

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

G. Delépine N. Delépine, S Alkhallaf

Contexte

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 : colon, sein, ORL, poumon, rein.

Méthode

11954 références retrouvées

2531 abstracts lus

158 articles analysés

32 études pivots sélectionnées

critères de sélection

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 précisaient également ces trois critères. Avant de comparer les résultats des études pivot à ceux des derniers essais

Recueil des données au travers de 98 articles

Résultats

Seulement 10 études pivot sur 32 (Moins de 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 retrouvés avec des valeurs proches. Et dans 11 autres un seul critère.

Les discordances constatées entre résultats initiaux et tardifs portent principalement sur :
La toxicité sous évaluée (20/32).
Le gain annoncé de survie globale surestimé (16/32).
La durée de stabilisation tumorale (7/32) surestimée.

Elles concourent toujours à Majorer l'efficacité réelle et/ou à minorer la toxicité de la nouvelle drogue lors de l'étude pivot.

Exemple : Erlotinib et cancer broncho pulmonaire

Sur estimation du bénéfice

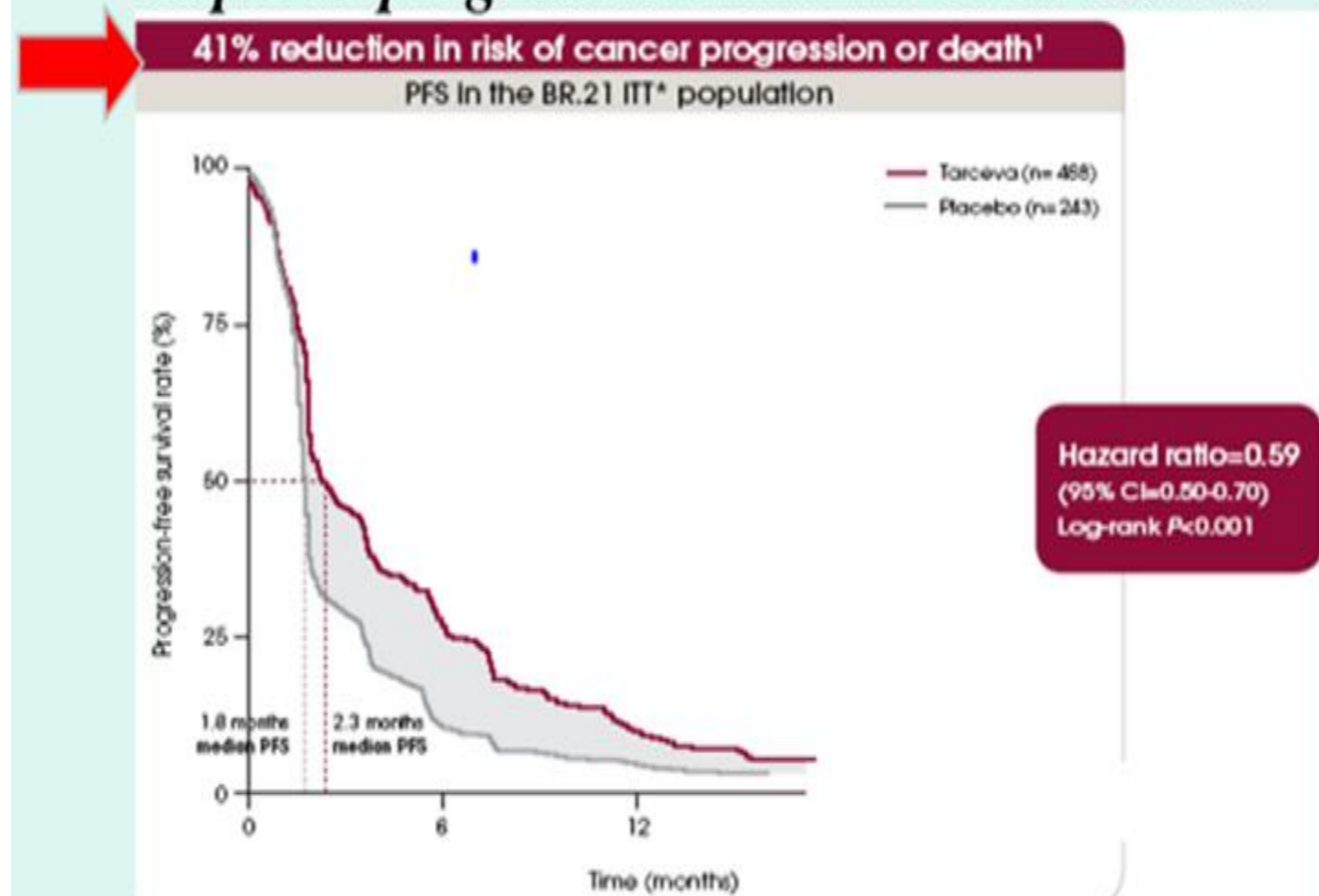
L'étude pivot BR21 (731 patients) claironne que le tarceva comparé à un placebo améliore la durée de stabilisation tumorale et prolonge la survie globale de 2 mois. Mais dans l'essai Talent (1172 malades) l'ajout d'erlotinib à la chimiothérapie n'améliore pas la survie par rapport au placebo (43 semaines pour Erlotinib vs 44 pour le placebo) et la macro analyse de 2012 de G Gao montre que l'erlotinib n'apporte aucun gain de survie globale.

Sous estimation de la toxicité

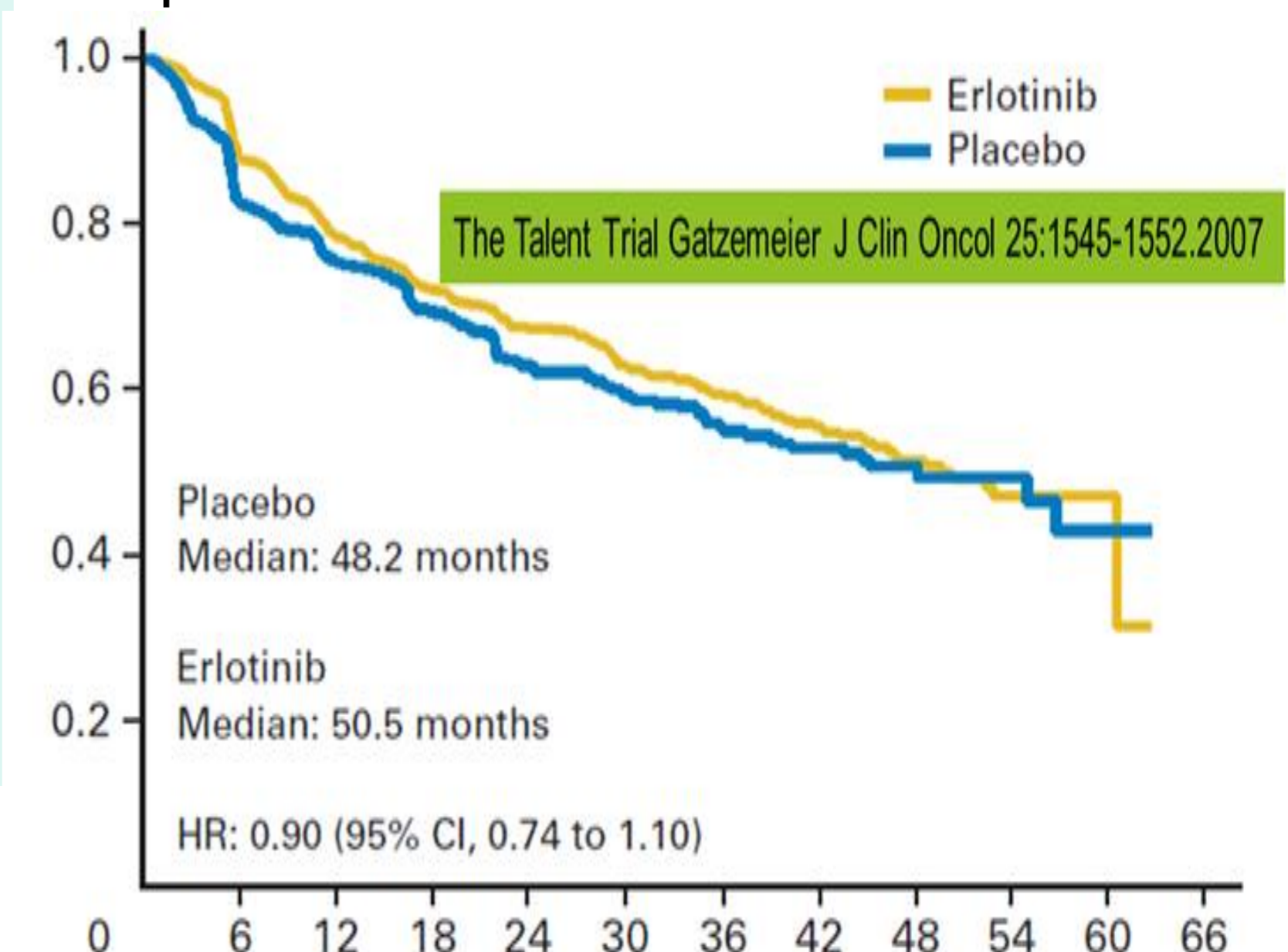
L'étude pivot BR21 ne signale pas de toxicité grave (5% d'arrêt) et en particulier ne signale pas de pneumopathie interstitielle. Pourtant La pneumopathie interstitielle touche 4.5% des malades traités par erlotinib et sa mortalité s'élève à 1.7% (55 de 3488 patients suivis en post hoc).

Publicité trompeuse du Tarceva

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



En réalité le Tarceva, ne guérit aucun malade métastatique et ne prolonge pas la durée de vie



Conclusions

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.

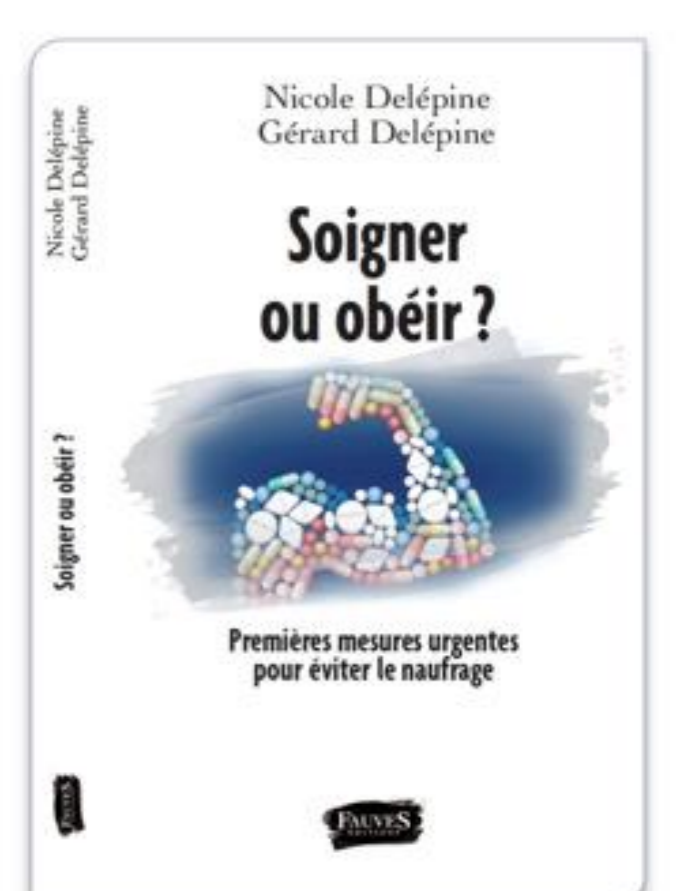
Les discordances observées jouent toujours en faveur du nouveau médicament. Cette non reproductibilité des résultats des études pivots suggère que **certaines d'entre elles aient pu bénéficier d'une «amélioration» de leurs résultats avant présentation aux agences de régulation**

De plus beaucoup de ces essais sont réalisés sur **des échantillons de malades très sélectionnés** (plus jeunes, avec moins de comorbidité) et **qui ne représentent donc pas la population destinée à recevoir le médicament.**

Ce qui fausse lourdement l'évaluation du bilan avantages/risques lors de l'utilisation réelle du médicament.

Pour en savoir plus

Contact : nicole.delepine@bbox.fr



Chapitre 1 LA CREATION DE MIRAGES L'INVERSION DES NORMES D'EVALUATION DES MOLECULES INNOVANTES ET LA PUBLICITE PSEUDO-SCIENTIFIQUE TROMPEUSE.
Chapitre 2 Résultats actuels des thérapies ciblées
Chapitre 3 La Tromperie organisée, dénoncée à répétition par des cancérologues du monde entier.