

Les résultats des études pivot de thérapies ciblées en cancérologie des tumeurs solides sont-ils fiables?

G. Delépine N. Delépine, S Alkhallaf

Introduction.

- ▶ Depuis une quinzaine d'années l'autorisation de mise sur le marché des thérapies innovantes est accordée après une ou parfois deux études courtes contre placebo et sur peu de malades.
- ▶ Pour voir si ces études pivots sont fiables nous avons comparé leurs résultats initiaux aux résultats publiés avant le premier avril 2017.

recherche informatisée Utilisant mots clefs suivants :

- ▶ 12 molécules représentant près de 70% des ventes
- ▶ avastin,
- ▶ Herceptine,
- ▶ erbitux,
- ▶ erlotinib,
- ▶ sorafenib,
- ▶ gefitinib,
- ▶ crizotinib,
- ▶ afatinib,
- ▶ temsirolimus,
- ▶ pazopanib,
- ▶ sunitinib,
- ▶ axitinib

5 cancers qui regroupent près de 50% des cancers
Rein,
Colon,
Sein
ORL
Pulmonaire

11954 références retrouvées

2531 abstracts lus

158 articles analysés

32 études pivots sélectionnées

Méthode : critères de sélection

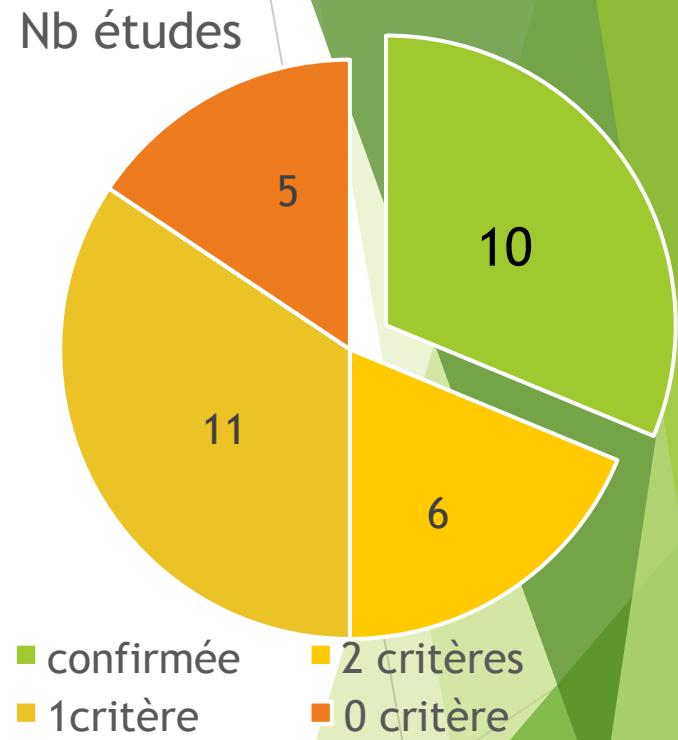
- ▶ Les études pivots sélectionnées devaient être des essais randomisés précisant
 - ▶ la durée de stabilisation tumorale,
 - ▶ le gain éventuel de survie globale
 - ▶ et la toxicité observée.
- ▶ Nous avons ensuite recherché les études susceptibles de confirmer les résultats initiaux et qui précisaien également ces trois critères
- ▶ Avant de comparer les résultats des études pivot à ceux des derniers essais sur ces trois critères.

32 études pivots sélectionnées

Recueil des données au travers de 98 articles

Résultats.

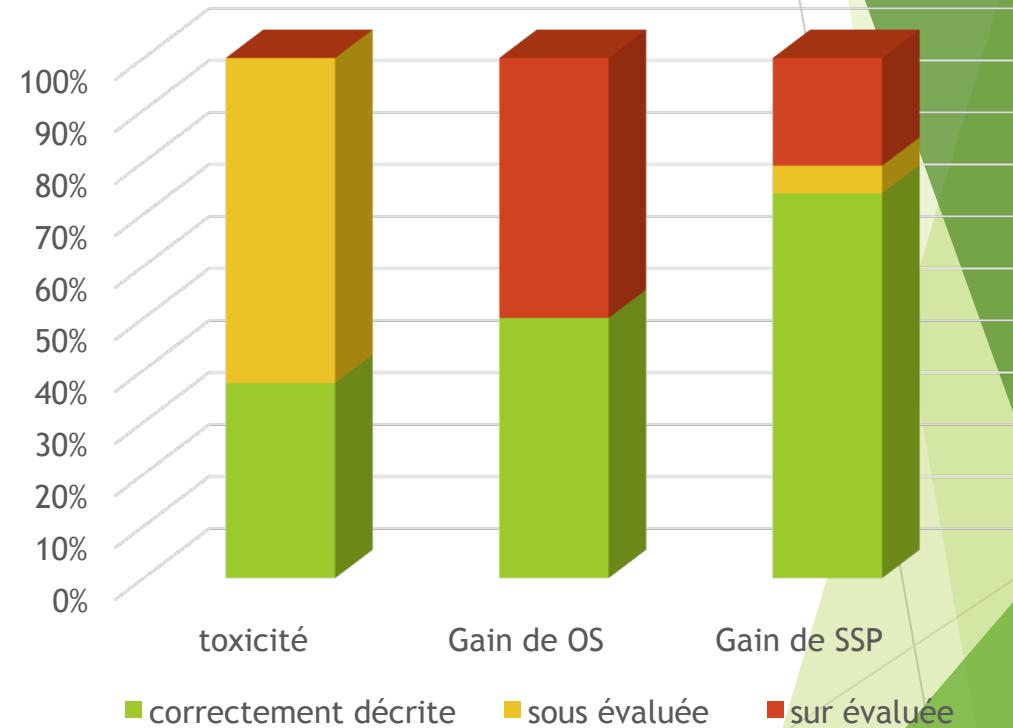
- ▶ Seulement 10 études pivot sur 32 (30%) voient leurs résultats totalement confirmés par des essais ultérieurs sur
 - ▶ les gains de stabilisation tumorale,
 - ▶ les gains de survie globale et
 - ▶ La fréquence et la gravité des accidents toxiques
- ▶ Dans 6 autres études pivot seulement 2 des 3 critères sont validés
- ▶ Et dans 11 autres un seul critère.



Les résultats les moins souvent confirmés sont

- ▶ La toxicité sous évaluée dans 60% des cas (20/32).
- ▶ Le gain annoncé de survie globale (16) surestimé
- ▶ La durée de stabilisation tumorale (7) surestimée

Reproductibilité des études Pivots



Sous estimation de la toxicité : sein et avastin

- ▶ Faible toxicité dans l'étude pivot E2100 (Miller 2007)
“hypertension Grade 3 ou 4 (14.8%), proteinurie (3.6%), céphalées (2.2%), accident vasculaire cérébral sont plus fréquents avec l'avastin” et par D. W. Miles (2010) “l'ajout de l'avastin à la chimiothérapie n'augmente pas sensiblement la toxicité.”

Dans ces deux articles de nombreuses complications n'ont **pas été mentionnées (en rouge sur le tableau)** qui ne cite que les complications ayant entraîné le décès



On November 2011, after hearing the industry, FDA's Commissioner decided, based on the available evidence, to withdraw the previously granted accelerated approval of bevacizumab (Avastin®) for the treatment of metastatic breast cancer. **FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) concluded that these 5 studies did not verify clinical benefit, and that the available evidence indicated that the drug was not shown to be safe and effective.**

| COMPLICATIONS FATALES | Avastin 241 | Placebo 149 |
|------------------------------|-------------|-------------|
| Hémorragies | 32 | 1 |
| Hémorragie pulmonaire | 17 | 1 |
| Hémorragie digestive | 11 | 1 |
| Embolie pulmonaire | 9 | 0 |
| Neutropénie | 7 | 4 |
| Perforations digestives | 8 | 2 |
| Accident vasculaire cérébral | 8 | 2 |
| infections | 3 | 6 |

Huang H, et al. (2014) An Updated Meta-Analysis of Fatal Adverse Events Caused by Bevacizumab

Everolimus et rein Sous évaluation de la toxicité et surestimation de l'efficacité

Etude pivot : “*Ces résultats prouvent l’efficacité et la bonne tolérance de l’everolimus*”. Motzer Cancer 2010;116:4256-65

“*La stabilisation tumorale entraînée par l’everolimus n’a qu’un impact minime sur la qualité de vie des patients*.” Baumont The Oncologist 2011;16:632-640

Macro analyse 3 ans plus tard“: *Le traitement par les inhibiteurs mTOR multiplie par 3.24 le risqué de décès lié au traitement*” Qi W-X, (2013) Incidence and Risk of Treatment-Related Mortality with mTOR Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis. PLoS ONE 8(6): e65166

Erlotinib et K pulmonaire

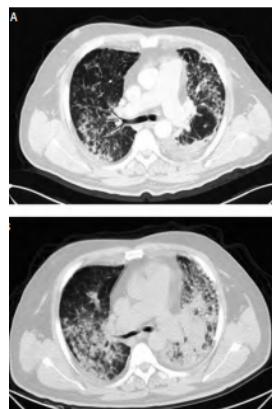
Sur estimation du bénéfice

L'étude pivot BR21 (731 patients) claironne que le tarceva comparé à un placebo : améliore la durée de stabilisation tumorale et prolonge la survie globale de 2 mois

Mais dans l'essai Talent (1172 malades) l'ajout d'erlotinib à la chimiothérapie n'améliore pas la survie par rapport au placebo (43 semaines pour Erlotinib vs 44 pour le placebo!) **Ni dans la macro analyse de 2012 de G Gao ni dans celle de 2015 de Xu l'erlotinib n'apporte de gain de survie globale**

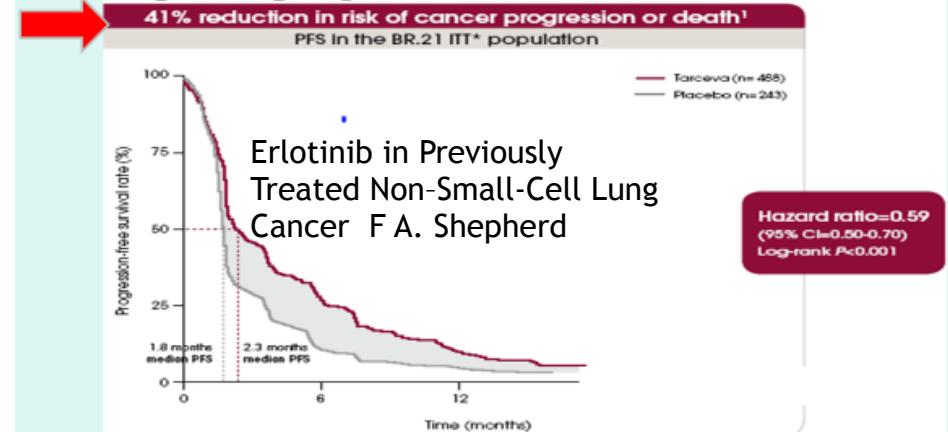
Sous estimation de la toxicité

L'étude pivot BR21 ne signale pas de toxicité grave (5% d'arrêt) et en particulier **ne signale pas de pneumopathie intersticielle**. Pourtant La pneumopathie intersticielle touche 4.5% des malades traités par erlotinib et **sa mortalité s'élève à 1.7%** (55 de 3488 patients suivis en post hoc)



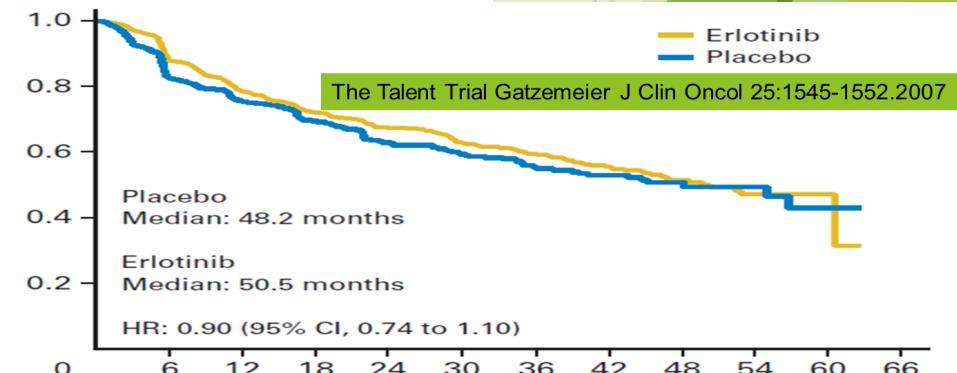
Publicité trompeuse du Tarceva

Le laboratoire prétend que sa drogue « *réduit de 41% le risque de progression tumorale ou de mort* ».

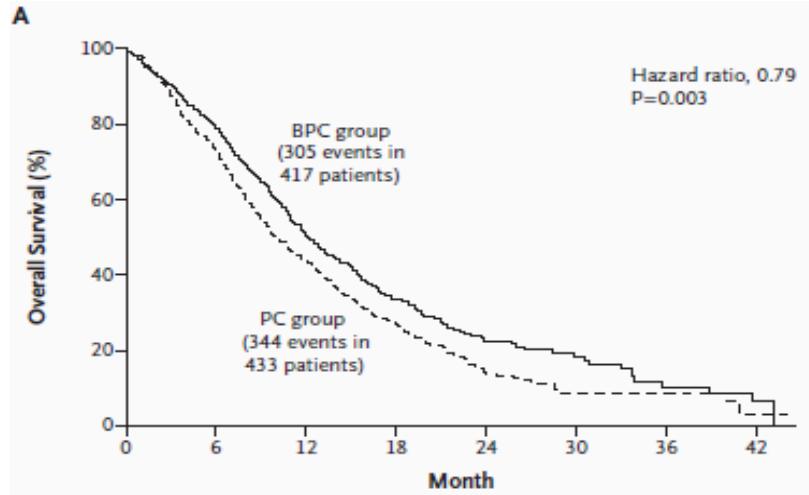


Le coût d'un traitement par le Tarceva atteint (d'après la Cnam) **27 000 euros par an et par patient**

Le Tarceva ne fait pas mieux que l'absence de traitement, ne guérit aucun malade métastatique et ne prolonge pas significativement la durée de vie!



Surestimation de l'efficacité avastin et cancer du poumon



Alan Sandler N Engl J Med 2006;355:2542-50.

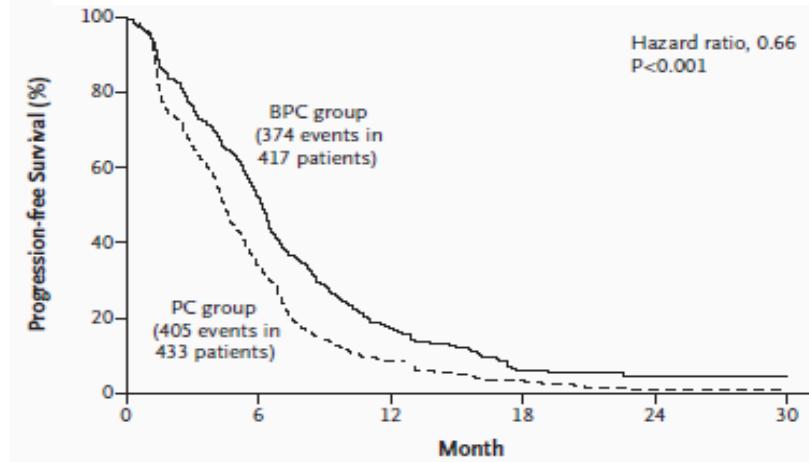
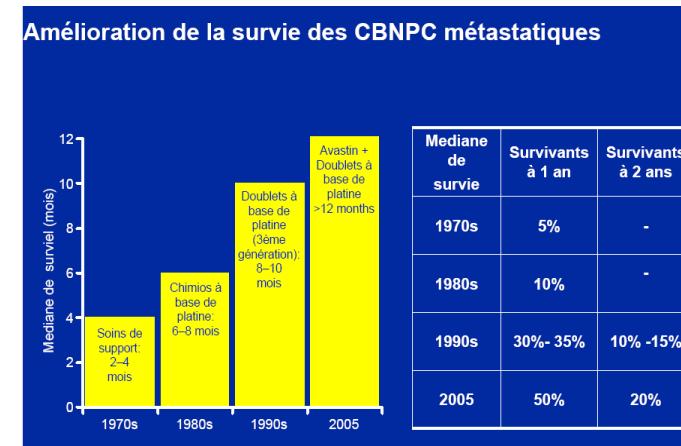


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival (Panel A) and Progression-free Survival (Panel B).

BPC denotes paclitaxel and carboplatin plus bevacizumab, and PC paclitaxel and carboplatin alone.

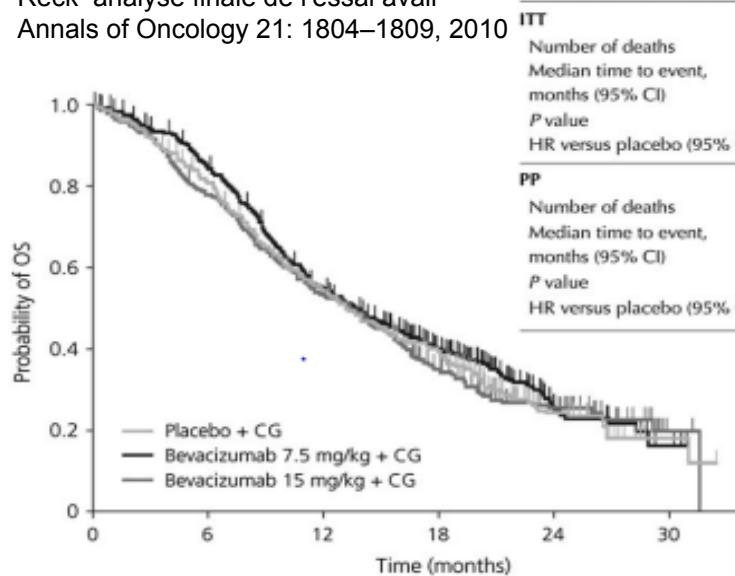
L'étude pivot ECOG 4599 proclame un gain de 2 mois de survie globale des malades métastatiques traités par avastin sur ceux traités par chimiothérapie seule. Ce résultat permet d'obtenir l'AMM et sert de support publicitaire mondial,



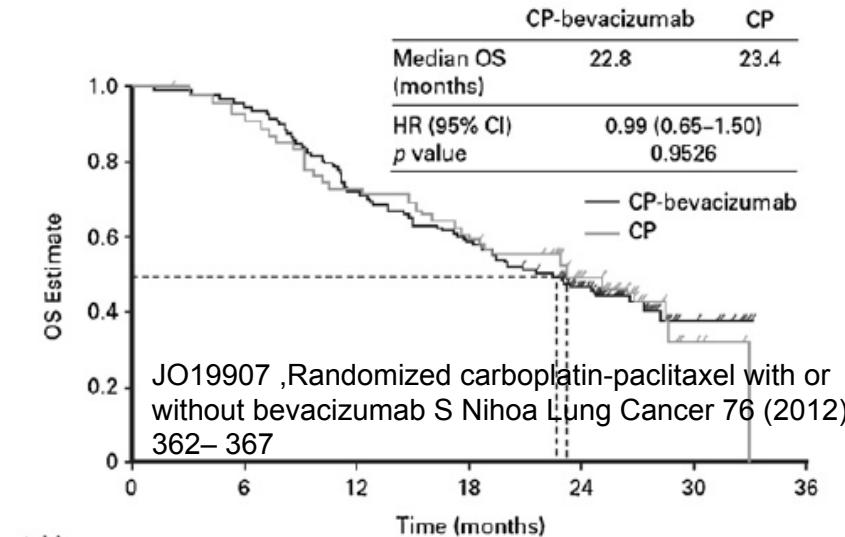
Propagande de l'IGR

Onze ans plus tard le bénéfice de survie annoncé n'a pas été retrouvé.

Reck analyse finale de l'essai avail
Annals of Oncology 21: 1804–1809, 2010



L'analyse finale de l'essai Avail ne montre aucun bénéfice de survie globale

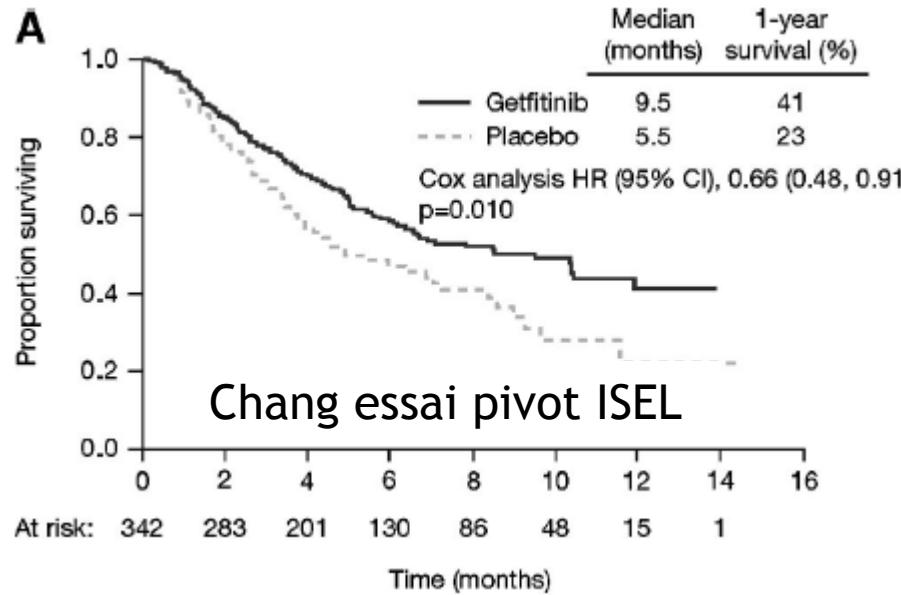


Dans cet essai japonais les malades qui reçoivent de l'avastin en plus ont une survie inférieure à celle des malades traités par chimiothérapie seule!



2016 : Considérant l'ensemble des données cliniques disponibles, la Commission considère qu'**AVASTIN**, en association à un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.

toxicité sous estimée : l'irressa dans le cancer du poumon



Ken-Hong Lim 2010 : “we found 839 cases of *interstitial lung disease among patients receiving gefitinib from April 2004 through December 2009; of these patients, 265 (31.6%) died*”, M.D. N Engl J Med 363;16.1578 org october 14, 2010

Chang 2006 : “*Gefitinib was Generally well tolerated in patients of Asian origin, with rash and diarrhea being the most common adverse events. No unexpected adverse events were observed.*”

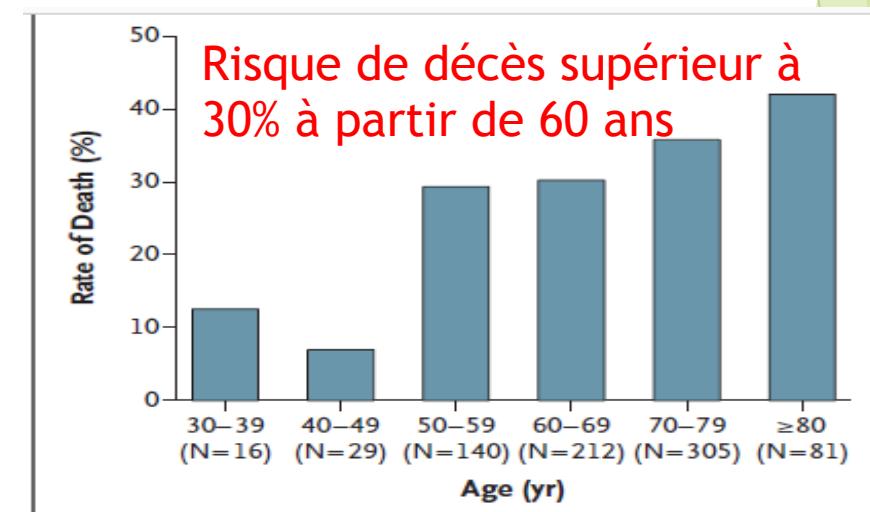


Figure 1. Rate of Death from Gefitinib-Associated Interstitial Lung Disease.

Sous estimation de la toxicité pazopanib

Etude pivot “*les complications fréquentes sont des diarrhées, l'hypertension, la décoloration des cheveux, des nausées, l'anorexie, et les vomissements*”

Santé Canada : « *Le pazopanib peut provoquer une insuffisance hépatique, qui, dans certains cas, peut entraîner la mort (1%)... provoquer de l'insuffisance cardiaque (1.5%),... réduire la fonction de la glande thyroïde... accroître le risque de saignement, un syndrome de leuco encéphalopathie postérieure réversible, causer une perforation dans l'estomac ou les intestins ...*

Cette discordance est à sens unique

- ▶ Les discordances constatées entre résultats initiaux et tardifs se fait toujours dans le sens favorable à la nouvelle drogue!
- ▶ d'une plus grande efficacité alléguée
- ▶ et/ou d'une moindre toxicité de la nouvelle drogue lors de l'étude pivot.

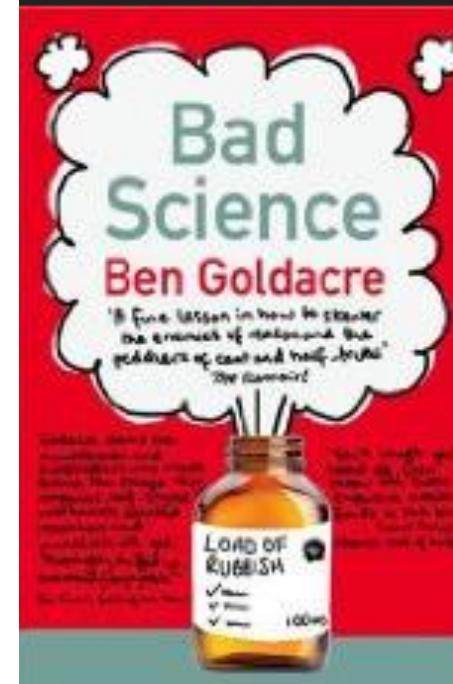
Conclusion 1.

- ▶ En matière de thérapies ciblées des tumeurs solides **les résultats initiaux favorables des études pivots sont rarement confirmés par les publications ultérieures** en particulier pour la **toxicité et le gain éventuel de survie globale**.
- ▶ Les discordances observées jouent toujours en faveur du nouveau médicament.
- ▶ Ce qui **fausse lourdement l'évaluation du bilan avantages/risques lors de l'examen de la demande d'AMM**



Cette non reproductibilité des résultats des études pivots

- ▶ Suggère que certaines d'entre elles aient pu bénéficier d'une «amélioration» de leurs résultats avant présentation aux agences de régulation. (**validité interne incertaine**)
- ▶ Souligne que beaucoup de ces essais sont réalisés sur des échantillons de malades sélectionnés, **non représentatifs** de la population destinée à recevoir le médicament. (**validité externe insuffisante**)



La lecture critique des essais thérapeutiques
The critical reading of clinical trials

● M. Cucherat*, M. Lièvre*

How medicine is broken, and how we can fix it

The chief medical officer's review on statins and oseltamivir may look for answers in the wrong places

Ben Goldacre senior clinical research fellow, Carl Heneghan professor of evidence based medicine

Centre for Evidence Based Medicine, Nuffield Department of Primary Health Care, University of Oxford, Oxford, UK

Cancer Drugs Fund requires further reform

Reliance on "real world" observational data undermines evidence base for clinical practice