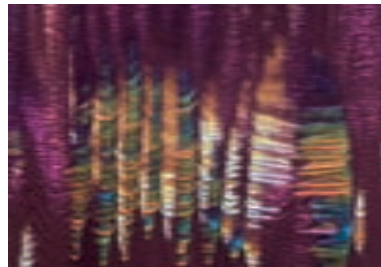


> Les nouveaux traitements des maladies orphelines se doivent d'être évalués en respectant les principes de base de la méthodologie des essais thérapeutiques : essais contrôlés et randomisés, permettant, sur un critère d'évaluation unique, de mettre en évidence une différence statistiquement significative et cliniquement significative. Les contraintes liées aux maladies orphelines peuvent entraîner des entorses aux règles habituelles de la méthodologie mais ne doivent pas remettre en question le niveau de preuve de l'efficacité thérapeutique. <

Maladies orphelines : évaluation et enregistrement des nouvelles thérapeutiques

Véronique Delcey, Karine Champion,
Jean-François Bergmann



Service de Médecine Interne A,
Hôpital Lariboisière,
2, rue Ambroise Paré, 75475 Paris
Cedex 10, France.
jf.bergmann@lrb.aphp.fr

Les immenses progrès faits en génétique ont permis une bien meilleure compréhension de la physiopathologie de certaines maladies rares ou orphelines. Des conséquences thérapeutiques majeures pour les patients ont permis de transformer le pronostic de ces maladies [1]. Mais ces nouveaux traitements se doivent d'être évalués en respectant les principes de base de l'essai thérapeutique [2]. Cependant, la très faible prévalence des maladies orphelines, leur évolution souvent lente, la multiplicité des formes cliniques, rendent difficile l'évaluation thérapeutique habituelle.

En partant des règles de base de la méthodologie des essais contrôlés (Tableau 1) résumées sous forme des « 10 commandements » [3], nous allons développer ces dix principes de bases de la méthodologie des essais thérapeutiques pour adapter leur application au développement des thérapies des maladies orphelines.

Essai contrôlé

L'essai contrôlé consiste à comparer l'évolution de la maladie dans une population de patients malades mais traités par le nouveau médicament, par rapport à l'évolution de la même maladie dans un groupe témoin ne recevant pas le médicament à l'étude. C'est la seule méthode pour s'assurer que l'évolution est vraiment liée au médicament et non pas à l'évolution spontanée de la maladie.

Dans le cas des maladies orphelines

Le principe de l'essai contrôlé se doit d'être respecté en comparant les malades traités aux malades témoins. Dans quelques très rares cas, l'étude peut ne pas être contrôlée en suivant un seul groupe de patients dont tous les membres seront traités sans comparateur. Cela n'est acceptable que si l'histoire naturelle et l'évolution de la maladie sont parfaitement connues en l'absence de traitement et qu'il s'agit d'une maladie grave. Il faut de plus que le traitement proposé soit supposé extrêmement actif et ayant d'emblée un rapport bénéfice/risque très favorable pour ne pas justifier d'un groupe témoin. Ces conditions sont en fait extrêmement rarement réunies. Il est notamment nécessaire de faire des essais contrôlés si l'on veut avoir une appréciation correcte du rapport bénéfice/risque.

Essai randomisé

Si l'essai est contrôlé, il est absolument indispensable que la création du groupe traité et du groupe témoin se fasse par tirage au sort, c'est-à-dire par randomisation, afin de former des groupes comparables dont l'évolution naturelle de la maladie sera identique grâce à ce tirage au sort. Cette « comparabilité » des groupes est indispensable pour permettre les calculs statistiques en fin d'essai.

Dans le cas des maladies orphelines

Les essais se doivent d'être randomisés sauf si, dans de très rares cas, on veut comparer le groupe traité à un groupe témoin qui est en fait une autre série de malades sur la base d'une comparaison historique. La validité méthodologique de cette comparaison historique est toujours très hypothétique car, en dehors de l'efficacité du médicament, des facteurs confondants comme la « non-comparabilité » des patients et de leur prise en charge et la non-identité des outils de mesure menacent la mise en évidence d'une différence. Il est donc toujours préférable de faire des essais prospectifs randomisés.

Essai en double aveugle

Le double aveugle, où ni le médecin ni le malade ne savent s'il s'agit du traitement à l'étude ou du traitement témoin, est un gage d'objectivité dans la mesure de l'effet thérapeutique et évite des biais intergroupes liés à des comportements différents en fonction du traitement que l'on sait avoir reçu. L'absence de double aveugle menace la réalité de la différence observée en fin d'essai.

Dans le cas des maladies orphelines

L'essai ne peut être mené en ouvert au lieu du double aveugle que lorsque le produit témoin est impossible à rendre indiscernable. Dans ce cas, il est indispensable que l'évaluateur de l'effet thérapeutique ne soit pas au courant du traitement reçu et il faudra aussi s'assurer que les comportements des patients ne soient pas modifiés par la connaissance du groupe dans lequel ces derniers ont été randomisés [4].

Essai versus placebo

En début de développement d'un nouveau médicament, l'essai versus placebo est le plus puissant pour s'assurer de la supériorité du médicament par rapport à un placebo. Les essais versus des traitements comparateurs sont souvent des essais de non infériorité, très difficiles à mener car nécessitant de gros effectifs et toujours à la merci de nombreux biais de réalisation.

Dans le cas des maladies orphelines

Il est actuel de faire les essais de début de développement *versus* placebo. Un essai *versus* un traitement de référence n'est concevable que si ce traitement de référence est réellement efficace dans le cas d'une maladie grave, pour laquelle il y aurait un risque réel à ne pas recevoir un des traitements disponibles. Il faudra alors espérer une supériorité sur un des critères d'évaluation ou définir des bornes d'équivalence ou de non-infériorité statistiquement légitimes, ce qui est toujours difficile dans le cas des maladies rares, car ce type d'essai nécessite souvent des très gros effectifs.

Inclusion d'une population précise

Il faut toujours que la population d'inclusion soit clairement définie sur des critères universels cliniquement significatifs et admis par tous. Il y a toujours un dilemme entre, d'un côté, trouver une population bien précise de sujets les plus atteints chez qui le résultat risque d'être plus facilement mis en évidence et, de l'autre côté, inclure une population large de malades de gravité diverse, plus facile à inclure mais chez qui la mise en évidence d'une efficacité thérapeutique sera plus difficile.

Dans le cas des maladies orphelines

La rareté des patients incite parfois à élargir les critères d'inclusion à toutes les formes cliniques de la maladie. Cela n'est pas dénué de risque car en incluant des malades peu symptomatiques, on s'expose à ne pas mettre en évidence une différence qui aurait été observée chez des malades plus sérieusement atteints. Dans tous les cas, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ne sera obtenue que pour le type de population incluse dans les essais cliniques.

Critère d'évaluation unique connu à l'avance et significatif

Le critère d'évaluation principal de l'essai doit être déterminé avant le début de l'étude par les experts cliniciens, il doit avoir une réelle signification clinique et se doit d'être unique pour éviter les comparaisons multiples.

Dans le cas des maladies orphelines

Ces règles restent de mise et il est absolument nécessaire de définir avant le début de l'essai un seul critère principal d'évaluation. S'il s'agit d'un score, il doit être validé et son évolution doit correspondre à une évolution clinique réellement perceptible par le malade.

-
1. Essai contrôlé
 2. Randomisé
 3. Double aveugle
 4. *Versus* placebo
 5. Population d'inclusion précise ayant une signification « clinique »
 6. Critère d'évaluation unique, connu à l'avance et significatif
 7. Calcul du nombre de sujets nécessaires
 8. Analyse en intention de traiter
 9. Différence statistiquement significative
 10. Différence cliniquement significative
-

Tableau I. Les dix commandements (d'après J.F. Bergmann [3]).

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Ce calcul du nombre de sujets nécessaires est fondé sur les risques statistiques de première et de deuxième espèce que l'on concède de prendre et sur la différence d'efficacité escomptée entre le groupe traité et le groupe témoin. Ce calcul se doit d'être fait avant le début de l'essai pour être certain de ne pas passer à côté d'une différence par manque d'effectifs [5].

Dans le cas des maladies orphelines

Il peut paraître utopique de vouloir calculer un nombre de sujets nécessaires. Cependant, il est légitime de tenter d'approcher ce calcul en faisant des hypothèses d'efficacité raisonnables. Le nombre de malades à inclure sera d'autant plus faible que le nouveau médicament est très actif. L'inclusion des malades les plus graves risque de faciliter la mise en évidence d'un effet thérapeutique significatif. Pour atteindre le nombre de malades calculés dans un essai thérapeutique, il est évidemment préférable d'engendrer des essais multicentriques avec des suivis très prolongés (pour qu'un maximum d'événements soit observé) en prenant des critères d'évaluation très prédictifs et en randomisant le plus tôt possible dans le plan de développement du nouveau médicament.

Analyse en intention de traiter

Tous les malades inclus dans l'étude doivent être gardés dans l'analyse, même s'ils n'ont pas respecté scrupuleusement le protocole. Elle s'appuie sur le principe de la randomisation qui a créé des groupes comparables qu'il faut laisser comparables jusqu'à la fin de l'étude, n'excluant aucun malade préalablement inclus. Si une supériorité d'un nouveau médicament est observée lors d'une analyse en intention de traiter, on peut être absolument certain que cette supériorité existe réellement.

Dans le cas des maladies orphelines

L'analyse doit aussi être faite en intention de traiter en évitant au maximum les malades perdus de vue. Il faut souligner que lorsqu'un malade pour une raison ou pour une autre décide d'arrêter un traitement à l'étude, il n'est pas pour autant perdu de vue et peut rester dans l'étude pour l'analyse finale de l'efficacité.

Différence statistiquement significative

Au terme de l'essai thérapeutique, un calcul statistique simple devra être fait sur l'ensemble de la population

incluse (analyse en intention de traiter) sur le critère principal d'évaluation défini au préalable, en faisant cette mesure pour toute la population au terme de l'essai. La différence doit être statistiquement significative, avec un $p < 0,05$ [6].

Dans le cas des maladies orphelines

Ces principes statistiques se doivent d'être respectés en totalité. Les analyses par sous-groupes ou les analyses intermédiaires ne remplaceront jamais l'analyse globale sur le critère principal. Elles ne sont à faire que si elles sont logiques, légitimes et justifiées au préalable. Lorsqu'il existe une différence statistiquement significative sur le critère principal d'évaluation, l'analyse par sous-groupes permet de vérifier que cette différence est observée dans certains sous-groupes ayant des différences épidémiologiques. Lorsqu'il n'y a pas de différence significative sur l'ensemble de la population incluse mais uniquement des différences observées dans certains sous-groupes, ces résultats ne peuvent en aucun cas remplacer le résultat négatif de l'essai sur l'ensemble de la population et ces analyses par sous-groupes sont alors exploratoires pour conduire à de nouveaux essais thérapeutiques dans les sous-groupes efficacement traités, mais ne doivent pas conduire à des conclusions définitives dans des sous-groupes de faible puissance statistique. À côté de l'analyse d'efficacité sur le critère principal d'évaluation, il est absolument indispensable de recueillir des données de sécurité sur la tolérance et les effets indésirables induits par les médicaments. La réelle évaluation du bénéfice thérapeutique repose sur la mesure du rapport bénéfice/risque.

Pertinence clinique de la différence

Un essai thérapeutique et son analyse statistique ne dispensent pas de l'analyse sémiologique clinique de la différence escomptée. Cette différence a-t-elle vraiment une signification pour le malade et pour le pronostic global de la maladie ?

Dans le cas des maladies orphelines

Ces exigences de pertinence clinique restent bien évidemment de mise.

Discussion

Les règles méthodologiques énoncées ci-dessus et leur application à l'évaluation des médicaments des maladies orphelines ne doivent pas empêcher quelques considérations générales tentant à faciliter les essais thérapeutiques dans ces pathologies où il est toujours difficile de trouver de nouveaux patients à inclure dans un essai contrôlé [5]. L'établissement de registres de malades traités, dans le cadre d'Authorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) ou dans le cadre de protocoles compassionnels, permet d'obtenir des données d'efficacité utiles, même si elles sont de moins bonne valeur méthodologique que les essais contrôlés. Ces registres seront d'autant plus utilisables que la population aura été clairement définie. Il est indispensable que ces registres soient exhaustifs et prospectifs et que soit défini au départ

un critère principal d'évaluation. Leur intérêt méthodologique n'est certain que si les résultats sont évidents en terme de bénéfice clinique.

Il est clair que les qualités pharmacologiques d'un nouveau médicament, la logique de son développement, son intégration dans la physiopathologie de la maladie, ne sont pas en soi des gages suffisants d'efficacité pour permettre la mise sur le marché d'un nouveau médicament [7]. Les autorités d'enregistrement préfèrent avoir des niveaux d'exigence imposant parfois des délais supplémentaires, plutôt que de mettre à la disposition des malades des traitements d'efficacité contestable pour lesquels il sera, après commercialisation, difficile voire impossible de remettre en question l'hypothétique bénéfice clinique.

Conclusion

Comme pour toutes les pathologies, les traitements des maladies orphelines doivent respecter les règles habituelles de la méthodologie pour s'assurer de la véracité de l'effet thérapeutique. Mais si dans certains cas les essais contrôlés randomisés en double aveugle pourront être remplacés par des registres ou des suivis de cohorte, il n'en reste pas moins que l'essai contrôlé demeure l'outil méthodologique à privilégier. Dans tous les cas, la définition claire de la population incluse et l'observation indiscutable du bénéfice clinique observé seront les préalables à tout enregistrement [8]. Les « développeurs » de ce type de médicament se doivent d'expliquer et de justifier toutes les particularités du développement de leur nouveau médicament. *In fine*, les médicaments réellement efficaces ont toujours obtenu leur AMM et il est absolument nécessaire d'avoir des données cliniques pertinentes pour évaluer le plus précisément possible un rapport bénéfice/risque thérapeutique et une population cible avant de commercialiser le traitement d'une maladie orpheline. ♦

SUMMARY

Orphan diseases : evaluations of new treatments

The new treatments of orphan diseases must be checked according to the methodologic rules of therapeutic trials, in order to ensure clinically and statistically significant evaluations, randomized controlled trials, single primary end-point statistically significant and clinically relevant efficiency. Although these rules may be relaxed in orphan diseases, they have to maintain the standard of therapeutic efficiency. ♦

RÉFÉRENCES

1. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease : lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther* 2004 ; 4 : 1167-76.
2. Bouvenot G, Vray M. *Essais cliniques. Théorie, pratique et critique*. Collection *Statistiques en biologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1990.
3. Bergmann JF. Les dix commandements. *Pratiques Médicales et Thérapeutiques* 2001 ; 14 : 29-30.
4. Spriet A, Simon B. *Méthodologie des essais cliniques des médicaments*, 3rd ed. Basel : Karger, 1993.
5. Florey CD. Sample size for beginners. *Br Med J* 1993 ; 306 : 1181-4.
6. Hansen WB, Collins MN. Seven ways to increase power without increasing. *NIDA Res Monogr* 1994 ; 142 : 184-95.
7. Al-Marzouki S, Evans S, Marshall T, Roberts I. Are these data real ? Statistical methods for the detection of data fabrication clinical trials. *Br Med J* 2005 ; 331 : 267-70
8. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov* 2002 ; 1 : 821-5.

TIRÉS À PART

J.F. Bergmann