

Méthodologie d'élaboration des recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale

CIBLES

Ces recommandations s'adressent aux professionnels de santé, oncologues, spécialistes d'organe non-oncologues, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; elles constituent un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un anticancéreux par voie orale.

Elles proposent des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

PROCESSUS D'ELABORATION

Les recommandations de prévention et de gestion des effets indésirables (EI) des anticancéreux par voie orale sont élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts représentatifs des différentes spécialités et disciplines concernées (professionnels de santé, pharmaco-vigilants et représentants de patients¹) coordonné par l'Institut National du Cancer (INCa). Elles reposent sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale, des données de pharmacovigilance et des documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (Résumés des Caractéristiques Produit (RCP) et Plan de Gestion de Risque des Autorisations de Mises sur le Marché (AMM), fournis par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM)). Elles sont le plus souvent formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des EI), mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail. Des contributions extérieures au groupe de travail sont également collectées lorsqu'une expertise complémentaire à celle du groupe est nécessaire. Un panel de relecteurs externes relit et commente les recommandations.

Ce travail est conduit par classes pharmaco-thérapeutiques. Au sein d'une même classe, la fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différents). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques et ne sont pas toujours représentatives de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance. Dans ce contexte, le choix est fait de ne pas différencier les molécules entre elles en fonction de fréquences d'effets

¹ La participation de représentants de patients n'est pas systématique ; elle est conditionnée par l'identification d'une association de patients et la volonté de celle-ci d'être associée à ce travail.

indésirables qui seraient potentiellement différentes. Il est considéré qu'une vigilance est nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables qui sont associés à la classe pharmaco-thérapeutique mais ce niveau de vigilance doit être modulé en fonction de la molécule reçue et du contexte (notamment des facteurs de risque du patient).

Les recommandations ne concernent pas la totalité des EI connus de la classe. Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en charge spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM. L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques produit (RCP) de l'AMM des molécules et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la [base de données publique des médicaments \(http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/\)](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/) ou sur le site de l'ANSM.

Synthèse des données de la littérature

Pour une classe pharmaco-thérapeutique donnée, une synthèse des données existantes relatives à la prévention et à la gestion des effets indésirables est réalisée par l'INCa en début de projet et fournie comme base de travail aux experts du groupe de travail.

Cette synthèse est réalisée à partir des données issues des sources suivantes :

- Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments princeps de la classe pharmaco-thérapeutique, rapports d'évaluation publique européens (EPAR) ;
- Articles publiés et identifiés par une recherche bibliographique sur Pubmed.

Dans le cas où la recherche bibliographique identifie des essais cliniques, ceux-ci sont privilégiés. Dans le cas inverse, la sélection des articles est adaptée et intègre des données avec un niveau de preuve inférieur (consensus d'experts publiés notamment).

L'ANSM transmet à l'INCa les plans de gestion des risques et les documents de minimisation de risque de l'AMM des médicaments.

Pour chacune des sources retenues, les données suivantes sont recueillies :

- nature de l'effet indésirable ;
- examens cliniques, radiologiques ou biologiques à mettre en œuvre pour détecter l'effet indésirable ;
- mesures préventives proposées pour éviter l'apparition de l'effet indésirable ;
- conduite à tenir devant la survenue de l'effet indésirable.

Les bilans à réaliser à l'instauration du traitement ne sont pas intégrés dans la synthèse des données de la littérature, considérant que ces points ne relèvent pas du suivi des patients mais de l'initiation de traitement.

Pour chaque catégorie de toxicités (e.g. toxicités cardiovasculaires, toxicités digestives...), un résumé des fréquences telles que rapportées dans l'AMM de chaque molécule est présenté aux experts.

Recours à l'expertise externe

Les experts ont pour missions :

- de préciser les mesures préventives à mettre en œuvre, les bilans et examens à réaliser pour le suivi du patient traité et la prise en charge des effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves associés aux chimiothérapies par voie orale, en particulier les toxicités spécifiques ;
- d'identifier ce qui doit relever de l'équipe hospitalière prenant en charge le patient pour son cancer, notamment en fonction du niveau de gravité de l'effet indésirable.

Le groupe de travail mobilise des spécialistes prescripteurs des molécules, des spécialistes non oncologues, des professionnels de santé de premier recours (notamment des médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers), des pharmacologues, des professionnels des OMEDIT et des Réseaux Régionaux de Cancérologie (RCC) et des représentants de patients.

Les membres sont recrutés sur proposition des sociétés savantes sollicitées et par un appel à experts publié sur le site de l'INCa. La sélection des membres tient compte de leur expérience, de l'analyse de leurs liens d'intérêt² et de la représentativité du groupe (discipline, mode d'exercice, zone géographique...).

Des représentants de l'ANSM sont également invités à participer aux réunions du groupe de travail.

Les règles de l'expertise sanitaire (indépendance et transparence) mises en place à l'INCa sont appliquées. La composition du groupe et les déclarations publiques d'intérêts des membres sont publiées sur le site.

Le recours à l'expertise externe est organisé autour de trois grandes étapes :

- Étape 1 : élaboration d'un premier projet de recommandations lors de la 1^{re} séance plénière du groupe de travail.

Le groupe est réuni sur une journée dans les locaux de l'INCa. Les discussions au sein du groupe de travail permettent de rédiger une première version des recommandations.

- Étape 2 : relecture nationale du projet de recommandations.

Les premières recommandations sont soumises à l'avis d'un panel d'experts relecteurs. La composition de ce panel de relecteurs tient notamment compte des toxicités qui font l'objet des

² Cf « Analyse des liens et identification des situations de conflit d'intérêt »

recommandations. Les relecteurs sont identifiés avec l'appui des sociétés savantes, des OMEDIT et des RRC.

Les relecteurs cotent leur degré d'accord avec les recommandations proposées et formulent des commentaires.

Les scores de cotation ainsi que les commentaires à l'issue de cette relecture sont colligés et présentés lors d'une nouvelle séance plénière au groupe de travail.

- Étape 3 : formulation définitive par le groupe de travail des recommandations relatives à la prévention et à la gestion des toxicités associées aux anticancéreux par voie orale.

Le groupe est de nouveau réuni sur une journée dans les locaux de l'INCa. Les discussions au sein du groupe de travail permettent de rédiger la version finale des recommandations.

Validation des recommandations

Les membres du groupe de travail sont sollicités individuellement pour relecture finale des recommandations afin de s'assurer de la cohérence des recommandations avec les discussions du groupe de travail.

Les représentants de l'ANSM sont sollicités pour relecture finale des recommandations afin de s'assurer que celles-ci ne sont pas en contradiction avec les dispositifs réglementaires.

Le département de l'INCa en charge de produire des documents d'information à destination des médecins généralistes est sollicité pour relire les recommandations afin de s'assurer de la lisibilité de celles-ci pour les professionnels de santé de premier recours.

À l'issue de ces retours, les recommandations sont ensuite soumises au processus de validation institutionnelle de l'Institut.