

Les études randomisées sont-elles toujours le meilleur niveau de preuve en médecine factuelle?

Alain Van Meerhaeghe
CHU-Charleroi-Pneumologie

Pas de liens d'intérêt
financiers avec l'industrie du
tabac ou pharmaceutique

Question du jour?

Qu'est-ce qu'exercer une **médecine rationnelle**?

Proposition : médecine rationnelle = agir sur base de **relations causales** (l'action doit être reliée à la cause) et sur base de **critères de jugement** obtenus de manière **valide et pertinents** pour le patient .

La thèse de Russo-Williamson dans les sciences biomédicales

- Dans les sciences de la vie les relations de causalité sont inférées à partir de preuves mixtes (mixed evidence).
- Un axe N°1:mécanismes et connaissances théoriques permettant d'expliquer les relations de causalité.
- Un axe N°2: Statistique et probabilités pour montrer que la cause produit une différence dans la survenue de l'effet, il doit exister une dépendance probabiliste appropriée.

La thèse de Russo-Williamson dans les sciences biomédicales

- L'idée est ici que les preuves probabilistes de qualité doivent être justifiées par un mécanisme sous-jacent.
- Ces mécanismes sont obtenus par des recherches de laboratoire à partir d'investigations physiologiques chez l'animal , d'investigations biochimiques des tissus ou cellules, et dans l'ère post génomique par l'étude de la fonction des gènes ou parties de gènes.
- La cause est un concept unique mais se nourrit de deux types preuves (evidence).

- **La médecine personnalisée** est une approche en devenir dans laquelle les caractéristiques individuelles des patients, incluant leurs profils génétiques, sont au mieux définies afin de donner le traitement le mieux adapté à un moment donné de l'évolution de la maladie. La recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse est un pilier capital de cette approche.
- Ces biomarqueurs ciblent au mieux dans l'état actuel de nos connaissances les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement appliqué.
- **Le but en oncologie** est d'améliorer la survie avec un minimum de toxicité.

(Autre) question du jour

La médecine personnalisée permet-elle par l'affinement de la notion de causalité, une modification de la notion de validité (axe N°2) qui repose actuellement en épidémiologie clinique sur la comparaison de grands groupes de patients randomisés?

Phases des essais cliniques

- L'objectif des essais de **phase I** en oncologie est d'identifier la dose maximale tolérée (DMT).
- Les essais de phase I sont menés sur un nombre restreint de patients chez qui le traitement standard n'a pas donné de bons résultats. Les chercheurs veulent établir le meilleur dosage et déterminer s'il y a des effets indésirables.

- **La phase II** est l'étude thérapeutique pilote. Son but est de quantifier l'activité et de confirmer la tolérance du produit à l'étude.
- **Cette phase est réalisée auprès d'un nombre limité de sujets (20 à 50 en général) et est rarement comparative (single-arm study).**
- Les sujets inclus dans une étude de phase II sont atteints d'une pathologie précise et homogène, sans défaillance viscérale, et aucune thérapeutique éprouvée ne peut leur être proposée. **Les critères de jugement utilisés sont la régression tumorale: la rémission partielle, et la rémission complète (critères intermédiaires)**

- En cancérologie, on utilise assez souvent une version de la **phase II** en deux étapes (Gehan et al).
- Etape 1 : éliminer les molécules qui ont peu ou pas d'activité biologique.
- Etape 2 : ajout de patients pour atteindre une meilleure estimation de la taille de l'effet et d'utiliser les traitements qui ont la plus forte probabilité d'être un succès en **phase III**
- Rappel: les patients en phase II, ont plus de critères d'exclusion que les patients de **phase III**.

- Actuellement, **les essais de phase II** à bras unique sont interprétés à la lumière de contrôles historiques, introduisant ainsi des biais et des facteurs de confusion qui limitent la validité des conclusions.
- Le taux de succès dans les essais de phase III n'est que de 40% ce qui suggère que les résultats des essais de phase II ne sont pas suffisamment informatifs.
- Des études de simulation suggèrent que des essais de phase II, randomisés, ont un taux d'erreur moindre et un pouvoir de prédiction de réussite des essais de phase III meilleur.

J Natl Cancer Inst 2011;103:1093–1100

- **Essai de Phase IV**: conduit après la mise sur le marché afin d'identifier et d'évaluer les effets à long terme des nouveaux médicaments.
- Souvent réalisés au départ des consultations car dans la vraie vie ,c'est souvent là que les traitements sont prescrits.
- Elargissement de la population soumise à la prescription avec disparition de certains facteurs d'exclusion.
- Ces études à long terme sont souvent observationnelles et ne comprennent pas de groupe contrôle comme les phases I et beaucoup de phases II.

Les essais pragmatiques sont contemporains et de nature proche des études de phase IV, mais **sont randomisés**.

Real-world practice

- While pragmatic trials may also be blinded, this is not always possible.
- Placebos are not generally used in pragmatic trials, as they aim to help clinicians decide between a new treatment and the best current treatment.
- Clinician and patient biases are not necessarily viewed as detrimental in a pragmatic trial but accepted as part of physicians' and patients' responses to treatment and included in the overall assessment. Therefore, the treatment response is the total difference between two treatments, including both treatment and associated placebo effects, as this will best reflect the likely clinical response in practice.

BMJ 1998;316:285

Exemple du crizotinib dans le traitement du NSCLC avec translocation ROS1.

Cohortes d'expansion de la phase I pour les patients ALK

	PROFILE 1001^[24] <i>n=116</i>	PROFILE 1005^[30] <i>n=133</i>
Best overall response		
Complete response	2	1
Partial response	69	67
Stable disease	31	45
Progressive disease	6	10
Other [†]	8	10
Objective response (CR+PR) rate (%)	61 (95 CI: 52, 70)	51 (95 CI: 42, 60)
Duration of response	48.1 weeks (median)	41.9 weeks (median)
Duration of treatment, median	32 weeks	22 weeks
Median PFS	10.0 months (95% CI: 8.2, 14.7)	Not mature

PROFILE 1001–Independent radiology review ORR (*n*=105) 52% (95% CI: 42%, 62%), as assessed by RECIST version 1.0, PROFILE 1005 from 60-day clinical data update–Independent radiology review ORR (*n*=105) 41.9% (95% CI: 32.3%, 51.9%), as assessed by RECIST version 1.1, [†]Including ‘indeterminate’ and ‘early death’, PFS=Progression-free survival, ORR=Overall response rate CI=Confidence interval,

- **Crizotinib was approved** in the USA in 2011, primarily based on response rates of 51% from the first 136 patients **with ALK-rearranged** NSCLC enrolled on PROFILE 1005 and secondarily on a response rate of 61% from the first 119 patients with ALK-rearranged NSCLC enrolled on PROFILE 1001 .
- **This indication is based on (objective) response rate.** There are **no data** available demonstrating **improvement in patient reported outcomes or survival with Xalkori**”

TABLE 4 Randomised phase III trials in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer

	Treatment arm	Patients n	Objective responses %	p-value	Median progression-free survival months	p-value	Median survival months	p-value
Salvage therapy SHAW [28]	Crizotinib	173	65	<0.001	7.7	<0.001	20.3	NS
	Docetaxel or pemetrexed	174	20		3.0		22.8	
First-line therapy SOLOMON [29]	Crizotinib	172	74	<0.001	10.9	<0.001	Not reached	NS
	Pemetrexed plus cisplatin or carboplatin	171	45		7.0		Not reached	

ns: nonsignificant.

The probability of 1-year survival was 84% with crizotinib and 79% with chemotherapy.

Puissance suffisante (90%)

DOI: 10.1183/09059180.00011014

27

Causalité du ciblage de ROS1 par le Crizotinib

- Les domaines kinases de ALK et ROS1 partagent 77 A.A. identiques au niveau des sites qui lient l'ATP.
- Au niveau des études d'inhibition de l'autophosphorylation des cellules, les cibles ALK et ROS1 sont sensibles au crizotinib.
- Dans les lignées cellulaires exprimant le gène ROS1, le crizotinib inhibe le signal de ROS1 et la viabilité des cellules.
- Des case-reports ont décrit des réponses nettes au crizotinib chez les patients porteurs de NSCLC avec la translocation ROS1.

NEJM2014;371:1963-1971

Amendement de la cohorte d'expansion ALK en 2009 pour inclure une cohorte de patients avec réarrangement ROS1 dans le NSCLC. (PROFILE 1001)

Table 2 Summary of the clinical studies of crizotinib in *ROS1*-positive NSCLC **Single -arm**

Trial (clinicaltrials.gov I.D.)	Phase	Number of patients	Status	Outcomes
PROFILE 1001 (NCT00585195)	1	50	Data published [8]	ORR 72 % Median duration of response 17.6 months Median PFS 19.2 months 12-month OS 85 %
EUROS1	Retrospective study	32	Data published [27]	ORR 80 % Median PFS 9.1 months
AcSé (NCT02034981)	2	37	Data presented [28]	ORR 69 % Median PFS 9.1 months
This study is ongoing, but not recruiting participants			Data presented [29]	ORR 69 % Median PFS 13.4 months
EUCROSS (NCT02183870)	2	30 (estimated)	Ongoing	N.A.
METROS (NCT02499614)	2	40 (estimated)	Ongoing	N.A.

N.A. not available, NSCLC non-small cell lung cancer, ORR objective response rate, OS overall survival, PFS progression-free survival

EUCROSS ne recrute pas et a dépassé sa date d'achèvement

METROS patients non randomisés (comparaison entre Met et ROS1) Virchows Arch (2016) 469:489–503

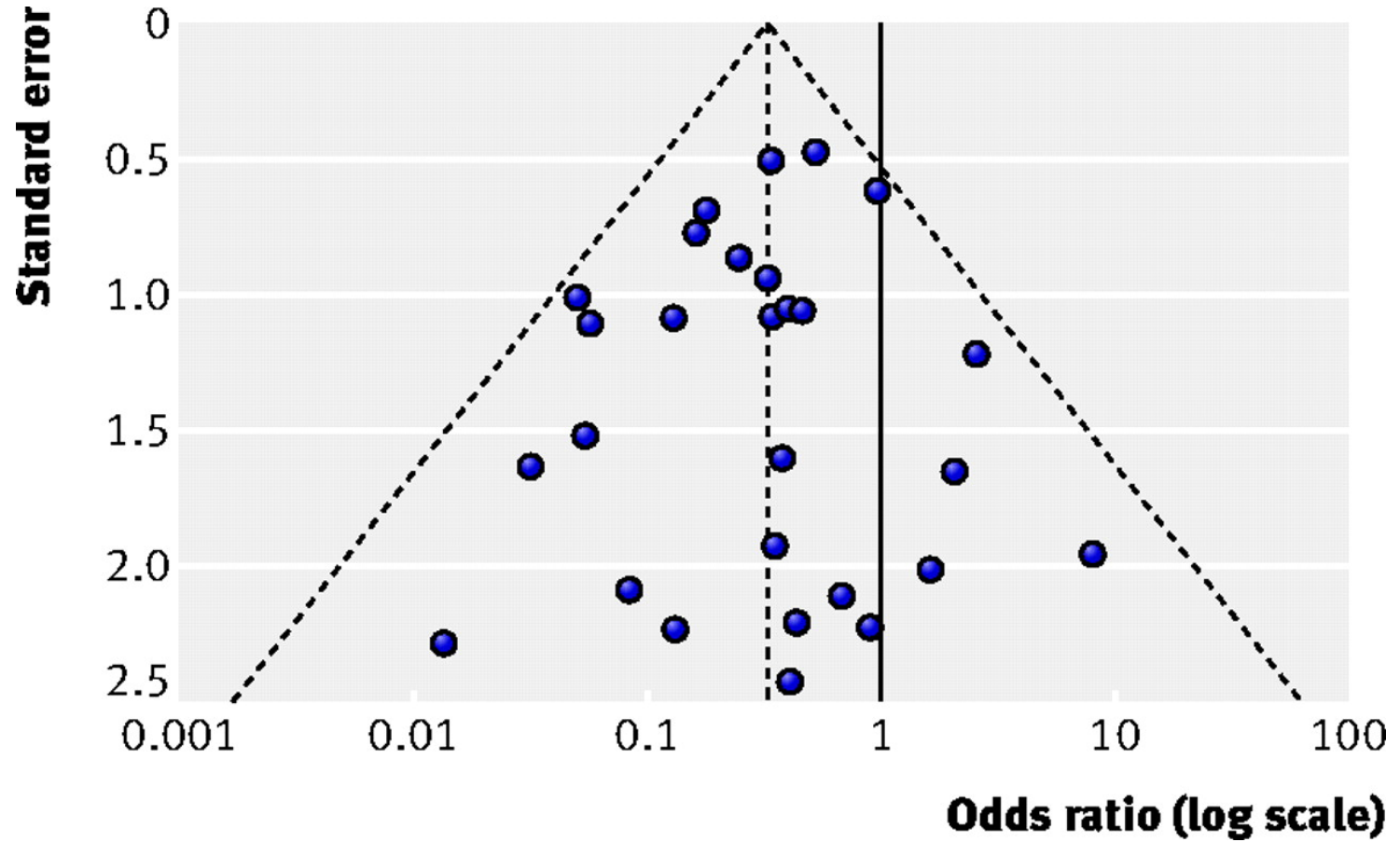
De quelques réflexions sur la validité et pertinence des résultats.

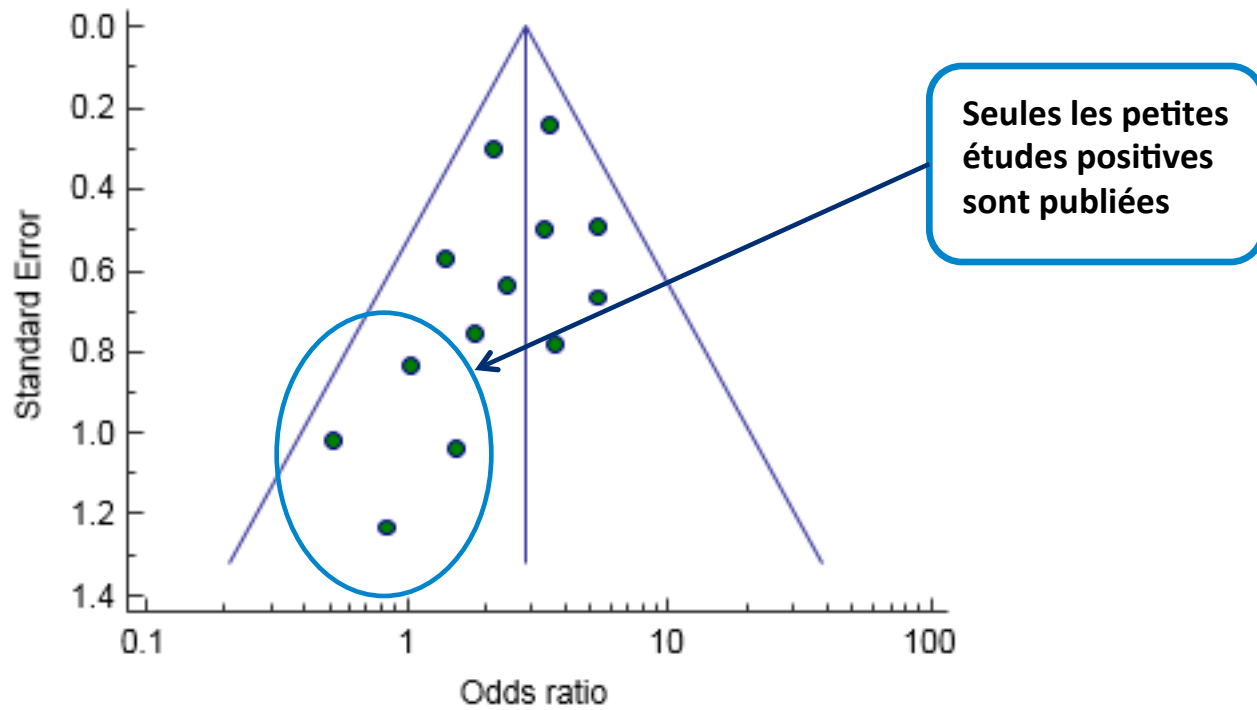
I- Quand les RCT ne sont pas nécessaires?

- Première série de cas du traitement par sulfamidés du sepsis puerpéral a montré une amplitude d'effet majeure de ces médications et comparaison avec contrôles historiques (*Lancet* 1936;319-322). Drainage d'un épanchement pleural ou d'un pneumothorax suffocant.
- Correspond au niveau 1c de l'échelle des preuves du centre d'EBM d'Oxford et caractérisé par les termes **ALL or NONE**
- Il faut que le signal soit nettement supérieur au bruit de fond.
- Il est admis **qu'un taux de guérison exprimé en risque relatif > 10**, ne peut être totalement contaminé par des facteurs de confusion et reflète une effet réel (*BMJ* 2007;334:349-351)

II- Surestimation de la vérité dans les petits échantillons

- Lors de la réalisation de petits essais de phase II surtout à un seul bras, on peut inclure par le biais de sélection, des patients répondeurs qui ne sont **pas représentatifs** de la population générale des malades.
- Nous connaissons la variabilité de la réponse lorsque l'on compare de petits groupes , même avec bras comparateur, cela se retrouve dans les « funnel plots » des méta-analyses.
- Le biais de publication peut faire en sorte que seules les études très positives sont publiées dans les grands journaux.





Background Prestigious journals select for publication studies that are considered most important and informative. We aimed to examine whether high-impact general (HIG) medical journals systematically demonstrate more favourable results for experimental interventions compared with the rest of the literature.

Methods We scrutinized systematic reviews of the Cochrane Database (Issue 4, 2009) and meta-analyses published in four general journals (2008–09). Eligible articles included ≥ 1 binary outcome meta-analysis(es) pertaining to effectiveness with ≥ 1 clinical trial(s) published in *NEJM*, *JAMA* or *Lancet*. Effect sizes in trials from

Des indications empiriques suggèrent une corrélation entre le facteur d'impact des journaux médicaux généraux et la surestimation de la taille de l'effet pour les premiers petits essais publiés.

Results A total of 79 meta-analyses including 1043 clinical trials were analysed. Trials in HIG journals had similar effects to trials in other journals, when there was large-scale evidence, but showed more favourable results for experimental interventions when they were small. When HIG trials had less than 40 events, the sROR was 1.64 [95% confidence interval (95% CI): 1.23–2.18]. The difference was most prominent when small early trials published in HIG journals were compared with subsequent trials [sROR 2.68 (95% CI: 1.33–5.38)]. Late-published HIG trials showed no consistent inflation of effects. The patterns did not differ beyond chance between *NEJM*, *JAMA* or *Lancet*.

Conclusions Small trials published in the most prestigious journals show more favourable effects for experimental interventions, and this is most prominent for early-published trials in such journals. No effect inflation is seen for large trials.

III- Critères de jugement pertinents pour les patients

- En oncologie, les essais de phase II, randomisés ou non, ont rarement en critères de jugement primaire des critères « durs » comme la survie globale et/ou QOL.
- Critères primaires sont plutôt des critères intermédiaires comme la réponse de la cible tumorale par les critères RECIST ou la médiane de survie sans progression.

Conclusion actuelle 1

- Les essais de **phase II** dans l'ère actuelle de ressources limitées , couplées à la multitude de traitements éventuellement prometteurs pour une ou des mutations données rencontrent un élan considérable.
- Les essais de phases II randomisés en tenant compte de leur cadre d'inférence sous-jacent peuvent assurer une utilisation optimale des ressources financières limitées ainsi que des patients en phase III.

J Natl Cancer Inst 2011;103:1093–1100

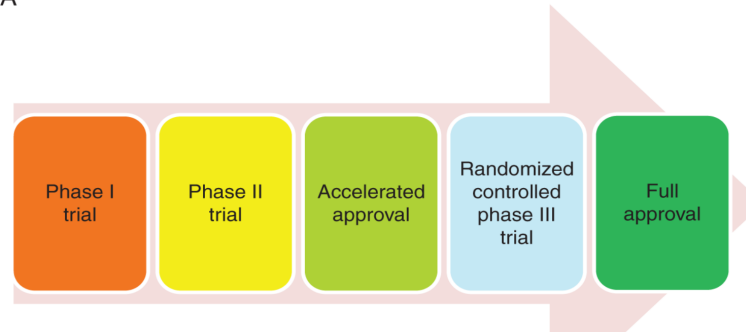
Conclusion actuelle 2

Industry corner : perspectives and controversies

From: **Pragmatic randomized clinical trials: a proposal to enhance evaluation of new cancer therapies with early signs of exceptional activity in phase I/II**

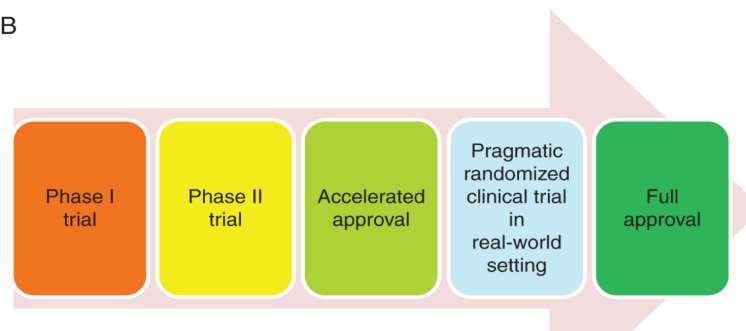
Ann Oncol. 2016;27(7):1342-1348. doi:10.1093/annonc/mdw143

A



- Strict adherence to study protocol; patients assessed during trial-prescribed visits
- Homogeneous patient population
- Does not provide real-world data

B



- Flexible adherence to study protocol; patients assessed during routine care
- Heterogeneous patient population
- Provides real-world data

Current paradigm for regulatory approval

Industry Proposal

Conclusion actuelle 3

Nature 544,13-14 (06 April 2017)

- Two recent studies suggest that immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1) may induce a pattern of tumoral hyperprogression in a fraction of patients :*Champiat et al Clin. Cancer Res. nov 2016 (12/131) and Kato et al Clin. Cancer Res.2017 (6/155)*.
- The studies **are too small to justify a change** in how physicians treat patients. But **the research has prompted calls for bigger clinical trials** to explore how immunotherapy drugs that are intended to rein in tumours could instead spur them on.
- In Kato, S. *et al*. Six patients treated with immunotherapies presented rapidly worsening disease (4 with the extra *MDM2* or *MDM4* genes, and two with *EGFR* mutations).

Conclusion actuelle 4

- Dans l'état actuel de nos connaissances, les RCTs de grande taille restent la référence pour prendre les décisions les plus rationnelles.
- Sans argumenter sur la nature de l'horizon de nos connaissances, on peut supposer que la progression de la recherche permettra à terme de pouvoir baser nos décisions rationnelles sur des essais cliniques de plus petite taille car affinement de la causalité et création de populations de patients plus homogènes.

Conclusion actuelle 4

Suite

La chimiothérapie dans un futur relativement proche sera probablement pour une partie des cas de NSCLC en état de mort programmée. (*Lancet* 2017;389:227-228)