Une vue critique sur le développement des nouvelles thérapies

Ian F Tannock MD, PhD, DSc

Professeur d'Oncologie Emérite

Centre de Cancérologie Princesse Margaret et l'Université de Toronto

Conflits d' Intérêts Potentiels

J' ai donné des conseils aux laboratoires sur le design des des études pour le cancer de la prostate, et j' ai reçu des des financements pour ma recherche.

J' ai été président de quelques études internationales (TAX-327, VENICE)

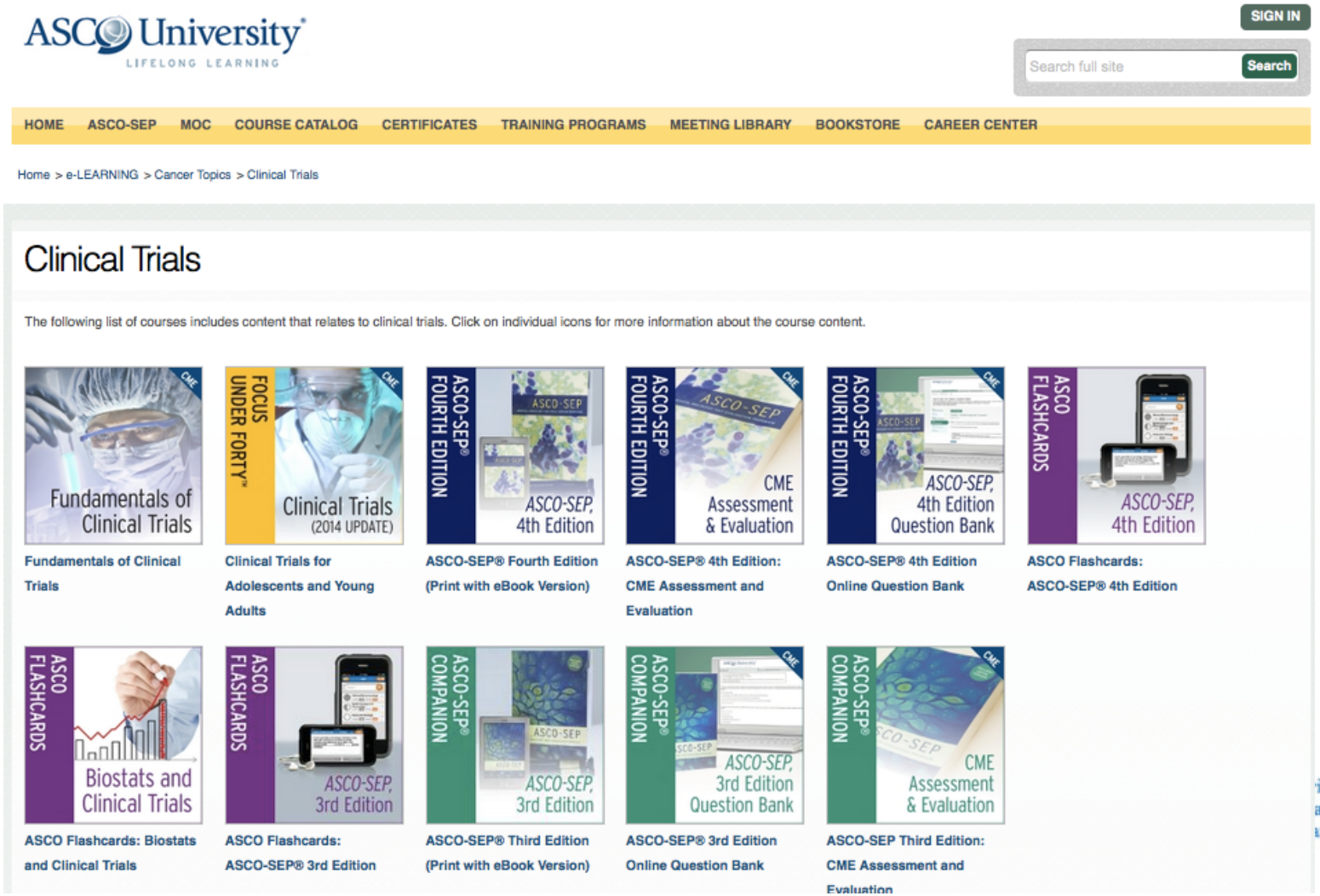
Je n 'accepte jamais de rémunération personnelle des laboratoires

Organisation de la Présentation

- Le sentier classique pour le développement des nouvelles drogues anticancéreuses
  - Le programme de « ASCO University »
- Inefficacité du sentier classique
  - Manque de résultats fiables précliniques
  - Manque d'information utile en phase 1 et 2
  - Problèmes des critères de jugement (end points)
- La coût-efficacité
- Application des essais aux soins courants

Le programme de « ASCO University »

- **Regardez:** http://university.asco.org/e-learning/cancer-topics/27



Le programme de « ASCO University »

- **Regardez:** http://university.asco.org/fundamentals-clinical-trials

(Ca nécessite un mot de passe pour ASCO)

Le sentier normal du développement de drogues

Un nouvel agent est nommé "*miraculin*"

Miraculin **est un inhibiteur des voies qui stimulent la prolifération des cellules tumorales. Il diminue la croissance, et cause la toxicité, de multiples lignes de cellules cancéreuse en culture.**

Miraculin **retarde la croissance de multiples types de tumeurs chez la souris, y compris les xénogreffes dérivées des tumeurs humaines, avec une toxicité acceptable.**

La permission de développer *Miraculin* est achetée par Mira Pharma, un laboratoire qui fait une évaluation de sa toxicité chez la souris, le chien et le singe. La dose maximale tolérée (MTD) est déterminée pour ces animaux

Miraculin **sera évalué dans une série d'études cliniques**

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Le Développement des Drogues: Phases Cliniques

Phase 1: Evaluation de la toxicité (patients atteints de plusieurs types de tumeur)

Disposition des drogues (pharmacocinétiques)

Inhibition de la cible ? (pharmacodynamiques)

Détermination de la dose pour Phase 2

Phase 2: Estimation d'efficacité contre les tumeurs (Taux de réponse des tumeurs de la même pathologie)

Meilleure définition de la toxicité

Phase 3: Comparaison des bénéfices de patients avec la thérapie standard dans une étude randomisée

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Les principes de Phase I

- Commence avec une dose où on n'attend aucune toxicité sérieuse (basée sur l'expérience chez les animaux)
- Augmentez la dose rapidement en groupes de 3 patients dans l'absence de toxicité
- Augmentez la dose lentement si on trouve la toxicité
- Suivez les patients soigneusement, cherchez toute évidence de toxicité
- Augmentez la dose jusqu'à la toxicité dose-limitante (DLT) et définissez la dose maximum-tolérée MTD
- Souvent on agrandit le groupe qui reçoit la MTD afin de mieux définir la dose recommandée pour phase 2

Les essais de Phase I

Risques et Bénéfices:

- Evaluation de 460 essais sponsorisés par le « Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) » à NCI entre 1991 et 2002 comprenant ~11,000 patients :

–Mortalité due à la toxicité - 0.5%

–Taux de réponse - 10.6%

Pour les agents ciblés:

- L' assomption que la MTD est optimale n'est pas nécessairement valide pour les agents ciblés. La dose liée à un effet biologique optimal doit être le but
- On a besoin de preuve chez les patients qu'il y a une bonne inhibition de la cible

Donc l'essai de Phase 1 s'est terminé …

La toxicité de *Miraculin* n'est pas trop forte

La concentration de *Miraculin* achevée dans le sang est similaire à celle qui cause les effets dans les études précliniques

On avait traité seulement 20-25 patients avec *Miraculin* ; 4-8 à la dose prévue pour les essais de phase 2

Il y avait seulement 2 réponses partielles (PR) notées en phase 1 – l'une atteinte d'un cancer de la vessie, l'autre d'un cancer du sein lourdement traité

Aucun biomarqueur n'était utilisé pour la sélection des participants en phase 1 mais on a pris des échantillons pour études futures

MiraPharma arrive à une décision de soutenir deux essais de Phase 2 de *miraculin*

Un essai simple chez les patients atteints d'un cancer de la vessie en progression après la chimiothérapie incluant la cisplatine

Un essai randomisé de phase 2 chez les femmes atteintes d'un cancer du sein en progression après la chimiothérapie incluant une anthracycline et un taxane. Cette étude s'agira d'une comparaison entre *miraculin* et capecitabine

Comment va-t-on designer ces essais ?

Les Essais de Phase 2

Le but majeur des essais de Phase 2 est de déterminer si un nouveau traitement a une telle évidence d'activité pour encourager une étude de phase 3

Les études de phase 2 incluent en général les patients atteints d'un seul type de cancer, pour lesquels il n'existe que de traitement limité

La nouvelle drogue peut être évaluée soit seule soit avec le traitement standard

Les essais de phase 2 sont, en général, petits; ils peuvent être designés soit avec soit sans randomisation.

Le critère de jugement (end point) primaire doit être une mesure de l'activité anticancéreuse (ex. taux de réponse); ça n'implique aucun bénéfice aux patients.

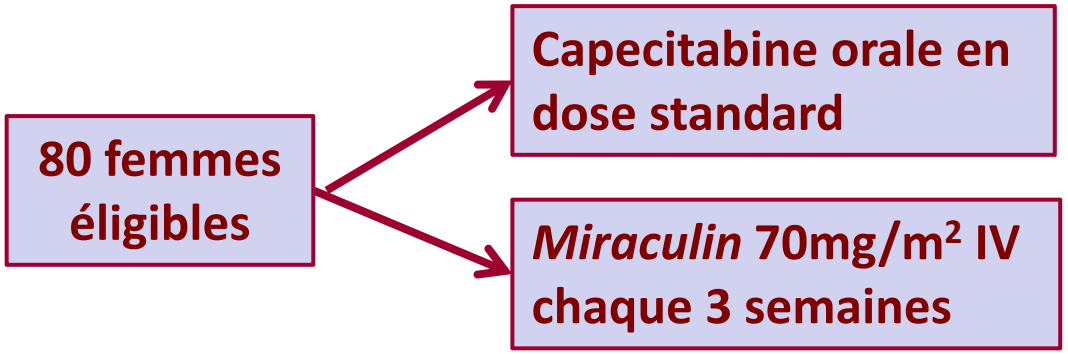
Une étude de Phase 2 de *Miraculin* chez les Patients atteints du cancer de la vessie métastatique

- C'est connu que le taux de réponse à la chimio de première ligne (incluant cisplatine ou carboplatine) est ~50 %
- Le taux de réponse à la chimio de deuxième ligne (ex. un taxane) est ~20 %
- On cherche une preuve que le taux de réponse en deuxième ligne avec *miraculin* serait ≥ 30 % (le seuil qui doit être franchi afin d'organiser une étude de phase 3) - sinon on ne s'y intéresse plus
- On va abandonner l'essai s'il y aura ≤1 réponse parmi les 10 premiers patients (RR = 10 % avec 95 % intervalle de confiance [CI] = 0 % - 29 %). Autrement on continuera jusqu'à 40 patients
- Il y aura incertitude. Par exemple s'il y aura une réponse de 10/40 patients RR = 25 % avec CI = 12 % - 38%

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Essai randomisé de phase 2 évaluant *Miraculin* pour les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique

- Les participants auront eu une progression de leur cancer après la chimio, incluant au moins une anthracycline et un taxane
- On va randomiser 80 femmes, avec une comparaison de miraculin et de capecitabine, comme suivant.



- Le critère de jugement est PFS, et Mira-Pharma a le plan d'organiser une étude de phase 3 s'il y aura une augmentation de ≥ 3 mois en PFS

UHN Princess Margaret Cancer Centre

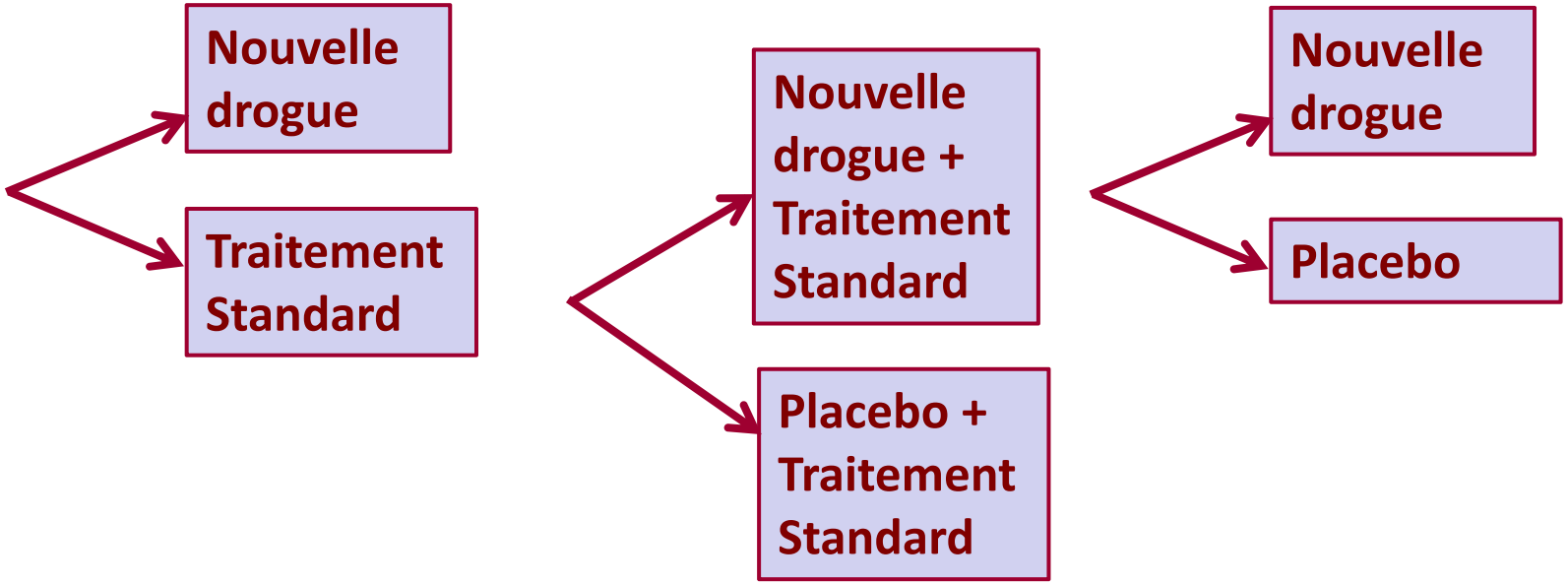
Erreurs communes liées au design, à l'analyse et à l'interprétation des essais de phase 2

- Les essais de phase 2 cherchent une évidence d'activité suffisante pour justifier les ressources énormes dont on a besoin pour un essai de phase 3
- Leurs résultats sont inexacts et sous réserve de l'incertitude
- Leurs critères de jugement primaires sont mesures d'activité anticancéreuses (ex. taux de réponse ou délai de progression); elles ne sont pas des mesures du bénéfice aux patients
- Il y a plusieurs exemples des essais de phase 2 avec résultats encourageants suivi par les essais de phase 3 négatifs
- Les essais randomisés de phase 2 ne sont pas les petits essais de phase 3 – mais il est possible de les designer avec une transition entre phase 2 et phase 3 (ex. STAMPEDE pour cancer de la prostate)

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Les essais de phase 3

- **Ils ont le but de déterminer si un nouveau traitement a une activité suffisante pour soit remplacer soit être ajouté au traitement standard**
- **Les essais de phase 3 sont grands et randomisés. Les formes les plus communes sont:**



Niveaux de preuve scientifique

1. Grandes études randomisées de phase 3 ou méta-analyses
2. Petites études randomisées
3. Etudes avec un groupe témoin (mais non randomisées)
4. Etudes avec témoins historiques
5. Séries de patients

Essais de Phase 3

Le critère de jugement (end point) primaire doit être une mesure de bénéfice aux patients. En réalité il y en a seulement deux – la survie globale et la qualité de vie

Si on utilise les autres critères de jugement (comme PFS ou DFS) il faut démontrer qu'ils sont les substituts valides soit pour la survie soit pour la qualité de vie – c'est rarement le cas.

Ils sont très grands et très chers, donc il faut choisir une bonne question avec évidence de tolérance (phase1) et d'activité (phase 2)

On a besoin de ~ 300 patients afin de détecter ou exclure une différence absolue de 15 % en survie et ~ 1,000 patients pour une différence de 10 % !

Les critères d'inclusion doivent être si larges que possible pour que les résultats s'appliquent aux autres patients traités dans les soins courants

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Principes du design des essais de Phase 3

Le nombre de patients requis dépend de....

- Le niveau de survie attendu dans le bras contrôle
- La différence en survie (δ) entre les bras qu'on veut démontrer ou exclure
- α, ou l'erreur type 1, est la probabilité qu'une différence ≥ δ soit une fausse positive (normalement α = 0.05)
- β, ou l'erreur type 2, est la probabilité qu'on échoue de détecter une vraie différence ≥ δ, et donc que le résultat soit un faux négatif (normalement β = 0.1 ou 0.2)

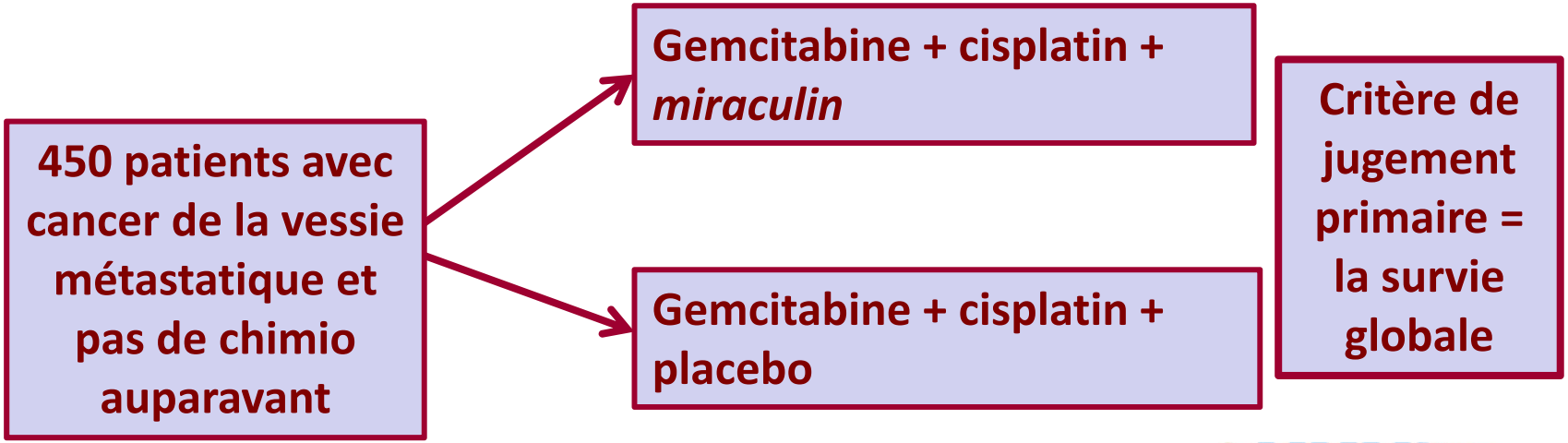
Le pouvoir de l'étude est 1- β ou 0.9 or 0.8

Un essai de phase 3 : un exemple

On trouve que *miraculin* est assez active comme thérapie de deuxième ligne pour les patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique

Un autre essai de phase 1 a trouvé une dose de miraculin qui peut être ajoutée avec sécurité au gemcitabine/cisplatin

MiraPharma sera le sponsor de l'étude phase 3 randomisée suivante afin de déterminer si miraculin pourrait devenir une partie du traitement de première ligne :



UHN Princess Margaret Cancer Centre

Courbes de Survie et « Hazard Ratios » (HR)

Les Patients sont recrutés à des temps différents et auront des différences en temps de suivi.

Pour les courbes de survie actuariels les patients qui vivaient au temps du dernier suivi sont « censurés ». La queue de la courbe est définie par peu de patients et donc ce n'est pas fiable

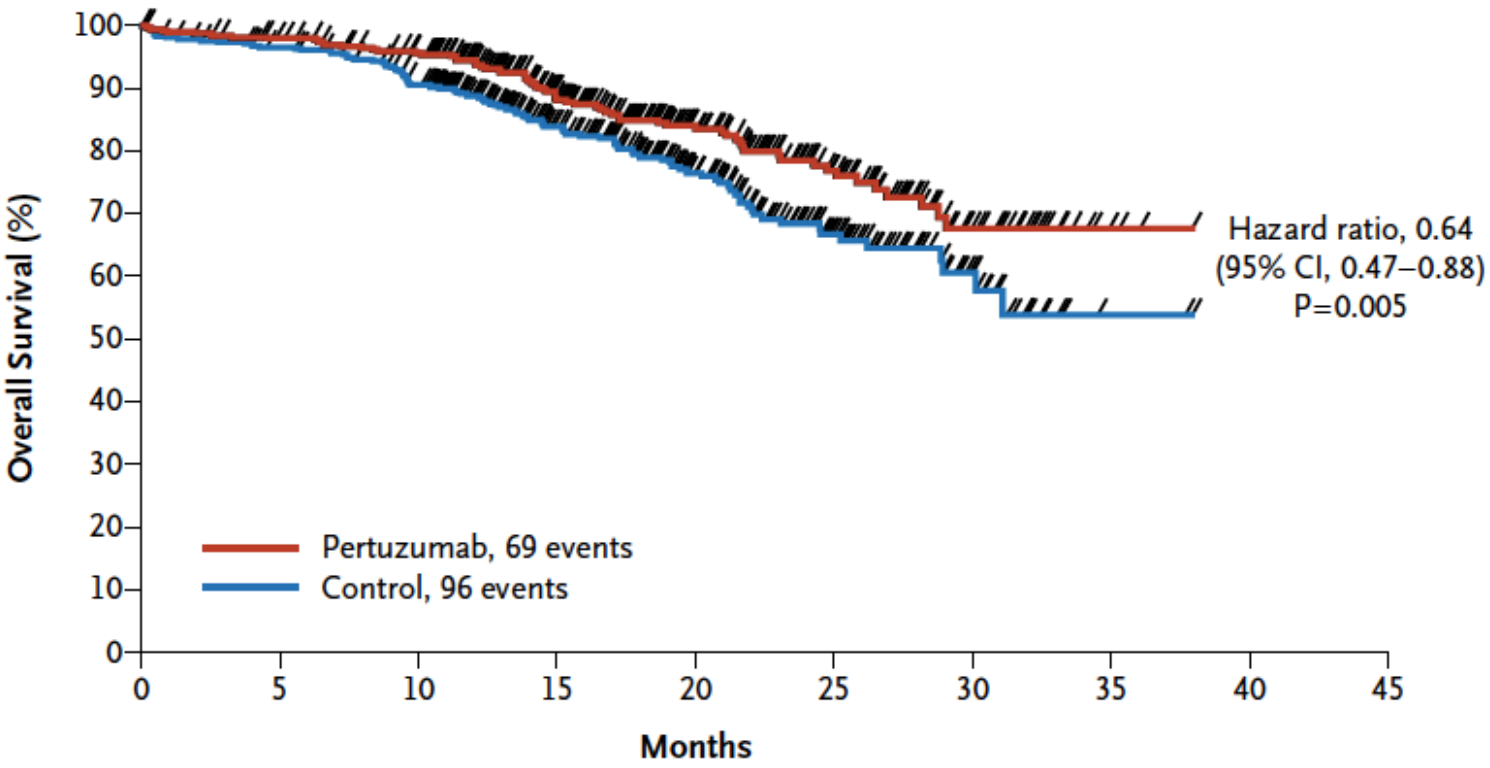
Le HR est le ratio d'événements dans le bras expérimental avec celui dans le bras contrôle.

HR < 1 avec 95% intervalle de confiance excluant 1.0 implique un bénéfice statistique du traitement expérimental.

Un bénéfice statistique n'est absolument pas le même qu'un bénéfice clinique

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Un exemple des courbes de survie



No. at Risk										
Pertuzumab	402	387	367	251	161	87	31	4	0	0
Control	406	383	347	228	143	67	24	2	0	0

Baselga J, et al. N Engl J Med 2012; 366:109-119

Erreurs communes liées au design, à l'analyse et à l'interprétation des essais de phase 3

- Le bras contrôle n'est pas le traitement standard accepté
- Le critère de jugement primaire n'a jamais démontré de bénéfice aux patients (ce n'est pas un substitut ni pour la survie ni pour sa qualité)
- Le nombre de patients est trop petit pour détecter ou pour exclure une différence raisonnable entre les bras (ne pas trouver une différence n'est pas la preuve qu'il n' y a aucune différence)
- Le nombre de patients est si grand que la différence entre les bras est significative mais elle a peu d'importance clinique pour les patients
- Faisant des conclusions basées sur les critères de jugement secondaires
- Manque d'une évaluation en détail de la toxicité

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Il y a une évidence importante que le développement des drogues anti-cancéreuses est inefficace en comparaison avec ceux pour les autres maladies…..

…au moins mesurée par la proportion des drogues évaluées dans les études cliniques qui sont plus tard acceptées par FDA ou EMA

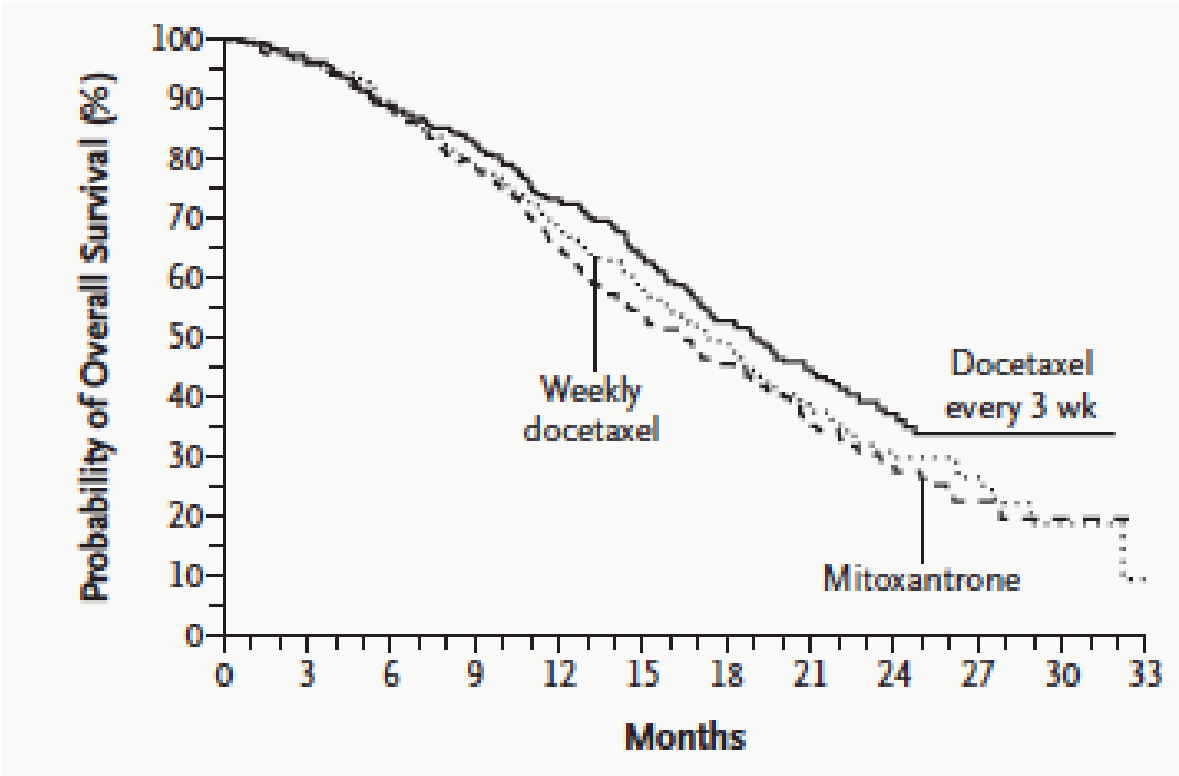
Un exemple du problème: Combinaison des agents ciblés avec le docétaxel pour le traitement du cancer de la prostate métastatique hormone-résistant (CRPC)

Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer

N Engl J Med 2004;351:1502-12

Ian F. Tannock, M.D., Ph.D., Ronald de Wit, M.D., William R. Berry, M.D.,

Docétaxel est devenu la chimiothérapie de choix pour CRPC depuis l'étude TAX-327 qui a démontré une amélioration de la survie et du contrôle des symptômes en comparaison avec mitoxantrone en 2004



Neuf grandes études randomisées comparant docétaxel/prednisone +/- agents ciblés ont été faites avec ~10 mille patients inclus et des coûts de plus d'un milliard euros

Trial	Partner	Result
ASCENT II	DN101 (calcitriol)	Survie pire dans le bras expérimental
VITAL II	GVAX vaccine	Survie pire dans le bras expérimental
SWOG S0421	Atrasentan	Aucune différence ni en PFS ni en survie
ENTHUSE	Zibotentan	Aucune différence en survie
MAINSAIL	Lenalidomide	Aucune différence en survie (plus de toxicité)
CALGB 90401	Bevacizumab	Aucune différence en survie (meilleure PFS)
READY	Dasatinib	Aucune différence en survie
VENICE	Aflibercept	Aucune différence en survie (plus de toxicité)
SYNERGY	Custirsen(OGX-011)	Aucune différence en survie

Une exigence minimale pour le développement clinique d'un agent serait que les études précliniques et de phase 1 ou de phase 2 démontrent une épreuve du principe :

l'inhibition de sa cible moléculaire avec une dose tolérée *in vivo*

Mais cette condition n'est pas souvent satisfaite

Résultats précliniques ou dans les premières études cliniques sont souvent non fiables

A Survey on Data Reproducibility in Cancer Research Provides Insights into Our Limited Ability to Translate Findings from the Laboratory to the Clinic

PLOS | ONE
May 2013 | Volume 8 | Issue 5 | e63221

Aaron Mobley[1], Suzanne K. Linder[2], Russell Braeuer[1], Lee M. Ellis[1,3*], Leonard Zwelling[4*]

Une enquête à l'hôpital MD Anderson

- 50% ont eu l'expérience de résultats qui ne pourraient pas être reproduits
- Les auteurs originaux ne pouvaient pas donner une explication
- Quelques uns « n'étaient pas très amicaux »

Beaucoup d'agents entrent dans les études cliniques:

1. Même si les résultats précliniques n'était pas reproduits.
2. Avec peu de connaissance s'ils peuvent inhiber leur cible efficacement.

Quelques drogues entrent dans les études de phase 3 sans d'évaluation préliminaire en phase 2

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Nous avons fait une revue des études négatives de phase 3 évaluant agents ciblés pour le traitement de cancer rapportées en journaux de haute impact

(Seruga, Ocana, Amir and Tannock, Clin Cancer Res 2015)

Résultats de la revue des études négatives de phase 3

- **Pour 48/55 (87%) essais le sponsor était un laboratoire**
- **Le type d'agent plus commun était anti-antiangiogénique**
  - **12 agents anti-angiogéniques de 9 laboratoires évalués dans 27 (49%) études négatives.**
- **Absence d'évidence en phase 2 trials pour soutenir la majorité des études de phase 3 négatives**
  - **20 (36%) études de phase 3 n'étaient pas précédées par une étude de phase 2.**
  - **Situation ou comparateur différents en phase 2**
  - **Critères de succès étaient ou non définis ou non satisfaits en phase 2**
- **Aucune étude de phase 2 n'a évalué l'inhibition de la cible**

La sélection des patients liée à un biomarqueur peut augmenter la probabilité que les études cliniques soient « positives »

Impact of biomarker usage on oncology drug development

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013, **38**, 62–67

K. Hayashi MSc MBA*†, S. Masuda PhD* and H. Kimura PhD MBA*

On a identifié 908 agents anti-cancéreux pour lesquels on a commencé des études en 1998-2009

La figure démontre la probabilité de la transition de phase 1 → phase 2 → phase 3 →marché

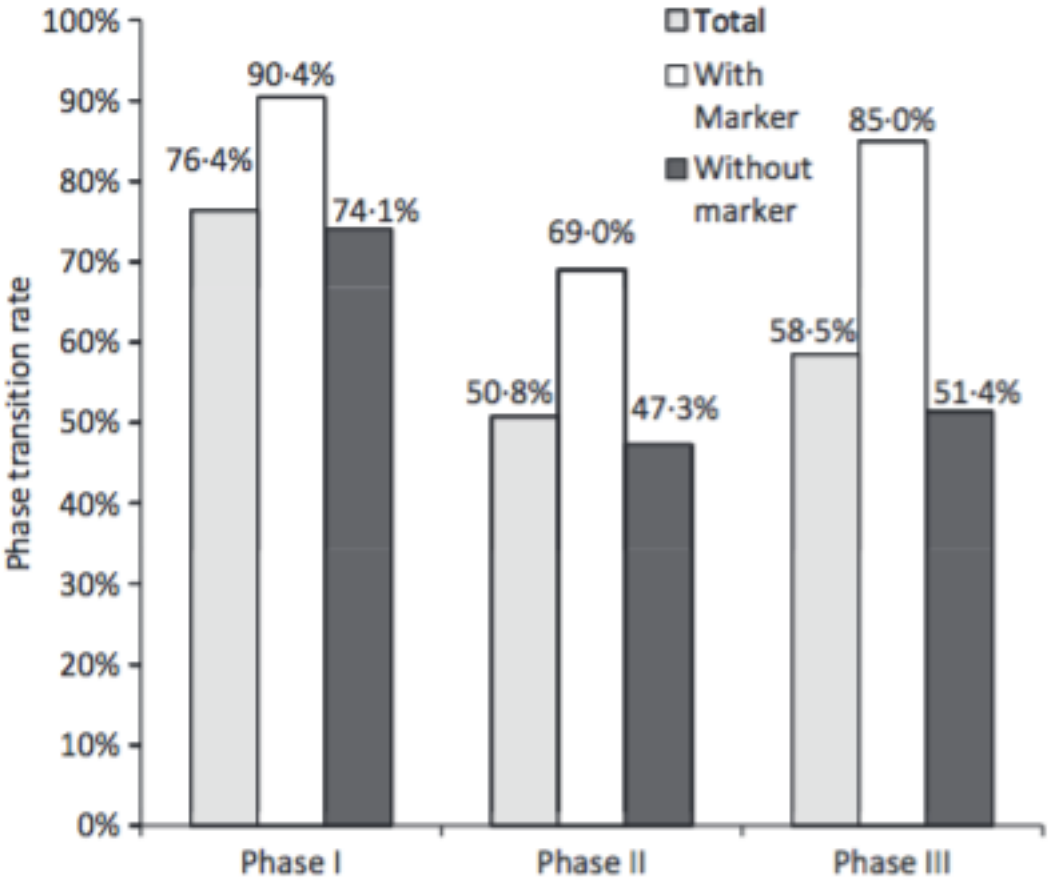


Fig. 1. Phase transition probability of oncology drugs.

Même si la sélection de patients avec un biomarqueur (ex. HER2 pour trastuzumab en cancer du sein, BRAF pour vemurafenib en mélanome) reste importante….

Ca ne donne aucune information sur l'inhibition de la cible

Inhibition de la cible a été étudiée dans très peu d'essais cliniques

Etudes pharmacodynamiques pour déterminer si un agent ciblé peut inhiber sa cible sont rares dans les essais de phase I et de phase 2

Avec la connaissance que les mots-clefs donnent une estimation approximative, nous avons cherché PubMed:

- **Utilisant mots-clefs/limites: « phase 1 clinical trial » « targeted » et « cancer ». Ca identifie 352 articles.**
- **Ajoutant le mot-clef "pharmacodynamic" identifie 36 articles dont 27 ont inclus l'évaluation de l'inhibition de la cible (8%).**
- **Utilisant mots-clefs/limites: « phase 2 clinical trial » « targeted » et « cancer ». Ca identifie 480 articles.**
- **Ajoutant le mot-clef « pharmacodynamic » identifie 7 articles, dont 5 ont inclus l'évaluation de l'inhibition de la cible (1%).**

Succès ou non de biomarqueurs prédictifs

- **Les succès sont importants mais il n'y en a beaucoup (ER & HER2 pour cancer du sein, *BRAF* pour mélanome, *EGFR* & *ALK* pour cancer du poumon)**

MAIS:

1. **Chez les patients atteints d'un cancer métastatique, la résistance aux agents sélectionnés évolue rapidement et le délai de progression est court.**
2. **Pour beaucoup de traitements (anti-angiogèniques, autres agents ciblés) la cherche de biomarqueurs n'a pas réussi.**

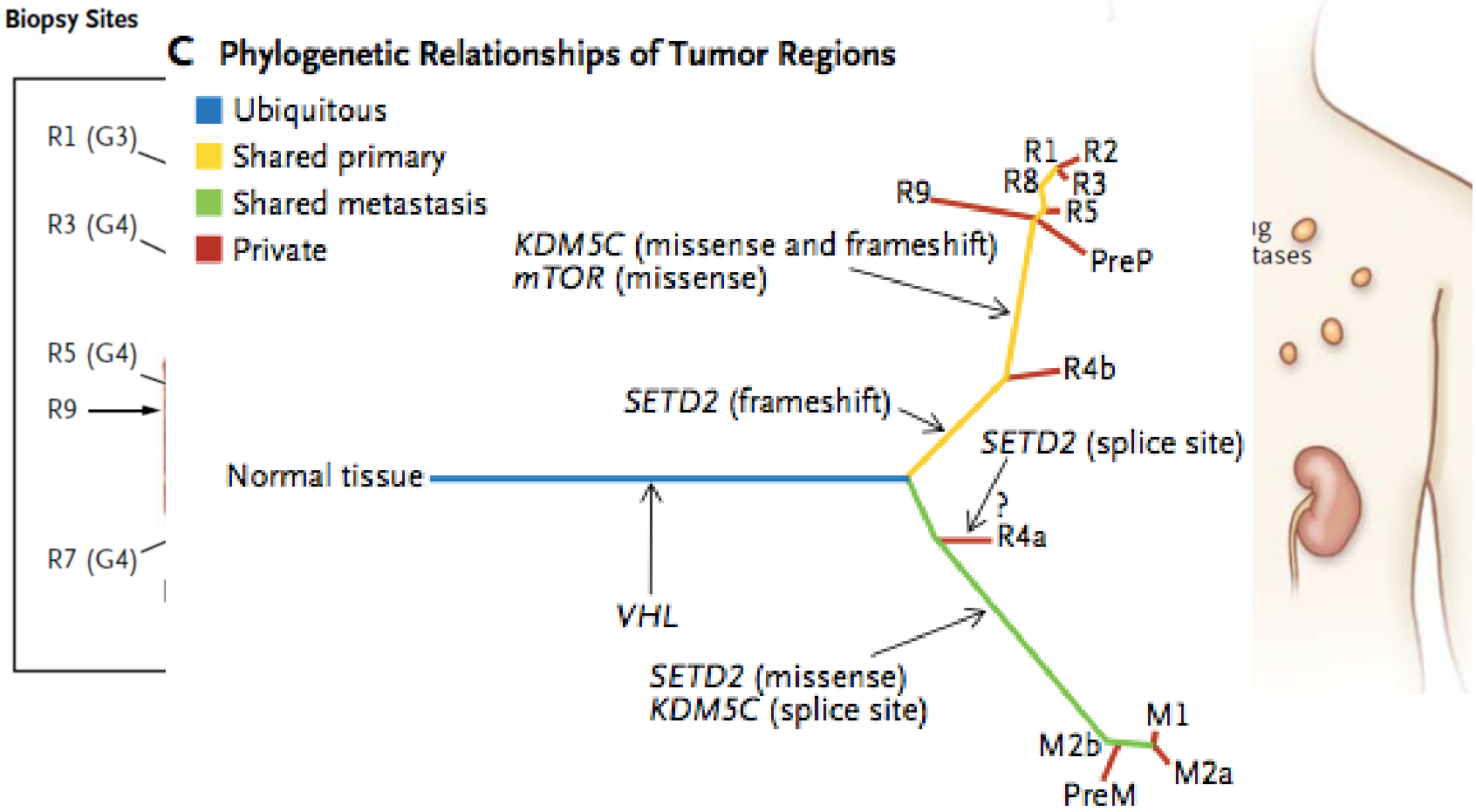
L'identification de biomarqueurs reste importante –

– Mais le problème difficile est l' hétérogénéité intra-tumorale

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

N Engl J Med 2012;366:883-92.

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D.,



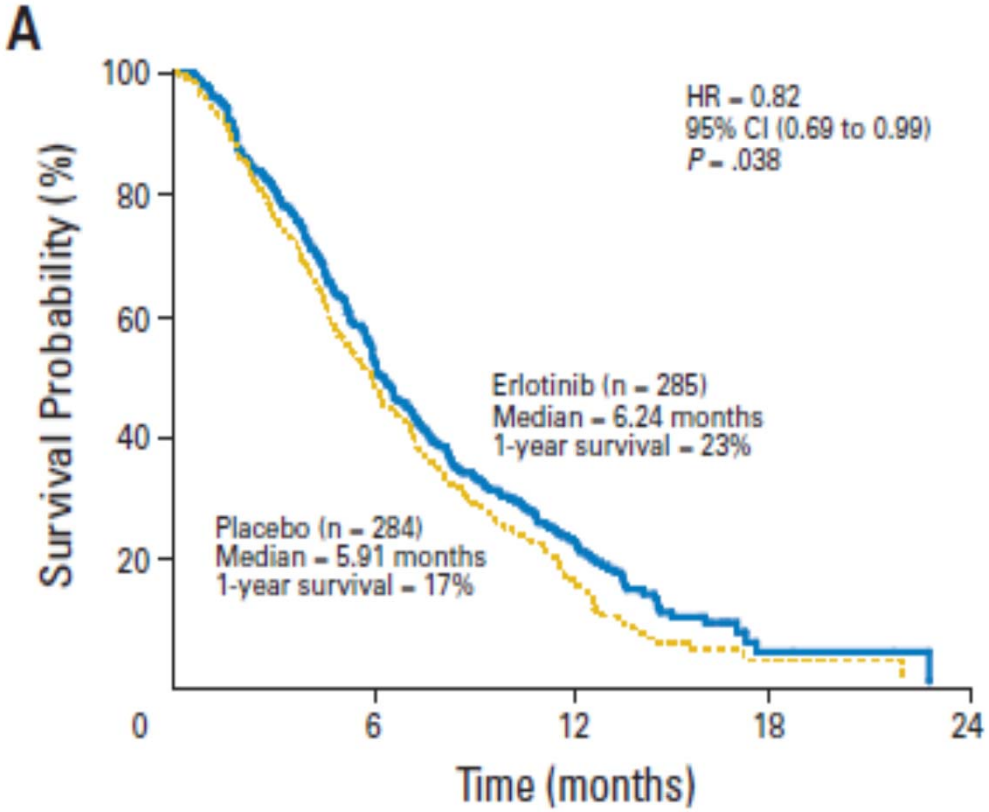
Et en termes de l'efficacité minimale et les coûts énormes de beaucoup des agents approuvés…

Peut-être il faut monter la barrière au lieu de la diminuer pour l'enregistrement des drogues basé sur les études de phase 3 !

Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group

J Clin Oncol 25:1960-1966. © 2007

Malcolm J. Moore, David Goldstein, John Hamm, Arie Figer, Joel R. Hecht, Steven Gallinger, Heather J. Au, Pawel Murawa, David Walde, Robert A. Wolff, Daniel Campos, Robert Lim, Keyue Ding, Gary Clark, Theodora Voskoglou-Nomikos, Mieke Ptasynski, and Wendy Parulekar



Même si cette différence soit très petite…

….Gemcitabine + erlotinib était approuvé pour le traitement du cancer du pancréas

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Est-ce que les coûts reflètent l'efficacité des nouvelles drogues ?

Il n'y a aucun intérêt à faire l'évaluation des drogues anciennes (et moins chères) pour les nouvelles indications

Question: Pourquoi le premetrexed ($$$) a été évalué dans une grande RCT pour les mésotheliomes ?

Réponse : Parce qu'on a trouvé des réponses avec le méthotrexate (avec le cisplatine) dans un essai de phase 2 :

37% CR+PR sur 63 patients dans une étude Norvégienne

(Solheim et al. Br J Cancer 1992;65:956-60)

Le méthotrexate est-il égal au premetrexed ?

On ne le saura jamais, parce qu'il n'y a aucune chance de profit lié à cette question dans une RCT

Oncogenic Targets, Magnitude of Benefit, and Market Pricing of Antineoplastic Drugs

J Clin Oncol 29. © 2011

Eitan Amir, Bostjan Seruga, Joaquin Martinez-Lopez, Ryan Kwong, Atanasio Pandiella, Ian F. Tannock, and Alberto Ocaña

Trois groupes d'agents approuvés par le FDA depuis 2000:

(A) Agents ciblés quand les patients sont sélectionnés avec un biomarqueur

(B) Agents ciblés moins spécifiques

(C) Chimiothérapie

Group	No of drugs/ trials	Median HR for OS	Median HR for PFS	Median monthly cost (in USA)
A	6/7	0.69	0.42	$5,375
B	7/14	0.78	0.57	$5,644
C	8/12	0.84	0.75	$6,584
P-value		0.003	<0.0001	NS

Are targeted agents cost-effective?

Ocana A, Seruga B, Amir E, Kwong R,Tannock IF

- Nous avons estimé les coûts d'une année gagnée pour 25 nouvelles drogues approuvées par le FDA en 2000-2010
- Les coûts pour une année gagnée étaient <$100,000 (~€65,000) pour seulement 37% des nouveaux agents
- Les coûts des nouvelles drogues doivent être réduits par une médiane de 78% pour qu'ils deviennent coût-efficaces, même dans les pays riches.
- Nous suggérons que l'enregistrement d'une nouvelle drogue doive être dépendent de l'établissement d'un prix qui réflète sa valeur et la rende coût-efficace.

Si on achète un....

Ford

On ne devrait pas payer pour un...

Ferrari

L'utilisation des nouvelles drogues dans les soins courants

Est-ce que le bénéfice est le même que dans les grandes études ?

Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials*

Annals of Oncology 24: 2972–2977, 2013

A. J. Templeton[1], F. E. Vera-Badillo[1], L. Wang[2], M. Attalla[1], P. De Gouveia[1], R. Leibowitz-Amit[1], J. J. Knox[1], M. Moore[1], S. S. Sridhar[1], A. M. Joshua[1], G. R. Pond[3], E. Amir[1] & I. F. Tannock[1*]

Hommes recevant du docétaxel pour cancer de la prostate	*Pratique en routine au PMH*	*Patients inclus dans l'étude au PMH*	*P-value*	*Etude TAX-327*
Nombre	**314**	**43**		**335**
Survie médiane (95%CI)	**13.6 mois (12.1-15.1)**	**20.4 mois (17.4-23.4)**	**0.007**	**19.3 mois (17.6-21.3)**
% neutropénie septique	**9.6%**	**0%**	**<0.001**	**3%**

UHN Princess Margaret Cancer Centre

Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence

C M Booth*,1 and I F Tannock2

British Journal of Cancer (2014) 110, 551–555

RCTs	Etudes basées sur la population
Mesure précise de l'efficacité dans les conditions idéales	Difficile d'éviter les biais et les facteurs confondants d'un effet
mauvaise mesure d'efficacité sous les conditions courantes	On peut estimer l'efficacité dans la population générale
Information limitée sur la toxicité	Evaluation de la toxicité dans les conditions générales
Application limitée aux soins courants	Evaluation de l'utilisation d'un traitement dans la population

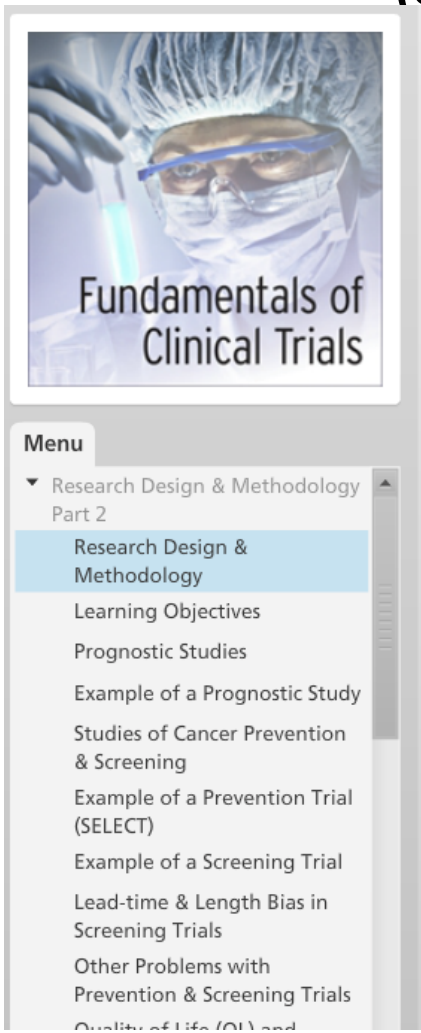
UHN Princess Margaret Cancer Centre

Conclusions

- Il y a une attrition importante des nouvelles drogues potentielles dans la séquence de préclinique à phase 1 à phase 2 à phase 3
- A peu près 60% des drogues anticancéreuses ne montrent aucun bénéfice significatif dans les (très chères) études de phase 3 – mais la barrière pour efficacité devrait être plus haute – stimulant une décision d'abandonner plus de drogues après phase 2
- Les études préclinique de mécanismes moléculaires et d'inhibition de la cible ont une pauvre reproductibilité
- Les mécanismes moléculaires et l'inhibition de la cible (Pharmacodynamiques) ont été étudiés rarement en essais de phase 1 et de phase 2 même si cela est possible.
- Un focus sur les études translationelles dans les essais de phase 1 et phase 2 pourraient améliorer l'efficacité du développement des drogues

Le programme de « ASCO University »

- **Regardez:** http://university.asco.org/fundamentals-clinical-trials



(

Etudes de facteurs pronostiques

Etudes de prévention et dépistage

Qualité de vie et résultats patient-rapportés (PROs)

Coût-efficacité

Comment faire une revue systématique de la littérature.

Les bénéfices et problèmes liés aux études observationnelles

BMJ

Seven alternatives to evidence based medicine

David Isaacs and Dominic Fitzgerald

BMJ 1999;319;1618-

- **Eminence Based Medicine** … avec les cheveux blancs
- **Vehemence Based Medicine** … qui parle le plus fort
- **Eloquence Based Medicine** … qui parle très bien
- **Providence Based Medicine** … les religieux du droit
- **Diffidence Based Medicine** … qui ne sait pas quoi faire
- **Nervousness Based Medicine** … très anxieux
- **Confidence Based Medicine** … pour les chirurgiens

Princess Margaret Hospital
UHN Princess Margaret Cancer Centre
University Health Network