

## TABLE DES MATIERES

<b>LES OBJECTIFS .....</b>	<b>3</b>
DEFINITION DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE .....	3
UN ESSAI THERAPEUTIQUE .....	3
LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE .....	3
EN CANCÉROLOGIE.....	4
<b>LE CADRE LEGAL .....</b>	<b>4</b>
LE CADRE JURIDIQUE.....	4
LES RECHERCHES "NON-INTERVENTIONNELLES" .....	5
LES COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES OU CPP.....	6
AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM) .....	7
LE DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE A L'ANSM .....	8
L'ÉVALUATION DU PROJET DE RECHERCHE : QUI FAIT QUOI ? .....	8
<b>LA RECHERCHE CLINIQUE EN PRATIQUE .....</b>	<b>9</b>
LES ACTEURS.....	9
LE SUIVI DES ESSAIS.....	10
<b>CE QUE VOUS DEVEZ IMPERATIVEMENT SAVOIR .....</b>	<b>11</b>
LES CRITERES D'ELIGIBILITE .....	11
VOUS AVEZ DECIDE DE PARTICIPER A UN ESSAI THERAPEUTIQUE .....	11
QUELQUES CONSEILS.....	12
<b>LA MISE AU POINT D'UN NOUVEAU TRAITEMENT .....</b>	<b>13</b>
AVANT PROPOS .....	13
PHASE 1 : LA MOLECULE EST-ELLE TOLERABLE ? .....	13
PHASE 2 : LA MOLECULE EST-ELLE EFFICACE ET QU'ELLE EST SA TOLERANCE ? .....	15
PHASE 3 - QUELLE EST-SON EFFICACITE ET SA TOLERANCE PAR RAPPORT AU TRAITEMENT STANDARD ? .....	16
PHASE 4 : EXISTE-T-IL DES EFFETS INDESIRABLES RARES A PLUS LONG TERME ?.....	17
EN RESUME.....	18
<b>LES TECHNIQUES UTILISEES.....</b>	<b>18</b>
UN ESSAI NON COMPARATIF.....	18

UN ESSAI COMPARATIF .....	18
LES EFFETS SECONDAIRES .....	21
<b>LA PHARMACOVIGILANCE.....</b>	<b>21</b>
UN PETIT RETOUR EN ARRIERE.....	21
SON CHAMP D'INTERVENTION.....	21
LES EFFETS INDESIRABLES .....	22
LA NOTIFICATION .....	23
L'ORGANISATION EN FRANCE.....	23
LES CENTRES EN FRANCE.....	24
<b>RECIST.....</b>	<b>28</b>
LA REPONSE TUMORALE .....	28
L'EVALUATION DES LESIONS AVANT LE DEBUT DU TRAITEMENT.....	29
ÉVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE.....	31
EN SYNTHÈSE ... ..	32
<b>LE REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES FRANÇAIS .....</b>	<b>33</b>
ESSAIS CLINIQUES.....	33

## LES OBJECTIFS

---

### DEFINITION DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE

La recherche clinique a pour sujet d'étude l'homme sain ou malade, ou les éléments biologiques et anatomiques du corps humain, avec tout ce que cela implique en matière scientifique, sécuritaire et éthique. Elle recouvre ainsi tout un champ d'activités très variables :

- Les études physiologiques chez l'homme normal,
- L'épidémiologie et la recherche des causes des maladies,
- L'étude des mécanismes intervenant dans leur émergence et leur évolution
- Les essais cliniques et thérapeutiques permettant de préciser l'efficacité de nouvelles stratégies diagnostiques ou thérapeutiques

### CHAMPS D'APPLICATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE...

- Recherches thérapeutiques
  - Les médicaments
  - Les techniques (chirurgie, dispositifs médicaux...)
  - Les stratégies thérapeutiques (combinaison de plusieurs traitements)
- Recherches non thérapeutiques
  - L'épidémiologie
  - La physiologie et physiopathologie
  - Le diagnostic
  - La détermination du pronostic
  - L'évaluation économique, coût-bénéfice (pharmaco-économie)

### UN ESSAI THERAPEUTIQUE

C'est une étude rigoureuse scientifique réalisée pour mettre au point et évaluer un nouveau traitement, quelle que soit sa nature : médicamenteux, radiothérapeutique, chirurgical ou une nouvelle stratégie thérapeutique.

### LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

C'est une nouvelle modalité de recherche, en particulier en oncologie.

La recherche translationnelle en oncologie a pour objectif d'améliorer les traitements des patients et leur qualité de vie et de prévenir la maladie en permettant une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques et physiopathologiques et, aussi, à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

L'approche est, par essence, pluridisciplinaire et relève de disciplines différentes comme la physiologie, la pathologie, la biologie, la chimie, la pharmacologie.

D'autres approches concernent le patient dans son environnement, ou s'adressent à la mise en œuvre des traitements, du dépistage ou de la prévention. Ces dernières sont le fait de disciplines telles que l'épidémiologie, la psychologie, la sociologie, l'économie, le droit.

## EN CANCÉROLOGIE

Dans la lutte contre le cancer, les essais thérapeutiques ont une place prépondérante pour le traitement des patients à tous les stades de la maladie. Non seulement les patients prenant part aux essais thérapeutiques contribuent aux progrès de la médecine, mais en même temps ils bénéficient des méthodes de traitements les plus performantes, avant qu'elles ne soient à la portée des autres malades du cancer.

A travers le monde comme en France, de nombreux laboratoires pharmaceutiques, des fabricants de matériel de radiothérapie et des organismes indépendants de recherche clinique procèdent à des essais thérapeutiques. Lorsque les organismes de recherche ont mis au point un nouveau traitement ou un nouveau protocole thérapeutique qui semble prometteur, les patients consentants atteints d'un cancer peuvent recevoir ce nouveau traitement au cours d'un essai thérapeutique.

## LE CADRE LEGAL

---

### LE CADRE JURIDIQUE

#### DANS TOUS LES PAYS

Les essais thérapeutiques chez l'homme sont régis par un certain nombre de lois internationales ou nationales comme la Déclaration d'Helsinki (1964) ou de Tokyo (1975).

#### EN FRANCE

La Loi N°2004-806 du 9 août 2004 remplace la Loi N°88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée dite « Loi Huriet-Sérusclat », relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Elle est précisée par la circulaire N°DGS/SD1C/2005/123 du 7 mars 2005 relative à l'entrée en vigueur des dispositions relatives aux recherches biomédicales issues de la loi n°2004-806 du 9 août 2004.

Elles sont régies par le Livre Ier, Titre II du Code de la Santé Publique qui définit les recherches biomédicales comme " les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales ".

La loi s'applique à toutes les recherches dites "interventionnelles". Ces recherches biomédicales sont organisées ou pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales (article L.1121-1).

Les recherches "non interventionnelles" ne rentrent pas dans le cadre de la loi. Ces essais sont définis comme étant des recherches au cours desquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés

de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance (article L.1121-1).

## **LES RECHERCHES "NON-INTERVENTIONNELLES"**

### **LES RECHERCHES NON-INTERVENTIONNELLES**

#### **Périmètre**

Il s'agit de recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance." (Article L1121-1 du code de la santé publique) et "pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante." (Article R1121-2 du code de la santé publique).

#### **Procédure**

Dans ce cas, aucun avis est à demander.

### **LES RECHERCHE EN SOINS COURANTS**

#### **Périmètre**

Il s'agit de recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole" (article L1121-1 du code de la santé publique) et "dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications (article R1121-3 du code de la santé publique), et pour lesquelles : "les modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans ces recherches ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche (article R1121-3 du code de la santé publique).

#### **Procédure**

Une demande d'avis d'un Comité de Protection des Personnes (voir chapitre suivant) et l'obtention d'un avis préalable sont nécessaires avant la mise en œuvre ; l'avis du Comité est, alors, consultatif.

### **LES COLLECTIONS D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS**

#### **Périmètre**

Le terme "collection d'échantillons biologiques humains" désigne la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements (article L1243-3, 2ème alinéa, du code de la santé publique).

#### **Procédure**

Une demande d'avis d'un CPP et l'obtention d'un avis préalable sont nécessaires avant la mise en œuvre pour les nouvelles collections, ou avant la date limite de régularisation pour les anciennes collections ; l'avis du Comité est, alors, consultatif.

## LES COMITES DE PROTECTION DES PERSONNES OU CPP

### LES MISSIONS DU CPP

C'est de s'assurer que tout projet de recherche biomédicale mené en France respecte des critères, médicaux, éthiques et juridiques visant à assurer la protection des personnes qui participeront à cette recherche.

Il émet un avis délibératif indispensable à la réalisation de l'essai. Il émet un avis sur la pertinence de la recherche, sa conception scientifique et notamment sa méthodologie.

Il délivre un avis favorable ou défavorable. Un avis défavorable peut cependant faire l'objet d'une procédure d'appel auprès d'un autre CPP désigné par le Ministère de la Santé.

### LES MEMBRES

Les CPP comportent 14 membres titulaires et 14 suppléants. Les CPP sont constitués à parité par deux collèges principaux :

- 7 membres appartenant au monde médical
  - o Médecins qualifiés en matière de recherche (4, dont un méthodologiste au moins)
  - o Médecin généraliste (1)
  - o Pharmacien (1)
  - o Infirmier(e)s (1)
- 7 membres appartenant à la société civile, dont
  - o Un qualifié en matière d'éthique
  - o Un qualifié dans le domaine social
  - o Un psychologue
  - o Deux juristes
  - o Deux représentants d'associations agréées de malades ou d'utilisateurs du système de santé.

### LEUR SIÈGE

Il existe 40 CPP réparties sur 7 inter-régions de recherche clinique.

Le promoteur d'un projet de recherche biomédicale doit saisir l'un des CPP compétents de l'inter-région où exerce l'investigateur principal de l'étude.

### LEURS COMPÉTENCES

Elles sont élargies par rapport à l'ancienne loi. Ils donnent, maintenant leur avis sur :

- Les recherches biomédicales
- Les recherches évaluant les soins courants
- Les collections d'échantillons biologiques
- Les utilisations d'éléments du corps humain à des fins scientifiques, en cas de changement de finalité ou de consentement

## AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM)

### LES MISSIONS DE L'ANSM

C'est l'autorité compétente pour la recherche clinique sur tous les produits de santé. Elle intervient à plusieurs niveaux :

- Dans l'évaluation du projet en délivrant une autorisation préalable
  - o Avant le début de tout essai, c'est elle qui délivre l'autorisation d'essai clinique (AEC)
  - o En cours d'essai, c'est cette agence qui autorise ou non des modifications substantielles au protocole (amendement au protocole initial)
- Dans la surveillance des effets indésirables
  - o Effets Indésirables Graves Inattendus (EIGI) ou les faits nouveaux en matière de tolérance
  - o En préparant les rapports annuels de sécurité
- En inspectant, les centres de recherche clinique
- Le cas échéant, en suspendant, interdisant, ou en modifiant les essais en cours

Il faut savoir que cette agence agit dans un contexte européen

### ELLE GARANTIT LES BONNES PRATIQUES

Cela concerne les bonnes pratiques de fabrication du médicament expérimental (BPF) :

- Dans un établissement autorisé
- Sous responsabilité d'une personne qualifiée

Cela englobe, aussi les Bonnes pratiques cliniques (BPC)

### CHAMPS D'INTERVENTION DE L'ANSM ...

- Les médicaments
  - Tous les médicaments (avant et après AMM) et matières premières
  - Médicaments dérivés du sang
  - Stupéfiants et psychotropes
  - Vaccins
  - Produits homéopathiques, à base de plantes et de préparations
  - Préparations magistrales et hospitalières
- Les produits biologiques
  - Organes, tissus, cellules utilisées à des fins thérapeutiques
  - Produits de thérapie cellulaire et génique
  - Produits sanguins labiles
  - Produits thérapeutiques annexes
- Les dispositifs médicaux
  - Thérapeutiques, de diagnostics, diagnostics in vitro, des plateaux techniques, logiciels médicaux
- Les produits cosmétiques et le tatouage
- Les autres produits de santé
  - Biocides
  - Produits diététiques destinés à des fins médicales spéciales

## LE DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE A L'ANSM

C'est une procédure rigoureuse pour assurer le respect des patients acceptant de participer à une recherche clinique. Ce dossier comprend obligatoirement 4 parties :

- Un dossier administratif comprenant, au minimum
  - o Le courrier de demande
  - o Le formulaire de demande d'autorisation d'essai clinique AEC
  - o Le numéro EudraCT
- Le dossier de l'essai clinique envisagé
  - o Son protocole
  - o La brochure pour l'investigateur
- Un dossier technique sur les produits testés
  - o Dossier du médicament expérimental
  - o Dossiers sur les autres produits utilisés dans le cadre de l'essai (comparateur, par exemple)
- L'avis CPP, s'il est déjà disponible, ou le courrier intermédiaire

## L'EVALUATION DU PROJET DE RECHERCHE : QUI FAIT QUOI ?

### LE CPP

Il veille tout particulièrement au respect de la loi, en qui concerne :

- La protection des personnes
  - o La réalité du consentement, de l'information et des modalités de l'essai proposé au patient
  - o Les modalités de recrutement des patients
  - o La période d'exclusion
  - o L'indemnisation
- La recherche clinique
  - o La pertinence de l'essai et de la méthodologie envisagée
  - o Le caractère satisfaisant de l'évaluation du ratio bénéfice / risque de la thérapeutique étudiée
  - o La mise en place d'un comité de surveillance (comité d'éthique) de l'essai
- Les moyens mis en œuvre
  - o L'adéquation entre les objectifs de l'essai et les moyens mis en œuvre
  - o La qualification « investigateur »
  - o L'adéquation des lieux où sera conduite la recherche

### L'ANSM

Elle veille au respect des normes, en matière de :

- Qualité et sécurité des médicaments testés
- Sécurité des personnes participant à la recherche clinique
- Qualité pharmaceutique du médicament, des données non cliniques, des données cliniques et du protocole pour une bonne estimation
  - o Du rapport bénéfice / risque de la thérapeutique testée



- De la dose choisie
- Des critères d'inclusion et de non inclusion
- Des modalités « suivi des patients »
- Des critères d'arrêt du traitement et de l'essai
- Les modalités de déclaration des événements indésirables graves (EIG)
- La mise en place d'un comité de surveillance

## LA RECHERCHE CLINIQUE EN PRATIQUE

---

### LES ACTEURS

#### LE PROMOTEUR D'UNE RECHERCHE BIOMÉDICALE

##### Qui ?

C'est une personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche biomédicale. Le plus souvent, il n'y a qu'un promoteur. Un chef de file est désigné, s'il y en a plusieurs.

##### Son rôle...

Il assure la gestion de la recherche et choisit le ou les investigateurs. Il souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile.

Il fournit, gratuitement, les produits ou médicaments objets de la recherche.

Il fournit le dossier préclinique et le protocole de recherche.

Il vérifie que le financement est prévu.

Il envoie le projet de recherche biomédicale au Comité de Protection des Personnes CPP pour demande d'avis favorable. Créés par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, les CPP se sont substitués aux comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, mis en place par la loi Huriet-de 1988.

Il envoie le projet de recherche biomédicale à l'autorité Compétente (AC) pour une demande d'autorisation. L'autorité compétente est l'Afssaps pour les recherches -portant sur des produits mentionnés à l'article L.5311-1 du Code de la santé publique et le ministère chargé de la santé- pour les autres recherches. Toutes les demandes d'autorisation déposées depuis le 22 mai 2009 sont consultables sur le site internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé- (Afssaps).

Il établit dans le protocole de la recherche la liste des événements indésirables graves attendus dans la recherche.

Il répond aux éventuelles demandes de modification du protocole présentées par le CPP et/ou l'AC. En cas d'avis défavorable du CPP, il demande éventuellement au Ministre de désigner un autre CPP pour un deuxième avis sur le projet.

Il mandate les personnes chargées du contrôle de qualité dans la gestion de la recherche.

Il peut prévoir l'indemnisation des personnes incluses dans la recherche en compensation des contraintes subies (le montant est contrôlé par le CPP et est inscrit sur le fichier national si le promoteur ou le CPP demande cette inscription).

### **Sa responsabilité...**

Il doit communiquer sans délai au CPP et à l'AC les événements indésirables graves non attendus qui surviendraient au cours de la recherche, de même que tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes Il informe le CPP et l'AC de la fin de recherche et, en cas d'arrêt anticipé de cette recherche, indique les raisons de cet arrêt.

Il assume, en tant que responsable présumé, l'indemnisation d'éventuelles conséquences dommageables de la recherche clinique.

### **L'INVESTIGATEUR**

D'un point réglementaire, il s'agit toujours d'une personne physique, docteur en médecine, qui dirige et surveille la réalisation de la recherche clinique. Il doit justifier d'une expérience appropriée qui est appréciée par le CPP. Son rôle est très important et il est tenu au secret professionnel concernant la recherche. Il soumet le projet de recherche au CPP.

Il est responsable du recueil du consentement des personnes qui se prêtent à la recherche.

### **L'INVESTIGATEUR COORDONNATEUR (PRINCIPAL)**

Si le promoteur soumet la réalisation de recherche à plusieurs investigateurs, il existe toujours un investigateur principal. C'est lui qui assume la responsabilité scientifique de l'essai.

## **LE SUIVI DES ESSAIS**

Il est effectué par le promoteur ou une entreprise spécialisée, une « CRO » qui est en charge du recueil des données et de la constitution de la base de données.

Souvent, en particulier en oncologie, des Attachés de Recherche Clinique (ARC) sont mandatés pour vérifier les données manquantes ou incohérentes. Ils peuvent, aussi, pratiquer des contrôles de qualité en vérifiant sur place les dossiers.

### **EN CANCEROLOGIE...**

Il n'y a pas d'essai sur le sujet sain

L'administration d'un nouveau traitement, est soit, rarement, "isolée" soit comparée à un traitement de référence

## CE QUE VOUS DEVEZ IMPERATIVEMENT SAVOIR

---

### LES CRITERES D'ELIGIBILITE

#### Généralités

Si vous envisager de participer à un essai thérapeutique, la première étape est de bien comprendre, les points suivants :

- Quel est le traitement proposé dans l'essai ?
- En quoi il diffère du traitement « standard » de votre cancer ?
- Quel bénéfice pouvez-vous en retirer ?

#### Critères d'inclusion

Vous devez ensuite prendre connaissance des critères d'éligibilité, c'est-à-dire, les conditions médicales pour être admis dans cet essai. En raison de critères d'inclusion et d'exclusion retenus par le protocole de l'essai, vous pouvez être soit sélectionné(e) pour participer, soit exclu(e) de l'essai.

#### EN PRATIQUE...

- Être accepté(e) ou être exclu(e) d'un essai thérapeutique ne préjuge en rien du pronostic de votre cancer ou du succès du traitement testé
- Cela signifie que les caractéristiques de votre cancer ou de votre état de santé général correspondent ou ne correspondent pas au projet de recherche clinique

## VOUS AVEZ DECIDE DE PARTICIPER A UN ESSAI THERAPEUTIQUE

#### PENSEZ À L'INTENDANCE !

Votre participation à un essai thérapeutique peut, dans certains cas, poser des problèmes pratiques.

Il est donc important de connaître, au préalable, ce qui vous sera demandé, de cette façon, vous aurez le temps de vous préparer et vous aurez à faire face à moins d'incertitudes.

Bien que la plupart des sponsors d'essais thérapeutiques prennent en charge le coût des médicaments testés, vous devez bien vérifier si vous n'avez pas à payer des frais annexes. Ce peut être :

- Les frais de transport, si vous changez de région pour participer à l'essai
- Le coût des examens supplémentaires, s'ils ne sont pas prévus d'être remboursés dans le cadre de la recherche...

#### UNE AUTRE ÉQUIPE MÉDICALE...

Dans certains essais thérapeutiques, les patients peuvent avoir à faire face à des changements qui peuvent avoir des conséquences psychologiques et sur leur vie quotidienne.

Parfois vous devrez, par exemple, changer temporairement de centre de soins et de médecin.

Parfois, vous allez devoir faire face à plus de personnel soignant, de chercheurs et d'autres personnels de soutien ainsi qu'à une surveillance accrue.

Vous devez évaluer si ces changements risquent de vous perturber ou si pouvez accepter cette prise en charge médicale et soignante supplémentaire.

## **LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**

Lors de la proposition de participer à un essai, le médecin est tenu de vous expliquer tout ce qui vous est nécessaire pour bien comprendre de quoi il s'agit.

Dans tous les cas, c'est vous qui prenez la décision de participer ou de ne pas participer. Il ne s'agit pas de faire plaisir à son médecin ni d'être timide en matière de demande d'explications complémentaires car la plus grande clarté vous est due.

Vous disposez de tout le temps qui vous semble nécessaire avant de donner une réponse définitive. Pendant ce temps de réflexion, vous pouvez demander conseil à toute personne extérieure aux médecins en charge de l'essai.

Pour être assuré que toutes les précautions ont été prises dans cet essai et que votre bien-être est protégé, lisez avec attention le formulaire de consentement éclairé et discutez-en avec l'équipe médicale.

Rappelez-vous que vous avez le droit d'interrompre votre participation à l'essai à tout moment, quelle que soit la raison de votre décision !

### **VOS QUESTIONS LEGITIMES (NON EXHAUSTIVE)**

- Le consentement doit être
  - Libre : aucune forme de contrainte
  - Éclairé : information préalable
  - Exprès : caractère explicite
  - Écrit : formalisation dans un document signé
- L'information doit être
  - Claire : adaptée au patient et compréhensible
  - Loyale : complète et sincère en particulier au sujet des risques

### **QUELQUES CONSEILS...**

Il est très important d'être le plus clair possible avec vous-même sur ce que vous attendez de l'essai thérapeutique car il est impossible de prédire comment vous réagirez au nouveau traitement et quel en sera le résultat. Vous devrez être en mesure de gérer cette incertitude !

Parfois, les patients choisissent de ne participer à un essai thérapeutique qu'après l'échec des traitements conventionnels. Ils sont donc tentés de considérer l'essai comme leur dernière chance. Ceci n'est pas nécessairement vrai, d'autres options sont souvent encore disponibles.

Il faut combattre ces pensées négatives si vous décidez de participer à un essai thérapeutique afin qu'une attitude positive envers le nouveau traitement vous aide à surmonter l'inconfort éventuel que l'on peut rencontrer avec tout traitement.

#### **POUR CONCLURE...**

Le plus souvent, les traitements évalués par la recherche clinique se sont montrés extrêmement utiles, en particulier pour les patients chez qui les traitements conventionnels avaient échoué...

## **LA MISE AU POINT D'UN NOUVEAU TRAITEMENT**

---

### **AVANT PROPOS**

Un essai clinique est toute étude systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains.

Les essais cliniques de médicaments poursuivent trois objectifs essentiels : établir ou vérifier, selon le cas, certaines données :

- Pharmacodynamiques, c'est-à-dire le mécanisme d'action du médicament
- Thérapeutiques : efficacité et effets indésirables
- Pharmacocinétiques : modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des substances actives.

En matière de développement d'une nouvelle thérapeutique, quelle que soit sa nature, il est important de bien noter à quelle phase se situe l'essai thérapeutique qui vous est proposé.

### **PHASE 1 : LA MOLECULE EST-ELLE TOLERABLE ?**

#### **LES OBJECTIFS**

##### **L'objectif primaire**

C'est le premier essai d'administration à l'homme dont l'objectif principal est d'évaluer, en dose unique ou multiples sur période courte la dose entraînant les premiers effets indésirables (dose maximale tolérée).

##### **Les objectifs secondaires**

La phase I doit permettre

- De définir le meilleur schéma d'utilisation du traitement qui sera, ensuite, validé ou non par la phase II

- De déterminer le type de toxicités, associées à ce schéma thérapeutique
- De recueillir des données sur l'impact biologique du médicament ou pharmacodynamie
- De rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses possibles
- D'observer une éventuelle activité

### LES PRÉREQUIS

Le médicament a été sélectionné à partir de nombreuses études, notamment chez l'animal. C'est le "dossier préclinique" qui comprend, en général des études :

- De galéniques (mis en forme pharmaceutique du médicament)
- De toxicologie, aiguë, subaiguë et chronique
- D'impact sur la reproduction et l'embryogenèse
- D'efficacité
  - o In vitro sur des lignées de cellules cancéreuses
  - o In vivo sur des modèles animaux auxquels on greffe des tumeurs
- De pharmacologie et de pharmacocinétique animale

Aux vues des différents résultats des études pré-cliniques, une molécule sera sélectionnée parce qu'elle peut représenter un espoir de progrès dans la lutte contre le cancer.

### CHOIX DE LA DOSE

Elle découle des données du dossier préclinique qui permettent, souvent, d'établir une relation exposition / effet ou dose / AUC (aire sous courbe Area Under Curve) plasmatique / effets observés.

- S'il existe une toxicité directe du produit, le choix se fera en fonction de la dose maximale sans effet secondaire NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, chez l'animal).
- S'il existe une intolérance liée à l'effet pharmacodynamique, le choix de la dose sera dicté par le niveau maximum sans effet pharmacologique NOEL (No Observed Effect Level).

En général, on prend une marge de sécurité représentant un facteur 10, soit 10 % de la NOAEL ou de la NOEL ...

### LES CRITÈRES D'INCLUSION

Les participants à ce type d'essai sont des patients dont le cancer, quelles que soient l'origine et l'histologie, n'a pas de traitement potentiellement efficace. L'état général et fonctions organiques (moëlle, foie, rein) doivent être normales et il n'y a pas de contre-indications, selon les données recueillies lors de la phase pré-clinique.

### L'INTÉRÊT POUR VOUS ...

Participer à une étude en Phase I peut être une opportunité de recevoir un tout nouveau médicament si la plupart des possibilités thérapeutiques ont été déjà employées.

## DOSE MAXIMUM TOLERE (MTD MAXIMUM TOLERATED DOSE)

- Définition empirique
  - Dose qui, administrée selon un certain schéma d'administration, est associée à un niveau de toxicité « acceptable » par exemple toxicité de grade 3 ou plus chez pas plus de un malade sur trois
- Définition probabiliste
  - Percentile de la relation entre dose et toxicité inacceptable dite « dose-limitante » (Dose limiting toxicity , DLT)

## PHASE 2 : LA MOLECULE EST-ELLE EFFICACE ET QU'ELLE EST SA TOLERANCE ?

### LES OBJECTIFS

Ce sont des essais avec un bénéfice individuel direct.

#### L'objectif primaire

C'est de déterminer l'efficacité de la nouvelle option thérapeutique sur un type précis de cancer, en général à un stade avancé.

Les molécules efficaces en phase II feront l'objet d'essais de confirmation en phase III. Pour les molécules inefficaces, leur développement sera arrêté.

#### Les objectifs secondaires

Ils dépendent de la nature de l'option thérapeutique testée. En général, les études s'attachent à :

- Préciser le niveau d'efficacité
- Recherche un schéma d'administration optimal
- Réaliser une analyse plus fine de la toxicité
- Conduire des études pharmacologiques complémentaires

### LA MÉTHODOLOGIE

#### Le principe

Le plus souvent, les essais sont randomisés comparatifs et leur dessin se rapproche de celui des essais de phase III.

En monothérapie, la question est de savoir si le nouveau médicament est efficace dans la maladie. Durant cette phase, un soin particulier est apporté à la surveillance des effets secondaires.

En polychimiothérapie, comme pour les études Phase I, les médicaments proposés sont le plus souvent des médicaments qui ont déjà fait preuve de leur efficacité dans la maladie. La question posée est alors de savoir, qu'elle est l'efficacité et la tolérance, de la nouvelle association.

#### Les principaux critères d'éligibilité

Ce sont, en général :

- Un type de cancer précis (localisation, histologie, mutations génomiques)
- Une ligne de traitement prédéfinie (première ou autres lignes de traitement)
- La présence de lésions mesurables ou du moins évaluables objectivement

- Un état général conservé et des fonctions vitales correctes

### **Les critères de jugement habituels**

Le critère du jugement est souvent le taux de réponse objective, c'est-à-dire, la proportion de malades dont la tumeur régresse ou n'évolue pas sous traitement.

La réponse tumorale est un moyen de sélectionner de nouveaux traitements anticancéreux démontrant une activité antitumorale suffisante pour que le bénéfice thérapeutique potentiel soit évalué lors d'études de Phase III portant sur un grand nombre de patients. On distingue :

- La réponse complète : disparition de toutes les lésions cibles
- La réponse partielle : diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
- La progression tumorale : augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions.
- La stabilité tumorale : diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

### **Les thérapies ciblées**

Pour les nouvelles thérapeutiques ciblées, on ne peut, le plus souvent définir un "Taux de réponse". Pour pallier, on fait appel à des critères accessoires ou "Surrogate markers". Ils peuvent être de nature différente :

- Biologiques, évalués sur la tumeur ou dans le sang
- Cliniques, évalués par la stabilisation de l'état, par la survie ou par l'intervalle libre avant la rechute

## **PHASE 3 - QUELLE EST-SON EFFICACITE ET SA TOLERANCE PAR RAPPORT AU TRAITEMENT STANDARD ?**

### **DÉFINITION**

Ce sont des essais cliniques, parfois appelés "études pivot" dont la finalité est d'apporter la preuve formelle de l'intérêt du nouveau traitement (nouvelle substance active, avant AMM) chez une population de malades homogène.

### **OBJECTIFS**

Ces études vont procéder à une évaluation à moyen terme de sa :

- Pharmacodynamie (efficacité) en situation thérapeutique
- D'étudier les éventuels ajustements de doses
- De confirmer sa sécurité d'emploi dans les conditions expérimentales de l'essai



## LA METHODOLOGIE

### Les principes

Ces études portent sur un plus grand nombre de patients homogènes en termes de type de cancer et d'évolution de la maladie.

Elles sont prospectives, randomisées et comparatives.

### Il n'y a pas d'étude contre placebo en oncologie...

Elles comparent la nouvelle thérapeutique ou la nouvelle stratégie de traitement avec le traitement standard défini par les sociétés savantes et qui aurait été proposé en dehors d'un essai,

Le but peut être de démontrer que la nouvelle option est plus efficace que l'ancienne ou de même efficacité mais moins toxique.

Cette phase nécessite en général des échantillons de patients de plus grande importance, souvent 1000 malades, voire plus, dans chaque groupe. La taille de l'échantillon est alors fonction de la différence attendue entre les deux traitements.

### Les critères d'inclusion

Ils sont très stricts pour obtenir des populations le plus homogènes possible tout en étant représentative de la population à traiter. Il s'agit

- De cancers précis, dont l'histologie est définie et maintenant le profil mutationnel précisé
- La maladie peut être, selon les cas, localisée ou métastatique
- De malades, dont l'homogénéité est définie à partir de critères pronostiques et/ou prédictifs
- De patients présentant des critères physiologiques : âge, état général (PS) et des fonctions vitales principales comparables

## LES CRITÈRES DE JUGEMENT

Le taux de réponses tumorales n'est pas l'unique objectif des études de Phase 3. Les critères principaux de jugement portent sur :

- La survie globale (OS pour Overall Survival)
- La survie sans rechute (DFS Disease Free Survival)
- Le temps sans progression (TTP - pour Time To Progression)
- Le taux de réponses
- La qualité de vie
- La tolérance

## PHASE 4 : EXISTE-T-IL DES EFFETS INDESIRABLES RARES A PLUS LONG TERME ?

Ils ne sont mis en place qu'après l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et poursuivent plusieurs objectifs :

- Étudier les effets à long terme du traitement
- Confirmer sa bonne tolérance sur des milliers de personnes et consiste à détecter les effets secondaires rares qui surviennent sur toute la population des patients traités par le produit. C'est la « Pharmacovigilance ».
- Ajuster la façon de donner le traitement

## EN RESUME...

Phases	Méthodologie	Objectifs principaux de l'essai
Phase 1	Nombre de sujets : 50 Dose unique et doses répétées	Préciser la dose et la tolérance
Phase 2	Nombre de patients : 300 à 500 Plusieurs doses testées Comparaison avec le traitement standard	Mesurer l'effet sur la taille de la tumeur (taux de réponses) Mesurer le temps durant lequel la maladie ne progresse pas
Phase 3	Nombre de patients : 2000 à 3000 Une ou deux doses testées Comparaison avec le meilleur traitement	Quantifier le nombre de malades en vie après un temps déterminé Mesurer le nombre de guérissons
Phase 4	Nombre variable de malades, en général grand Une dose testée Comparaison avec le meilleur traitement ou étude naturaliste (ouverte)	Étudier la sécurité du médicament en conditions réelles Préciser l'efficacité vis-à-vis d'autres traitements de référence

## LES TECHNIQUES UTILISEES

---

### UN ESSAI NON COMPARATIF

Un essai est dit non comparatif, ou non contrôlé, lorsque l'évaluation de l'effet d'un nouveau traitement sur certains paramètres, cliniques, biologiques ou d'imagerie médicale, des malades traités n'est pas comparée à celle d'un groupe témoin recevant un placebo ou un traitement de référence.

### UN ESSAI COMPARATIF

#### LE PRINCIPE

Les résultats obtenus dans le groupe recevant la nouvelle thérapeutique, sont comparés à ceux obtenus dans le groupe recevant le traitement de référence.

Les modalités d'analyse sont variables en fonction des plans d'analyse statistique.

## **LES COMPARETEURS**

### **Essai contre placebo ?**

Le placebo est un médicament ne contenant pas de principe actif mais qui est identique par son aspect à celui du médicament actif. Pour des raisons éthiques évidentes, une étude contre placebo n'est acceptable que s'il s'agit d'une maladie bénigne dont on veut réduire la durée ou les symptômes. Ce n'est pas le cas en oncologie.

### **Essai contre un traitement de référence**

En cancérologie, la comparaison se fait vis-à-vis du traitement standard de la maladie dont l'efficacité a été scientifiquement prouvée dans l'indication évaluée.

## **LES MODALITÉS**

### **Un essai en ouvert**

On parle d'essai en ouvert lorsque la nature du traitement administré est connue à la fois par du malade et du médecin.

### **Un essai randomisé**

C'est un essai dans lequel il y a une répartition aléatoire des patients entre le groupe expérimental qui teste l'intervention étudiée et le groupe de comparaison qui reçoit le traitement standard (en oncologie).

Cette méthodologie permet d'étudier les effets relatifs des interventions thérapeutiques et permettre une interprétation causale.

### **Essai en aveugle**

L'objectif de ce type de méthodologie est de maintenir la comparabilité entre l'administration des traitements et l'évaluation du critère de jugement.

Un essai est en simple aveugle lorsque seul le malade traité ignore quel type de traitement il reçoit, médicament étudié, placebo ou médicament de référence.

Un essai est en double aveugle ou en double insu lorsque ni le malade ni le médecin ne connaissent la nature du ou des traitements administrés.

Les produits étudiés ont alors un nom de code dont la correspondance ne sera dévoilée qu'à la fin de l'essai.

### **Essai parallèle ou séquentiel**

L'essai est en groupes parallèle lorsque deux groupes différents de malades participent simultanément à l'essai.

L'essai est dit séquentiel ou en *cross-over* lorsque le même groupe de malade reçoit d'abord un traitement « A » et ensuite un traitement « B », l'ordre pouvant être « A puis B » ou « B puis A ».

### **Essai monocentrique ou multicentrique**

Lorsqu'un seul centre effectue l'essai, celui-ci est dit monocentrique.

Souvent, un seul centre n'est pas en mesure de trouver un nombre suffisant de malades susceptibles d'entrer dans l'étude, on fait alors appel à plusieurs centres qui adoptent le même protocole et l'essai est, alors, dit multicentrique.

L'essai peut, en outre, être régional, national ou international.

## **LE TYPE D'ÉTUDE**

### **Un essai d'efficacité**

Pour ce type d'étude, la question à laquelle doit répondre l'essai est : "l'effet de l'intervention évaluée est-il différent de celui de l'intervention de référence ?"

Les résultats obtenus permettent de conclure soit à une différence ou à une absence de différence, mais pas à une égalité.

### **Un essai d'équivalence**

Dans ce cas, la question posée est : "l'effet de l'intervention évaluée est-il équivalent de celui de l'intervention de référence ?"

Les résultats permettent de conclure à une équivalence, ou pas.

## **LES CRITÈRES DE JUGEMENT**

### **Le critère de jugement principal**

Il est défini en fonction de l'objectif principal de l'essai car l'étude est bâtie autour de lui. Il permet de déterminer le nombre de sujets nécessaires et l'analyse sera faite autour de lui.

En cancérologie, il peut s'agir du taux de réponse, du temps sans progression de la maladie ou de la survie globale.

### **Le ou les critères de jugements secondaires**

Ils permettent d'apprécier les autres effets du traitement, comme par exemple son impact sur la qualité de vie.

Les résultats obtenus permettent d'exprimer les conclusions sous forme d'hypothèses.

## **NOTION DE PUISSANCE DE L'ESSAI**

La puissance d'un essai est représentée par son aptitude à mettre en évidence l'effet thérapeutique recherché. Il est fonction d'un certain nombre de paramètres :

- Pharmacologiques : posologie qui ne doit être ni trop faible, ni trop élevée
- Statistiques :
  - o Nombre de patients à inclure
  - o Nombre d'évènements attendus dans le groupe contrôle et le groupe traité
  - o Précision de l'évaluation du critère principal de jugement
- Méthodologiques :
  - Le plan d'expérimental choisi : période d'observation (non observants, non répondeurs)
  - Organisation de l'essai et des "perdus de vue"

## LES EFFETS SECONDAIRES

Bien que tous ces détails soient mentionnés et détaillés dans le formulaire de « consentement éclairé » de l'essai thérapeutique, il est conseillé d'en discuter précisément avec une personne responsable de l'essai thérapeutique.

Préalablement, vous devez en être complètement averti sur les modalités du protocole expérimental par rapport :

- A d'éventuels effets secondaires du traitement et aux modalités prévues par le protocole expérimental pour vous soulager
- A la façon dont le traitement pourrait affecter votre vie de tous les jours

## LA PHARMACOVIGILANCE

---

### UN PETIT RETOUR EN ARRIERE...

Les étapes principales de la mise en place, au niveau mondial de la pharmacovigilance, sont les suivantes :

- 1961 : drame du thalidomide
- 1971 : création du WHO Drug Monitoring Center (Genève)
- 1972 : l'OMS propose une définition de la pharmacovigilance : « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population »
- 1973 : en France, création du Centre National de Pharmacovigilance par le SNIP/LEM (syndicat des laboratoires pharmaceutiques), les conseils de l'Ordre des Médecins et des Pharmaciens et un centre de lutte contre les intoxications (Centre Antipoison).
- 1978 : mise en place à Uppsala, en Suède, du WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring
- Décret 24 mai 1984, en France portant obligation légale des personnels de santé (médecins, sages-femmes, dentistes) à déclarer tout effet indésirable grave et/ou inattendu observé après l'une de leurs prescriptions
- 1995 : création, au niveau de l'Europe, du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) et établissement d'une relation directe avec l'agence américaine, la FDA et l'OMS.
- A partir de 1995, mise en œuvre des conférences d'harmonisation des dossiers d'enregistrement
- Décret 13 mars 1995, en France portant l'extension de l'obligation de déclaration à tous les personnels de santé qu'ils aient prescrit, dispensé, administré ou non le médicament

### SON CHAMP D'INTERVENTION...

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché. Elle comporte plusieurs volets :

- Le signalement des effets indésirables et le recueil d'informations
- L'enregistrement, l'évaluation, l'exploitation de ces informations dans un but de prévention
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments
- La mise en place de mesures : modification(s) d'informations destinées aux professionnels de santé, suspension d'AMM ...

## LES EFFETS INDESIRABLES ...

### DÉFINITION

#### Un effet indésirable (EI)

C'est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

#### Un effet indésirable grave (EIG/SAR)

C'est un effet létal ou mettant la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, par exemple...

- Décès
- Mise en jeu du pronostic vital
- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité ou handicap importants ou durables
- Anomalie ou malformation congénitale....

### LES EFFETS INDÉSIRABLES A et B...

#### Un effet attendu de type A (labelled)

C'est un effet indésirable attendu qui est mentionné dans la notice de boîte et dans le dictionnaire Vidal. C'est effet est en relation avec propriétés pharmacologiques du médicament et est dépendant de la dose utilisée. Par exemple, une hypoglycémie suivant une injection d'insuline, pour traiter un diabète, est un effet secondaire attendu qui sera d'autant plus important que la dose d'insuline sera élevée.

#### EIGI / SUSAR (Effet indésirable grave et inattendu / suspected unexpected serious adverse reaction)

C'est un effet secondaire inattendu qui n'est pas mentionné. Son type, sa gravité ou sa fréquence dans « Recueil des caractéristiques Produit » (RCP).

Il est imprévisible et sans relation avec la dose. Il est rare et peut révéler des facteurs de risque très spécifiques.

Il peut s'agir de réactions allergiques, de réactions idiosyncrasiques d'hypersensibilité ou des manifestations différées dans le temps.

### FAIT NOUVEAU

Toute nouvelle donnée de sécurité qui pourrait :

- Modifier significativement l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'un médicament ou d'un essai

- Conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament ou la conduite d'un essai

Exemples : augmentation de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu, suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenus chez des participants ayant terminé l'essai ...

## LA NOTIFICATION

Il obéit à des règles strictes de déclaration et de délai. La transmission de l'effet indésirable présumé d'un médicament se fait vers une structure de Pharmacovigilance (officielle ou industrielle) par un personnel de santé. La déclaration comporte, au minimum, les informations suivantes :

- Un notificateur identifiable,
- Un patient identifiable,
- Un ou plusieurs médicament(s) suspect(s),
- Un ou des effet(s) suspect(s)

Cette déclaration doit être validée par une confirmation, par écrit par le notificateur, ou la production d'éléments originaux du dossier clinique.

## L'ORGANISATION EN FRANCE

### LE SYSTÈME

C'est un système national centralisée au niveau de L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il coordonne l'action des différents intervenants

- Les professionnels de santé
- Les 31 Centres Régionaux de pharmacovigilance (CRPV)
- L'ANSM qui reçoit l'ensemble des déclarations et des rapports émanant des CRPV et des industriels

### LES CRPV

Les 31 Centres Régionaux de pharmacovigilance fait partie d'une unité loco-régionale dans les CHU. Le chef de centre nommé par le ministre.

### POUR L'INDUSTRIEL

Le suivi de la pharmacovigilance est obligatoire pour le titulaire de l'AMM, l'exploitant. Le Pharmacien Responsable nomme un responsable qualifié en pharmacovigilance dont les missions sont de recueillir les effets indésirables, d'évaluer le ratio Bénéfice / Risque du médicament et de satisfaire aux exigences réglementaires (PSUR) par l'envoi régulier de rapports.

## ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE

- Échelon national :
  - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou AFSSAPS
  - Commission nationale de pharmacovigilance
- Échelon régional :
  - Les centres régionaux de pharmacovigilance ou CRPV
- Les autres acteurs
  - Les professionnels de santé
  - Les patients et associations de patients
  - Les entreprises du médicament

### LES CENTRES EN FRANCE

Aisne, Oise, Somme

CHU - Hôpital Sud Service de pharmacologie 80054 AMIENS CEDEX 1

Contact : Dr K. Masmoudi

Tél. 03 22 08 70 96 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)

<http://www.chu-amiens.fr/pharmaco>

Maine-et-Loire, Mayenne, Sarthe

Centre de Pharmacovigilance CHRU 4, rue Larrey 49033 ANGERS CEDEX 1

Contact : Dr P. Lainé-Cessac

Tél. 02 41 35 45 54 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-angers.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr)

<http://www.univ-angers.fr/asso/pharmacovigilance>

Doubs, Jura, Haute-Saône, Territoire de Belfort

Centre Hospitalier Régional 2, place Saint Jacques Bâtiment L 25030 BESANCON CEDEX

Contact : M. le Pr Pr Siamak Davani

Tél. 03 81 21 83 99 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-besancon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr)

<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr/>

Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées Atlantiques, DOM (Guadeloupe, Martinique, Guyane et Réunion)

Hôpital Pellegrin Centre de Pharmacovigilance 33076 BORDEAUX CEDEX

Contact : Dr A. Pariente

Tél. 05 56 98 16 07 ; E-mail : [pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr)

<http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/index.htm>

Finistère, Morbihan

Centre de Pharmacovigilance - CHU de Brest Hôpital de la Cavale Blanche Boulevard Tanguy Prigent  
29609 BREST CEDEX

Contact : Dr D. Carlhant-Kowalski

Tél. 02 98 34 79 75 ; E-mail : [crpv.brest@chu-brest.fr](mailto:crpv.brest@chu-brest.fr)



Calvados, Manche, Orne  
CHRU Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN CEDEX  
Contact : Pr A. Coquerel  
Tél. 02 31 06 46 72 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-caen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-caen.fr)  
<http://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>

Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de Dôme  
Centre Régional de Pharmacovigilance et de Renseignements sur les Médicaments CHU - Centre de Biologie 58, rue Montalembert - BP69 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1  
Contact : Dr M. Zenut  
Tél. 04 73 75 48 3 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr)

Côte-d'Or, Nièvre, Saône-et-Loire, Yonne  
Centre Régional de pharmacovigilance Bâtiment du Pôle des Pathologies Lourdes- Vigilances 10, bd Maréchal de Lattre de Tassigny B.P. n° 77908 21079 DIJON CEDEX  
Contact : Dr A. Dautriche  
Tél. 03 80 29 37 42 ; E-mail : [pharmacovilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovilance@chu-dijon.fr)

Isère  
Centre de Pharmacovigilance CHRU B.P. n° 217 38043 GRENOBLE CEDEX 09  
Contact : Dr M. Mallaret  
Téléphone : 04 76 76 51 45 ; Télécopie : 04 76 76 56 55 ; [pharmacovigilance@chu-grenoble.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr)

Nord, Pas-de-Calais  
Centre de Pharmacovigilance CHRU Place de Verdun 59045 LILLE CEDEX  
Contact : Pr. R. Bordet  
Tél. 03 20 96 18 18 ; E-mail : [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)

Corrèze, Creuse, Indre, Haute-Vienne  
Centre de Pharmacovigilance CHRU 2, avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX  
Contact : Pr ML. Laroche  
Tél. 05 55 05 67 43 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-limoges.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr)  
<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/>

Ain, Ardèche, Drôme, Rhône, Savoie, Haute-Savoie  
Centre de Pharmacovigilance de Lyon Hospices civils de Lyon 162, avenue Lacassagne Bâtiment A 69424 LYON CEDEX 03  
Contact : Dr T. Vial  
Tél. 04 72 11 69 97 ; E-mail : [thierry.vial@chu-lyon.fr](mailto:thierry.vial@chu-lyon.fr)  
Alpes-de-Haute-Provence, Corse-du-Sud, Haute-Corse, Bouches-du-Rhône, Vaucluse  
Centre de Pharmacovigilance Hôpital Salvator 249, bd Sainte-Marguerite B.P. n° 51 13274 MARSEILLE CEDEX 9  
Contact : Dr J. Micallet-Roll  
Tél. 04 91 74 75 60 ; E-mail : [pharmacovigilance@ap-hm.fr](mailto:pharmacovigilance@ap-hm.fr)  
<http://crpv.ap-hm.fr>

Aude, Gard, Hérault, Lozère, Pyrénées-Orientales

Centre Régional de Pharmacovigilance Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie Hôpital Lapeyronie 371, avenue du Doyen G. Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 5

Contact : Dr D. Hillaire-Buys

Tél. 04 67 33 67 57 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr)

<http://www.chu-montpellier.fr/fr/vigilance/>

Meurthe-et-Moselle, Meuse, Moselle, Vosges

Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Central 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY CEDEX

Contact : Pr P. Gillet

Tél. 03 83 85 27 60 ; E-mail : [crpv@chu-nancy.fr](mailto:crpv@chu-nancy.fr)

<http://crpv.chu-nancy.fr/>

Loire-Atlantique, Vendée

CHR Hôtel-Dieu Centre Régional de Pharmacovigilance Institut de biologie 9, quai Moncoussu 44093 NANTES CEDEX 01

Contact : Mme le Pr P. Jolliet

Tél. 02 40 08 40 96 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-nantes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)

[www.chu-nantes.fr](http://www.chu-nantes.fr)

Alpes-Maritimes, Hautes-Alpes, Var

Centre Régional de Pharmacovigilance Pavillon Victoria - Hôpital de Cimiez 4, avenue Reine Victoria B.P. n° 1179 06003 NICE CEDEX 1

Contact : Pr Milou-Daniel Drici

Tél. 04 92 03 47 08 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-nice.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr)

<http://centre-pharmacovigilance-nice.fr/>

Paris 1, Paris 14, Paris 15, Paris 16, Hauts-de-Seine

Centre de Pharmacovigilance Hôpital Européen Georges Pompidou 20-40, rue Leblanc 75908 PARIS CEDEX 15

Contact : Mme le Dr A. Lillot Le Louet

Tél : 01 56 09 39 88 ; E-mail : [crpv.hegp@egp.aphp.fr](mailto:crpv.hegp@egp.aphp.fr)

<http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

Seine-et-Marne, Val-de-Marne

Centre de Pharmacovigilance Hôpital Henri Mondor 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRÉTEIL CEDEX

Contact : Dr A. Lillot Le- Louet

Tél. 01 49 81 47 00 ; E-mail : [pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr](mailto:pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr)

<http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

Paris 2, Paris 9, Paris 10, Paris 17, Paris 18, Paris 19, Yvelines, Val-d'Oise  
Centre de Pharmacovigilance Hôpital Fernand Widal 200, rue du Faubourg Saint-Denis 75475 PARIS  
CEDEX 10  
Contact : Dr P. Eftekhari  
Tél. 01 40 05 43 34 ; E-mail : [pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr](mailto:pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr)  
<http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

Paris 5, Paris 8, Paris 13, Eure-et-Loir  
Centre de Pharmacovigilance CHU Pitié Salpêtrière - Service de Pharmacologie 47, boulevard de  
l'Hôpital 75651 PARIS CEDEX 13  
Contact : Dr B. Lebrun-Vignes  
Tél. 01 42 16 16 79 ; E-mail : [pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr](mailto:pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr)  
<http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

Paris 3, Paris 4, Paris 11, Paris 12, Paris 20, Seine-Saint-Denis  
CHU Saint-Antoine 184, rue du Faubourg Saint-Antoine 75571 PARIS CEDEX 12  
Contact : Dr M. Biour  
Tél. 01 43 47 54 69 ; E-mail : [michel.biour@chusa.jussieu.fr](mailto:michel.biour@chusa.jussieu.fr)  
<http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

Paris 6, Paris 7, Essonne  
Paris Saint-Vincent de Paul Groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent de Paul 82, avenue Denfert  
Rochereau 75014 PARIS  
Contact : Pr JM. Treluyer  
Tél. 01 43 35 59 16 ; E-mail : [pharmacovigilance.hupc@aphp.fr](mailto:pharmacovigilance.hupc@aphp.fr)  
<http://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/>

Charente, Charente-Maritime, Deux-Sèvres, Vienne  
Centre de Pharmacovigilance CHRU- Pavillon le Blaye Secteur nord -n°6 B.P. n° 577 86021 POITIERS  
CEDEX  
Contact : Pr M-C. Perault-Pochat  
Tél. 05 49 44 44 53 ; E-mail : [pharmaco.clin@chu-poitiers.fr](mailto:pharmaco.clin@chu-poitiers.fr)  
<http://www.chu-poitiers.fr/>

Ardennes, Aube, Marne, Haute-Marne  
Hôpital Robert Debré Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX  
Contact : M. le Dr T. Trenque  
Tél. 03 26 78 77 80 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr)  
<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

Côtes-d'Armor, Ille-et-Vilaine  
Centre de Pharmacovigilance CHRU Hôpital Pontchaillou 2, rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX  
9  
Contact : Pr E. Bellissant  
Tél. 02 99 28 43 63 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)

Eure, Seine-Maritime

Centre de Pharmacovigilance - Institut de Biologie Clinique Hôpital Charles Nicolle CHU de Rouen  
76031 ROUEN CEDEX

Contact : Dr Nathalie Guillemant-Massy

Tél. 02 32 88 90 79 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-rouen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr)

Loire

CHU Hôpital Nord Bâtiment A Niveau 0 42055 SAINT-ÉTIENNE CEDEX 02

Contact : Pr P. Mismetti

Tél. 04 77 12 77 37/04 77 80 79 79 ; E-mail : [pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr)

Bas-Rhin, Haut-Rhin

Centre Régional de Pharmacovigilance Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital - B.P. n°426 67091  
STRASBOURG CEDEX

Contact : Dr M. Tebacher-Alt

Tél. 03 88 11 64 80 ; E-mail : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

Ariège, Aveyron, Haute-Garonne, Gers, Lot, Hautes-Pyrénées, Tarn, Tarn-et-Garonne

CHU - Faculté de Médecine Centre de Pharmacovigilance 37, allées Jules Guesde - B.P. n° 7202 31073  
TOULOUSE CEDEX 7

Contact : Pr J-L. Montastruc

Tél. 05 61 25 51 12 ; E-mail : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)

<http://www.bip31.fr/>

Cher, Indre-et-Loire, Loir-et-Cher, Loiret

CHRU 2, Bd Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 09

Contact : Dr A-P Jonville-Bera

Tél. 02 47 47 37 37 ; E-mail : [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr)

<http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Source : ANSM

## RECIST

---

## LA REPONSE TUMORALE

### EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

Il s'agit d'une évaluation médicale fondée sur l'examen clinique, les résultats d'imagerie médicale et des examens biologiques habituellement effectués pour apprécier le bénéfice thérapeutique apporté

au patient. L'ensemble de ces résultats permet d'évaluer l'attitude thérapeutique qui est discutée avec le patient sans contrainte protocolaire.

Par conséquent, en dehors du contexte des études de recherche clinique, il est important de bien séparer l'amélioration clinique objective de la réponse objective tumorale, dans la prise en charge quotidienne des patients atteints de cancer.

## **EN RECHERCHE CLINIQUE ...**

### **Dans les études de phase 2**

C'est le moyen de sélection des nouveaux traitements anticancéreux qui méritent d'être évalués plus avant.

L'objectif principal des études de phase 2 précoce (phase 2a) est de sélectionner de nouveaux traitements sur le critère d'une activité antitumorale suffisante pour que le bénéfice thérapeutique potentiel soit évalué lors d'études de phase 3 de grande envergure.

Les nouveaux critères d'évaluation de la réponse tumorale ont été précisément établis pour les études de phase 2 précoce, qui sont une étape indispensable et incontournable pour évaluer précisément l'activité antitumorale de nouveaux traitements anticancéreux dans le contexte d'une maladie donnée.

### **Dans les études de phase 3**

Un taux de réponses objectives peut évoquer un bénéfice clinique seulement s'il existe une comparaison avec des patients sélectionnés, rétrospectivement, comme groupe témoin.

Il ne doit pas être l'unique objectif des études de phase 3. Ces dernières doivent être suffisamment larges et avoir comme objectifs principaux, le taux de survie globale, la survie sans progression, la qualité de vie, qui sont le reflet d'un bénéfice thérapeutique.

## **L'ÉVALUATION DES LÉSIONS AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT**

### **L'IMAGERIE MÉDICALE**

#### **Le scanner et l'examen par résonance magnétique (IRM)**

Ce sont actuellement les meilleures méthodes de mesure et les plus reproductibles pour évaluer précisément la réponse des lésions tumorales.

#### **Avant le début du traitement...**

Initialement, les lésions tumorales sont séparées en deux groupes.

#### **Une lésion mesurable**

Elle peut être précisément mesurée dans au moins une dimension et dont le plus grand diamètre doit être au moins égal à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé.

#### **Une lésion non mesurable**

C'est le cas quand le plus grand diamètre est inférieur à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé, ou lésion réellement non mesurable.

Les lésions considérées comme réellement non mesurables avec les moyens conventionnels actuels sont :

- Les lésions osseuses
- Les atteintes des méninges
- Les épanchements pleuraux/péritonéaux/péricardiques
- Les lymphangites pulmonaires
- Les masses abdominales non confirmées par les examens d'imagerie
- Les lésions kystiques et l'aspect inflammatoire du cancer du sein.

Toutes les mesures doivent être faites en système métrique avec l'aide d'une règle ou d'un compas. L'évaluation tumorale initiale doit être faite aussi près que possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines avant.

### **Spécificité des méthodes de mesure**

Les mêmes méthodes et techniques de mesure doivent être utilisées lors de chaque évaluation tumorale avant, pendant et après le traitement étudié.

L'évaluation de la réponse tumorale par imagerie médicale est largement préférée à l'évaluation clinique lorsque ces deux méthodes sont utilisables pour apprécier l'activité antitumorale d'un traitement.

Les lésions tumorales décrites cliniquement sont considérées comme mesurables si elles sont superficielles (par exemple, les nodules cutanés et les adénopathies palpables). Dans le cas des lésions cutanées, celles-ci doivent être repérées, avec une règle pour les mesurer, puis photographiées en couleur.

Les lésions thoraciques découvertes sur la radiographie du thorax sont acceptées comme lésions mesurables si elles sont clairement délimitées et entourées de parenchyme pulmonaire sain. Cependant, le scanner thoracique est préférable pour les mesurer.

## **LES AUTRES MOYENS**

### **Les marqueurs tumoraux**

Ils ne permettent pas seuls une évaluation correcte de la réponse tumorale. En revanche, si leur valeur au moment de l'évaluation tumorale initiale est au-dessus des valeurs normales, elle doit s'être normalisée pour qu'un patient puisse être considéré comme en rémission clinique complète lorsque toutes les lésions mesurables ont disparu.

### **Les techniques de cytologie et d'histologie**

Elles ne sont indiquées, dans le contexte de l'évaluation de la réponse tumorale, que dans des cas précis et particuliers. Elles peuvent être utilisées pour différencier les réponses partielles des réponses complètes.

Une confirmation cytologique est nécessaire lorsqu'un épanchement apparaît ou s'aggrave au cours d'un traitement, alors qu'une réponse objective ou une stabilité tumorale était antérieurement décrite. Dans ces circonstances, l'examen cytologique du liquide de ponction va permettre de différencier une réponse objective d'une maladie stable, l'épanchement pouvant être un des effets secondaires du traitement ou d'une progression tumorale si la nature néoplasique de l'épanchement est confirmée.

## ÉVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE

### LE BILAN INITIAL

Pour évaluer la réponse tumorale de manière objective, il est nécessaire d'estimer précisément la masse tumorale initiale à laquelle toutes les évaluations ultérieures seront comparées. Seuls les patients, présentant initialement une maladie mesurable, peuvent être inclus dans les études cliniques pour lesquelles la réponse tumorale est l'objectif principal.

Deux types de lésions sont définies : les lésions mesurables et les lésions non mesurables.

- Les lésions mesurables sont des lésions dont le plus grand axe est au minimum de 10 mm par la technique du scanner spiralé en coupes de 5 mm
- Les lésions non mesurables sont les lésions inférieures à 10 mm ou les lésions dont les limites sont difficiles à définir

### LE PRINCIPE

Les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable pour que les critères RECIST puissent s'appliquer.

#### Les lésions cibles

Elles sont choisies et identifiées lors de l'examen avant le début du traitement et seront utilisées tout au long du suivi. Ce sont des lésions mesurables, avec un maximum de dix lésions par patient et de cinq lésions par organe.

Le choix initial est laissé à l'appréciation du premier spécialiste qui choisira d'abord les plus volumineuses et les plus facilement mesurables, ensuite, il échantillonne, s'il en a la possibilité, différents organes et régions anatomiques.

La somme des plus grandes longueurs (SPGL) de toutes les lésions cibles est calculée et sert de référence au cours du suivi

#### Les lésions non cibles

Ce sont toutes les autres lésions, c'est-à-dire les lésions mesurables non incluses dans les lésions cibles et les lésions non mesurables.

### LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉPONSES

#### La réponse des lésions cibles

Elle est évaluée par le pourcentage de modification de la SPGL.

- La réponse complète (CR) c'est la disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines. En pratique, c'est l'équivalent d'une rémission
- La réponse partielle (PR) c'est la diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines
- La progression tumorale (PD) c'est l'augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des

plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions

- La stabilité tumorale (SD) c'est la diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.

### La réponse des lésions non cibles

Elle est estimée subjectivement par le médecin et trois types de réponse sont possibles :

- La réponse complète (CR) correspond à une disparition de toutes les autres lésions et la normalisation des marqueurs tumoraux
- La réponse incomplète/stabilité tumorale (SD) lorsque persiste une ou de plusieurs autres lésions et/ou persiste une valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales
- La progression tumorale (PD) c'est l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou une progression franche des autres lésions existantes.

### L'apparition de nouvelle(s) lésion(s)

Elle est notée "non", s'il n'y a pas de nouvelle lésion, ou "oui", s'il apparait de nouvelles lésions.

### La réponse globale

C'est une combinaison des différents types de réponses. Toute progression dans une des catégories fait classifier la réponse globale comme une progression (PD). Elle est résumée dans le tableau ci-dessous.

## EN SYNTHÈSE ...

RÉPONSE TUMORALE GLOBALE			
Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelles lésions	Réponses globales
RC	RC	Non	RC
RC	Réponse incomplète/S	Non	RP
RP	Non-P	Non	RP
S	Non-P	Non	S
P	Toute réponse	Oui ou non	P
Toute réponse	P	Oui ou non	P
Toute réponse	Toute réponse	Oui	P

RC=Réponse complète; RP=Réponse partielle; S=stabilité tumorale; Non-P=non-progression; P=progression tumorale



	RECIST 1 (2000)	RECIST 1.1 (2009)
Lésions cibles	10/patient 5/organe	5/patient 2/organe
Ganglions	Grand axe > 10 mm	Petit axe > 15 mm
Réponse complète Lésions cibles	SPGD = 0 mm	SPGD = 0 mm Ganglions < 10 mm
Progression Lésions cibles	SPGD < 20 %G	SPGD > + 20 % et < 5 mm
Progressions Lésions non cibles	Non équivoque	Si mesuré > 75 %
Nouvelles lésions		Utilisation de la TEP possible

## LE REGISTRE DES ESSAIS CLINIQUES FRANÇAIS

### ESSAIS CLINIQUES

Ce tableau repris du site de l'Institut National du Cancer (Inca) recense les essais cliniques par famille anatomique. Sur ce site vous pouvez accéder à un classement des essais par spécialité.

Localisations/Nombre d'essais	Prévus	Actifs	Clos
Sein	2	90	112
Prostate	1	35	39
Appareil respiratoire	1	68	7
Côlon & Rectum (CRC)	1	65	56
ORL		35	32
Foie & voies biliaires		38	28
Voies urinaires		25	26
Appareil génital féminin	1	29	41
Appareil digestif autre que CRC	1	36	41
Mélanomes		25	21
Hématologie	3	150	145
Système nerveux	1	41	31
Sarcomes		25	20
Appareil génital masculin		3	4
Système endocrinien	1	10	9
Métastases		24	38
Autres	3	53	71