences, Wyeth, Novartis, Pfizer, Sankyo, Haptogard, Hoffman-LaRoche, Kemia, Takeda, Kowa, Sanofi-Aventis, Protevia, Novo-Nordisk, Eli Lilly, Kos Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Forbes Mediatech, Vasgenix, Vascular Biogenics, Isis Pharmaceuticals, Viron Therapeutics, Roche, et Merck-Schering Plough. Le Dr Nissen est intervenu au nom d'AstraZeneca et de Pfizer.

Les compagnies ont dirigé les honoraires ou les règlements pour consultation directement à des fonds de charité ; aucun remboursement n'a été payé au Dr Nissen et il n'existe aucune déduction de taxe. Le Dr Nissen a été impliqué dans des essais cliniques ayant bénéficié du soutien d'AstraZeneca, d'Eli Lilly, de Takeda, de Sankyo, de Sanofi-Aventis, de Pfizer, d'Atherogenics, et de Lipid Sciences. Tous les remboursements ont été envoyés au Cardiovascular Coordinating Center à la Cleveland Clinic et le Dr Nissen n'a reçu aucune rémunération personnelle. Ms Wolski et le Dr Topol n'ont rapporté aucun lien financier.

**Financement/soutien** : les auteurs n'ont reçu aucun soutien financier pour cette analyse.

## BIBLIOGRAPHIE

- Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet*. 1999; 354: 141-148.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1237-1245.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with

low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999; 341: 410-418.

4. Effect of fenofibrate on progression of coronaryartery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001; 357: 905-910.

5. Campbell IW. The clinical significance of PPAR gamma agonism. *Curr Mol Med*. 2005; 5: 349-363.

6. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes*. 2005; 54: 2460-2470.

7. Devasthale PV, Chen S, Jeon Y, et al. Design and synthesis of N-[(4-methoxyphenoxy) carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl) ethoxy] phenyl] methyl] glycine [Muraglitazar/BMS-298585], a novel peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma dual agonist with efficacious glucose and lipidlowering activities. *J Med Chem*. 2005; 48: 2248-2250.

8. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA Web site. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4169M2.pdf>. September 9, 2005. Accessibility verified October 13, 2005.

9. Table of contents. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. FDA Web site. Available at: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2\\_02\\_00-FDA-TOC.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2_02_00-FDA-TOC.htm). Accessibility verified October 13, 2005.

10. Advisory Committee briefing document: Pargluva (muraglitazar, BMS-298585). FDA Web site. Available at: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2\\_01\\_01-BMS-Pargluva.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2_01_01-BMS-Pargluva.pdf). Accessibility verified October 13, 2005.

11. Buse JB, Rubin CJ, Frederich R, et al. Muraglitazar, a dual (alpha/gamma) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2005; 27: 1181-1195.

12. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest*. 1995; 96: 741-750.

13. Despres JP, Lemieux I, Robins SJ. Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. *Drugs*. 2004; 64: 2177-2198.

14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279-1289.

15. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, et al. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use: available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 207-222.

16. Sambandam N, Morabito D, Wagg C, et al. Chronic activation of PPAR is detrimental to cardiac recovery following ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. September 2005. Epub ahead of print.

17. Lygate CA, Hulbert K, Monfared M, et al. The PPAR-activator rosiglitazone does not alter remodeling but increases mortality in rats post-myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2003; 58: 632-637.

18. Xu Y, Gen M, Lu L, et al. PPAR-gamma activation fails to provide myocardial protection in ischemia and reperfusion in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H1314-H1323.

19. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2003; 108: 2941-2948.

20. Molavi B, Rasouli N, Mehta JL. Peroxisome proliferator-activated receptor ligands as antiatherogenic agents: panacea or another Pandora's box? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002; 7: 1-8.

21. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1547-1554.

22. Rezulin to be withdrawn from the market [press release]. Available at: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3634b1a\\_tab6c.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3634b1a_tab6c.htm). Accessibility verified October 14, 2005.