Révisions critiques

Jouer les intermédiaires : utile ou risqué ?

● Quand des critères intermédiaires sont des critères pertinents pour pallier l'absence de résultats sur des critères cliniques, ils sont appelés critères de substitution.

Le *maraviroc* (Celsentri°) est un antirétroviral autorisé pour le traitement de certains malades infectés par un virus HIV-1, et en situation de multiéchecs des traitements antirétroviraux. Son dossier d'évaluation clinique initial repose sur deux essais comparatifs en double aveugle versus placebo. Nous vous proposons de lire la traduction en français d'extraits d'un compte rendu de ces essais, puis de répondre à une question. Suivent une proposition de réponse et des commentaires de la Rédaction.

Extrait de la publication du rapport de l'Agence européenne du médicament

« ***Méthodologie (commune aux deux essais)***

Participants à l'essai

Les principaux critères d'inclusion ont été :

– infection par un virus HIV à tropisme CCR5 lors de l'inclusion (test Trofile°) ;

– minimum de 6 mois de traitement antérieur avec au moins une substance (2 substances pour les inhibiteurs de la protéase du HIV) de 3 des 4 classes d'antirétroviraux ou résistance à 3 des 4 classes d'antirétroviraux (prouvée par des tests de résistance génotypique ou phénotypique) ;

– charge virale HIV-1 ≥ 5 000 copies/ml lors de l'échec thérapeutique ou en l'absence de traitement ;

– traitement médicamenteux stable (ou absence de traitement) durant au moins 4 semaines avant l'inclusion ;

– âge >16 ans (…)

Objectifs

– Objectif principal : confirmer la supériorité de l'association maraviroc + traitement optimisé par rapport au traitement optimisé seul, en termes de réduction moyenne de la charge virale HIV-1 (exprimée en variation logarithmique) à la 24e semaine (…) » (1).

Traduction©Prescrire

1- European Medicines Agency – CHMP "European Public Assessment Report (first published) - Celsentri : Scientific discussion" : 52 pages, mis en ligne sur le site internet de l'EMEA le 15 octobre 2007.

Question

Quel est le critère d'évaluation principal choisi dans ces essais ? Vous paraît-il pertinent ?

Proposition de réponse et commentaires de la Rédaction

Le critère d'évaluation principal choisi est un critère dit intermédiaire : l'évolution de la charge virale. Ce choix est pertinent car diverses études ont montré que la charge virale est étroitement corrélée aux risques de complications cliniques et de morts liées au HIV.

Évaluer l'effet d'un traitement sur des critères cliniques nécessite parfois de recourir à des essais cliniques de très longue durée. Dans le cas de maladies graves pour lesquelles on a peu ou pas de traitements disponibles, cela conduit à retarder la mise à disposition de médicaments potentiellement utiles. Dans ces cas, on est tenté de recourir à des critères dits "intermédiaires". Mais cela ne dispense pas au final d'évaluer le traitement sur des critères cliniques (même après obtention de l'AMM).

Le recours aux critères intermédiaires est souvent abusif. Mieux vaut considérer ces critères comme valides seulement quand les données, notamment épidémiologiques, ont montré qu'il y a un lien direct, étroit et répété entre l'évolution sur le critère intermédiaire et l'évolution clinique. C'est dans ces cas qu'on parle alors de critère de substitution.

©Prescrire

Pour les gourmands : retrouvez de plus larges extraits de ce document, d'autres questions, et les propositions de réponse et commentaires de la Rédaction à ces questions sur : **formations.prescrire.org**, (Exercice N° 5 - Jouer les intermédiaires : utile ou risqué ?).

Téléchargé sur prescrire.org le 20/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement