

Le débat sur les critères de substitution s'enflamme depuis peu

Peter Kleist



Les autorités sanitaires sont elles-mêmes divisées

Il aura suffi de 24 heures pour se rendre à l'évidence que les Européens et les Etats-Uniens suivent des voies divergentes: le 30 juin 2011, la Commission européenne a étendu le champ d'application de l'inhibiteur de l'angiogénèse Avastin® (bévacizumab), autorisé jusque là pour le traitement du cancer du sein métastatique. Il en va tout autrement des Etats-Unis, où un comité d'experts de l'agence de sécurité sanitaire FDA a recommandé à l'unanimité le 29 juin 2011, soit à peine un jour auparavant, d'annuler l'homologation de l'Avastin® pour le cancer du sein, accordée en 2008 [1].

Ce revirement n'était pas inattendu. En décembre 2010, la FDA avait déjà annoncé que vu l'absence de résultats probants sur le rapport utilité/risque dans les études complémentaires qu'elle avait demandé de réaliser, elle allait prendre des mesures visant à retirer à ce médicament l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement du cancer du sein [2]. C'est uniquement pour donner suite au recours du fabricant que la commission d'experts a siégé une nouvelle fois en juin 2011. Mais l'autorité a droit au dernier mot: sans se départir de sa position, la FDA a annulé définitivement l'autorisation de l'Avastin® pour le cancer du sein le 18 novembre 2011 [3].

Les enjeux

Comment peut-on comprendre que les autorités sanitaires les plus éminentes de la planète aboutissent à des conclusions aussi radicalement différentes? En bref: les études réalisées jusqu'ici ont montré que sur le plan de la survie sans progression (*progression-free survival*; PFS), le traitement d'appoint avec le bévacizumab présente un avantage significatif par rapport à la chimiothérapie exclusive. La survie sans progression est un critère d'évaluation combiné regroupant les faits que la patiente ne présente pas de signes radiologiques de progression de la maladie et qu'elle reste en vie. Cela signifie que les évaluations ont également pris en compte les cas de décès sans progression préalable des tumeurs. Mais si l'on se limite à la survie globale (*overall survival*), les essais n'ont révélé aucune amélioration. Cette disparité peut s'expliquer par différentes raisons, dont notamment l'absence d'impact du bévacizumab sur la probabilité de survie des patientes. Le fait que pour l'autorité sanitaire européenne, l'allongement de la période sans progression de la maladie soit une preuve suffisante de l'efficacité de la substance suscite l'incompréhension outre-Atlantique.

Pour délivrer une autorisation, la FDA se limite plus strictement que son homologue européen aux critères d'évaluation dont l'utilité est saisissable et immédiate pour le patient. Ces derniers comprennent la diminution des symptômes liés à la maladie, l'amélioration de la qualité de vie, ou justement l'allongement de la survie globale. Or l'agence états-unienne déplore que pour le bévacizumab, rien n'a encore été démontré à cet égard [2]. Selon sa prise de position, l'allongement de la survie sans progression appuyé principalement sur des résultats d'imagerie n'est rien de plus qu'un «critère de substitution» fournissant dans le meilleur des cas une démonstration indirecte d'utilité clinique. En d'autres termes, l'allongement de la survie sans progression est seulement un indicateur de l'amélioration éventuelle de la survie globale. En fait, l'autorisation états-unienne de 2008 n'avait été délivrée que provisoirement, au bénéfice d'une procédure accélérée (*accelerated approval*) facilitant la mise sur le marché de médicaments très prometteurs pour le traitement de maladies pouvant entraîner la mort. Une autorisation provisoire est toutefois liée à la condition de fournir ultérieurement la preuve d'une utilité directe; si ce n'est pas possible, l'autorisation peut être retirée – et nous voilà de retour au point de départ de la discussion engagée aux Etats-Unis.

Mais élevons le débat au-dessus de la question particulière de l'Avastin® pour nous pencher sur une controverse plus générale, qui tourne autour de la survie sans progression en tant que critère de substitution. Faut-il, oui ou non, autoriser un médicament sur la base d'un critère de substitution? Quels sont les arguments pour et contre?

Pour

Si le critère d'évaluation «survie sans progression» remplit trois conditions, à savoir:

1. utilisation dans une étude randomisée,
 2. détermination précise du moment où sont effectués les examens radiologiques et
 3. évaluation des clichés radiologiques par des experts indépendants demeurés à l'insu du traitement,
- il présente de nombreux avantages, notamment [4]:
- limitation du nombre de patients impliqués dans les études;
 - raccourcissement de la durée de suivi;
 - pas d'impact sur le critère d'évaluation si le traitement est effectué en cross-over;
 - mesures objectivables;
 - rapidité d'obtention des résultats des études;



Peter Kleist

Relations d'intérêt: l'auteur n'apprécie pas vraiment les critères de substitution.

- accélération de l'autorisation et de la commercialisation du médicament concerné.

Contre

A ces avantages s'opposent cependant des inconvénients décisifs:

- Comme le critère d'évaluation s'appuie principalement sur des méthodes d'imagerie, nous nous heurtons à certaines restrictions fondamentales: la tumeur ou sa progression doivent pouvoir être déterminées sur le plan radiologique – ce qui n'est pas toujours le cas; les résultats négatifs n'excluent pas les métastases avec certitude; l'augmentation de pourcentage de la taille d'une tumeur ne revêt pas toujours forcément la même signification, indépendamment de sa taille d'origine ou de la souffrance du patient [5].
 - Les effets du traitement peuvent être surévalués en raison d'erreurs systématiques éventuelles dans les résultats (biais). Comme nous ne connaissons pas le moment exact du début de la progression d'une tumeur, il est difficile de juger efficacement si le critère d'évaluation est ou n'est pas satisfait. Le seul fait dont nous soyons sûrs, c'est que la progression se soit mise en route à un moment situé entre deux visites. Plus l'intervalle entre deux examens radiologiques est long, plus l'incertitude est grande. Si nous décidons que le point de départ de la progression tumorale se situe au moment de sa constatation, nous courons inévitablement le risque de surestimer l'effet du médicament [6]. Cette surestimation se trouve encore renforcée en cas de données manquantes et ne touche pas nécessairement les groupes d'observation de la même manière. Si la survie globale est relativement courte et l'intervalle d'observation généreux, il se pourrait en théorie qu'une évaluation conservatrice des données du traitement ne réussisse plus à mettre en évidence un avantage pourtant statistiquement significatif. Il faut donc absolument recourir à une méthode statistique appropriée, tout en sachant qu'elle ne sera pas apte à compenser entièrement l'imprécision des mesures.
- Un autre biais peut provenir de la censure de l'intervalle restant de suivi chez les patients qui cessent le traitement, car cette attitude ferait plutôt pencher en faveur du traitement plus toxique et moins efficace [7].
- L'inconvénient majeur réside toutefois dans le fait que dans de nombreux domaines d'indications, la survie sans progression n'est pas un critère de substitution valide de la survie globale. Elle ne donne aucune information sur la durée de la période allant de la progression à la mort. Nous ne pouvons donc pas exclure

les situations où la durée précédant la progression est prolongée, mais la survie globale raccourcie en raison des effets toxiques du traitement. Dans l'optique des restrictions supplémentaires décrites plus haut, il faudrait déjà que l'impact sur la survie sans progression soit très significatif et robuste pour pouvoir vraiment servir d'indicateur de survie globale prolongée. Mais même dans ce cas, le critère de substitution n'obtient pas de force probante.

Alors, la survie sans progression est-elle oui ou non un critère d'évaluation déterminant dans le processus d'autorisation? A chacun de se faire sa propre opinion.

Le risque éventuel

Personne ne conteste que l'on est en droit d'attendre davantage de compromis de la part des instances d'autorisation face à des maladies potentiellement mortelles. Il ne faut pas pour autant négliger le risque que représente l'éventualité de l'autorisation d'un médicament inutile, voire nocif, sur la seule base d'un critère de substitution. C'est justement dans les cas de thérapies oncologiques qu'il faut s'interroger à temps sur l'utilité clinique d'un médicament pour le patient, car il devient toujours plus difficile d'y répondre tardivement. Certains experts s'inquiètent à l'idée que le critère de substitution «survie sans progression» devienne le critère standard d'autorisation en cas de cancer du sein métastatique, car les fabricants pourraient peut-être renoncer alors complètement à l'étude de la survie globale [8]; dans tous les cas, le refus de passer du traitement placebo au traitement actif chez les patients dont la tumeur est (à nouveau) entrée en progression serait difficile à justifier d'un point de vue éthique. Finalement, tout revient au même: le traitement en cross-over estompe les différences entre les résultats des divers traitements et il devient nettement plus difficile, voire impossible, d'affirmer quoi que ce soit au sujet des effets du traitement analysé sur le plan de la survie globale. Ce problème devient d'autant plus lancinant s'il existe d'autres options de traitement dont l'avantage pour le temps de survie a déjà été démontré.

Correspondance:

Dr Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
CH-3053 Münchenbuchsee
[peter.m.kleist\[at\]gsk.com](mailto:peter.m.kleist[at]gsk.com)

Références

Vous trouverez la liste des références en ligne sous www.medicalforum.ch en annexe à l'article.

Der neu entflammte Streit über Surrogatendpunkte / Le débat sur les critères de substitution s'enflamme depuis peu

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Couzin-Frankel J, Ogale Y. Once on “fast track”, Avastin now derailed. *Science*. 2011;333:143–4.
- 2 FDA Center for Drug Evaluation and Research. Memorandum to the file BLA 125085 Avastin (bevacizumab). December 15, 2010.
www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf.
- 3 FDA. News Release. November 18, 2011.
www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280536.htm.
FDA Department of Health and Human Services. Proposal to withdraw approval for the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab). Decision of the Commissioner, November 18, 2011.
www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf.
- 4 McKee AE, Farrell T, Pazdur R, Woodcock J. The role of the US Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *Oncologist* 2010;15 (suppl 1):13–8.
- 5 Fleming TR, Rothmann MD, Lu HL. Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products. *J Clin Oncol* 2009;27:2874–80.
- 6 Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, et al. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:428–32.
- 7 Carroll KJ. Analysis of progression-free survival in oncology trials: Some common statistical issues. *Pharmaceutical Statistics*. 2007;6:99–113.
- 8 D’Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval – the Avastin story. *N Engl J Med*. 2011;doi:10.1056/NEJMp1106984.