

13 AVRIL 2018



LES RECOMMANDATIONS DES
SOCIÉTÉS SAVANTES
REFLÈTENT-ELLES L'ÉTAT DE LA
SCIENCE
OU SONT-ELLES SOURCES DE
SURMÉDICALISATION ?

**Analyse des recommandations des sociétés d'urologie
concernant les thérapies ciblées dans le cancer du rein.**

S. Alkhalaf, N Delépine, G Delépine.

EN 15 ANS LA FDA ET L'EMA ONT AUTORISÉ LA MISE SUR LE MARCHÉ DE 7 THÉRAPIES CIBLÉES POUR LE CANCER DU REIN

4 inhibiteurs des tyrosines kinases, sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib

1 anticorps monoclonal Bevacizumab

2 inhibiteurs mtor temsirolimus et everolimus

Tous ces traitements ont été approuvés selon des **procédures accélérées** après essais jugés sur le **taux de réponse** objective ou la durée de **survie sans progression de la cible choisie**



**AMM accordées
les yeux fermés**

DES LEADERS D'OPINION LES ONT PRÉSENTÉS ENSUITE COMME DES TRAITEMENTS RÉVOLUTIONNAIRES



Prétendant même
parfois qu'ils
pouvaient guérir des
cancers du rein
métastatiques



Cancer du rein métastaté : la guérison est possible !

Grâce aux nouvelles thérapies dites ciblées, des patients connaissent le bonheur de vivre de nouveau normalement

PAR ANNE JEANBLANC

Publié le 24/01/2012 à 16:54 | Le Point.fr



et ont élaboré des
recommandations les concernant
au sein de sociétés savantes

BUT DE CETTE ÉTUDE

Vérifier la pertinence des recommandations de l'association Française d'urologie (AFU) et de l'European Association of Urology (EAU)



concernant le traitement médical des cancers métastatiques du rein au regard des données acquises de la science

Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein Progrès en Urologie (2016), 27, Suppl. 1 S27-S52

Guidelines on Renal Cell Carcinoma © European Association of Urology 2014

METHODE

Lecture des recommandations émises par ces sociétés

Recherche par google et pubmed des articles traitant de l'usage de ces 7 molécules dans cette indication

soit un total de 520 articles



Analyse des articles évaluant au moins 50 patients pour les essais de phase II, au moins 200 patients pour les essais de phase III et la surveillance d'un minimum de 500 patients pour les études post commercialisation

Analyse des avis de la commission de la transparence de la HAS, **mais aussi** du NICE anglais, du Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Australien



Les Recommandations

En première ligne :

Avastin

Votrient

Sutent



Temsirolimus

Les Recommandations

En seconde ligne

Axitinib



Sorafenib

Everolimus

L'AFU ET L'EAU RECOMMANDENT L'AVASTIN, LE SUTENT ET LE VOTRIENT EN PREMIÈRE LIGNE

Reco AFU

Sous type histologique et ligne thérapeutique	Classification pronostique	Standard	Option
Carcinome à cellules claires Première ligne	Bon ou intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab + IFN Pazopanib	IL2 haute dose Sorafenib Bevacizumab + faible dose IFN
	Mauvais	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib Pazopanib

► Reco EAU

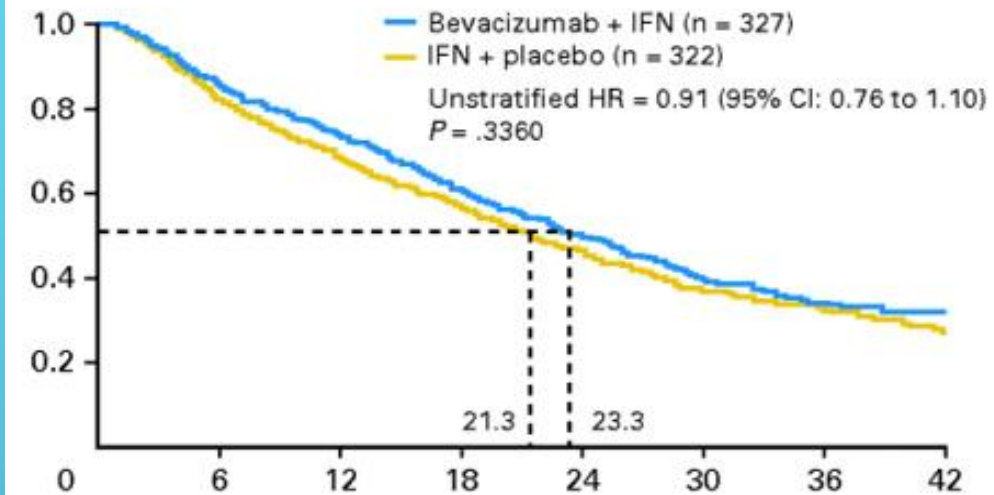
RCC type	MSKCC risk group (3)	First-line	LE [^]
Clear cell*	Favourable, Intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN favourable-intermediate only)	1b 1b 1b
Clear cell*	poor [¶]	Temsirolimus	1b
Non-clear cell [§]	any	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b

**Pour l'Avastin l'AFU précise même
« Recommandation grade A ».**

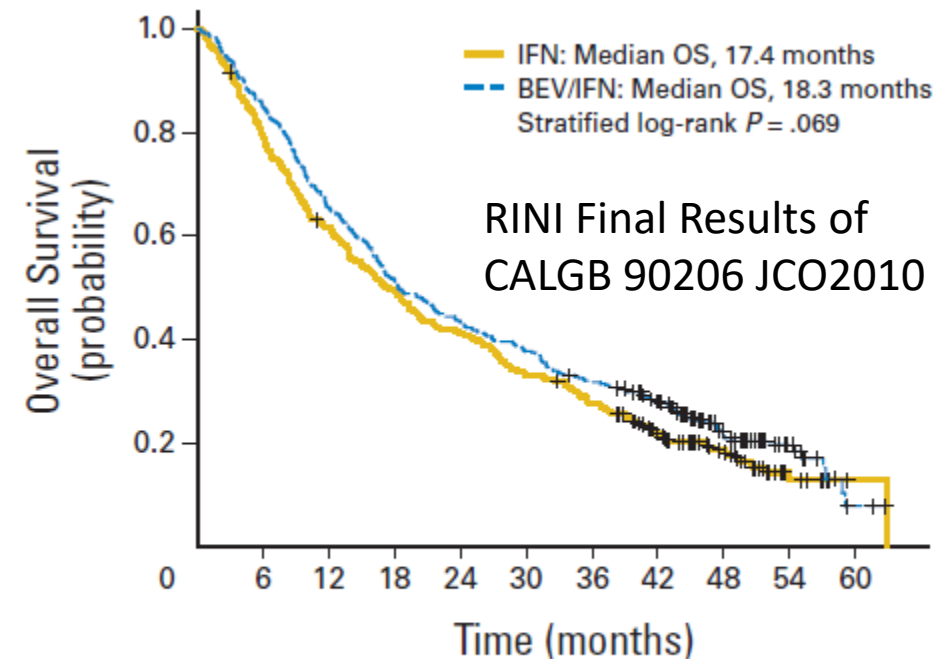
POURTANT L'AVASTIN* (BEVACIZUMAB) EST INUTILE ET TOXIQUE

L'essai de phase II et les essais phase III
Avoren et CALG90206 montrent que
**l'avastin est incapable d'apporter
le moindre gain significatif de
survie globale**

Et que sa **toxicité importante**
est parfois même létale



Escudier (AVOREN): Final Analysis of Overall
Survival J Clin Oncol. 2010



No. of patients at risk

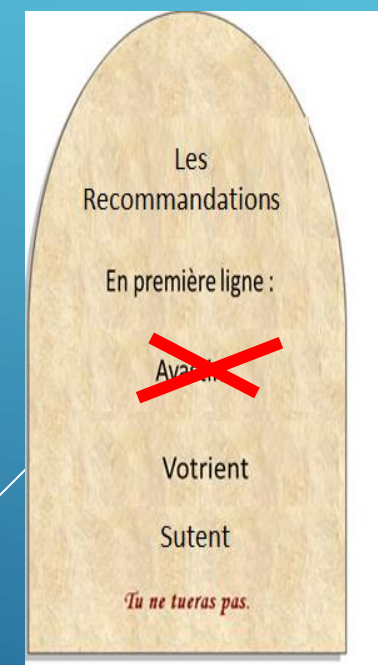
IFN	363	286	221	177	148	118	98	64	37	10	1
BEV/IFN	369	314	242	190	160	139	116	94	42	17	2



ainsi que le rappelle l'avis du 23 mai 2016 de la HAS : « **AVASTIN* (bevacizumab), associé à l'interféron, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la prise en charge de 1^{ere} ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique » et a, pour cette raison, **été radié de la liste en sus** en septembre 2016



L'ÉTAT ACTUEL DE LA SCIENCE N'EST DONC PAS COMPATIBLE AVEC CETTE RECOMMANDATION

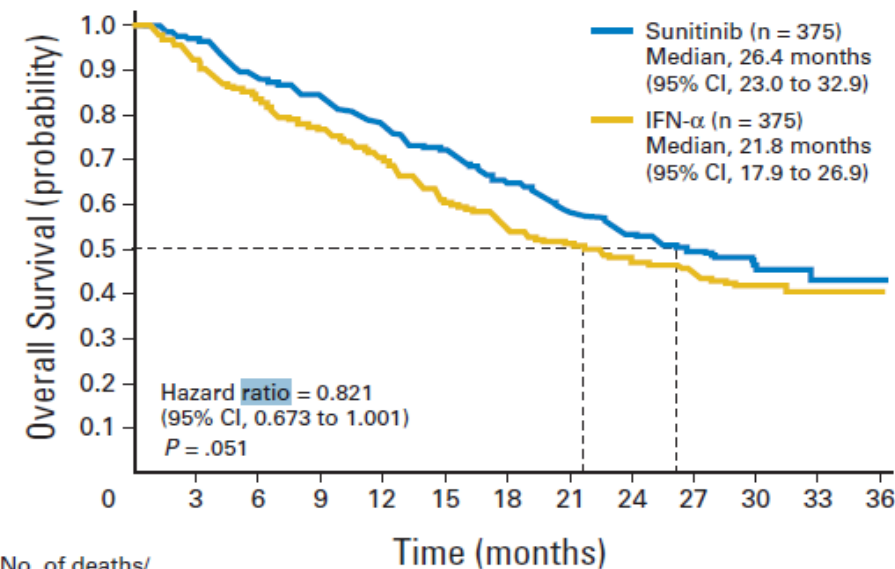


L'AFU ET L'EAU RECOMMANDENT LE SUTENT* EN PREMIÈRE LIGNE

Pourtant **le Sutent* (sunitinib)** n'a jamais démontré qu'il pouvait améliorer significativement la durée de survie globale des malades métastatiques

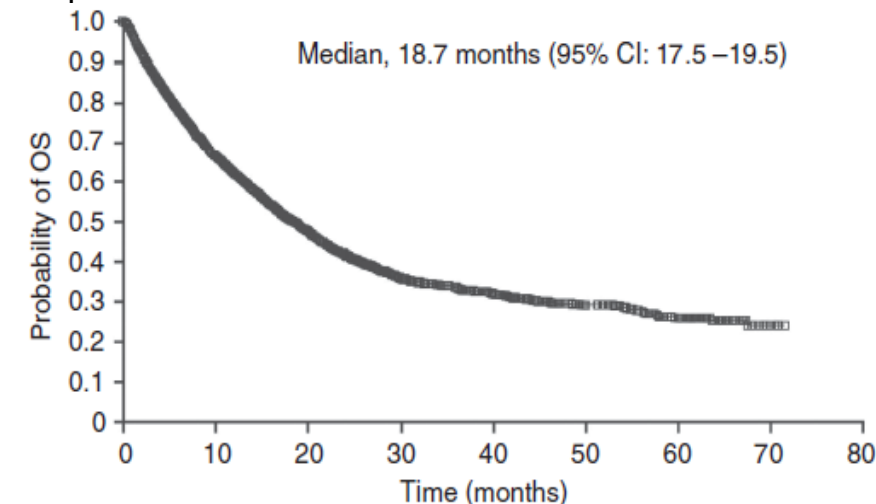
ni dans l'étude pivot ni dans les essais ultérieurs ,

Ces doutes sur les résultats du sutent* ont été renforcés en 2015, par l'analyse finale de l'étude « global expanded access » portant sur 4543 patients où la survie médiane atteint seulement 18.7 mois



No. of deaths/ No. at risk						
Sunitinib	0/375	44/326	38/283	48/229	42/180	14/61
IFN-α	0/375	61/295	46/242	52/187	25/149	15/53

Overall Survival and Updated Results for Sunitinib
Compared With Interferon Robert J. Motzer JCO 2009



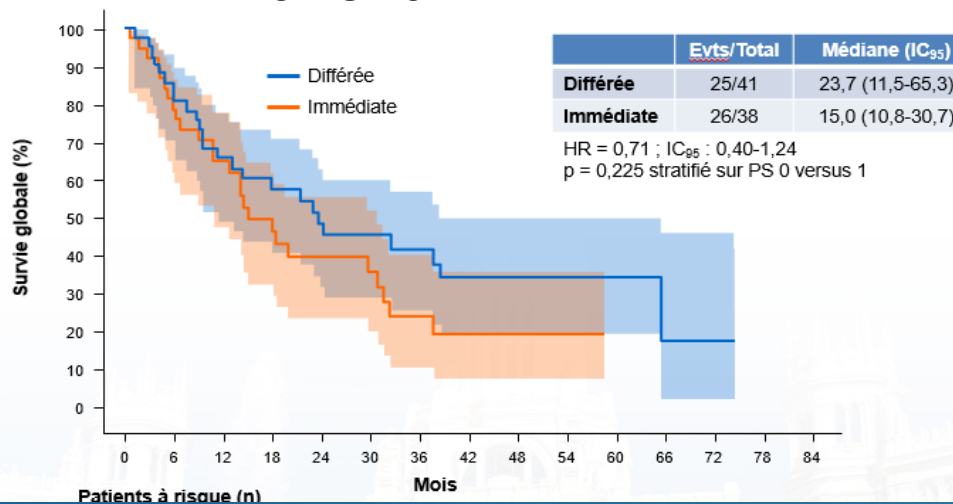
Final results from the large sunitinib global
expanded-access trial M E Gore BJC 2015

SUTENT* INCAPABLE D'AMÉLIORER LA SURVIE GLOBALE

Ces doutes ont encore été renforcés par les survies médianes de l'étude de Coelho (14 mois), et de Segev (21 mois), durées égales ou sensiblement inférieures à celles des malades traités par interféron seul dans les études anciennes publiées par Atzpodien (21mois) et Escudier (21.3 mois)

Cancer du rein d'emblée métastatique : néphrectomie de réduction tumorale avant ou après sunitinib ? (2)

Survie globale, population perprotocole
ESMO 2017



Comme dans cet essai récent qui associe Sutent et néphrectomie systématique (chirurgie qui prolonge la survie moyenne de plusieurs mois) où la survie médiane ne dépasse pas 20 mois!

► Sa toxicité est importante et peut être létale

- ▶ l'efficacité très douteuse du Sutent* sur la survie globale des malades souffrant de cancers métastatiques est confirmée par **l'inefficacité certaine en situation adjuvante**, telle qu'elle a été démontrée par les essais Assure et S TRAC.

- ▶ N.B.Haas initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, J Clin Oncol 33, 2015 suppl 7
- ▶ Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. N Engl J Med 2016 Dec 8;375(23):2246-2254

- ▶ **Quel cancérologue peut croire qu'un traitement incapable d'améliorer le pronostic de malades porteurs de micro métastases soit susceptible d'être plus efficace sur de plus grosses tumeurs ?**

**L'ÉTAT ACTUEL DE LA SCIENCE N'EST DONC PAS
COMPATIBLE AVEC CETTE RECOMMANDATION**

L'AFU ET L'EAU RECOMMANDENT LE VOTRIENT*

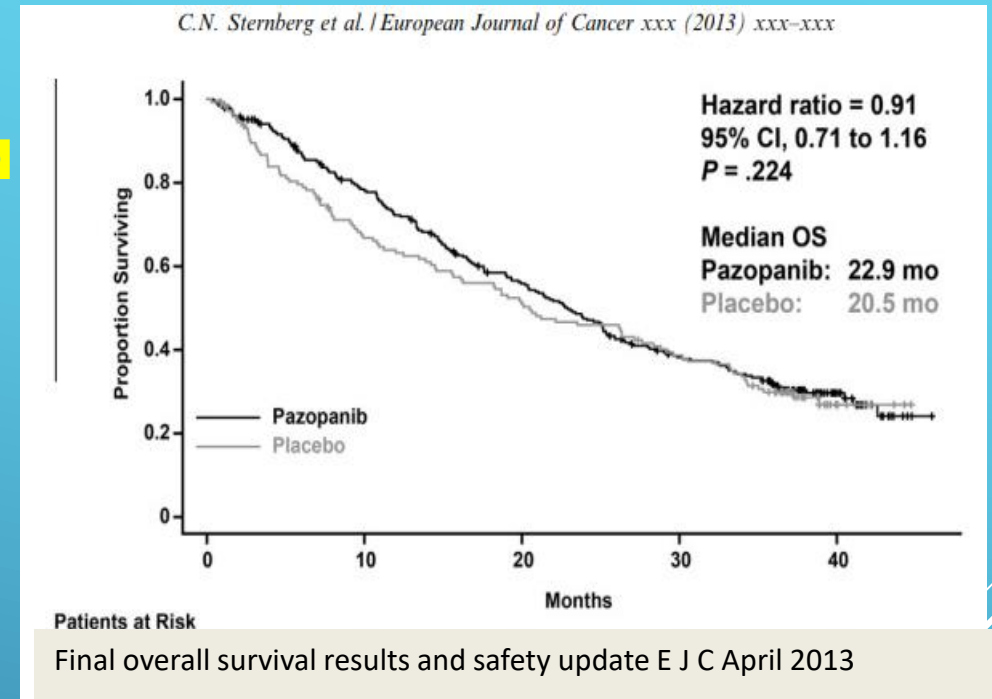
Pourtant dans le traitement du cancer du **rein métastatique**, aucun article n'a mis en évidence d'amélioration **significative de survie globale**, que ce soit en pourcentage, en durée ou en qualité. Les commentaires des auteurs sur les résultats du votrient précisent:

“comparable to published data for sunitinib and bevacizumab” C N.

Sternberg 2010 eux-mêmes inefficaces !

De plus, l'inefficacité du votrient* sur la survie globale des malades souffrant de cancers métastatiques est confirmée par **l'inutilité en situation adjuvante** démontrée par l'étude Prospect

Et sa **toxicité hépatique, pulmonaire et cardiaque** peut être létale



Le votrient n'améliore pas la survie globale des malades métastatiques

VOTRIENT* RAPPORT BÉNÉFICE RISQUE DÉFAVORABLE



- ▶ En octobre 2010, le NICE anglais estimait que **le rapport bénéfice risque était trop faible** pour justifier la prise en charge,



En novembre 2012 «le PBAC considère que **la prétention d'une efficacité supérieure du Votrient* par rapport au placebo, sur la survie globale n'est pas suffisamment argumentée. En revanche la toxicité plus importante est certaine**



Avis du 23 septembre 2015 : « ***VOTRIENT n'apporte pas d'avantage clinique dans la prise en charge de ce type de cancer. La spécialité VOTRIENT n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié*** »

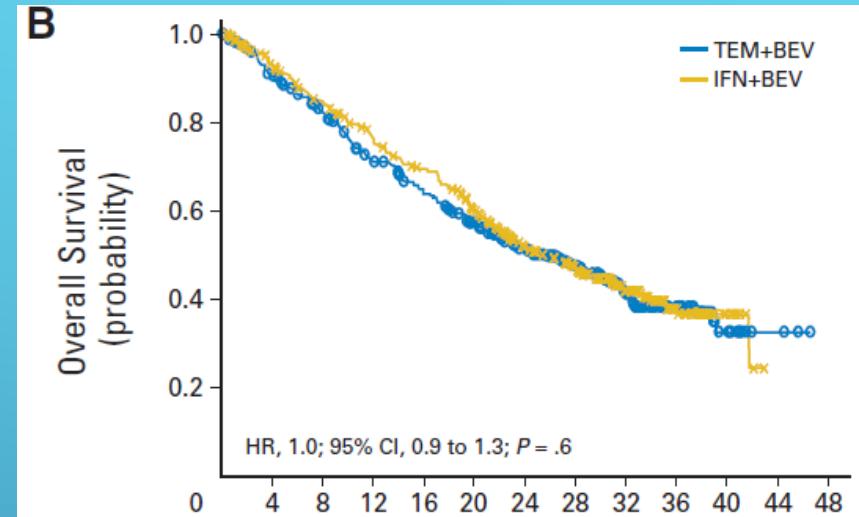
L'état actuel de la science n'est donc pas compatible avec cette recommandation

L'AFU ET L'EAU RECOMMANDENT LE TEMSIROLIMUS

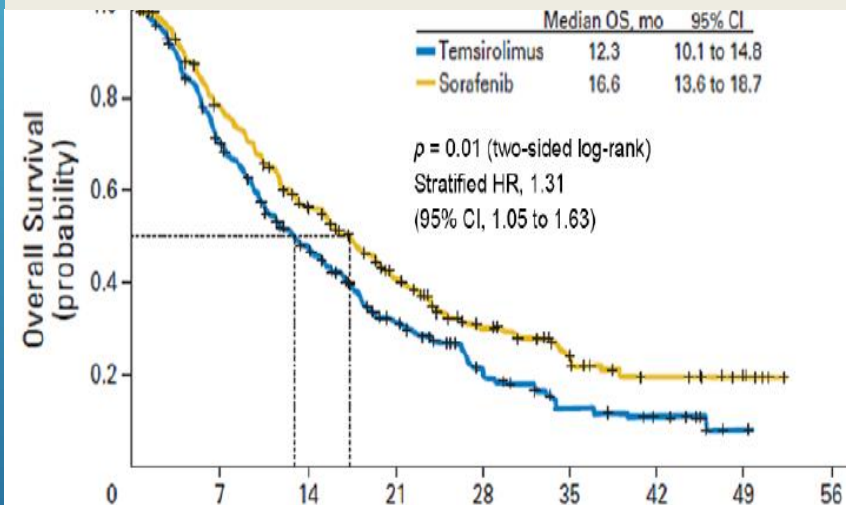
« CHEZ LES PATIENTS DE MAUVAIS PRONOSTIC, LE TEMSIROLIMUS EST LE TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE. »

- ▶ En dix ans, le gain de survie annoncé dans l'étude pivot (ARCC Trial) n'a été confirmé par aucun autre essai.
- ▶ Dans l'essai intoract le temsirolimus ne fait pas mieux que l'interféron
- ▶ Dans l'essai Introsect, en seconde ligne le temsirolimus donne une survie globale inférieure de 4 mois à celle obtenue par la sorafenib (lui même incapable d'augmenter la durée de survie globale.)

Recommandation infondée



Essai intoract pas mieux que l'interféron



essai Introsect everolimus inférieur à sorafenib

EN SECONDE LIGNE L'AFU MAIS AUSSI EORTC, EAU, ESMO, ET NCCN RECOMMANDENT **L'EVEROLIMUS**

l'étude pivot RECORD1 affirme qu'il augmente de 3 mois la durée de stabilisation tumorale par rapport au placebo, mais sans **aucun gain de survie globale** (Motzer 2010) **ni de qualité de vie** (Baumont 2011)



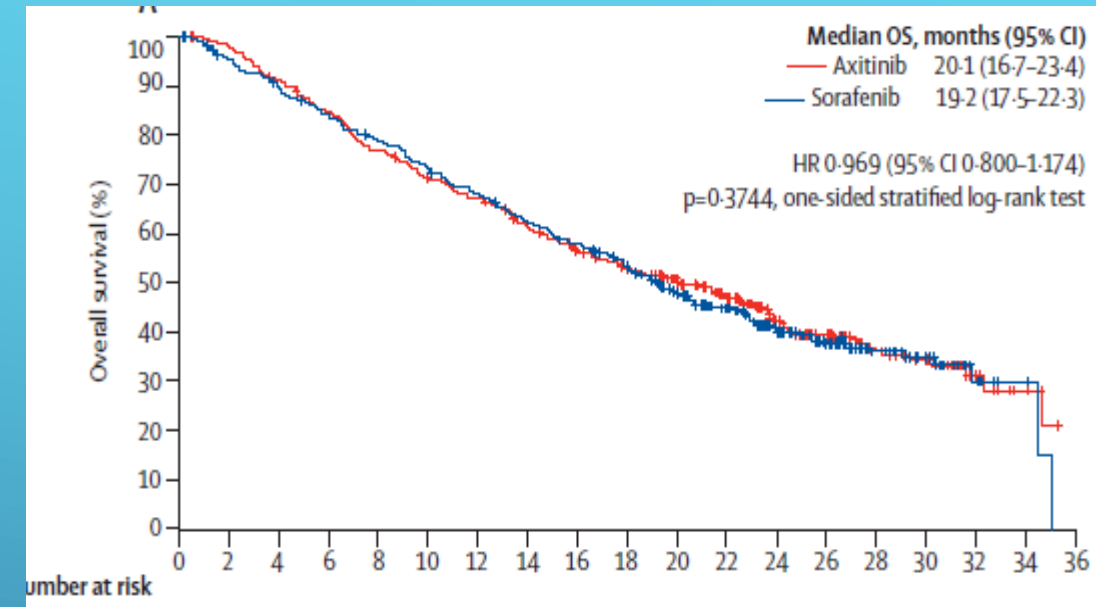
HAS 2010 **ASMR mineure (niveau IV)**

« La spécialité AFINITOR n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique »*

L'état actuel de la science n'est donc pas compatible avec cette recommandation

EN SECONDE LIGNE L'AFU RECOMMANDE L'AXITINIB

- ▶ l'étude pivot AXIS affirme qu'INLYTA* **augmente de 2 mois la durée de stabilisation tumorale par rapport à Nexavar* (sorafenib)**, mais **sans aucun gain de survie globale**.
- ▶ L'essai NTC009208 (asiatique) a confirmé cette **absence de prolongation de la survie globale**.



Un essai récent, comparant inlyta* à nexavar* en première ligne, contredit les essais précédents en affirmant que le nexavar* obtient une plus longue survie globale que l'axitinib. Enfin **des publications par des auteurs indépendants du laboratoire, portant sur des groupes de malades moins sélectionnés, affichent des durées de survie globale courtes (13,3 mois pour l'inlyta dans l'étude SAXC)**

la balance avantages/ risques doit prendre en compte la toxicité

de ce traitement : hypertension (40%), d'hypothyroïdie (19%), fatigue (30%), diarrhées (11%), syndrome main-pied (5%), nausées, anorexie et de dysphonie

30% des malades traités par inlyta* sont confrontés à des événements indésirables graves : accidents thromboemboliques, hémorragies, perforations digestives, accès d'hypertension aiguë, crise d'ischémie et/ou insuffisance cardiaque, encéphalopathies postérieure réversible, pancréatite..



Compte tenu de cette balance avantage /risques défavorable, l'avis du 9 janvier 2013 de la Haute Autorité de Santé « INLYTA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV ») paraît très indulgent

COMMENT PEUT-ON RECOMMANDER L'INLYTA ?

L'AFU ET L'EAU CONSEILLENT SORAFENIB (NEXAVAR*) PRÈS ÉCHEC D'UN AUTRE TRAITEMENT CIBLÉ

- ▶ **Pourtant cette molécule n'augmente pas significativement la durée de survie globale ni la qualité de vie**, que ce soit dans l'essai pivot Target, ou en usage courant « global expanded access », **par rapport aux résultats historiques de l'interféron**
- ▶ **Plus de 11 ans après l'obtention de l'AMM, aucun essai randomisé n'a démontré le moindre gain significatif de survie globale par nexavar***
- ▶ En association avec d'autres traitements, qu'il s'agisse d'interféron, d'interleukin-2 ou d'AMG 386 : il a été rapporté un accroissement notable de la toxicité, mais là encore sans aucun gain de survie globale
- ▶ **L'incapacité du nexavar à augmenter la durée de survie globale des patients métastatiques est en outre confirmée par l'inefficacité de son administration en adjuvant, telle que le démontrent l'étude Assure.**

SORAFENIB GLOBALEMENT INUTILE ET TOXIQUE

Le traitement par nexavar* expose à des complications fréquentes :

digestives (diarrhées, nausées, constipations), cutanées (alopécie, sécheresse de peau, érythème, syndrome main pied, prurit, rash), cardiovasculaires (hypertension dans 29% des cas), hématologiques (anémie chez 52% des malades) céphalées, fatigue intense ,hypothyroïdie .

Certaines complications plus rares telles que les hémorragies, infarctus, hypertension maligne, perforations digestives, leuco encéphalopathie postérieure peuvent entraîner la mort (risque estimé à 2%).

Recommandation infondée



EN SECONDE ET TROISIÈME LIGNE CES SOCIÉTÉS RECOMMANDENT ENCORE DES THÉRAPIES CIBLÉES

Second-line*	LE^	Third-line*	LE^	Later lines
after VEGFR: axitinib sorafenib# everolimus after cytokines: sorafenib# axitinib pazopanib	2a 2a 2a 1b 2a 2a	after VEGFR: everolimus after mTOR: sorafenib	2a 1b	any targeted agent

- ▶ Là encore **aucun des gains de survie globale annoncés par les études pivots n'a été confirmé par des études indépendantes**
- ▶ Rien ne justifie donc ces recommandations

CETTE ÉTUDE CONFIRME LES CONCLUSIONS COCHRANE

TARGETED THERAPY FOR ADVANCED RENAL CELL CANCER (RCC): A COCHRANE SYSTEMATIC REVIEW



*“Agents targeting VEGF and mTOR pathways **improve PFS** in both first-line and second-line settings.*

These treatments rarely yield complete responses and thus are not curative.

No placebo-controlled trial has reported a health-related quality of life benefit.”

CES 7 THÉRAPIES CIBLÉES NE SONT PAS INEFFICACES

MAIS AUCUNE N'A DÉMONTRÉ QU'ELLE POUVAIT PROLONGER SIGNIFICATIVEMENT LA SURVIE DES MALADES OU EN AMÉLIORER LA QUALITÉ

toutes présentent, à des degrés divers des **toxicité gênantes** parfois sévères voire mortelles.

**Le résultat de notre étude soulève des questions sur
la nature des recommandations produites par ces
sociétés**

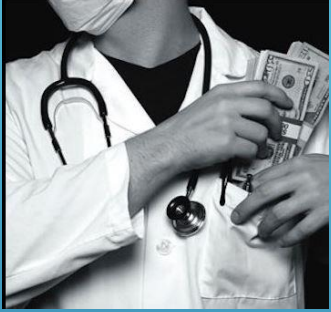
COMMENT EXPLIQUER UNE TELLE INCOHÉRENCE DES RECOMMANDATIONS?

La foi aveugle dans les résultats des études pivots
(dont nous avons démontré la non reproductibilité habituelle)?

La foi dans l'innovation trop souvent confondue avec le progrès?

L'absence de remise en cause d'une ancienne recommandation particulièrement frappante pour l'avastin, le sutent et le votrient

PEUT-ON ENCORE SUIVRE LES RECOMMANDATIONS?



la présence de médecins en situation de **conflit d'intérêts conduit à des conclusions infondées** conseillant des pratiques contestables

Près de **90% des auteurs de recommandations reçoivent des fonds de recherche ou sont des consultants rémunérés des compagnies pharmaceutiques**

A study of the interactions between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *THE LANCET* • Vol 359 • April 6, 2002.

Les déclarations des conflits d'intérêts des auteurs sont très souvent incomplètes (JAMA 2002).



CES RECOMMANDATIONS NE REFLÈTENT PAS L'ÉTAT ACTUEL DE LA SCIENCE ET ABOUTISSENT A JUSTIFIER DES SURTRAITEMENTS

EXEMPLE : MÉDECIN OU REPRÉSENTANT DE BIG PHARMA ?

Cancer du rein métastasé : la guérison est possible !

Grâce aux nouvelles thérapies dites ciblées, des patients connaissent le bonheur de vivre de nouveau normalement

PAR ANNE JEANBLANC

Publié le 24/01/2012 à 16:54 | Le Point.fr



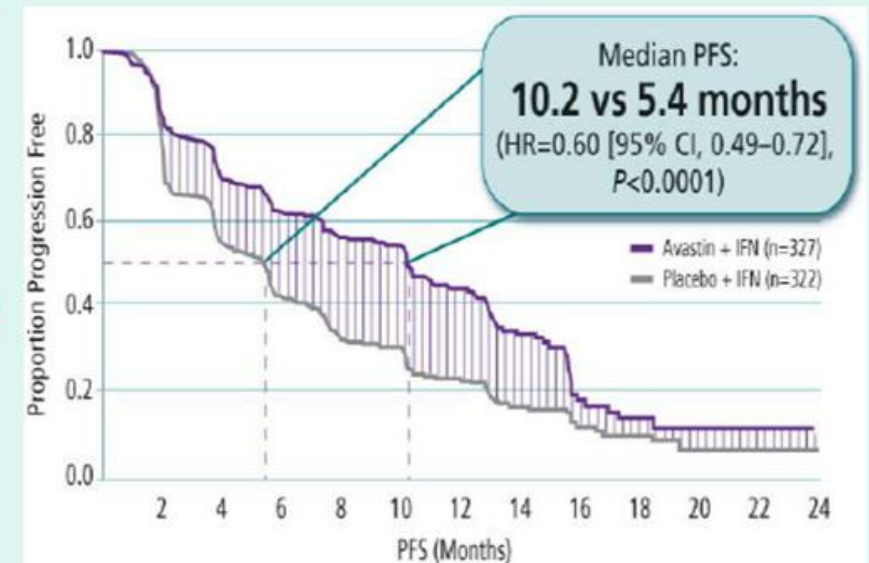
Dr Escudier B

publicité trompeuse pour l'Avastin*
commercialisé par Hoffmann-La Roche.

Département de médecine de l'Institut Gustave Roussy **Advisory Role**
et Honoraires de : F. Hoffmann-La Roche , Bayer, Pfizer, Inate, Wyeth, Antigenics ...

« **Comparé à l'interféron seul, l'association bévacizumab-interféron double le temps de survie sans progression.** »¹

¹ ESCUDIER B, Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival.; J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2144-50



Quelles études ont démontré
l'efficacité du Sorafenib ?

On peut dire qu'avec **ce traitement** on
augmente très significativement (de
35 à 40 %) la durée de survie des
patients atteints de cancer du rein
métastasé.

(Interview paris match 20/2/2007)

The **analyses did not reach**
boundaries for statistical
significance.

(Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell
Carcinoma N Engl J Med 2007)