

LA DURÉE DE LA DITE « SURVIE SANS PROGRESSION » EST-ELLE PRÉDICTIVE DE LA SURVIE GLOBALE ? ANALYSE DES ÉTUDES DE THÉRAPIES CIBLÉES EN CANCÉROLOGIE

Peut-on avoir confiance en un médicament mis sur le marché
parce qu'il apporte un gain de survie sans progression ?

G. Delépine N. Delépine, S Alkhallaf

Les auteurs 'ont aucun lien d'intérêt avec une entreprise du médicament

Congrès surconsommation et sous-médicalisation Bobigny avril 2017

JADIS L'OBTENTION DE L'AMM PRENAIT DU TEMPS

- En cancérologie **survie globale représente l'étalon or absolu** pour mesurer efficacité d'une thérapeutique
- critère précis, fiable, objectif et peut être facilement recueilli et contrôlé
- décision d'AMM se fondait essentiellement sur gain de survie globale et faible toxicité au cours **d'essais longs (plusieurs années) portant sur de nombreux malades (plusieurs centaines ou des milliers)**
- Pour entreprises du médicament, période diminue d'autant la durée d'exclusivité d'exploitation que confère le brevet , représente un manque à gagner insupportable
- au-delà, médicament peut être fabriqué par d'autres firmes pharmaceutiques (génériques)

LA DURÉE DE SURVIE SANS PROGRESSION (SSP) JADIS APPELÉE DURÉE DE STABILISATION TUMORALE

Constitue actuellement le premier critère de jugement de plus de 90% des essais de thérapies ciblées lors de la demande d'AMM

Cette SSP est supposée prédictive de la survie globale et aussi de l'utilité future pour les malades

Ce travail a pour but de le vérifier ainsi que sa valeur prédictive d'une utilité clinique pour les malades

L'IRRESISTIBLE ASCENSION DES NOUVEAUX CRITÈRES

- Pour obtenir au grand galop les AMM (et les bénéfices) **Il fallait changer les critères d'évaluation** Le critère « survie globale » a donc été critiqué « tous azimuts » par les complices de l'industrie
- En 2012, sous prétexte de «faire bénéficier au plus tôt les malades des progrès thérapeutiques», la FDA a décidé d'accepter de délivrer, selon un **processus accéléré, des AMM**, dès qu'une nouvelle drogue apportait **une amélioration affirmée sur au moins 1 critère jugé prédictif de la survie globale**. Les critères « taux de réponse objective » et « durée de survie sans aggravation » (Progression Free Survival – PFS) ont été privilégiés par les laboratoires à la place de la survie globale

AVANTAGES DE CES NOUVEAUX CRITÈRES

NÉCESSITENT L'INCLUSION DE **BEAUCOUP MOINS DE MALADES** DANS L'ESSAI
(QUELQUES CENTAINES)

PEUVENT ÊTRE ÉVALUÉS BEAUCOUP PLUS RAPIDEMENT (QUELQUES MOIS)

CES CRITÈRES, SUBJECTIFS, DÉPENDENT DE L'APPRÉCIATION D'EXAMINATEURS CHOISIS PAR L'ENTREPRISE QUI COMMERCIALISE LE MÉDICAMENT. JUGES ET PARTIE. CES MÉDECINS « INDÉPENDANTS » REGROUPÉS EN UN « COMITÉ INDÉPENDANT D'ÉVALUATION » NE TROMPENT QUE CEUX QUI VEULENT BIEN L'ÊTRE

L'ESTIMATION DE LA DURÉE DE SURVIE SANS PROGRESSION (PSF) COMME LE TAUX DE RÉPONSE OBJECTIVE (TR) SONT **EXPOSÉS À DE NOMBREUX BIAIS QUI TENDENT TOUS À SURESTIMER L'EFFICACITÉ DU NOUVEAU MÉDICAMENT.**

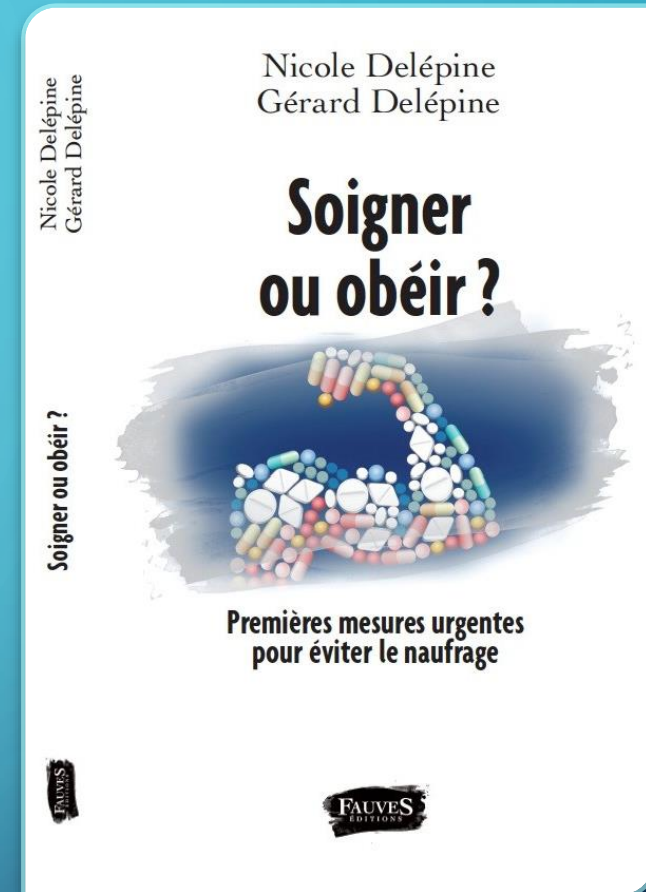
AUTRE AVANTAGE DE CES CRITÈRES POUR LES FIRMES : SOUS-ESTIMER LA TOXICITÉ

CES CRITÈRES NE TIENNENT PAS COMPTE DES EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT

DONT LES COMPLICATIONS ÉVENTUELLEMENT LÉTALES QUI PEUVENT SURVENIR AU-DELÀ DES QUELQUES MOIS

DE SURVEILLANCE DES ESSAIS

ET NE TRADUISENT QUE **PEU LA QUALITÉ DE LA SURVIE**



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.

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

51 essais
sélectionnés

CRITÈRES DE SÉLECTION

Essais randomisés de thérapies ciblées
concluant à l'efficacité ($p < 0,05$)

51 essais
sélectionnés

Sur la survie sans progression (critère principal)

Précisant le traitement, les critères de sélection des malades,
leur nombre et leurs résultats en terme de

- De survie globale
- De tolérance

Plusieurs articles détaillant un même
essai ont souvent été nécessaires pour
rassembler tous les éléments
nécessaires à l'analyse

MÉTHODE

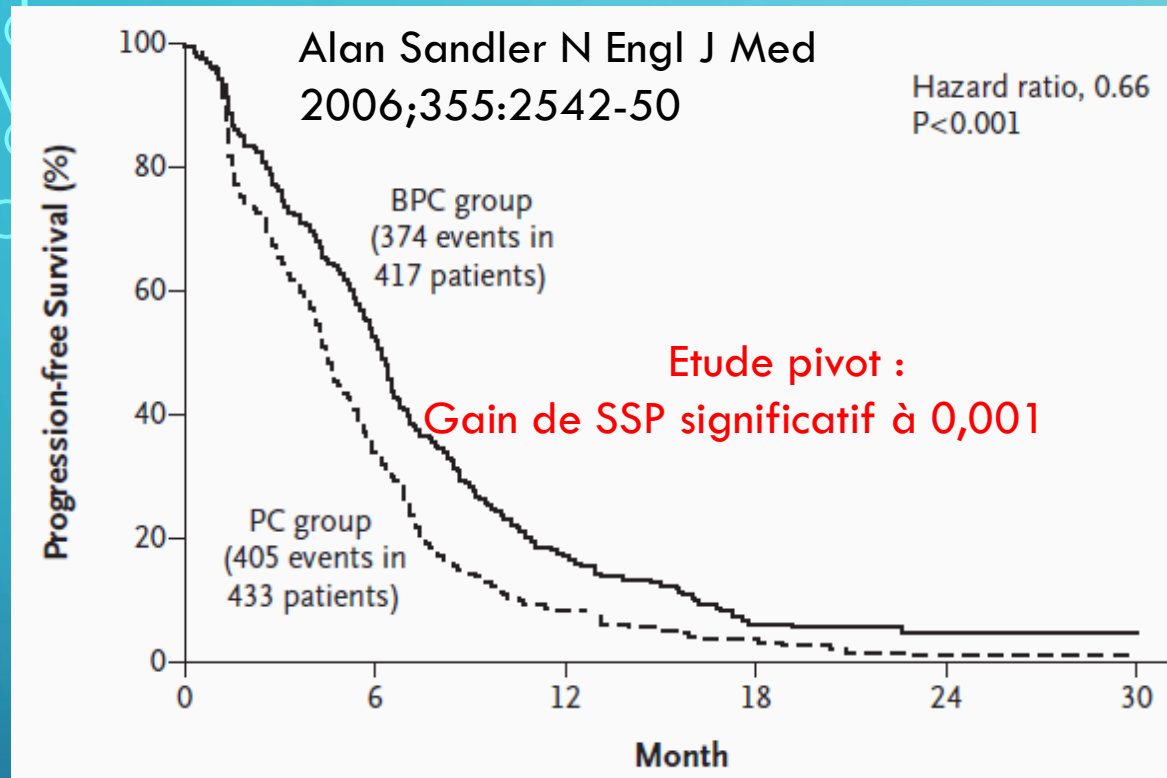
Les gains de durée de survie sans progression ont été comparés à ceux de la survie globale

En cas de plusieurs publications d'un même essai, la dernière actualisation des résultats de l'essai a été prise en compte

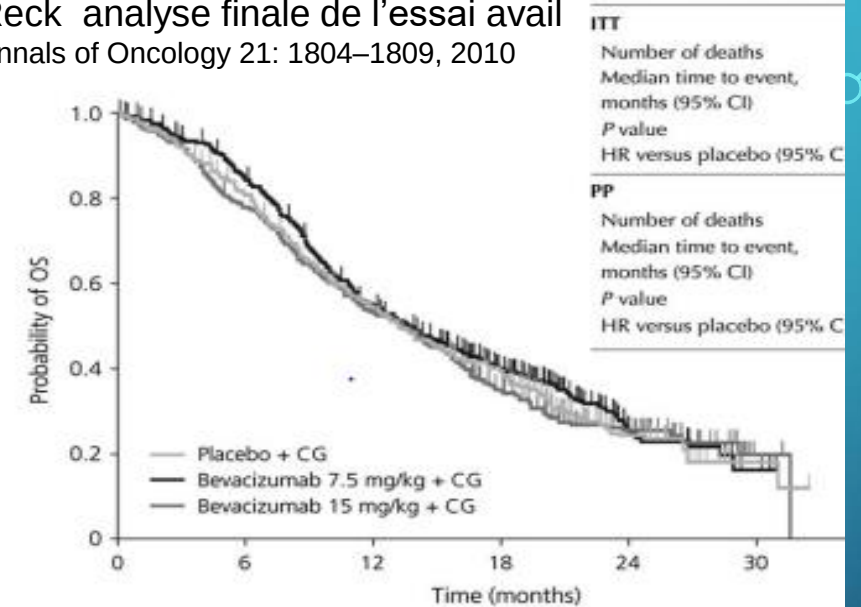
RÉSULTATS

- 51 études remplissaient les critères de sélection
- **Sur ces 51 essais** où le gain de survie sans progression était statistiquement significatif
- **Seulement 10 (20%) ont rapporté immédiatement ou secondairement un gain significatif de survie globale (en moyenne de 78 jours)**
- Dans les 41 autres le gain de SSP ne s'est pas accompagné de gain de survie globale !
- Voyons quelques exemple

CANCER DU POUMON ET AVASTIN



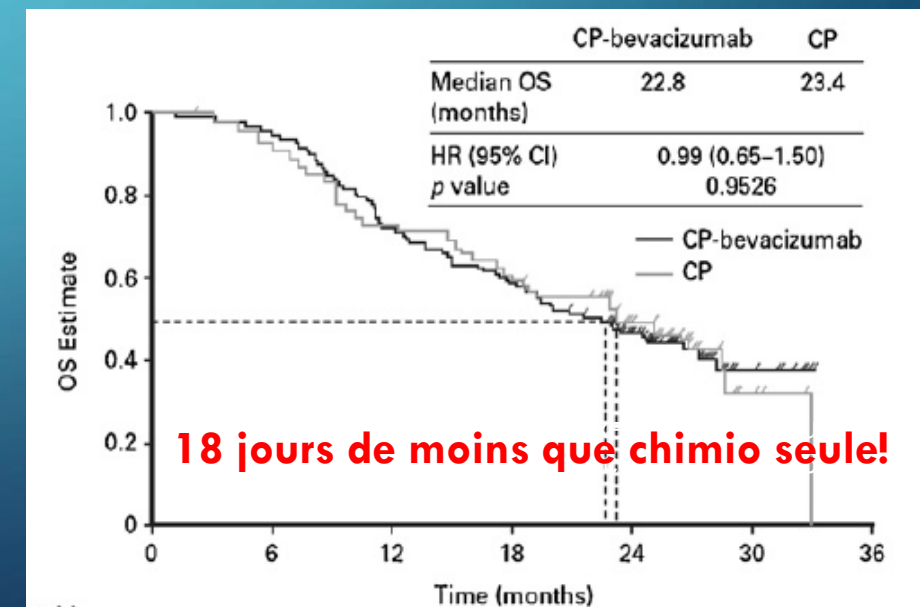
Reck analyse finale de l'essai avastin
Annals of Oncology 21: 1804–1809, 2010



aucun bénéfice de survie globale



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 1^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules



CANCER DU POUMON ET TARCEVA

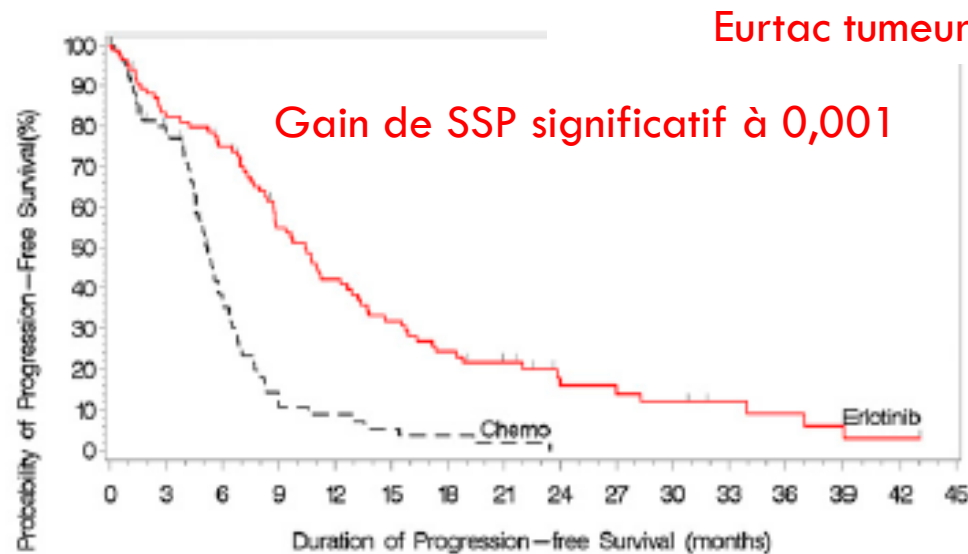


Figure 1. Kaplan-Meier curves of progression-free survival in the intent-to-treat population.

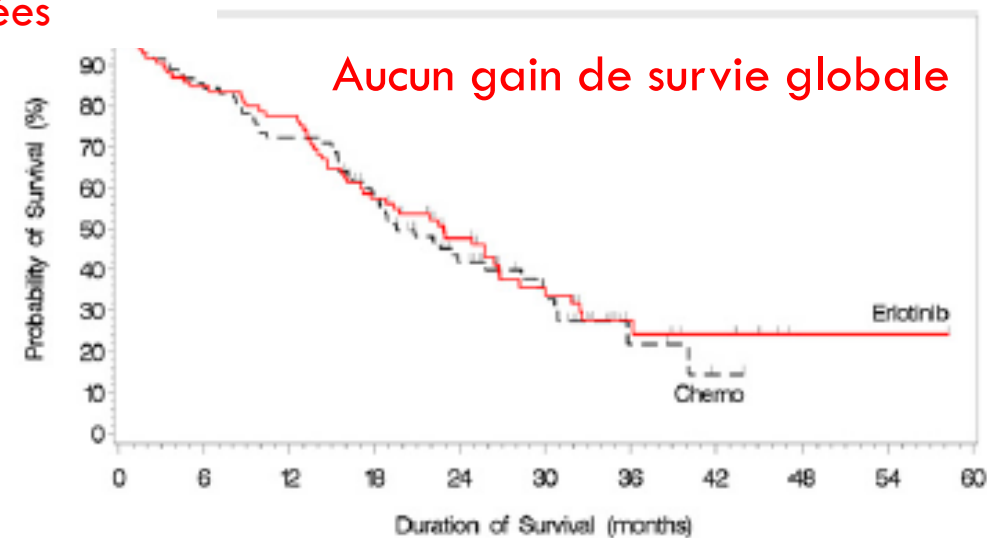
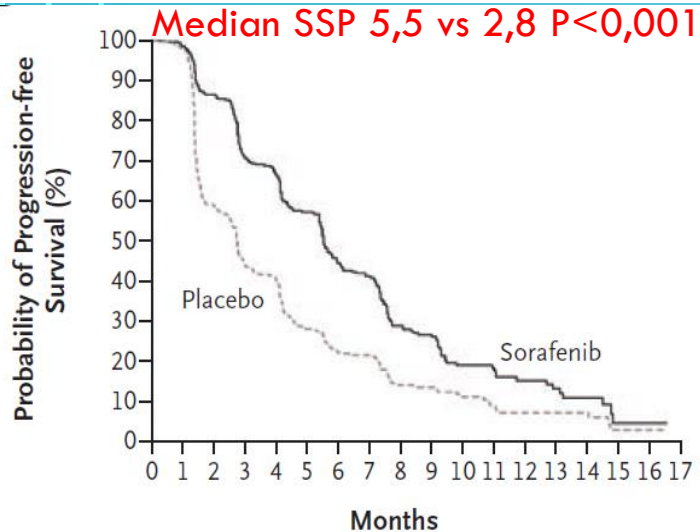


Figure 2. Kaplan-Meier curves of overall survival in the intent-to-treat population.

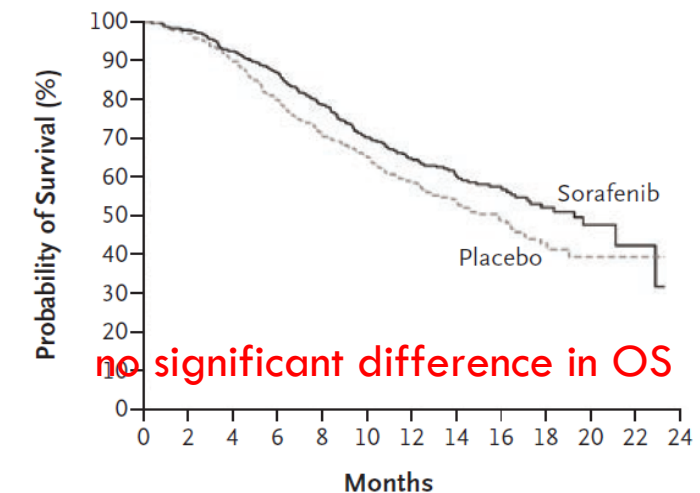
- absence de corrélation entre Survie sans progression et survie globale
- Rosell RErlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC) Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-46.

CANCER DU REIN ET INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE

Nexavar (sorafenib)

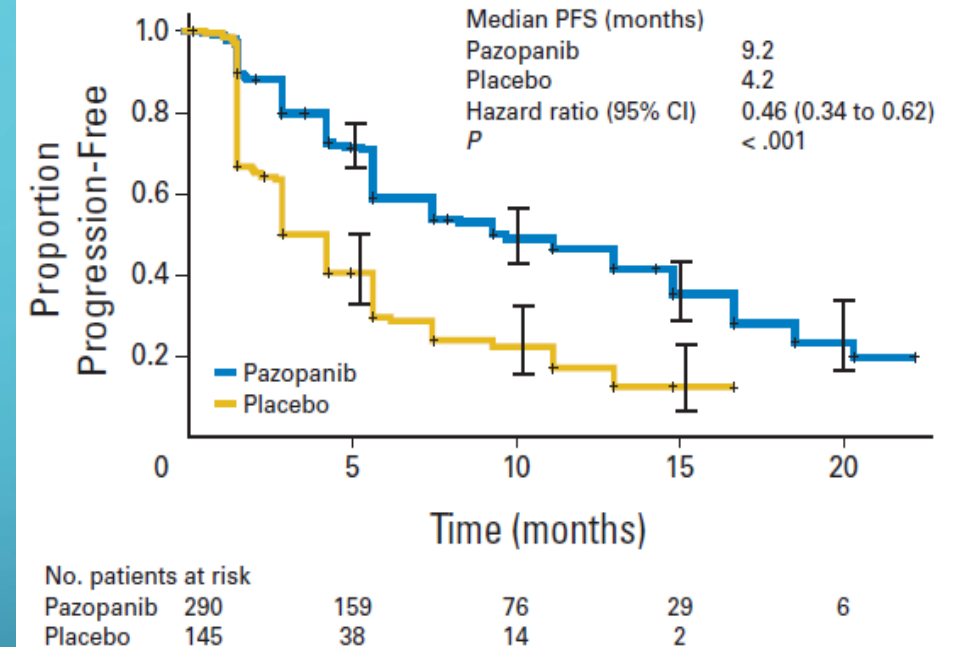


B Escudier Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal Carcinoma N Engl J Med 2007 356;2125



Considérant
l'absence de
démonstration de gain
en survie globale et une
détérioration de la
qualité de vie,
considère que NEXAVAR
(sorafénib) apporte une
amélioration du service
médical rendu mineure
(ASMR IV)

Votrient (pazopanib)



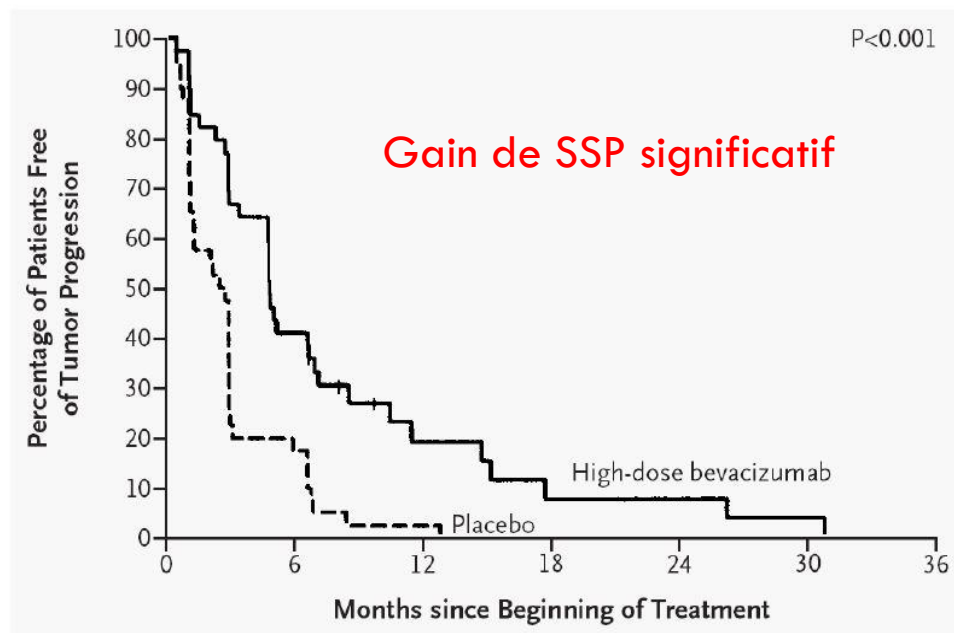
C Sternberg no significant difference in OS was observed in this study E J C April 2013 49, 6, 1287–1296



2015 VOTRIENT N'APPORTE PAS
D'AVANTAGE CLINIQUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DU CANCER DU REIN AVANCÉ .

CANCER DU REIN ET AVASTIN

Bevacizumab: Progression-Free Survival



Yang et al NEJM 2003

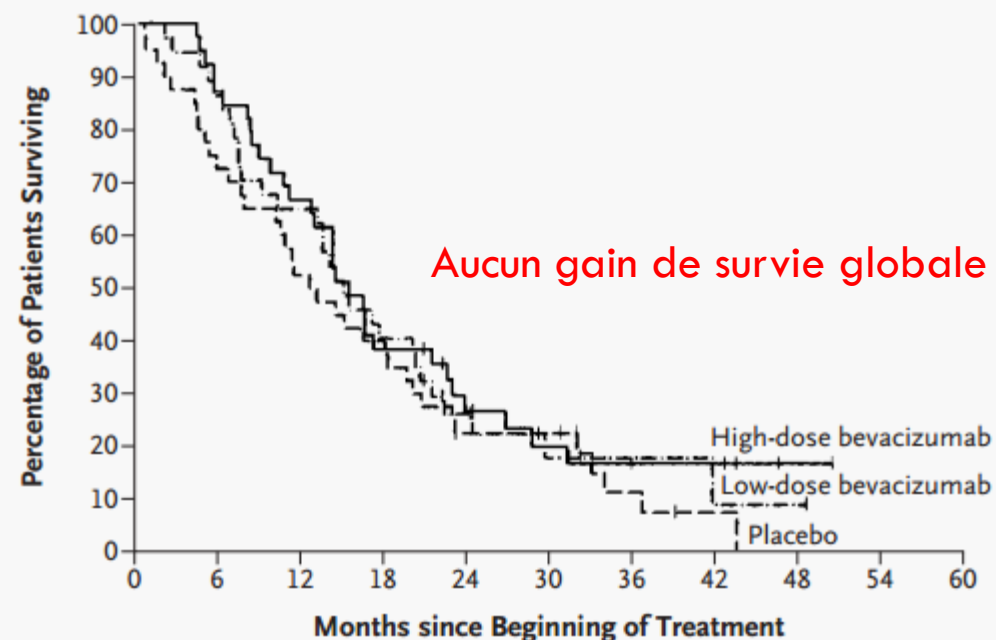


Figure 3. Overall Survival of Patients Receiving Placebo, Low-Dose Bevacizumab, or High-Dose Bevacizumab.

There were no significant differences among the treatment groups.

CANCER DU COLON ET ERBITUX

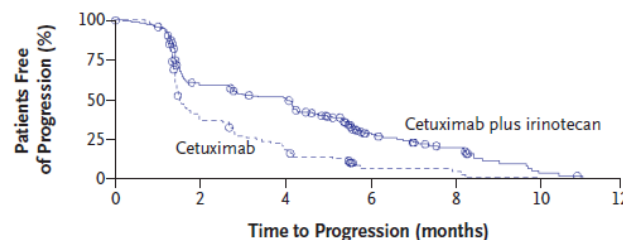
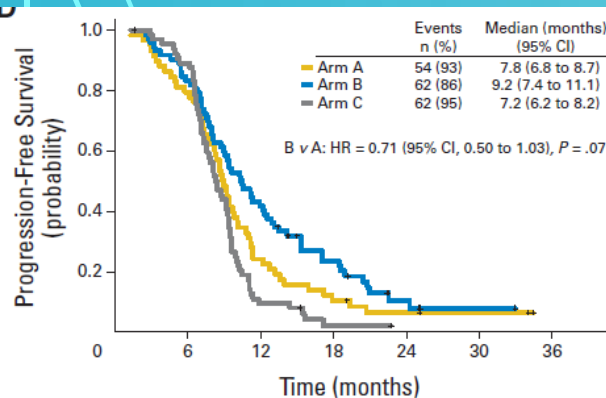
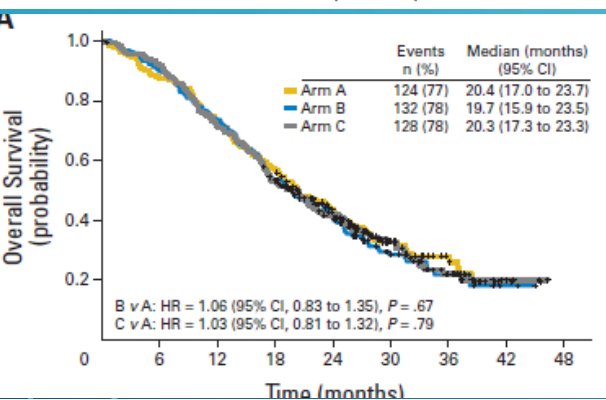
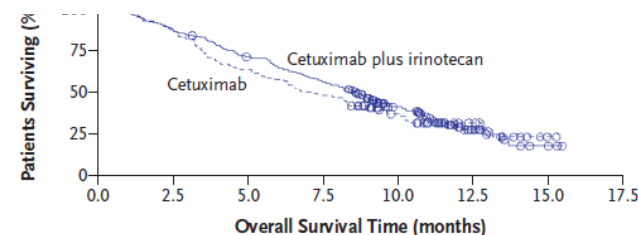


Figure 2. Time to Disease Progression in the Two Study Groups.

The hazard ratio for disease progression in the combination-therapy group as compared with the monotherapy group was 0.54 (95 percent confidence interval, 0.42 to 0.71) ($P < 0.001$ by the log-rank test). The points on the curves represent the dates on which a patient's data were censored.



Bond study Cunningham
N Engl J Med 2004 351 4



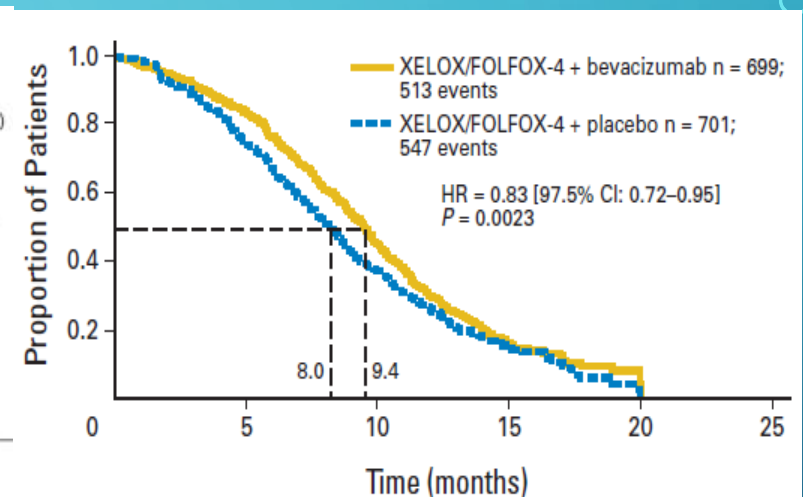
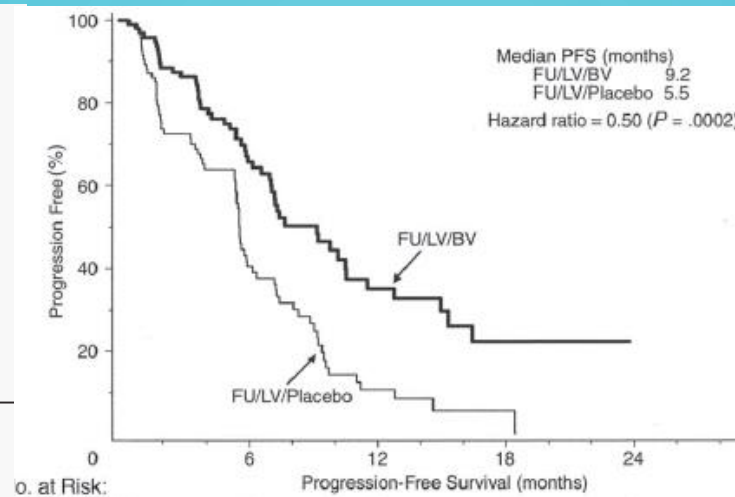
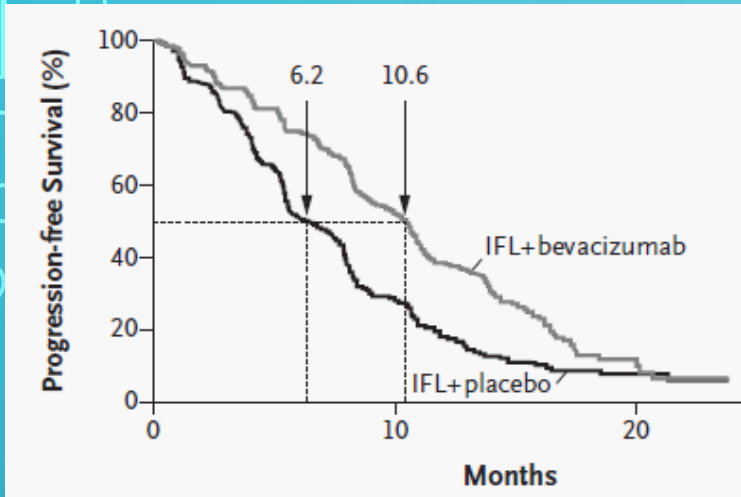
Les gains de stabilisation tumorale ne se traduisent pas en gain significatif de survie globale

Si-wei Zhou (2016) : The addition of **cetuximab** or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in first-line treatment of mCRC in wild type KRAS population **did not improve efficacy in survival benefit and response rate.**

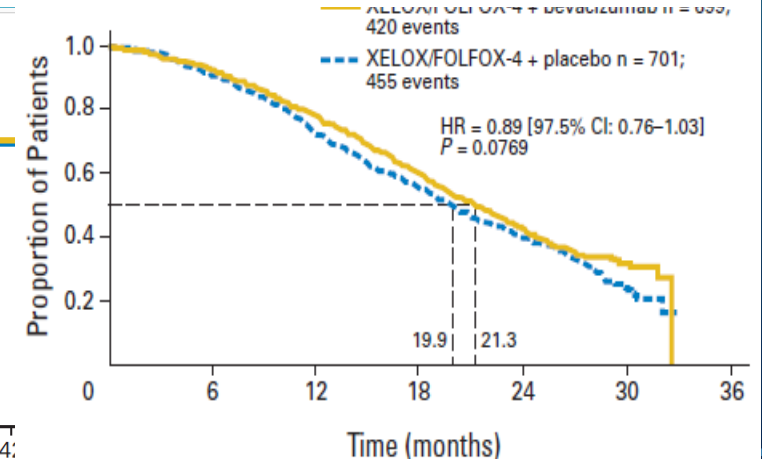
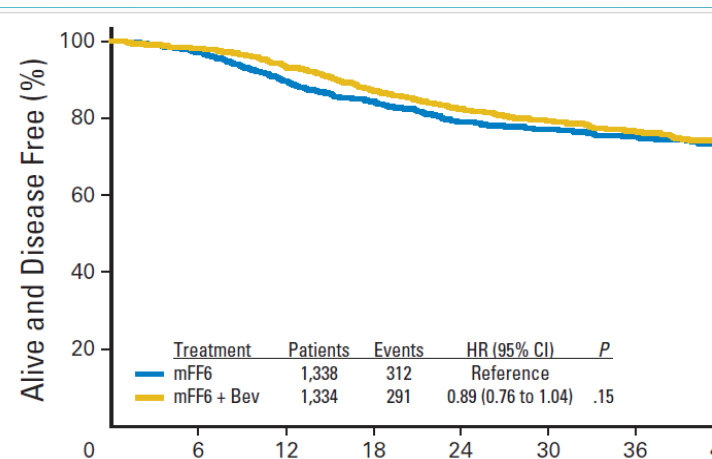
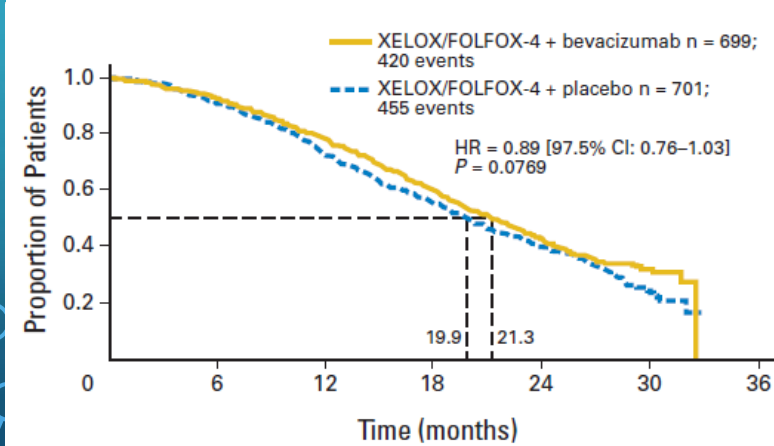


avis du 2 12 2015 **en l'état actuel des données, ERBITUX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V)** dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne de traitement.

AVASTIN ET CANCER DU COLON

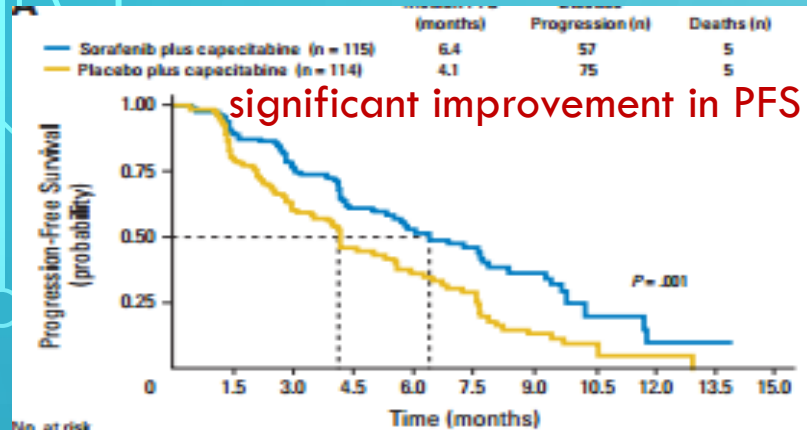


Large significant gains in PFS

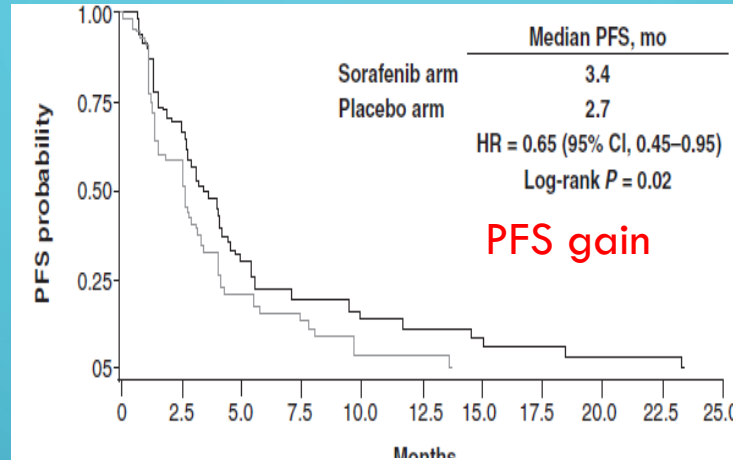
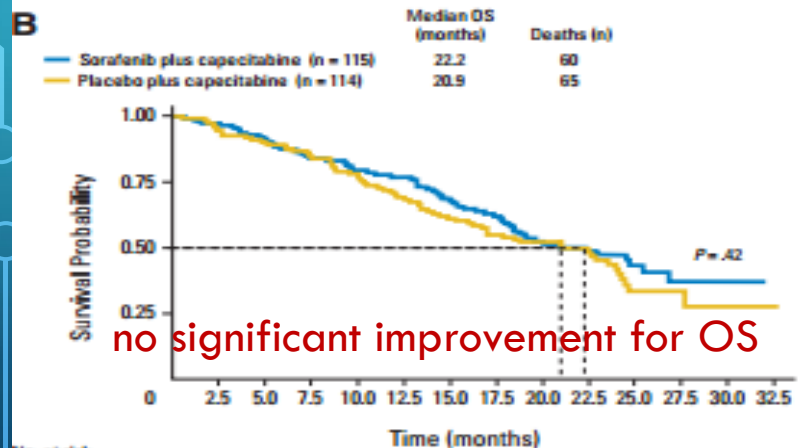


No significant DFS or OS benefit

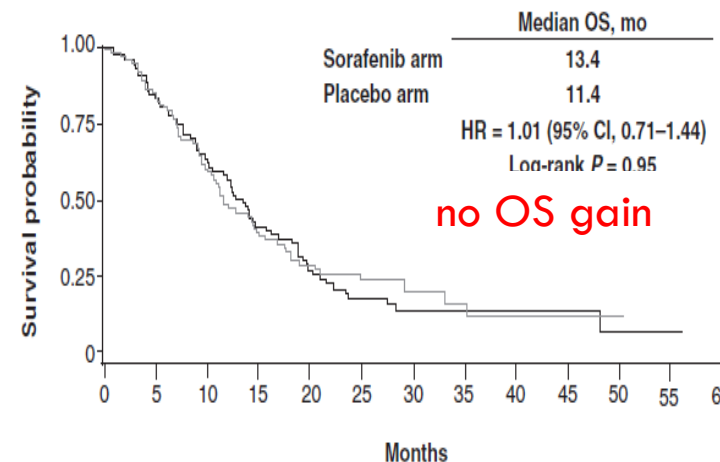
SEIN ET THÉRAPIES CIBLÉES



Sorafenib vs placebo
Baselga J Clin Oncol. 2012 May

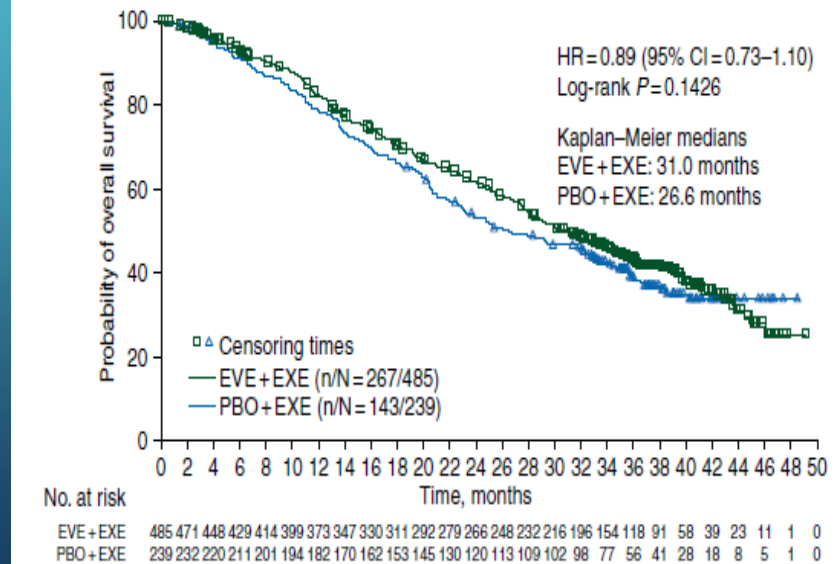


Sorafenib vs placebo Scharzberg
2013 Clin Cancer Res; 19(10)

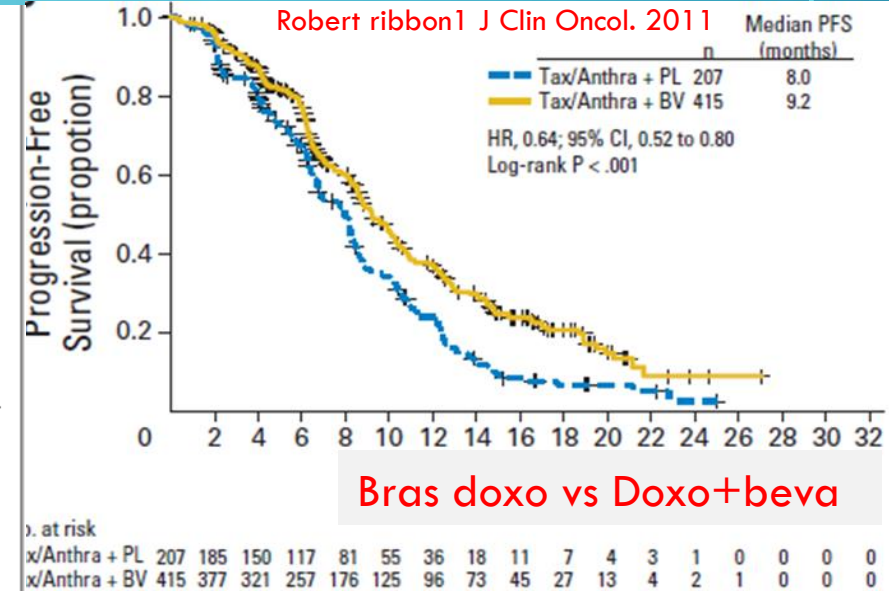
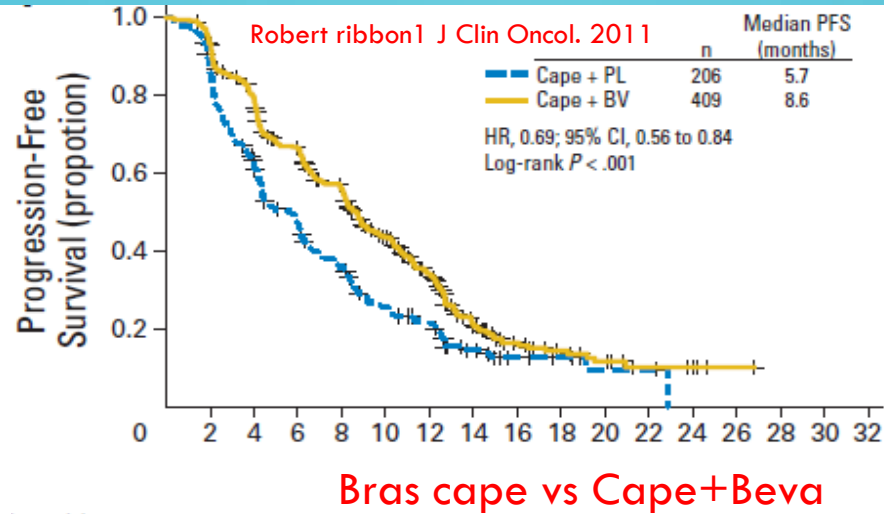
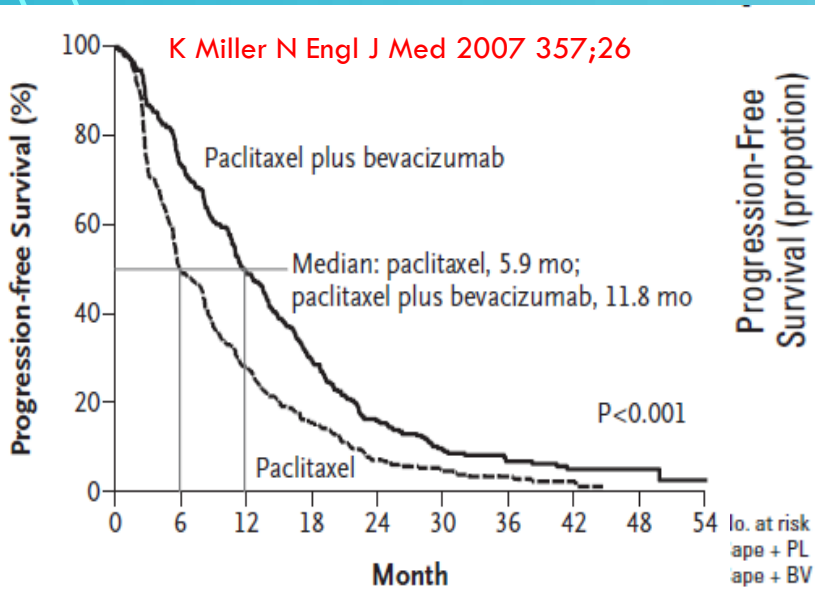


In trials of HER2-targeted agents in HER2+ MBC, PFS moderately correlates with OS at the individual level and treatment effects on PFS correlate moderately with those on overall mortality, providing only modest support for considering PFS as a surrogate. **PFS does not completely substitute for OS in this setting**.
Michiels Annals of Oncology 27: 1029-1034, 2016

Everolimus did not confer a statistically significant gain in OS despite statistically significant improvement in the primary end point, PFS (P < 0.0001).



SEIN ET AVASTIN



CETTE DISCORDANCE SSP/OS CONFIRME L'ÉTUDE DU JAMA

Les auteurs ont examiné toutes les AMM délivrées en oncologie par la FDA **entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2013**, et revu la littérature publiée au 31 8 2015 concernant ces drogues

54 drogues ont reçu une AMM dont 36 (et en particulier les 15 médicaments ayant bénéficié d'une procédure accélérée) **sur un critère autre que la survie globale**, Parmi ces 36 drogues **seulement 8 (14%) ont démontré ultérieurement qu'elles pouvaient également augmenter la survie globale**

The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology:.
Prasad V1, Kim C1, Burotto M, Vandross A. JAMA Intern Med. 2015 Aug;175(8):1389-98.

ABSENCE DE CORRÉLATION ENTRE SURVIE SANS PROGRESSION ET SURVIE GLOBALE

**retrouvée par de nombreuses macroanalyses de
spécialistes d'organes concernant les cancers**

Colon (Petrelli)

Cancer pulmonaire et TKI (institut Cochrane)

Cancer du sein (institut Cochrane)

Cancer du rein

POURTANT CERTAINES ÉTUDES AFFIRMENT LE CARACTÈRE PRÉDICTIF DE LA SSP POUR LA SURVIE GLOBALE

- *Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas.* Van Glabbeke 2002
- *Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data* Maugeen Lancet Oncol 2013
- *Guidelines for time-to-event end point definitions in sarcomas and gastrointestinal stromal tumors* Bellera ann Oncol 2015...
- **Peut-on expliquer ces discordances ?**

CETTE APPARENTE CONTRADICTION REFLÈTE PEUT-ÊTRE LA NATURE DIFFÉRENTE DES TRAITEMENT UTILISÉS

Les études retrouvant une corrélation statistique entre SSP et OS portent sur les **chimiothérapies cytotoxiques classiques**« tumoricides »
Notre travail porte exclusivement sur des **thérapies ciblées** avant tout « **tumoro statiques** »

La SSP constitue un critère substitutif inadapté de la survie globale pour les thérapies ciblées

Des études complémentaires s'imposent afin de déterminer des critères substitutifs à la survie globale adaptés aux thérapies innovantes

CORRÉLATION SSP/QUALITÉ DE VIE

- Les gains de durée de stabilisation tumorale ne préjugent pas non plus de gain de qualité de vie
- La toxicité propre des thérapies ciblées dégrade en effet souvent la qualité de la survie
- L'insuffisante efficacité des thérapies ciblées mises sur le marché d'après l'amélioration de la SSP et les complications toxiques aboutissent trop souvent à une balance avantages/risques défavorable
- Ces médicaments ne devraient pas mis sur le marché !

CONCLUSION 1

- Lors d'essais de thérapies ciblées en cancérologie des tumeurs solides les plus fréquentes, le gain éventuel de durée de survie sans progression ne préjuge ni d'un gain de durée de survie globale ni d'une balance avantages/risques favorable
- La durée de survie sans progression (stabilisation tumorale) ne constitue pas un substitut fiable de la durée globale de survie ni un critère pertinent d'utilité pour les malades traités par thérapies ciblées

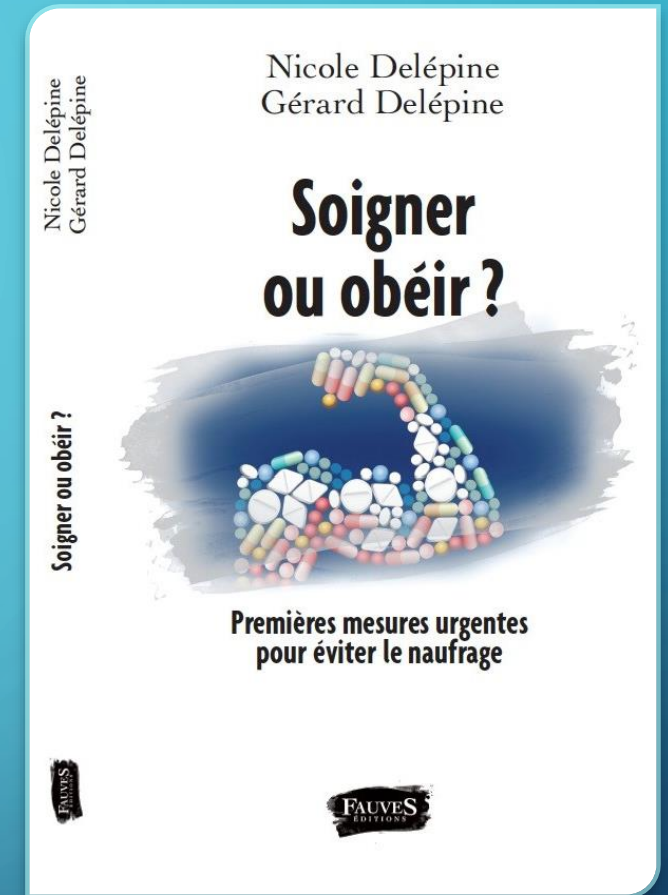
CONCLUSION 2

Privilégier la durée de stabilisation tumorale pour décerner l'AMM

Expose les malades à des effets secondaires parfois sévères

Le plus souvent sans bénéfice réel

Il ne devrait donc plus être accepté comme critère principal pour décerner l'AMM aux thérapies ciblées



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.

WHY DRUG APPROVAL NEEDS BETTER EVIDENCE

Fiona Godlee editor in chief B M J 2016

- *licensing agencies urgently need to demand higher standards of evidence before and after approval. Higher costs of evaluation should be more than offset by less spending on ineffective treatments, with better outcomes and fewer harms to patients.*

thebmj

BMJ 2016;353:i3483 doi: 10.1136/bmj.i3483 (Published 23 June 2016) Page 1 of 1

EDITOR'S CHOICE

 CrossMark
click for updates

Why drug approval needs better evidence

Fiona Godlee *editor in chief*

The BMJ

Heneghan *et al. Trials* (2017) 18:122
DOI 10.1186/s13063-017-1870-2

Trials

COMMENTARY **Open Access**

 CrossMark

Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients

Carl Heneghan , Ben Goldacre and Kamal R. Mahtani