EXERCICE N° 39 : **Baisser le filet pour mieux jouer ?**

Le *lapatinib* (Tyverb°) a fait l'objet d'une nouvelle indication, en association avec un inhibiteur de l'aromatase, pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein métastasé avec des récepteurs hormonaux et qui surexprime la protéine HER-2 (lire dans ce numéro page 254). Le dossier d'évaluation clinique présenté par la firme pour obtenir cette nouvelle indication repose principalement sur un essai *lapatinib + létrozole* versus placebo + *létrozole*, dont le protocole a été plusieurs fois modifié. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type d'essai, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du rapport public d'évaluation de l'Agence européenne du médicament, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DU RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (1)

(…)

1.4.2 Clinical Efficacy
1.4.2.1 Pivotal study EGF 30008
(…)
Study EGF30008 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, Phase III study comparing lapatinib and letrozole versus letrozole in subjects with estrogen/progesterone receptor-positive advanced or metastatic breast cancer. (…)

Methods
The inclusion criteria defined a typical population of postmenopausal women with metastatic breast cancer, in good performance status and good cardiac condition, without age restriction. (…)

Treatment
The treatment groups in this study were either 2.5 mg letrozole and 1500 mg lapatinib or 2.5 mg letrozole and placebo on a daily basis. (…)

Objectives
The study was initially planned to include 760 patients in order to compare letrozole and lapatinib to letrozole and placebo in the ITT population. During the study, external data emerged that lapatinib mainly exerted its effect in HER2 positive population. According to amendment 3 the population was then expanded to 1280 patients (October 2005). In amendment 4 (October 2007, after subject recruitment ended) the populations of interest were decided to be the ITT population and the HER2 positive population. Furthermore from this amendment the HER2-positive population was the primary population of interest. The planned analy-

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

(…)

1.4.2 Efficacité clinique
1.4.2.1 Essai pivot EGF 30008
(…)
L'essai EGF30008 était un essai de phase III, randomisé, versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, comparant lapatinib + létrozole versus létrozole chez des malades atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastasé porteur de récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone. (…)

Méthodes
Les critères d'inclusion ont défini une population typique de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastasé, avec un bon indice de performance et un bon état cardiaque, sans restriction d'âge. (…)

Traitement
Les groupes traités dans cet essai ont reçu quotidiennement soit 2,5 mg de létrozole + 1 500 mg de lapatinib soit 2,5 mg de létrozole + placebo. (…)

Objectifs
L'essai a été initialement prévu pour inclure 760 malades afin de comparer létrozole + lapatinib versus létrozole + placebo dans la population ITT. Pendant l'essai, sont apparues des données externes montrant que le lapatinib exercerait principalement son effet dans la population HER-2 positive. Selon l'amendement 3, la population a été alors étendue à 1 280 patientes (octobre 2005). Dans l'amendement 4 (octobre 2007, après la fin du recrutement), il a été décidé de s'intéresser à la population ITT et à la population HER-2 positive. En outre, à compter de cet amendement, la population HER-2 positive est devenue la population principale de l'es-

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 39 : **Baisser le filet pour mieux jouer ?**

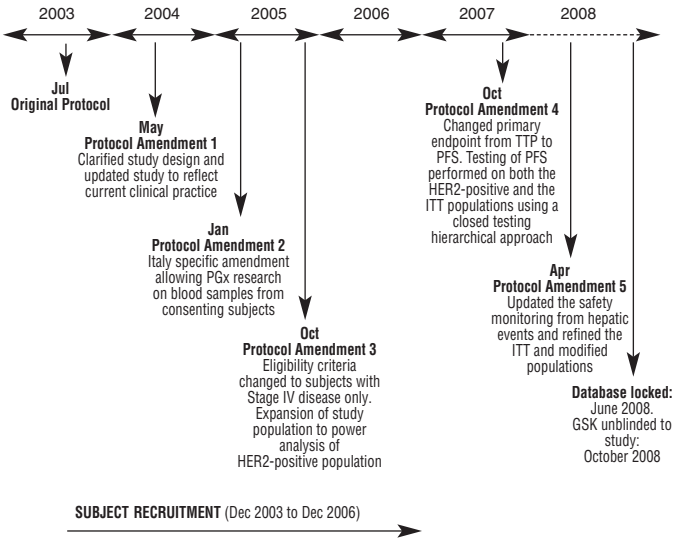
ses were included in the RAP, dated 30 May 2008. The blinding was kept until 10 October 2008.

The primary objective was to evaluate and compare PFS (as assessed by the investigator) in subjects with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. (…)

Randomisation and blinding

The study was double-blind, the blinding was kept from enrolment until 10 October 2008. An IVR system called RAMOS (Registration and Medication Ordering System) was used to randomise and register subject activity. Randomisation was stratified according to
- Site of disease: Soft tissue/ visceral disease (could have bone metastases as well) or bone only
- Interval from discontinuation of adjuvant endocrine therapy ≥6 months /<6 months

Summary of Key protocol amendments

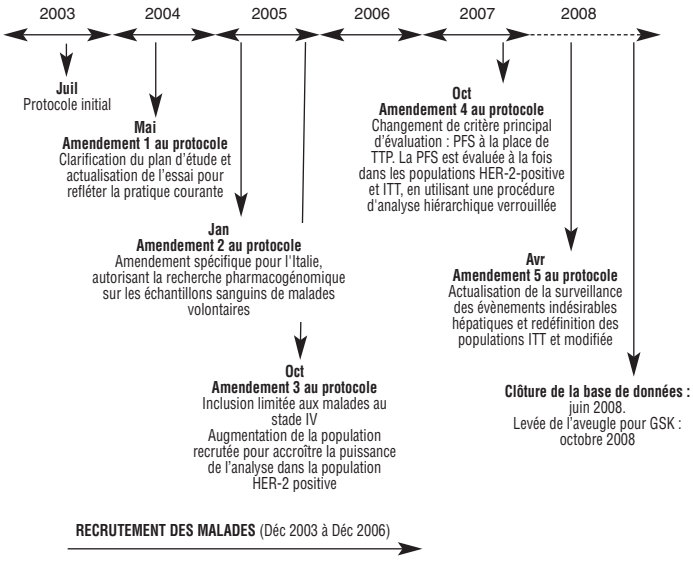


sai. Les analyses planifiées ont été incluses dans le rapport d'évaluation du rapporteur daté du 30 mai 2008. L'aveugle a été maintenu jusqu'au 10 octobre 2008. L'objectif principal était d'évaluer et de comparer la survie sans aggravation de la maladie (évaluée par l'investigateur) chez les malades ayant un cancer du sein avancé ou métastasé HER-2 positif. (…)

Randomisation et aveugle

L'essai a été mené en double aveugle, l'aveugle a été conservé de l'inclusion jusqu'au 10 octobre 2008. Un système interactif de réponse vocale appelé RAMOS (Enregistrement et système de prescription des médicaments) a été utilisé pour randomiser et enregistrer l'activité des malades. Le tirage au sort a été stratifié selon
- le site de la maladie : tissu mou / maladie viscérale (avec de possibles métastases osseuses) ou l'os seulement
- délai depuis l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante ≥ 6 mois / < 6 mois.

Résumé des principaux amendements au protocole



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 39 : **Baisser le filet pour mieux jouer ?**

Statistical methods

The primary analysis was PFS assessed by investigators in the HER2 positive population (randomised patients with HER2 positive tumours). PFS was defined as time from randomisation to disease progression or death, whichever occurred first. The secondary endpoint was PFS assessed by investigators in the ITT population. A closed hierarchical testing was done with PFS in the HER 2 positive population as the first endpoint to be tested. A supportive analysis was based on assessments from the IRB.

In amendment 4 the TTP was changed to PFS, however the majority of deaths were breast cancer related, only 11 patients in the ITT population died from other cause than cancer. The primary efficacy population was changed to HER2 positive.

An independent, blinded review of all radiological scans as a supportive analysis was performed by an IRC, and the results used as a confirmatory analysis of the primary efficacy measure of investigator-evaluated PFS. The IRC reviewed all scans and, for subjects with skin lesions, all photographs. The IRC were not given information of symptomatic assessments of PD.

Nevertheless, it must be noted that the clinical assessment of symptomatic progression was also possible by the protocol, more prone to bias and, in principle, not verifiable by the IRC. Although clinically and ethically correct, that possibility obligates great caution in ensuring a rigorous parallelism (in time and means) of assessment of tumoural targets between arms, in order to avoid bias.

A hierarchical closed testing procedure with HER2 positive population was being tested first at α = 0.05 level followed by secondary endpoint if the analysis for the HER2 positive population was significant. There were no adjustments for multiplicity for secondary endpoints

The comparisons were between treatment groups: letrozole/placebo vs. letrozole/lapatinib.
A stratified log-rank test was used with stratification as by Site of disease and ≥6 months from discontinuation of adjuvant endocrine therapy. As HER2 status was not known at randomisation the stratification factors in the ITT population was not applied in this population. Cox

Méthodes statistiques

L'analyse principale était la survie sans aggravation évaluée par les investigateurs dans la population HER-2 positive (malades randomisées ayant des tumeurs HER-2 positives). La survie sans aggravation a été définie comme le délai entre le tirage au sort et l'aggravation de la maladie ou le décès, quel que soit l'évènement survenu en premier. Le critère d'évaluation secondaire était la survie sans aggravation évaluée par les investigateurs dans la population ITT. Une procédure d'analyse hiérarchique verrouillée avec la survie sans aggravation dans la population HER-2 positive en tant que premier critère d'évaluation a été effectuée. Une analyse confirmatoire a été réalisée en se fondant sur les évaluations faites par le comité indépendant de vérification.
Dans l'amendement 4, le délai avant aggravation tumorale a été remplacé par la survie sans aggravation. Cependant, la majorité des décès ont été causés par un cancer du sein, seulement 11 malades dans la population ITT sont décédées d'une autre cause que le cancer. La population principale d'évaluation de l'efficacité est devenue la population HER-2 positive.
Une analyse indépendante, en aveugle, de tous les scanners radiologiques a été réalisée par un comité radiologique indépendant, et ses résultats ont été utilisés pour confirmer les résultats de l'analyse principale d'efficacité, fondée sur la survie sans aggravation évaluée par l'investigateur. Le comité radiologique indépendant a passé en revue tous les scanners et, pour les malades ayant des lésions cutanées, toutes les photographies. Le comité radiologique indépendant n'avait pas d'information sur les symptômes d'aggravation de la maladie.
Néanmoins, il doit être noté que l'évaluation clinique de l'aggravation symptomatique était aussi permise par le protocole, plus sujette aux biais et, en principe, non vérifiable par le comité radiologique indépendant. Bien que cliniquement et éthiquement correcte, cette possibilité oblige, afin d'éviter les biais, à une grande prudence pour assurer un parallélisme rigoureux (en temps et en moyennes) dans l'évaluation des objectifs tumoraux entre les groupes.
Une procédure d'analyse hiérarchique verrouillée dans la population HER-2 positive a d'abord été testée au seuil α = 0,05 suivie par l'analyse d'un critère d'évaluation secondaire si l'analyse dans la population HER-2 positive était significative. Il n'y a pas eu d'ajustement prenant en compte la multiplicité des critères secondaires.
Les comparaisons ont été effectuées entre les groupes traités : létrozole + placebo versus létrozole + lapatinib.
Un test du log-rank stratifié a été réalisé avec comme stratification le site de la maladie et l'intervalle ≥ 6 mois depuis l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante. Comme le statut HER-2 n'était pas connu au moment du tirage au sort, les facteurs de stratification de la population ITT

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

regression analysis was used with pre-specified baseline prognostic factors (Stage of disease, Site of disease, prior adjuvant chemo ≥6 months, prior adjuvant endocrine therapy, ≥6 months, HR status (categorical), ECOG, Age, disease free interval, number of metastatic sites, EGFR at baseline, Serum HER2 at baseline, Serum HER2 converter post baseline). However "serum HER 2 converter post baseline" was not a baseline prognostic factor per se as it is influenced by treatment.

No interim analysis was performed.
The analyses were performed in three populations: HER2 positive, ITT and HER2 negative. (…) »

[NDLR : la suite du texte nous apprend que la population ITT était constituée des 1 286 malades randomisées ; 219 de ces malades constituaient la population HER2 positive]

1- European Medicines Agency "Assessment report for Tyverb. EMEA/H/C/795/II/0004" 18 February 2010 : 41 pages.

ECOG : eastern cooperative oncology group
EGFR : epidermal growth factor receptor
HER2 : human epidermal growth factor receptor type 2
IRB : independent review board
IRC : independent radiological committee
ITT : intention to treat
IVR : interactive voice response
PD : progression disease
PFS : progression free survival
PGx : Pharmacogenomics
RAP : rapporteur assessment report
TTP : time to progression

n'ont pas été appliqués dans cette population. Une analyse de régression de Cox a été réalisée en prenant en compte des facteurs pré-spécifiés du pronostic présents à l'inclusion (stade de la maladie, site de la maladie, chimiothérapie adjuvante préalable depuis au moins 6 mois, hormonothérapie adjuvante préalable, depuis au moins 6 mois, statut des récepteurs hormonaux (catégoriel), ECOG, âge, intervalle libre sans maladie, nombre de sites métastatiques, statut EGFR à l'inclusion, taux sérique HER-2 à l'inclusion, conversion du taux sérique HER-2 après l'inclusion). Cependant "la conversion du taux sérique HER-2 après l'inclusion" n'était pas en tant que tel un facteur pronostique à l'inclusion car elle est influencée par le traitement.
Aucune analyse intermédiaire n'a été réalisée.
Les analyses ont été réalisées dans trois populations : HER-2 positive, ITT et HER-2 négative. (…) »

Traduction ©Prescrire

[NDLR : la suite du texte nous apprend que la population ITT était constituée des 1 286 malades randomisées ; 219 de ces malades constituaient la population HER-2 positive]

ECOG : indice de l'eastern cooperative oncology group
EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique
HER-2 : récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 2
IRB : comité indépendant de vérification
IRC : comité radiologique indépendant
ITT : en intention de traiter
IVR : système interactif de réponse vocale
PD : progression de la maladie
PFS : survie sans aggravation de la maladie
PGx : pharmacogénomique
RAP : rapport d'évaluation du rapporteur
TTP : délai avant aggravation tumorale

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 39 : **Baisser le filet pour mieux jouer ?**

Questions

Question n° 1

En tant que soignant, dans l'intérêt premier des malades, qu'attendez-vous d'un traitement du cancer du sein métastasé ?

Question n° 2

À quelle question tentaient de répondre les investigateurs au début de l'essai ?

Question n° 3

Combien de fois le protocole de l'essai a-t-il été amendé après le début de la période d'inclusion des malades ? Les critères d'inclusion ont-ils été modifiés ?

Question n° 4

Le statut HER-2 des tumeurs a-t-il été déterminé avant ou après le tirage au sort ? Quelle est la conséquence pour l'analyse des résultats dans la population des malades HER-2 positifs ?

Question n° 5

Quel était le critère principal d'évaluation au début de l'essai ? Quel est celui qui sera rapporté au final ?

Question n° 6

Concernant l'efficacité du *lapatinib* dans sa nouvelle indication, quelle confiance accorderez-vous aux résultats de cet essai ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 39 : **Baisser le filet pour mieux jouer ?**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Dans l'intérêt premier des malades, on attend d'un traitement du cancer du sein métastasé qu'il augmente la durée globale de survie ou retarde l'aggravation symptomatique du cancer, sans exposer à trop d'effets indésirables ni nuire à la qualité de survie.

Question n° 2

Cet essai a été initialement conçu pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'ajout de *lapatinib* au *létrozole* augmenterait le délai avant aggravation tumorale chez les malades atteintes d'un cancer du sein avancé, ou métastasé, avec récepteurs hormonaux positifs.

Question n° 3

Entre le début de la période d'inclusion, en juillet 2003, et la fin de l'essai, en juin 2008, le protocole de l'essai a été modifié 5 fois.
Les critères d'inclusion ont été changés lors du 3e amendement : les malades atteintes d'un cancer du sein avancé, mais non métastasé, n'ont plus été incluses.

Question n° 4

Le statut HER-2 des tumeurs a été déterminé après le tirage au sort. En conséquence, pour la population des malades à cancer HER-2 positif, il n'est pas garanti que les deux groupes comparés soient semblables.

Question n° 5

Avant le 4e amendement, le critère d'évaluation principal était le délai avant aggravation tumorale (TTP). Il a été remplacé par la survie sans aggravation de la maladie (PFS).

Question n° 6

Le protocole de l'essai ayant été modifié après l'inclusion des premiers malades, la population incluse au début de l'essai n'a pas été la même que celle incluse à la fin de l'essai.Et seul un sous-groupe des malades randomisées a été pris en compte pour l'analyse principale d'efficacité. De plus, ce critère d'efficacité n'est pas la survie globale, ni la qualité de vie estimée par les malades. Cela fragilise beaucoup les résultats de cet essai : on lui accordera un faible degré de confiance.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Avant toute lecture d'un compte rendu d'essai, il convient de s'interroger sur ce que l'on attend d'un traitement. Cela nécessite de déterminer les questions principales que se posent les malades et les soignants. Les critères d'évaluation choisis sont-ils adaptés pour répondre à ces questions ? Ou n'ont-ils pour but que de montrer une certaine efficacité du traitement, sans nécessairement répondre à la question de son utilité ?

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité de l'ajout du *lapatinib* au *létrozole* sur la durée globale de survie, critère de référence en cancérologie. Il n'était pas prévu non plus d'évaluer l'efficacité chez les malades dont les tumeurs surexprimaient la protéine HER-2.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 3 et 4. Les modifications d'un protocole en cours d'essai sont une pratique courante (un autre exemple se trouve dans l'exercice n°10 des *Lectures Critiques Prescrire*). Pour autant, il convient d'examiner si ces modifications sont justifiées et si elles risquent de biaiser les résultats.
Les modifications faites avant l'inclusion du premier patient dans l'essai ne posent habituellement pas de problème méthodologique. Par contre, il vaut mieux être extrêmement vigilant quant aux modifications faites après l'inclusion du premier patient, particulièrement celles qui concernent les critères d'inclusion, la durée de suivi, ou les critères d'évaluation, notamment si elles sont faites au vu d'une analyse intermédiaire.
Ici, à partir du 3e amendement, seuls les malades ayant un cancer au stade IV (métastasé) ont été incluses. L'échantillon de malades étudié est ainsi formé à partir de deux populations : des femmes ayant un cancer du sein métastasé et des femmes ayant un cancer du sein avancé mais non métastasé. Dans ces conditions, sera-t-il raisonnable d'extrapoler les résultats de cet essai à l'une ou l'autre de ces deux populations ?
Surtout, le 4e amendement a modifié la population dans laquelle le critère principal d'évaluation a été mesuré. L'analyse principale d'efficacité a été restreinte aux malades dont les tumeurs surexprimaient la protéine HER-2 (population HER-2 positive). Ce qui signifie qu'une partie notable de la population répartie par tirage au sort n'a pas été prise en compte pour cette analyse. Et faute de stratification avant le tirage au sort pour ce critère, il n'est pas garanti que les deux groupes comparés soient semblables : il est possible que, par hasard, les deux groupes étudiés diffèrent par un ou plusieurs facteurs pronostiques, créant ainsi un biais de confusion.
D'une manière générale, il est souvent possible de vérifier sur un registre d'essais cliniques accessible par internet, si des modifications au protocole ont eu lieu, et à quelles dates.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. La survie sans aggravation de la maladie est un critère combiné, défini comme le délai entre le tirage au sort et une aggravation objective de la tumeur ou le décès. Le délai avant aggravation tumorale n'est qu'une partie de ce critère, qui ne prend pas en compte les décès. Dans les deux cas, il s'agit de critères intermédiaires reposant en partie ou en totalité sur l'aggravation d'une image radiologique. Ils sont mal corrélés à la survie globale et même à la survie sans aggravation symptomatique. Leur mesure est sujette à des biais, en raison notamment des difficultés à définir et à dater l'aggravation de la tumeur ou des symptômes. Au minimum, une relecture en aveugle des clichés radiologiques par

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

des experts indépendants de l'essai doit être prévue. Ici, cela a été le cas.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. La nouvelle indication du *lapatinib* repose principalement sur cet essai. Parmi les 1 286 malades incluses dans l'essai et qui ont fait l'objet d'un tirage au sort, l'analyse principale de l'efficacité sur laquelle est fondée la nouvelle indication a été restreinte à un sous-groupe de 219 malades chez lesquelles il a été établi, après le tirage au sort, que les tumeurs surexprimaient la protéine HER-2. Ces faits fragilisent beaucoup le niveau de preuves de cette analyse d'efficacité.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Gare aux analyses en sous-groupes a posteriori" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 625.
- Prescrire Rédaction "Effets des anticancéreux sur la durée de survie : souvent mal évalués" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 218-221 + (306) : II de couv.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 2,3,4,6,7,8,9,13,21.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement