

Avis sur l'opportunité et le type d'essai à mettre en uvre pour préciser les indications du centoxin. Rapport.

N° 32 - 10 juillet 1992

Sommaire

[Avis](#)

[Le centoxin](#)

[Recommandations générales](#)

[Rapport \(14/04/1992\)](#)

[Le bilan](#)

[Position du problème](#)

[Une première réserve : une AMM reposant sur un seul essai](#)

[Les réserves d'ordre scientifique](#)

[Les réserves d'ordre financier](#)

[L'essai de confirmation est-il souhaitable ? Est-il possible ?](#)

[Les solutions](#)

[Etudes "voisines" ou complémentaires](#)

[Essais de type voisin](#)

[Etudes complémentaires](#)

[Sanction de ces études](#)

[Place de l'AMM dans l'évaluation des médicaments](#)

[Le centoxin : un cas exemplaire](#)

[Rapport complémentaire \(10/06/1992\)](#)

Avis

Le centoxin est un anticorps monoclonal de type IGM (immunoglobuline M) dirigé contre une endotoxine produite par des Bacilles Gram-Négatif (BGN). Cet anticorps d'origine humaine (HA 1A) est destiné à diminuer la mortalité des chocs septiques secondaires aux infections à BGN, en neutralisant les effets de l'endotoxine. Ces infections sont fréquentes et demeurent une cause importante de mortalité, malgré l'apparition d'antibiotiques toujours plus actifs.

Produit par génie génétique par la firme Centocor, le centoxin est un médicament très innovant. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 2 Juillet 1991, à la suite d'une étude "pivot" publiée dans le *New England Journal of Medicine*. Cependant, cette étude a fait l'objet de vives controverses sur le plan méthodologique. Ceci, joint au prix élevé du produit, a suscité de sérieuses réserves sur son utilisation. Aussi, un groupe de réanimateurs de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris a-t-il proposé une étude de confirmation. Cependant, cet essai, comportant un groupe placebo alors que le traitement à l'étude a reçu l'autorisation de mise sur le marché, pose problème. L'Assistance publique des hôpitaux de Paris devant être promoteur de cet essai, son Directeur général a sollicité l'accord du Ministre délégué à la santé, qui a, de son côté, demandé l'avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.

Le Comité, en étudiant ce problème a étendu sa réflexion et examiné les moyens susceptibles d'éviter que des situations analogues se présentent dans l'avenir.

Le centoxin

- En l'état actuel des connaissances, l'efficacité du centoxin dans les cas de syndrome septique à BGN est plausible, mais non prouvée. Des critiques d'ordre méthodologique ont en effet été émises.

- Cette incertitude, jointe au prix élevé du produit, a des conséquences néfastes, pour les malades d'abord, parce que le doute entraîne des hésitations thérapeutiques, pour la santé publique ensuite : d'une part, l'usage du médicament entraînera des dépenses non clairement justifiées, au détriment d'autres dépenses peut-être plus utiles ; d'autre part, l'obligation de comparer les produits à venir à un produit de référence d'efficacité non prouvée exigera des essais d'effectif très important et d'interprétation difficile, compromettant leur évaluation. Un essai de confirmation (dit "répétitif") de l'étude "pivot" qui a justifié l'AMM serait nécessaire.

- Cependant, cet essai semble, à l'heure actuelle, difficilement réalisable. Au plan éthique d'abord, la présomption d'efficacité du centoxin rend délicate la constitution d'un groupe placebo. Cet argument peut à la rigueur être négligé, dans la mesure où la présomption serait considérée comme faible. Mais, de toute manière, subsiste une objection plus sérieuse : du fait de l'AMM et de la disponibilité du médicament, il ne paraît pas acceptable d'en priver la moitié des patients, cela même si les doutes subsistant sur l'efficacité font, qu'en réalité, le centoxin sera prescrit à beaucoup moins d'un malade sur deux.

- Devant cette difficulté, le Comité avait étudié différentes solutions possibles. Mais un fait nouveau est intervenu postérieurement à la saisine du Comité : La Food and Drug Administration (FDA) a décidé de ne pas accorder au centoxin l'autorisation de mise sur le marché. A sa demande, la firme Centocor a mis en route un essai portant sur un nombre considérable de malades analogues à ceux de l'essai "pivot", avec un placebo pour le groupe témoin, et un rythme d'inclusion si élevé que des conclusions pourraient être obtenues rapidement.

Dans ces conditions :

- ou les conclusions de l'essai seront positives, et le centoxin sera considéré comme efficace.

- ou elles seront négatives, et l'AMM devra logiquement être supprimée.

Dans un cas comme dans l'autre, l'essai "répétitif" envisagé en France n'aurait pas de raison d'être, ayant été remplacé par un essai de plus grande envergure, effectué dans un temps plus bref.

Recommandations générales

Pour éviter que se reproduisent à l'avenir de pareilles difficultés, le Comité propose les recommandations qui suivent, dans le cas de maladies graves (mortelles à court terme) :

a) Des essais "répétitifs" de celui ou de ceux qui ont justifié une AMM ne devraient, en principe, pas, sauf hypothèses ou faits nouveaux, être entrepris après l'AMM. Celle-ci a, en effet, des conséquences sur le plan, tant de l'éthique, que des responsabilités éventuelles.

b) Les seuls essais réalisables après AMM seraient ceux de type non "répétitif" portant, par exemple, sur d'autres indications, ou sur des comparaisons de doses.

c) L'AMM devrait être justifiée par, au moins, deux essais, chacun de taille suffisante. Si l'un de ces essais se termine et suggère des conclusions avant les autres, la poursuite de ceux-ci peut poser des problèmes d'ordre éthique. Il est donc recommandé que, dans la mesure du possible, ces essais soient simultanés et conduits à un rythme tel que, au moment où sont connues les conclusions de l'essai le plus avancé, le recrutement, voire les traitements, soient terminés dans les autres. Sinon, leur poursuite devrait être soumise à la décision de Comités de surveillance indépendants.

d) On ne devrait donc pas accorder d'AMM précoce ou de pré-AMM conditionnelle c'est-à-

dire d'AMM exigeant, pour devenir définitive, des essais de confirmation de l'efficacité du produit.

Ces recommandations devraient être portées à la connaissance de tous les intéressés, en particulier des firmes pharmaceutiques pour lesquelles elles représentent, notamment celle du paragraphe (c), un effort financier parfois difficile à envisager pour des produits innovants, mais qui paraît nécessaire, autant dans l'intérêt général que dans leur intérêt propre.

Rapport 14 avril 1992

La question a été posée au Comité par une lettre du Ministre délégué à la santé. Le Comité a désigné comme rapporteur D. Schwartz, qui a réuni, à cet effet, un groupe de travail. Le présent rapport résume les réflexions de ce groupe à la date du 14.04.92. Des événements intervenus postérieurement à cette date sont présentés dans un rapport complémentaire, du 10.06.92.

Le bilan

Position du problème

Le centoxin est un anticorps monoclonal IGM anti-endotoxine HA 1 A d'origine humaine destiné à diminuer la mortalité des chocs septiques secondaires à une infection à Bacille Gram Négatif (BGN).

Les infections à BGN demeurent une cause importante de mortalité, notamment dans leurs formes septicémiques. On peut estimer le nombre de septicémies en France à environ 100.000 par an, dont 30.000 dues à des BGN. Malgré l'apparition d'antibiotiques toujours plus actifs, la mortalité des infections septicémiques à BGN reste élevée : 20 à 60 %, 50 % lorsqu'un état septique sévère, notamment un état de choc est associé.

Produit par génie génétique par la firme Centocor, le centoxin est un médicament très innovant, le premier d'une série de produits voisins en cours d'étude et/ou de développement (anti TNF, anti-interleukines,...)

Le centoxin a reçu une autorisation de mise sur le marché le 2 Juillet 1991, ceci, à la suite d'une "étude pivot" de Ziegler et al. dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* du 14 Février 1991. Cependant, les résultats de cette étude ont donné lieu à une vive controverse sur le plan méthodologique. Ceci, joint au prix élevé du produit (plus de 21.000 F par patient), a suscité de sérieuses réserves sur son utilisation. Particulièrement grave, en outre, est le fait que les nouveaux produits qui apparaîtront dans l'avenir devront être comparés à ce produit de référence d'efficacité discutée, ce qui compromet leur évaluation. Aussi, un groupe de réanimateurs de l'AP-HP, conduit par le Professeur Brun-Buisson, a-t-il proposé une étude de confirmation. Le protocole de cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'éthique de la Pitié (le 5 Août 1991) puis du CCPPRB de Créteil le 24 Octobre 1991. Cependant, cet essai, comportant un groupe placebo, alors que le traitement à l'étude a reçu l'AMM, pose problème. L'Assistance publique des hôpitaux de Paris devant être promoteur de cet essai, son Directeur Général a sollicité l'accord du Ministre délégué à la santé, qui a, de son côté, demandé l'avis du Comité national d'éthique.

Le présent rapport expose d'abord les réserves émises à propos du produit. Ensuite, sont posées les questions : un essai de confirmation est-il souhaitable ? Si oui, est-il possible ? Quelles autres solutions peuvent être envisagées ?

Enfin, seront examinées des mesures susceptibles d'empêcher la répétition de telles situations dans l'avenir, en particulier la place de l'AMM dans l'évaluation des médicaments.

Une première réserve : une AMM reposant sur un seul essai

L'AMM repose sur la seule étude "pivot" de Ziegler al. L'AMM nécessite en général plusieurs essais favorables. Il y a, toutefois, eu quelques exceptions, par exemple, pour l'AZT dans le cas du SIDA. En fait, une seule étude pourrait, à la rigueur, suffire, si elle était convaincante, ce qui conduit à examiner les réserves suscitées sur le plan scientifique.

Les réserves d'ordre scientifique

Aussitôt après la parution de l'article dans le *New England Journal of Medicine*, des lettres au Journal exprimèrent des réserves. Par ailleurs, les commissions chargées d'étudier la mise sur le marché du centoxin n'ont pas manqué de critiquer plusieurs aspects de l'étude pivot. Les principales réserves sont les suivantes :

- L'analyse statistique a porté essentiellement, non sur le groupe total, mais sur un sous-groupe. Le groupe total, comprenant 543 malades ayant un syndrome septique suspect d'être dû à un BGN, a été partagé, par tirage au sort, entre une série traitée et une série placebo. L'analyse principale a porté sur les 200 sujets bactériémiques, c'est-à-dire dont le sang, prélevé avant tirage au sort et inclusion dans l'essai, a donné lieu, ultérieurement, à une hémoculture à BGN positive. Dans ce sous-groupe de 200 malades, la mortalité à 28 jours a été nettement plus faible chez les traités que chez les témoins (30 % contre 49 %, $p = 0,014$) alors que dans le groupe initial des 543 malades, la mortalité des traités et des témoins était quasiment la même (39 % et 43 %).

Procéder à une analyse dans un sous-groupe, alors qu'il n'y a pas de différence significative dans le groupe total, est considéré comme incorrect (ne serait-ce que parce qu'on peut supposer un découpage, a posteriori, en fonction des résultats). Cette démarche peut, cependant, être admise si la focalisation sur le sous-groupe repose sur une base logique et a été annoncée dans le protocole. Ces conditions semblent, sinon totalement, du moins "à peu près" vérifiées.

D'après le protocole, le nombre de sujets nécessaire a été calculé à partir du sous groupe des syndromes septiques à BGN, qui ne coïncide pas tout à fait avec celui des bactériémies. Par contre, sur le plan biologique, il est logique d'admettre que le traitement serait surtout efficace quand il y a bactériémie ; en effet, d'une part, l'endotoxine est beaucoup plus souvent présente dans le sang dans les cas avec bactériémie que dans les cas sans (environ 58 fois sur 100 contre 20) et d'autre part, l'anticorps est une grosse molécule sortant difficilement de la circulation sanguine.

Par ailleurs, Ziegler avait publié, dès 1982, les résultats d'un essai sur un polyclonal dans le cas de bactériémie, et plusieurs travaux dans le domaine ont porté sur ce sous-groupe ; ainsi Baumgartner pouvait-il publier, en 1990, une revue générale intitulée : *Monoclonal anti-endotoxin antibodies for the treatment of gram-negative bacteremia and septic shock*.

En conclusion, on peut conclure que cette critique n'est pas de grand poids

- Dans le sous-groupe étudié, avec bactériémie, les séries témoins et traitées ne sont pas comparables. La série placebo est, au départ, légèrement défavorisée par rapport à la série traitée. Bien qu'il n'existe pas de facteurs pronostiques désavantageant significativement la série placebo, une analyse multivariée tenant compte de ces facteurs conduit la différence de mortalité entre les deux séries aux limites de la signification. La valeur de p , initialement de 0,014, remonte à 0,03 ou 0,04 selon la méthode utilisée. Comme on ne peut mesurer parfaitement les facteurs pronostiques, dont certains, à tort, n'ont pas été pris en compte (comme le score de McCabe), on peut se demander si une égalisation très fine des deux séries ne conduirait pas finalement à une valeur de p plus grande encore, et dépassant même le seuil de signification.

Cette objection de la non comparabilité des groupes est sans doute la plus grave.

- La conclusion d'une étude dépendant, d'une part, du degré de signification p , d'autre part de la plausibilité de l'hypothèse étudiée, le degré de signification peu convaincant de la présente étude demande qu'on examine avec soin les arguments d'ordres biologique et clinique dont on dispose en faveur du centoxin.

Sur le plan *biologique*, l'hypothèse de départ est logique : il semble admis que les complications de l'infection sont dues à l'endotoxine, par la présence du lipide A. L'action d'un anticorps dirigé contre ce lipide est donc indiquée. Des réserves ont toutefois été émises sur ce mécanisme d'action. En laboratoire, l'effet protecteur du HA-1A, in vitro et dans des modèles animaux, a bien été obtenu par une équipe. Mais d'autres équipes n'ont pu le reproduire.

Au plan clinique, des essais ont été entrepris, d'abord avec un polyclonal (anti J5) dirigé contre les endotoxines de plusieurs bactéries gram négatif. Quatre essais ont donné lieu à publication, deux montrent des résultats positifs et deux n'en montrent pas.

Le premier des résultats positifs, dû à Ziegler et al, porte sur le traitement des infections à BGN, comme l'étude pilote de ce même auteur ; la mortalité est de 22 % dans le groupe traité contre 39 % dans le groupe témoin ($p = 0,011$) ; le second essai est une étude prophylactique dans la chirurgie à haut risque d'infection, et le polyclonal diminue nettement la mortalité (5 % contre 11 %, $p = 0,049$). Le troisième est un essai prophylactique dans les neutropénies, et le 4ème portait sur les mêmes cas que l'étude pilote de Ziegler, mais l'anticorps était un sérum hyperimmun et non une IGM, et les effectifs étaient faibles.

En ce qui concerne les monoclonaux, un seul essai a été conduit, à part l'essai pivot de Ziegler et al. Il portait sur un monoclonal d'origine murine, dit E5, alors que celui de Ziegler est d'origine humaine. Les résultats des deux essais sont curieusement discordants.

Dans l'essai E5, la mortalité est la même dans les séries témoin et traitée, comme dans l'essai du centoxin. Mais le traitement semble efficace seulement s'il n'y a pas choc, et pas bactériémie, alors que le centoxin au contraire paraît efficace surtout s'il y a bactériémie et choc. En fait, la contradiction n'est peut-être pas aussi manifeste qu'il paraît, car la stratégie d'analyse a été différente dans les deux études : dans l'essai E5, on a montré d'abord que l'effet n'est significatif qu'en l'absence de choc, le rôle de la bactériémie n'a donc été étudié que chez les malades sans choc. Dans l'essai du centoxin on a d'abord montré que l'effet n'est significatif qu'en cas de bactériémie, on n'a donc étudié le rôle du choc que chez les cas avec bactériémie. Les rôles du choc et de la bactériémie ne sont donc pas étudiés sur les mêmes groupes. De plus, la définition du choc n'est pas la même dans les deux études. Elles sont donc difficilement comparables.

En définitive, on a, d'un côté, des résultats en faveur du traitement, et d'un autre côté, des études qui n'apportent pas de confirmation, mais qui ne vont pas non plus contre. Ce bilan donne plutôt l'impression que les traitements sont efficaces. Cependant la catégorie des malades qui en bénéficierait n'est pas claire.

- Un autre point a été soulevé. La mortalité étant plus faible chez les traités dans le sous-groupe des 200 bactériémiques, alors qu'elle est quasiment la même dans le groupe total des 543 malades, c'est donc qu'en contrepartie elle est plus forte dans le sous-groupe complémentaire des 343 non bactériémiques : pour ceux-ci, le centoxin entraînerait alors une surmortalité, traduisant un effet toxique. Effectivement, la mortalité dans ce sous-groupe de 343 malades est de 45 % pour la série traitée contre 40 % pour la série placebo. Cependant, cette différence est très loin d'être significative, et comme par ailleurs aucun indice ne permet de soupçonner la toxicité du centoxin, cette hypothèse peut être écartée.

Les réserves d'ordre financier

Le centoxin coûte 21.500 F la dose. Son effet, selon l'étude pivot, est limité aux cas avec

bactériémie, mais comme ce résultat n'est connu que trop tard, il faut l'administrer à tous les cas de syndrome septique suspecté à BGN, ce qui représente environ trois fois plus de sujets. Cela représenterait environ 30.000 malades en France, 5.000 pour l'AP HP soit, pour ce seul secteur, une dépense de plus de 100 millions de francs, c'est-à-dire 15 % du budget de médicament des 50 hôpitaux de l'A.P. (Le médicament, soumis à un circuit particulier de délivrance par les pharmacies hospitalières, n'est pas à la charge des malades).

On doit poser une première question : la dépense peut-elle être déclarée inacceptable ? Une telle réponse est par exemple admise pour le coeur artificiel (3 millions de francs par sujet) ; quelle est la limite de l'inacceptable, une somme de 21.000 F est-elle au-dessus de cette limite ? De fait, 5 pays de la CEE sur les 12, malgré l'avis favorable de la Commission européenne, n'ont pas donné l'autorisation de mise sur le marché, et on peut penser que le coût n'a pas été étranger à cette prise de position.

Le coût du centoxin, pour des hôpitaux tributaires d'un budget global, ne pourra qu'entraîner la réduction de dépenses peut-être plus utiles, et léser d'autres malades.

A cette question délicate, la réponse n'est de toute manière pas en tout ou rien. Elle dépend de la confiance dans le résultat escompté. On est ramené à l'interrogation : est-on sûr que le centoxin soit efficace ?

L'essai de confirmation est-il souhaitable ? Est-il possible ?

Un essai de confirmation est-il souhaitable ?

On dispose d'un produit présumé efficace, sans plus, pour une maladie à très forte mortalité ; ce produit ne présente aucun inconvénient, sinon son prix. Ce rapport coût-efficacité pose déjà un sérieux problème pour son administration en pratique courante. Mais il y a un autre problème. De nouveaux produits se profilent sur le marché. Pour éprouver leur efficacité, on ne pourra pas les comparer à un placebo, puisqu'il y a un produit de référence ayant reçu l'AMM. L'inconvénient est double. Comme le centoxin est présumé efficace, le gain apporté par un nouveau traitement risque d'être faible, il faudra donc, pour le déceler, prévoir des effectifs très importants. Mais en outre, si le produit nouveau s'avère équivalent au centoxin (différence non significative), on pourra seulement conclure que le nouveau produit est, comme le centoxin, présumé efficace, sans plus. Le doute sur l'efficacité du centoxin sera un frein majeur à l'évaluation des nouveaux traitements.

Un essai de confirmation paraît donc s'imposer.

Cet essai est-il possible ?

Dans son avis sur les essais de traitement, le Comité national d'éthique a postulé qu'un essai n'est possible que dans la "situation d'équivalence" où le tirage au sort ne lèse pas le malade, le bilan avantages-inconvénients étant jugé égal dans les deux groupes à comparer. Or, dans le cas présent, la situation d'équivalence n'est pas respectée : dès lors que le centoxin est présumé efficace, les sujets du groupe placebo risquent d'être lésés.

A cette objection s'en ajoute une autre, le fait que le centoxin ait reçu l'AMM. Sans doute le médecin n'est-il pas tenu, du fait de l'AMM, d'administrer le centoxin, pas plus dans un essai qu'en pratique courante. Mais l'AMM a deux conséquences. La première est d'ordre éthique : l'AMM signifie qu'un comité d'experts a jugé le produit efficace. C'est là une reconnaissance de la présomption d'efficacité qui conforte l'idée qu'on n'est pas en situation d'équivalence.

La seconde conséquence est de l'ordre des responsabilités. Si l'essai est entrepris, un décès dans le groupe placebo pourra entraîner procès et il est probable que l'argument de l'AMM sera de poids. Pour cette seule raison, les médecins risquent fort de refuser leur participation à l'essai. Des malades aussi, s'ils sont informés complètement au moment du consentement (En fait c'est le plus souvent leur famille qui devra décider, le malade n'étant

pas en état d'être consulté). Ainsi, des malades inclus dans l'essai recevront du placebo, alors que d'autres malades, soignés parfois dans des services voisins, recevront du centoxin considéré comme le traitement approprié par leur médecin, conforté dans cette opinion par l'autorisation de mise sur le marché. Cette situation serait pour le moins inconfortable.

L'essai pouvait à la rigueur être envisagé au moment où il a été soumis au CCPPRB de Créteil, car l'AMM venait juste d'être accordée, la distribution du produit, soumise à un régime particulier n'avait pas commencé, et pouvait peut-être être retardée. Mais à l'heure actuelle, il ne semble guère réalisable.

Les solutions

On pourrait se demander si la faisabilité de l'essai serait, plus ou moins, rétablie par une suspension de l'AMM ou un avis du Comité national d'éthique favorable à l'essai. Le Comité n'a pas à intervenir de cette manière : la première décision n'est pas de son ressort, et la deuxième supposerait que le Comité national soit une instance d'appel vis-à-vis d'un CCPPRB, ce qui n'est pas son rôle.

La situation étant ce qu'elle est, le Comité émet des recommandations de deux ordres :

- les unes visant à la mise en route d'études "voisines" ou complémentaires de l'essai "pivot".
- les autres visant à éviter que se reproduise le problème posé par le centoxin (place de l'AMM dans l'évaluation thérapeutique).

Etudes "voisines" ou complémentaires

Essais de type voisin

La difficulté actuelle est l'utilisation d'un placebo dans un essai "répétitif" c'est-à-dire très analogue à l'essai pivot. On devrait donc tenter de conduire des essais à la fois assez proches de l'essai pivot pour être susceptibles de le confirmer et assez différents pour permettre l'usage du placebo ; autrement dit, portant sur des indications voisines pour lesquelles on ne dispose pas d'informations pertinentes, et pour lesquelles l'AMM n'a pas été donnée. Les essais suivants ont été discutés par le groupe.

- *Meningococcies fulminantes de l'enfant*. Un essai dans cette pathologie a déjà été effectué et a été arrêté prématurément, pour des raisons variées, après inclusion de 70 sujets. La mortalité était comparable dans les séries témoin et traitée. Il s'agissait toutefois du polyclonal anti-J5, et les effectifs étaient bien faibles. Un nouvel essai est en cours avec le centoxin, à l'échelon européen, avec un patronage de la FDA. Opérationnel depuis octobre 1991, il nécessite un nombre élevé de sujets (270 prévus) ; 55 sont actuellement inclus, un résultat était espéré en 1993 ou 1994, plus tôt peut-être par des analyses intermédiaires prévues à 90 et 180 sujets. En fait, le recrutement se heurte à quelques difficultés, et les délais seront vraisemblablement allongés.

Bien que la situation diffère de l'essai pilote sur le plan, tant bactériologique que clinique, il s'agit d'un modèle fort sur le plan du mécanisme d'action contre l'antigène, et si le résultat était positif ce serait une confirmation pour l'efficacité du centoxin. Cette confirmation a d'ailleurs été demandée (à l'initiative de la France), par la Commission de Bruxelles, qui en a fait une exigence en accordant une acceptation conditionnelle.

- *Septicémies à BGN chez le nouveau-né*. En incluant les entérocolites ulcéro-nécrosantes, on vise une proportion importante des cas de réanimation. L'essai n'est donc pas impossible sur le plan des effectifs. Mais il faut entreprendre le travail à partir de la phase 1 de tolérance.

- *Prophylaxie dans la chirurgie à haut risque d'infection.* Un tel essai demande des effectifs importants, les décès étant rares. Il mérite toutefois d'être envisagés, Ziegler et al. ayant obtenu un résultat positif dans leur essai du polyclonal anti-J5.

- *Infections à BGN dans les cancers.* Le centoxin pourrait être sans effet en raison de la neutropénie ; cette hypothèse a été avancée, mais bien qu'elle n'ait pas été prouvée, l'opportunité de cet essai reste discutable.

- *Une comparaison de doses, ou de rythmes d'injection,* dans les infections à BGN. Les différences attendues risquent d'être faibles, elles nécessiteront un grand nombre de sujets pour des résultats dont l'interprétation serait d'ailleurs malaisée en cas d'écart non significatif. On a donc écarté de tels projets.

En définitive, les essais concernant les septicémies du nouveau né, et la prophylaxie dans la chirurgie à risque, méritent d'être envisagés mais, n'étant pas encore planifiés, ils ne pourront apporter de résultats à brève échéance. Par ailleurs, portant sur des indications autres que celles de l'AMM, ils devraient être financés par le fabricant. Or, il paraît difficile que celui-ci puisse accepter cette charge. Seul l'essai sur les méningococcies, qui a démarré, devrait être fortement encouragé.

Etudes complémentaires

Indépendamment des essais cliniques, 2 autres types d'étude doivent être fortement encouragés.

- Des études de type *diagnostique*, permettant de déceler d'emblée, parmi les infections à BGN, les quelque 30 % de cas susceptibles de réagir au centoxin, qu'on ne décèle actuellement que trop tard. La mise en évidence des endotoxines devrait apporter la solution. Des recherches sont actuellement en cours. Si elles aboutissent, les malades avec endotoxine ne pourront, certes, pas faire l'objet d'un essai randomisé dans l'état actuel des choses, car on ne pourrait priver la moitié de ces malades de centoxin. Mais si le produit est efficace il provoquerait peut-être, sur cette catégorie de malades, une baisse de mortalité suffisante pour être prise en considération.

- Des études de *laboratoire*, in vitro et sur animal, devraient permettre de voir si les résultats obtenus par une seule équipe, et non confirmés par d'autres, sont crédibles.

Sanction de ces études

En attendant les résultats des études précédentes, le centoxin devrait être distribué selon la procédure en cours. On verrait d'abord si sa prescription est importante, ce qui ne semble pas le cas à l'heure actuelle, et d'après les fiches envoyées au Ministère on connaîtrait aussi la mortalité qui prévaut. On étudierait également les résultats observés par la firme Centocor sur une cohorte importante de malades analogues à ceux de l'étude pilote. Dans ces deux cas, on ne dispose pas de groupes témoins. Les résultats ne devraient donc être considérés tels quels qu'avec les plus grandes réserves. Mais peut-être pourraient-ils conduire à des enquêtes cas-témoins, susceptibles de donner au moins des impressions.

D'autres informations peuvent également être disponibles dans les temps à venir : résultats d'études comparant au centoxin des nouveaux produits, éventuellement plus efficaces (ou moins coûteux), décision de la F.D.A. concernant le centoxin, données imprévues...

Dans un délai de 1 à 2 ans, déterminé en principe par la connaissance de premiers résultats de l'essai sur les méningococcies, le point serait fait à nouveau, en tenant compte essentiellement de ces résultats, mais aussi de toutes les autres informations disponibles.

S'il se dégage une conclusion positive, un essai de confirmation "répétitif", comme celui du Professeur Brun Buisson ou un essai analogue, n'aura plus à être envisagé.

Si la conclusion est négative, un tel essai sera nécessaire. Par ailleurs, le maintien de l'AMM posera problème.

Si la conclusion ne devait être ni positive ni négative... on se retrouverait dans l'incertitude actuelle. Mais l'essai "répétitif" serait encore plus difficilement réalisable.

C'est pour éviter que se reproduisent de pareilles difficultés que le Comité propose les recommandations qui suivent.

Place de l'AMM dans l'évaluation des médicaments

Le centoxin : un cas exemplaire

De nombreuses critiques ont été dirigées, à propos du SIDA mais pas seulement dans ce domaine, contre la lenteur des essais thérapeutiques. Dans cet esprit, il a été suggéré que, dans le cas de maladies mortelles, l'AMM puisse être accordée sur une présomption d'efficacité seulement, sous réserve de confirmation. Pendant une période probatoire, des essais scientifiquement conduits seraient non seulement permis, mais obligatoires. C'est cette idée qui a dicté la conduite de la commission de Bruxelles quand elle a accordé au centoxin une acceptation conditionnelle. La France n'a pas adopté la même attitude, parce que seuls sont possibles en France le refus ou l'autorisation, l'acceptation conditionnelle n'étant pas prévue. Mais elle partageait bien ce point de vue, puisque c'est elle qui a été à l'origine de la décision prise à Bruxelles. Et devant choisir entre l'autorisation et le refus, la commission d'AMM a préféré l'autorisation pour des raisons éthiques, craignant qu'un délai supplémentaire entraîne des morts peut-être évitables. Ainsi était posée, à propos d'un exemple, la question d'une AMM précoce, voire d'une pré-AMM.

Les événements qui ont suivi l'AMM et l'analyse présentée dans ce rapport conduisent à proposer l'attitude suivante, dans le domaine des maladies graves (mortelles à court terme) :

- Des essais "répétitifs" de celui ou de ceux qui ont justifié une AMM ne devraient en principe pas, sauf hypothèses ou faits nouveaux, être entrepris après l'AMM.
- On ne devrait donc pas accorder d'AMM précoce ou de pré-AMM conditionnelle exigeant, pour devenir définitives, des essais "répétitifs".
- Les seuls essais réalisables après AMM seraient ceux de type non "répétitif" portant par exemple sur d'autres indications, ou sur des comparaisons de doses.
- L'AMM devrait être justifiée par au moins deux essais, chacun de taille suffisante. Si un de ces essais se termine et suggère des conclusions avant les autres, la poursuite de ceux-ci peut poser des problèmes d'ordre éthique. Il est donc recommandé que dans la mesure du possible, ces essais soient simultanés, et conduits à un rythme tel que, au moment où sont connues les conclusions de l'essai le plus avancé, le recrutement voire les traitements soient terminés dans les autres. Sinon leur poursuite devrait être soumise à la décision de Comités de surveillance indépendants.

Ces recommandations devraient être portées à la connaissance de tous les intéressés, en particulier des firmes pharmaceutiques pour lesquelles elles représentent, notamment la quatrième, un effort financier parfois difficile à consentir pour des produits innovants, mais qui paraît nécessaire autant dans l'intérêt général que dans leur intérêt propre.

Rapport complémentaire 10 juin 1992

Le 16 avril 1992, un Fax de la FDA aux 9 pays de la CEE ayant approuvé la mise sur le

marché du centoxin signalait que la FDA n'accordait pas l'autorisation de mise sur le marché de ce produit. Cette décision a surpris, parce que le Comité scientifique de la FDA avait donné un avis positif en septembre, et que la FDA suit en général les avis de ce Comité. Parmi les raisons du refus, les principales étaient que : d'une part le critère de jugement prévu par le protocole était la mortalité à 14 jours ; l'analyse intermédiaire basée sur ce critère, révéla une absence d'effet du centoxin ; le critère utilisé dans l'analyse finale fut alors la mortalité à 28 jours. D'autre part, les résultats de l'analyse intermédiaire, ont été connus de la firme Centocor, ce qui n'était pas prévu. La FDA concluait que cette situation était source "d'une potentialité de biais".

Quelques jours plus tard, 2 articles du *New England Journal of Medicine* discutaient l'article "pivot" de Zigler et al et en déduisaient des conclusions défavorables à l'usage du centoxin.

Cependant, à la demande de la FDA, la firme Centocor a entrepris, début juin, un nouvel essai portant sur un nombre considérable de malades analogues à ceux de l'essai pivot, avec un placebo pour le groupe témoin et un rythme d'inclusion si élevé que des conclusions pourraient être obtenues rapidement.

Les objections soulevées par la FDA ne paraissent pas convaincantes. Les articles du *New England Journal of Medicine* n'apportent que peu d'éléments nouveaux par rapport à ceux qui étaient connus. L'ensemble de ces arguments diminue sans doute un peu, mais un peu seulement, la présomption d'efficacité du centoxin et ne modifie pas sensiblement les conclusions du rapport présenté dans les pages précédentes.

Par contre, la conduite d'un nouvel essai de taille considérable par Centocor, modifiera l'attitude à adopter sur un point majeur : c'est le résultat de cet essai qu'il conviendrait en premier lieu d'attendre avant de prendre une décision, et non l'essai sur les méningococcies ainsi que quelques autres informations de moindre importance énumérées dans notre rapport.