

EXERCICE N° 27 : Lire un RCP

Le **géfítinib** (Iressa[®]), un cytotoxique, a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastasé avec mutation activatrice du gène EGFR (lire dans ce numéro pages 175-176). Pour cette indication, le dossier d'évaluation est centré sur un essai clinique, dit "Ipass", dont un compte rendu figure dans le résumé des caractéristiques (RCP) de Iressa[®]. Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de document, l'équipe *Prescrire* vous propose d'en lire des extraits, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (1)



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IRESSA 250 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg de géfítinib.

Excipient : chaque comprimé contient 163,5 mg de lactose (sous forme monohydratée)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés sont bruns, ronds, biconvexes, gravés « IRESSA 250 » sur une face, lisses sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IRESSA est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

(...)

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de protéine kinase ; code ATC : L01XE02

Mécanisme d'action

Le facteur de croissance épidermique (EGF) et son récepteur (EGFR [HER1 ; ErbB1]) ont été identifiés comme des facteurs importants dans le processus de croissance cellulaire et de prolifération des cellules normales et cancéreuses. La mutation activatrice de l'EGFR dans une cellule cancéreuse est un facteur important dans la croissance de la cellule tumorale en bloquant l'apoptose, en augmentant la production de facteurs angiogéniques et en facilitant les processus de métastases.

Le géfítinib est une petite molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique et est un traitement efficace pour les patients ayant une tumeur avec mutations activatrices de la tyrosine kinase de l'EGFR quelle que soit la ligne de traitement. Aucune activité clinique significative n'a été montrée chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR.

Première ligne de traitement

L'étude clinique IPASS de phase III en première ligne, randomisée, a été réalisée en Asie chez des patients présentant un CBNPC avancé (stade IIIB ou IV), avec une histologie de type adénocarcinome, anciens fumeurs légers (arrêt ≥ 15 ans et moins de 10 paquets-années) ou non fumeurs (voir tableau 2).

Les résultats de qualité de vie diffèrent selon le statut de la mutation de l'EGFR. Chez les patients avec mutation de l'EGFR, les patients traités par IRESSA ont une amélioration significative de la qualité de vie et des symptômes du cancer pulmonaire versus carboplatine/paclitaxel.

(...) »

[Extraits du tableau 2]

Résultats d'efficacité du géfitinib versus carboplatine/paclitaxel dans l'étude IPASS

Population	N	Taux de réponse objective et IC à 95 % de la différence entre les traitements (a)	Critère principal Survie sans progression (ab)	Survie globale (abc)
Totale	1217	43.0 % vs 32.2 % [5.3 %, 16.1 %]	HR 0.74 [0.65, 0.85] 5.7 m vs 5.8 m (...)	HR 0.91 [0.76, 1.10] 18.6 m vs 17.3 m
EGFR muté	261	71.2 % vs 47.3 % [12.0 %, 34.9 %]	HR 0.48 [0.36, 0.64] 9.5 m vs 6.3 m (...)	HR 0.78 [0.50, 1.20] NA vs 19.5 m
EGFR non muté	176	1.1 % vs 23.5 % [-32.5 %, -13.3 %]	HR 2.85 [2.05, 3.98] 1.5 m vs 5.5 m (...)	HR 1.38 [0.92, 2.09] 12.1 m vs 12.6 m

a. Les données fournies comparent IRESSA à carboplatine/paclitaxel

b. "m" correspond à la médiane en mois. Les chiffres entre crochets représentent un HR avec un intervalle de confiance à 95 %

c. Issue de la première analyse, le suivi de la survie globale est en cours

NA Non atteint

N Nombre de patients randomisés.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 en faveur d'IRESSA)

1- Commission des Communautés européennes "Résumé des caractéristiques du produit - Iressa" 30 juillet 2009 : 32 pages.

Questions

Question n° 1

À quelle population de patients s'appliquent les résultats de cet essai ?

Question n° 2

L'association *carboplatine* + *paclitaxel* était, lors de la réalisation de cet essai, un des traitements de référence du cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé. Un élément manque néanmoins dans ce document pour savoir si le groupe témoin a bien été traité au mieux. Quel est-il ?

Question n° 3

Dans le tableau 2, certaines comparaisons sont exprimées sous forme de "Hazard Ratio". Qu'est-ce qu'un hazard ratio ?

Question n° 4

D'après le tableau 2, dans la population totale :

- la différence de survie globale entre le groupe *géfitinib* et le groupe *carboplatine* + *paclitaxel* est-elle statistiquement significative (au seuil de $p < 0,05$) ?
- La différence de survie sans progression est-elle statistiquement significative (au seuil de $p < 0,05$) ?
- La différence du taux de réponse objective de la tumeur entre le groupe *géfitinib* et le groupe *carboplatine* + *paclitaxel* est-elle statistiquement significative (au seuil de $p < 0,05$) ?

Question n° 5

À la lecture de ce document, les résultats de cet essai vous paraissent-ils d'un niveau de preuves suffisant pour vous inciter à rechercher l'existence d'une mutation de l'EGFR avant d'utiliser le *géfitinib* ?

Question n° 6

Qu'est-ce qu'un RCP (résumé des caractéristiques du produit) ? Par qui est-il rédigé ? Où est-il disponible ?

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Les résultats de cet essai s'appliquent à une population similaire à celle incluse dans l'essai : patients d'origine asiatique, souffrant d'adénocarcinome bronchique, à un stade IIIB ou IV, non fumeurs ou anciens fumeurs légers.

Question n° 2

Ce document ne précise pas la posologie du traitement : on ne sait pas quelles doses de *carboplatine* et de *paclitaxel* ont été administrées, ni le rythme d'administration, ni la durée du traitement.

Question n° 3

Le hazard ratio est une estimation du risque relatif, qui s'applique aux comparaisons de survie.

Question n° 4

Dans la population totale, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la survie globale car l'intervalle de confiance à 95 % du hazard ratio inclut 1 (il va de 0,76 à 1,1). Autrement dit, il n'est pas raisonnable de rejeter l'hypothèse qu'en réalité le taux de mortalité quelle qu'en soit la cause soit similaire dans les deux groupes (hazard égal à 1).

La différence de survie sans progression est statistiquement significative car l'intervalle de confiance à 95 % du hazard ratio (qui va de 0,65 à 0,85) n'inclut pas 1.

Le taux de réponse objective est de 43,0 % sous *géfitinib*, versus 32,2 % dans le groupe traité par *carboplatine/paclitaxel*, soit une différence de 10,8 %. L'intervalle de confiance à 95 % de cette différence va de 5,3 % à 16,1 %. Cette différence est statistiquement significative, car la borne inférieure de cet intervalle de confiance (5,3 %) est supérieure à 0.

Question n° 5

Tels qu'ils sont présentés dans ce document, les résultats de l'essai n'incitent pas à rechercher une mutation de l'EGFR avant mise sous *géfitinib* car ils n'ont pas un niveau de preuves suffisant. Il s'agit d'une analyse dans un sous-groupe. Ce document ne dit pas comment ce sous-groupe a été constitué : d'après le tableau 2, les résultats de la recherche de cette mutation n'ont été obtenus que pour 437 patients sur les 1 217 inclus, soit 35 % de la population totale. Le document ne précise pas non plus si cette analyse par sous-groupe a été décidée a priori, ni si le tirage au sort a fait l'objet d'une stratification en fonction de la présence ou non d'une mutation de l'EGFR, ou bien s'il s'agit d'une analyse décidée a posteriori.

Question n° 6

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est un document officiel résumant les caractéristiques d'une spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), et les conditions d'utilisation pour lesquelles cette autorisation de commercialisation a été accordée. Ses rubriques suivent un plan imposé au niveau européen.

Une première version du RCP est rédigée par la firme qui demande l'AMM. Au terme de l'évaluation du dossier d'AMM, si l'AMM est recommandée par une agence du médicament, un RCP y est annexé. Ce RCP a évolué depuis la proposition initiale de la firme demandeuse, suite à discussion entre la firme et la ou les agences du médicament en charge de l'AMM.

Une fois l'autorisation accordée pour le marché français, on est censé, d'après la réglementation européenne, trouver le RCP en français soit sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) soit sur le site de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Les résultats d'un essai clinique ne s'appliquent qu'à une population similaire à celle des patients inclus dans l'essai. Or les patients inclus dans les essais sont très sélectionnés. Par exemple, les enfants, les femmes enceintes, les patients âgés, ceux prenant d'autres médicaments, ou atteints d'autres affections augmentant le risque d'effets indésirables (insuffisance rénale, hépatique, etc.) sont souvent exclus. Pour tirer des conclusions d'un essai pour sa pratique, il convient donc d'examiner les différences entre les patients que l'on prend en charge et ceux de l'essai et leurs répercussions éventuelles.

Les patients inclus dans cet essai sont des patients d'origine asiatique, anciens fumeurs légers ou non fumeurs. Il faut extrapoler pour appliquer les résultats de cet essai à des patients d'origine européenne, fumeurs ou anciens "gros" fumeurs.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Si le médicament de référence est sous-dosé, cela biaise la comparaison de l'efficacité, en faveur du nouveau médicament. Si le médicament de référence est surdosé, cela biaise la comparaison des effets indésirables, en faveur du nouveau médicament. Il convient donc de vérifier quel est le schéma posologique retenu pour le médicament de référence. Le problème est particulièrement important en cancérologie où les schémas habituels d'administration d'un même cytotoxique sont souvent différents selon les régions du monde, notamment en Europe et aux États-Unis d'Amérique.

Commentaire de la Rédaction sur la question 3. Le risque relatif est un rapport : l'incidence d'un événement chez les patients traités (ici, pour le critère d'évaluation principal, le décès ou l'aggravation du cancer), divisé par l'incidence de ce même événement chez les patients non traités. Autrement dit, si le risque relatif d'un événement est 0,5, cela signifie que le risque de survenue de cet événement est réduit de moitié dans le groupe traité.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. La comparaison de deux résultats peut être exprimée sous forme d'une différence (une soustraction) ou sous forme d'un rapport (une division). Si la comparaison est exprimée sous forme d'une différence (par exemple : la différence de la durée médiane de survie dans deux groupes), cette différence est statistiquement significative lorsque l'intervalle de confiance n'inclut pas la valeur nulle (zéro différence). Si la comparaison est exprimée sous forme d'un rapport (par exemple un risque relatif), la réduction ou l'augmentation est statistiquement significative si l'intervalle de confiance n'inclut pas le nombre 1 (égalité des deux valeurs).

Par ailleurs, il est utile de noter que, dans ce tableau, un hazard ratio inférieur à 1 signifie une diminution du risque de décès. On s'en assure en constatant qu'un hazard ratio inférieur à 1 correspond à une augmentation de la durée médiane de survie dans le groupe *géfitinib*.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Un essai est fait avant tout pour vérifier une hypothèse principale. Des analyses en sous-groupes sont néanmoins souvent effectuées. Il convient d'être encore plus exigeant pour interpréter ces analyses en sous-groupes. Un résultat positif dans un sous-groupe n'est probant que si le résultat est positif pour l'ensemble de la population. Les critères d'inclusion dans un sous-groupe doivent être explicites. Pour être probantes, il faut au minimum que les analyses en sous-groupes soient prévues au protocole avant le début de l'essai et, au mieux,

que le tirage au sort soit effectué séparément dans chacun des sous-groupes (stratification). Enfin, le seuil choisi pour établir la significativité statistique doit être plus strict dans les sous-groupes pour tenir compte de la multiplication des comparaisons.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Lorsqu'on lit un RCP, il ne faut pas perdre de vue que, même s'il a été validé par une agence du médicament, il est élaboré avec la firme. Dans le RCP d'Iressa° analysé ici, le paragraphe "mécanisme d'action" met en avant le caractère « efficace » du *géfítinib* chez les patients ayant une tumeur avec mutation du gène de l'EGFR. Pourtant, les faits, c'est-à-dire l'analyse des résultats de l'essai Ipass, incitent à plus de mesure : l'analyse du sous-groupe de patients ayant une tumeur avec mutation du gène de l'EGFR conduit à formuler une hypothèse, mais ne constitue pas une preuve.

Commentaire de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice. Comme le montre cet exercice, certaines données nécessaires à une analyse critique des essais thérapeutiques ne figurent pas dans les RCP. Si l'on souhaite faire une lecture critique des essais fondant une indication thérapeutique, mieux vaut lire des comptes rendus plus détaillés.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "L'intervalle de confiance renseigne aussi sur la "significativité statistique"" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 632.
- Prescrire Rédaction "Rapport de cotes : une estimation du risque relatif, sous certaines conditions" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 626-629.
- Prescrire Rédaction "Gare aux analyses en sous-groupes a posteriori" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 625.
- Gribeauval JP "AMM et RCP : ce que dit précisément la réglementation" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 918-919.
- Prescrire Rédaction "Redresser le cap de la politique du médicament, première partie : aujourd'hui la politique du médicament se conçoit à l'échelon européen" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (229) : 460-463 + **22** (232) : Il 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° 3,9,16,19,21.