

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

Contexte

Avant l'an 2000, en cancérologie, la décision d'AMM se fondait essentiellement sur

- gain de survie globale
- faible toxicité au cours d'essais longs (plusieurs années)
- estimés sur de nombreux malades (plusieurs centaines ou des milliers)

Pour les entreprises, la durée des tests diminue d'autant la durée d'exclusivité d'exploitation du brevet, donc la rentabilité avant les génériques.

En 2012, la FDA a décidé d'accepter de délivrer des AMM, dès qu'une nouvelle drogue apportait une amélioration affirmée sur au moins 1 critère jugé prédictif de la survie globale. Nouveaux critères :

- « taux de réponse objective »
- « durée de survie sans aggravation » (Progression Free Survival – PFS)
- durée de survie sans progression (SSP ou durée de stabilisation tumorale)

Actuellement, la SSP constitue le premier critère de jugement pour >90% des essais de thérapies ciblées. Elle permet de réduire les coûts car

- moins de malades dans l'essai (quelques centaines)
- évaluations beaucoup plus rapides (quelques mois)

Y a-t-il des biais lors de l'estimation de la durée de survie sans progression (PSF)

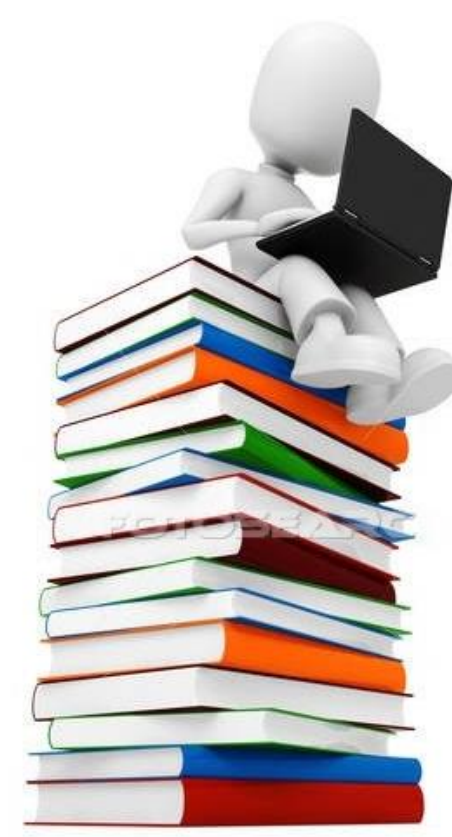
Quelle est l'efficacité du nouveau médicament ?



Quelles sont la valeur prédictive et l'utilité clinique pour les malades de la durée de survie sans progression par rapport à la survie globale ?

Recherche bibliographique informatisée sur

- 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)



Méthode

Résultat brut

- 11954 références trouvées
- 158 articles analysés
- 2531 abstracts lus

Critères retenus: essais randomisés

- de thérapies ciblées concluant à l'efficacité ($p < 0,05$)
- sur la survie sans progression
- Précisant le traitement, les critères de sélection des malades, leur nombre et leurs résultats en terme de survie globale et de tolérance

51 essais sélectionnés

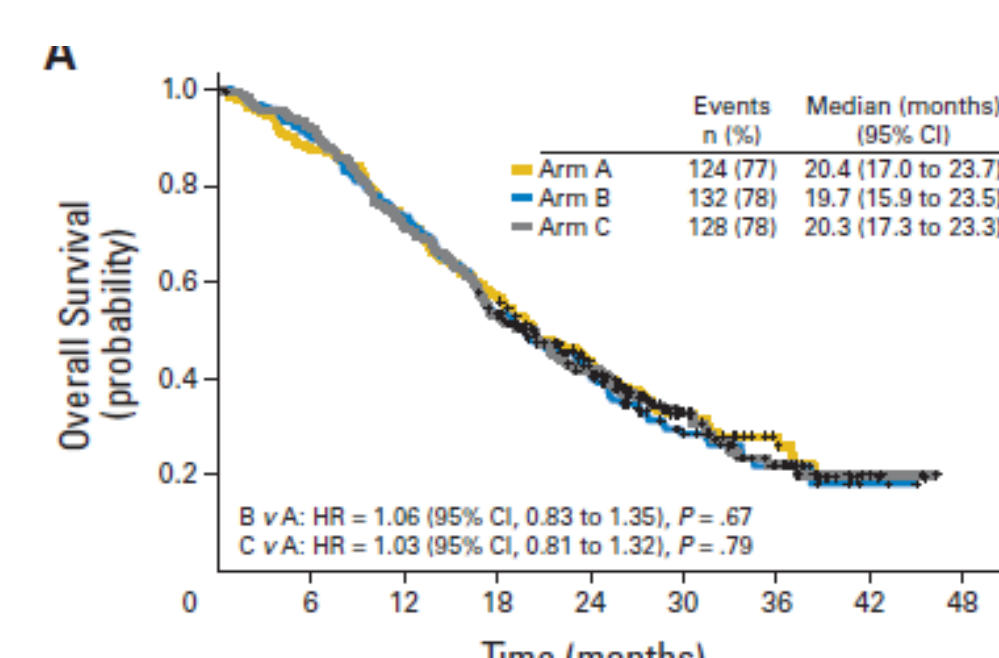
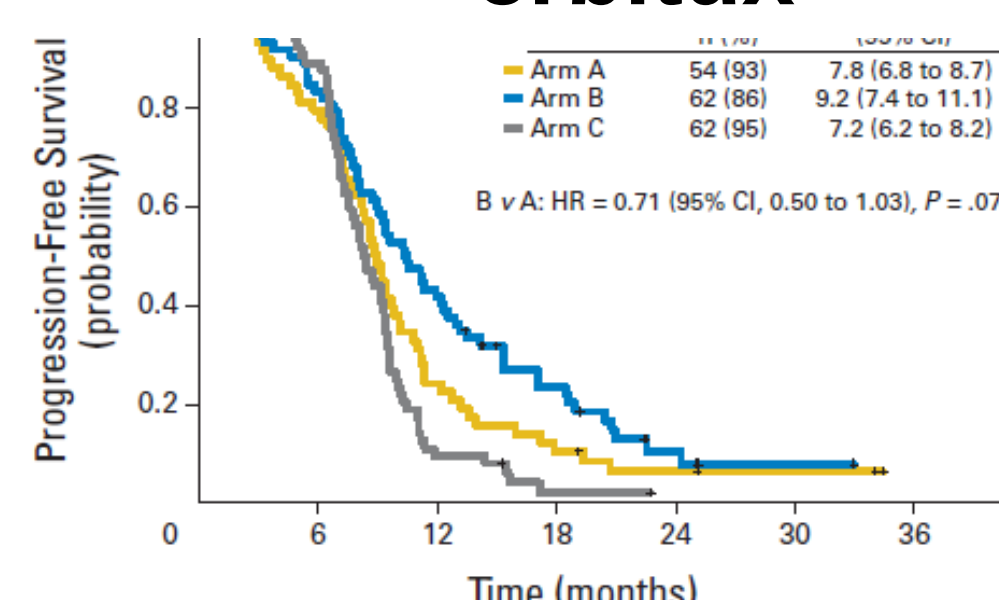
Résultats

Pour les 51 essais analysés:

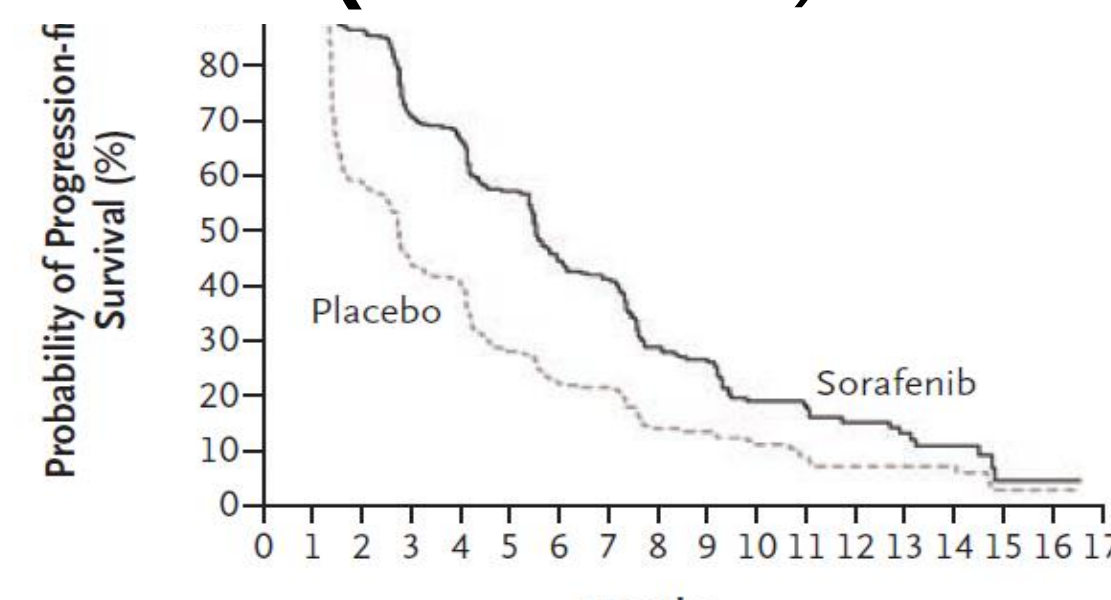
- ✓ le gain de survie sans progression était statistiquement significatif
- Seulement 10 (20%) ont rapporté immédiatement ou secondairement un gain significatif de survie globale (en moyenne de 78 jours)
- ✗ **Pour 41 d'entre eux (80%) le gain de SSP ne s'est pas accompagné de gain de survie globale !**



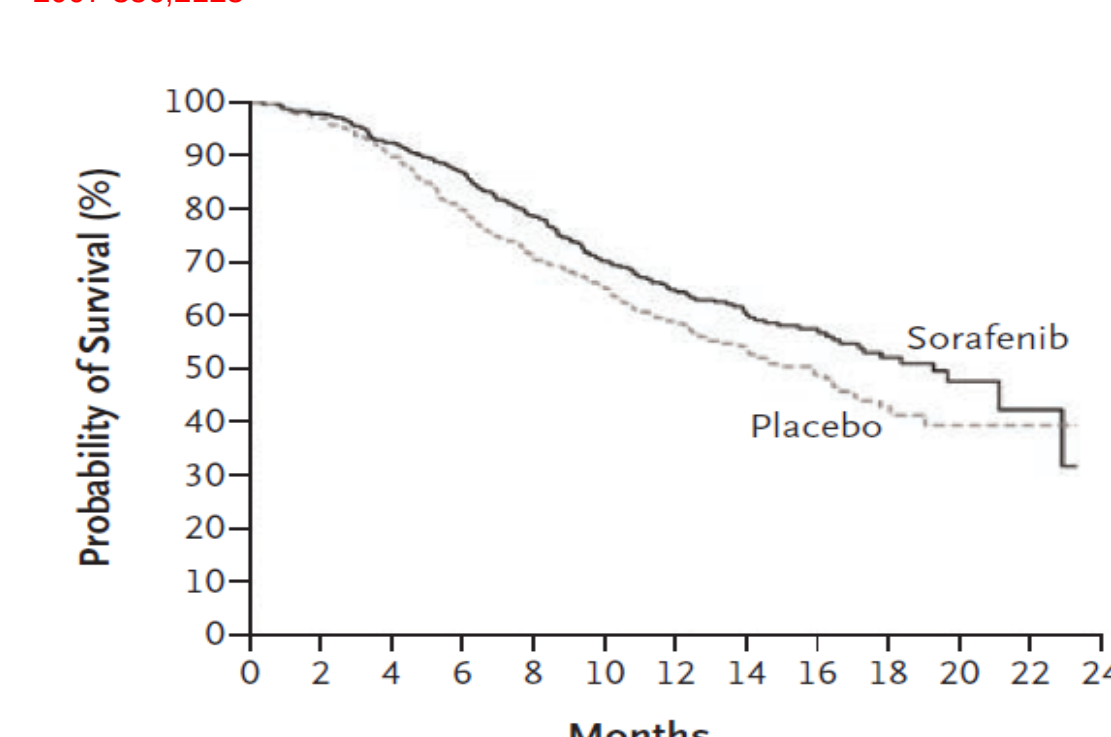
Cancer du colon et erbitux



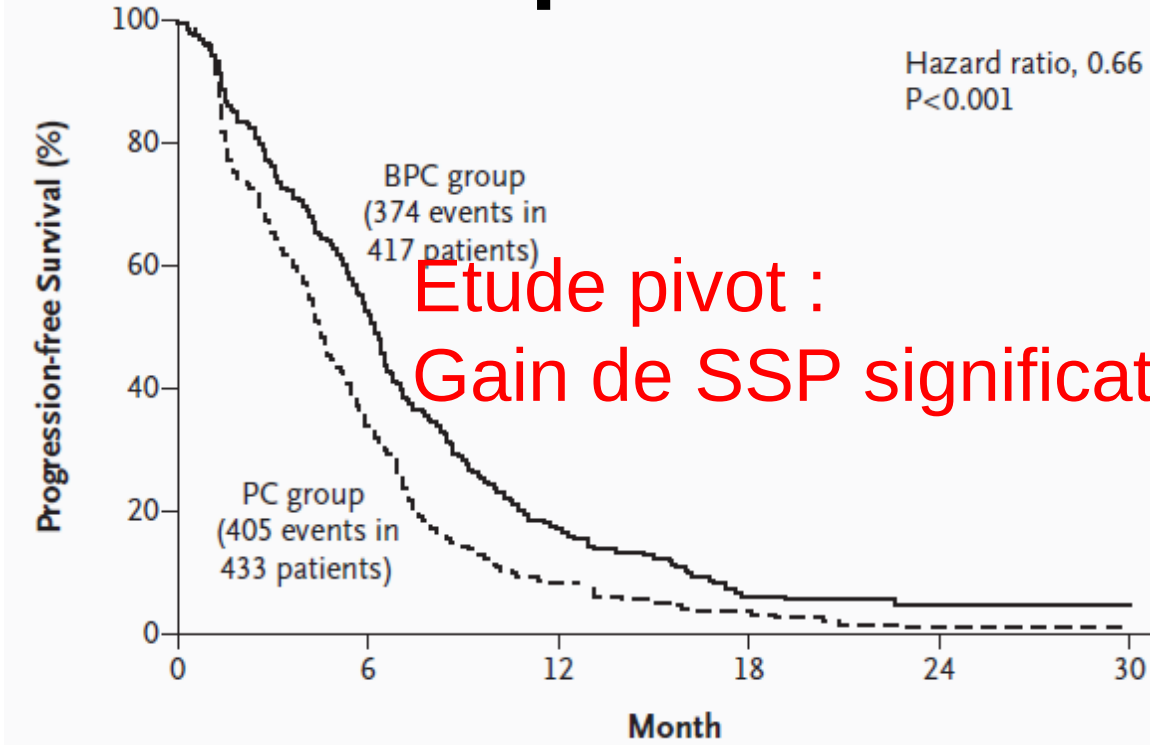
Rein et Nexavar (sorafenib)



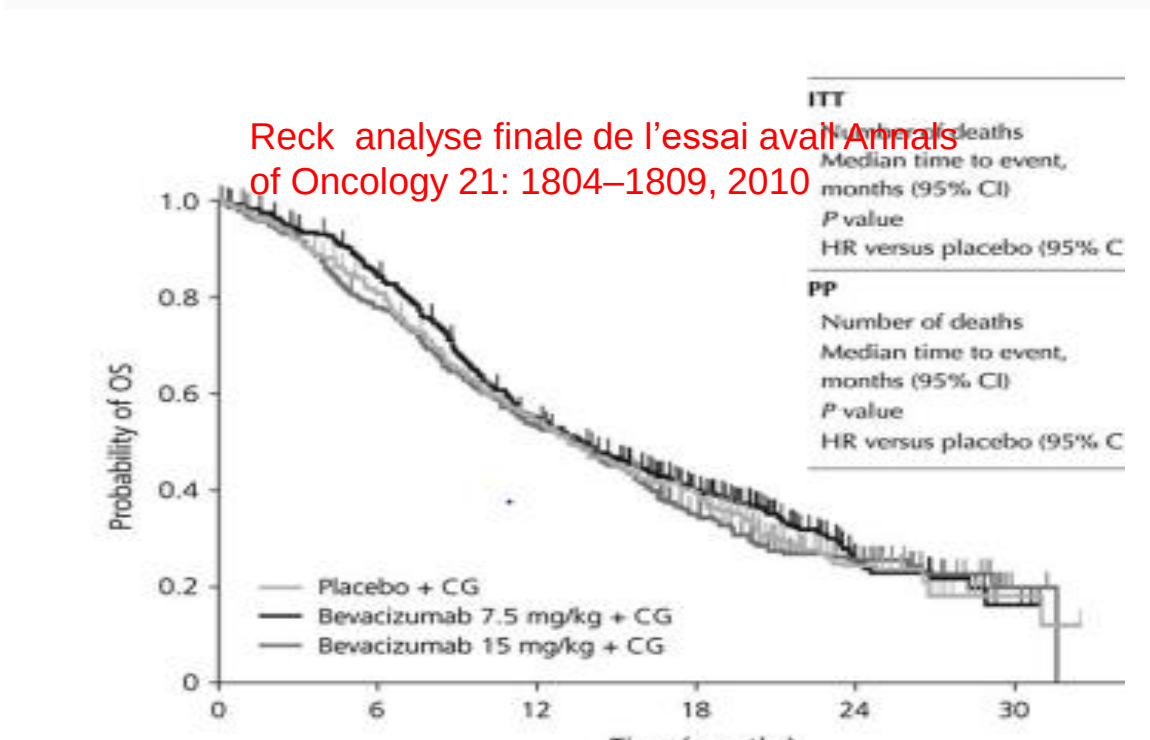
B Escudieri. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:2125



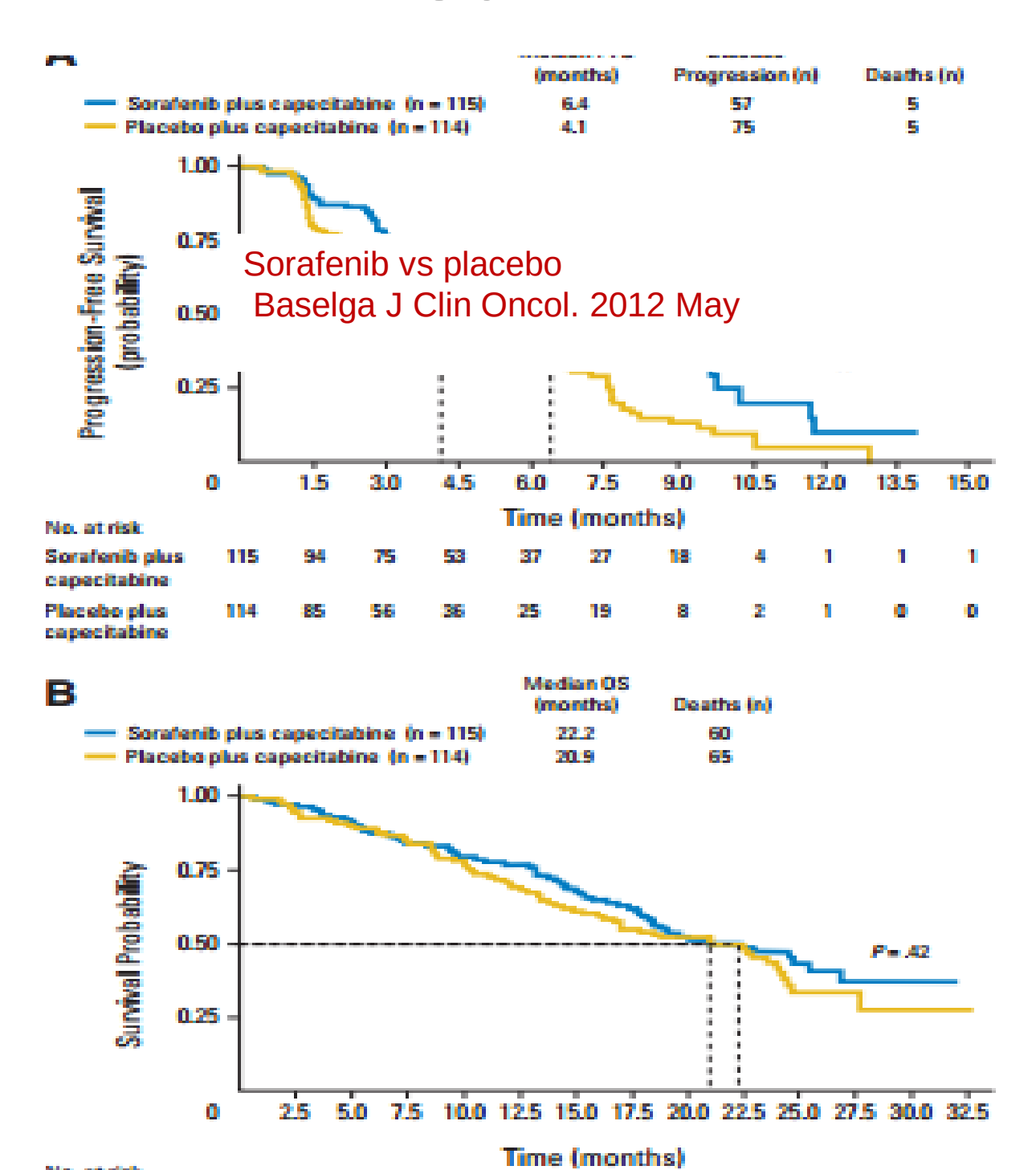
cancer du poumon et avastin



Etude pivot : Gain de SSP significatif à 0,001



Sein



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

Conclusions

- 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
- => 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

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.