

# Recherche clinique Côté Patients

**Actu**  
Nouveau  
règlement  
européen  
sur les essais

**Enquête**  
Le vécu  
des  
patients  
dans les  
essais

## MÉTHODOLOGIE DES ESSAIS CLINIQUES

# Les critères d'évaluation en question

La méthodologie des essais cliniques est complexe. Mais il est important de s'y intéresser. En effet, seule une méthodologie rigoureuse permet de s'assurer que les résultats d'un essai sont valides et apportent un réel bénéfice clinique pour les patients. Or, les critères qui sont utilisés en cancérologie pour mesurer l'effet d'un traitement dans les essais de phase III ne sont pas forcément pertinents du point de vue du patient, comme l'a expliqué le Pr Franck Bonnetain, méthodologiste au CHRU de Besançon, au Comité de patients.

Un essai clinique de phase III, c'est tenter de répondre à une question : ce traitement est-il plus efficace que tel autre ? Cet examen permet-il d'améliorer le suivi des patients par rapport aux examens habituels ? Cette méthode chirurgicale améliore-t-elle la résection de la tumeur par rapport à la méthode classique ?.. Globalement, un essai clinique vise à savoir si une nouvelle approche médicale – un nouveau médicament, une nouvelle combinaison de médicaments, une nouvelle séquence de traitements successifs, une nouvelle technique chirurgicale ou de radiologie, un nouvel examen – apporte une amélioration pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie par rapport à la pratique clinique habituelle.

La question posée, c'est donc l'objectif principal de l'essai. Il est fréquent que des objectifs secondaires lui soient associés pour évaluer l'impact sur d'autres critères, apprécier la convergence des effets et compléter les informations recueillies. À chaque objectif correspond un critère de jugement, c'est-à-dire un paramètre recueilli auprès des patients participant à l'essai et qui va permettre de déterminer la réponse obtenue à la question posée. Par exemple, l'objectif principal d'un essai peut-être de savoir si un nouveau traitement permet aux malades de vivre plus longtemps par rapport au traitement de référence. Dans ce cas, le critère principal de jugement sera la durée de vie (ou dans le jargon médical la « survie globale »). Si, à la fin de l'essai, celle-ci est allongée chez les patients qui ont pris le nouveau traitement en comparaison avec ceux qui ont reçu le traitement de référence, la réponse à la question posée sera positive. Dans le cas contraire, elle sera négative.

Le choix de l'objectif d'un essai et du critère de jugement qui lui est associé est donc un aspect primordial dans un essai clinique. Or, on constate depuis plusieurs années une certaine dérive dans l'utilisation des critères de jugement des essais de phase III en cancérologie.

## Les différents types de critères

Il existe deux types de critères de jugement pour les essais en cancérologie :

- Les critères cliniques. Ils correspondent à une caractéristique relative à la maladie ressentie par le patient (qualité de vie, douleurs, fatigue, etc.) ou à la durée de vie ou encore à la guérison. Ils permettent de savoir si l'intervention évaluée apporte ou pas un bénéfice pour les patients. Il s'agit ainsi de critères dont on dit qu'ils sont centrés sur le patient.
- Les marqueurs biologiques. Ce sont une ou plusieurs caractéristiques mesurables qui sont relatives à l'évolution de la maladie (le taux de PSA dans le cancer de la prostate par exemple) ou à l'activité de l'intervention évaluée sur la maladie. Parmi ces critères, on trouve ce que les médecins appellent « la survie sans progression », la « survie sans maladie » ou le taux de réponse.



Ce sont des critères qui portent sur les mécanismes de la maladie. Ils sont par conséquent présentés comme étant centrés sur la tumeur.

Un marqueur biologique peut être substitutif d'un critère clinique. Dans ce cas, il prédit le bénéfice clinique de l'intervention évaluée. Mais ce caractère substitutif nécessite au préalable une validation médicale et statistique rigoureuse qu'il est difficile d'obtenir. Dans les faits, les marqueurs substitutifs sont peu nombreux à avoir été validés en cancérologie et ils ne sont valables que pour une situation médicale donnée (un type de traitement pour un type de cancer).

### Rendre les essais positifs !

Aujourd'hui, de nombreux essais reposent sur des critères biologiques, tels que la survie sans progression ou sans maladie. Ces critères posent toutefois un certain nombre de difficultés. Il s'agit en effet de critères composites, c'est-à-dire qui associent eux-mêmes plusieurs critères. Le problème, c'est qu'il n'existe pas à ce jour de définition unique des critères biologiques. Par exemple, des essais sur la même maladie évaluant le même type d'intervention peuvent utiliser comme critère de jugement principal la survie sans progression mais avec des définitions différentes de celle-ci. Elle peut ainsi inclure la progression locale, régionale, métastatique et le décès, ou uniquement certains de ces sous-critères. De plus, l'effet du traitement sur ces différents sous-critères n'est pas forcément le même, ce qui fausse l'interprétation, notamment quand le traitement a plus d'effet sur la progression locale que sur le décès. Enfin, un critère comme la survie sans progression ne signifie pas nécessairement qu'elle se traduit par un bénéfice réel pour le patient en terme de durée de vie et/ou de qualité de vie. C'est même assez rarement le cas quand on regarde les essais actuellement publiés.

« En fait, les critères composites ont été créés simplement pour rendre les essais positifs », explique le Pr Bonnetain en se fondant sur des articles ayant analysé les aspects méthodologiques de l'utilisation de ces critères. Les essais qui démontrent une amélioration de la durée de vie sont en cancérologie plutôt rares. Avec les critères de jugement composites, il est plus facile d'observer

un effet significatif. Prenons à nouveau l'exemple de la survie sans progression. Si vous considérez uniquement les progressions métastatiques dans un essai, il est probable qu'elles seront peu nombreuses. Il sera alors difficile de mettre en évidence un bénéfice de l'intervention évaluée. Si vous associez aux progressions métastatiques, les progressions locales et régionales et les décès, le nombre « d'événements » comme disent les médecins seront beaucoup plus nombreux. Il sera ainsi plus facile de mettre en évidence une différence entre deux traitements. Les essais sont moins longs et ont besoin d'inclure moins de patients.

L'intérêt? Il est pour les industriels qui limitent les coûts et obtiennent plus aisément des essais positifs, et pour les médecins-chercheurs car il est plus facile de publier des résultats positifs que négatifs et le nombre de publications est important pour leur carrière. Mais pour les patients... Il est logiquement permis de se poser la question d'un quelconque intérêt puisque les critères composites n'ont pas systématiquement une signification clinique pour les patients.

Cela ne dit pas que tous les essais en cancérologie ne servent à rien. Bien au contraire, ils apportent beaucoup d'informations utiles. Mais la méthodologie de ces essais gagnerait à être davantage centrée sur les malades que sur leur maladie. ■

PR FRANCK BONNETAIN

# “La qualité de vie a un impact sur la durée de vie”



Le Pr Franck Bonnetain est responsable de l'unité de méthodologie et qualité de vie en oncologie du CHRU Besançon. Il est également secrétaire général de la plateforme de recherche clinique « qualité de vie et cancer » qui est soutenue par quatre Cancéropôles.

La question de la qualité de vie est au cœur des préoccupations de tout malade. Pourtant, elle est encore peu évaluée en France, que ce soit dans les essais ou en pratique clinique. Méthodologiste, le Pr Franck Bonnetain plaide pour l'intégration systématique de la mesure de la qualité de vie dans tous les essais en cancérologie ainsi que dans la pratique clinique. Son évaluation présente en effet de nombreux intérêts.

## Comment est définie la qualité de vie dans les essais cliniques ?

Le point de départ est la définition de la santé édictée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1948 qui stipule que la santé est « un état complet de bien-être physique, psychique et social qui ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité ». À partir de là, on définit la qualité de vie relative à la santé comme un concept multidimensionnel incluant au minimum les domaines physiques, psychiques et sociaux, ainsi que les symptômes liés à la maladie et aux traitements. Plus simplement, on peut dire que c'est l'état de santé ressenti par les patients.

## De quelle manière peut-on la mesurer ?

Nous utilisons pour cela des échelles qui sont construites de manière scientifique. Chaque échelle fait l'objet d'un développement rigoureux, avec différentes phases de validation. Nous nous assurons notamment de sa reproductibilité, de sa cohérence interne, de sa sensibilité au changement en fonction de l'évolution de la pathologie, de son adaptation culturelle. Une échelle de mesure de la qualité de vie est différente si elle est utilisée en France ou aux États-Unis car les contextes sociaux et culturels sont distincts.

Par ailleurs, il existe des échelles dites génériques, applicables quel que soit l'état de santé des personnes, et des échelles spécifiques qui mesurent l'impact d'une pathologie et de ses traitements. Il existe ainsi des échelles spécifiques en cancérologie.

## Concrètement, comment sont utilisées ces échelles ?

Nous avons recours à des questionnaires, soit sous forme papier, soit

au format électronique par le biais d'ordinateur, de tablettes ou de smartphones. Dans l'idéal, et c'est la situation la plus fréquente, c'est le patient qui répond au questionnaire car c'est lui qui sait le mieux qu'elle est sa qualité de vie. Ce qui importe avant tout pour mesurer la qualité de vie, c'est la subjectivité du patient. C'est pour cette raison qu'il est préférable que les patients répondent aux questionnaires sans intervention ou présence de leur médecin. Sinon, cela oriente leurs réponses ; les patients peuvent par exemple vouloir faire plaisir à leur médecin.

#### **Quel est l'intérêt de mesurer la qualité de vie dans un essai clinique ?**

Ce qui importe dans un essai, c'est de montrer un bénéfice tangible pour les patients. Il n'y a pas 36 critères pour cela : soit on parvient à prolonger la durée de vie, soit on améliore l'état de santé ressenti, l'idéal étant de combiner les deux. La mesure de la qualité de vie devrait ainsi être intégrée dans tous les essais cliniques. De plus en plus, on considère même qu'elle doit constituer sinon le seul critère de jugement, au moins un co-critère principal dans les objectifs des essais. Malheureusement, nous sommes encore loin de cette situation en France.

#### **Pour quelle raison ?**

C'est culturel. Pendant longtemps, on a considéré dans notre pays que c'était le médecin qui savait pour le patient. Ce n'est plus vraiment le cas aujourd'hui, les patients sont davantage acteurs. Mais nous sommes encore très en retard par rapport à certains pays. Je pense en particulier aux Pays-Bas et à la Grande-Bretagne. Dans ces pays, l'évaluation de la qualité de vie fait partie intégrante de la pratique clinique et a une influence directe sur les décisions médicales et les modalités de prise en charge. Des logiciels commencent à être développés qui permettent aux médecins un suivi dans le temps de la qualité de vie de leurs patients. En cas de dégradation de celle-ci, une alerte est notifiée pour adapter si nécessaire la prise en charge. Ce type d'outils peut vraiment aider le médecin à adapter la stratégie thérapeutique et à faire de la médecine réellement personnalisée. Différentes études ont montré l'apport de la mesure de la qualité de vie dans la pratique clinique, en terme de qualité de vie, de satisfaction des soins et de communication.

#### **Des études de ce type ont-elles été réalisées en France ?**

Un essai d'intervention est actuellement en cours auprès de patients atteints de cancers tête et cou. Il compare deux groupes, l'un avec une évaluation de la qualité de vie avant chaque consultation, l'autre sans. Les résultats sont remis ensuite au médecin et au patient. Les premiers éléments qui ressortent de cette étude avant son analyse finale, c'est, d'une part, que les consultations sont plus longues, d'autre part, que les patients posent des questions que les cliniciens n'avaient pas l'habitude d'entendre. Comme cela a été montré dans d'autres pays, le fait pour un patient de remplir un questionnaire de qualité de vie lui permet de prendre conscience de certains aspects auxquels il n'avait pas porté attention jusqu'alors ou dont il n'osait pas parler à son médecin.



**Pour en revenir aux essais cliniques, vous dites que la qualité de vie pourrait, voire même devrait être le critère principal de jugement. Mais peut-on considérer qu'elle est aussi pertinente que la durée de vie ou ce que les médecins appellent la survie globale ?**

De nombreuses études publiées ont clairement montré, dans différents types de cancer, que l'évaluation de la qualité de vie permet de prédire la durée de vie. Dans une étude française à laquelle j'ai participé, nous avons ainsi montré que la médiane de survie variait de 2 à 9 mois selon le niveau de qualité de vie des patients à l'inclusion dans un essai sur le carcinome-hépatocellulaire. Différentes publications montrent même que la valeur pronostique de la qualité de vie est supérieure à celle des critères cliniques ou biologiques classiques pour améliorer les scores pronostiques existants ! La question aujourd'hui, c'est de parvenir à intégrer cette valeur pronostique dans ces scores. Ceci pour que les médecins disposent d'une meilleure connaissance des différents facteurs de risque relatifs à la survie de leurs patients et adaptent en conséquence les stratégies de prise en charge. L'intérêt de la mesure de la qualité de vie n'est plus à démontrer. Désormais, il faut le mettre en pratique. ■

## PARTICIPATION À LA RECHERCHE

# L'expérience des patients

Une enquête qualitative a été menée en 2013 auprès de patients atteints de cancer inclus dans des essais cliniques. L'objet de cette enquête était d'explorer leur vécu et leur perception de la recherche. Elle montre que des améliorations des dispositifs de prise en charge des patients dans le cadre des essais sont souhaitables.

## Méthodologie

L'enquête a été conduite auprès de patients (n = 20), d'animateurs et animatrices des ERI (n = 7), et de responsables d'associations de lutte contre le cancer (n = 7), à partir d'un guide d'entretien spécifique.

Les patients-répondants se répartissent en 6 hommes et 14 femmes, âgés de 32 à 81 ans (75 % ont entre 50 et 70 ans), d'origines géographiques variées (50 % résident en région parisienne) et atteints pour la plupart de myélomes (n = 7), de cancers du rein (n = 4) et du sein (n = 4). La plupart des patients (n = 16) n'ont participé qu'à un seul essai, le plus souvent un essai de phase 3 (n = 10).

La réalisation de cette enquête a été soutenue par la Ligue nationale contre le cancer, le groupe Unicancer et Sanofi.

Cette enquête qualitative met en lumière un certain nombre de constats et d'enseignements quant à la participation des patients à des essais cliniques. L'information est l'un des aspects les plus cruciaux. Tous les patients interrogés reconnaissent avoir reçu une information préalable et s'en déclarent globalement satisfaits. Cependant, un « décrochage » assez rapide face à cette information est manifeste, pour différentes raisons (méconnaissance de la recherche clinique, technicité des notions et des concepts, sidération, confiance accordée au médecin, etc.). De fait, certaines informations essentielles ne sont pas toujours comprises par les patients : les doses administrées dans les essais d'escalade de doses, la possibilité de ne pas recevoir le produit à l'étude, les conditions d'accès à certaines thérapies ciblées, le principe du tirage au sort, etc. Même la dimension expérimentale de l'essai est parfois purement et simplement oubliée ! Dès lors, il est permis de s'interroger sur la réalité d'un consentement dit « éclairé ». Par conséquent, il apparaît déterminant que la compréhension de l'information par les patients soit davantage évaluée qu'elle ne l'est actuellement. Des procédures pourraient être standardisées et conduire, si nécessaire, à des réexplications. Le modèle de la consultation infirmière qui suit la consultation d'annonce du diagnostic pourrait, par exemple, être adaptée à l'information des patients sollicités pour entrer dans un essai clinique.

## Une information indépendante ?

L'information délivrée aux patients est ce qui leur permet de prendre des décisions, en particulier celle de décider ou pas de participer à l'essai qui leur est proposé. Pour certains patients, la prise de décision est évidente. Pour d'autres, elle est vécue plus difficilement. Certains ont ainsi le sentiment d'avoir été « orientés » dans leur choix. La difficulté peut également naître de la mauvaise compréhension déjà évoquée des informations délivrées. L'équipe de recherche est le premier recours d'information pour les patients. Celle-ci est légitime pour expliquer, en cas de besoin, le détail du protocole et répondre aux interrogations des patients. Mais, elle est aussi partie prenante de l'essai. Les réponses apportées peuvent ainsi être guidées par les intérêts de la recherche. La question se pose dès lors de savoir si des structures indépendantes d'information des patients ne devraient pas être créées pour aider ceux-ci dans leurs décisions relatives à la participation à un essai.

Un autre aspect porte sur les besoins des patients tout au long de la recherche. Ceux-ci ne sont pas toujours anticipés, ce qui conduit à des réponses au coup par coup qui ne sont pas toujours adaptées et bien maîtrisées. Cela vaut aussi pour la sortie d'essai. Il s'agit d'une période souvent délicate et difficile à vivre pour les participants. L'enquête montre qu'il conviendrait de standardiser, au sein des structures de recherche, une procédure coordonnée de sortie d'essai pour les patients participants, qui permettent d'assurer, dans la perception du patient, une permanence de la prise en charge, notamment lorsque les intervenants changent. ■

## ESSAIS CLINIQUES

# Un nouveau règlement européen

Applicable à partir de la mi-2016, le nouveau règlement européen sur les essais cliniques de médicaments vise à mieux coordonner et faciliter les autorisations préalables des essais. Il assure également une plus grande transparence sur les résultats de ceux-ci. Le point avec Valérie Nadjarian, de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

La réglementation encadrant la recherche biomédicale qui est actuellement en vigueur date de 2001. Il s'agit d'une directive européenne <sup>(1)</sup> qui avait été transposée dans le droit français <sup>2</sup>. Cette directive a été plutôt critiquée compte tenu des lourdeurs administratives qu'elle a engendrées et qui ont conduit, pour partie, à une baisse du nombre d'essais cliniques lancés en Europe. En 2009, la Commission européenne a engagé un travail de refonte de la réglementation. Celui-ci a conduit à l'adoption en avril dernier d'un nouveau règlement par le Parlement européen et la Commission européenne. Il s'agit cette fois d'un règlement (et non plus d'une directive), ce qui signifie qu'il n'est pas nécessaire de transposer dans le droit français (et ceux des autres membres de l'Union européenne) ses dispositions. Celles-ci sont directement applicables dans tous les États membres. Ce règlement doit entrer en vigueur au plus tôt le 28 mai 2016.

## Un portail unique

Le nouveau règlement introduit une plus grande coordination entre les États membre pour l'autorisation des essais cliniques. Les demandes d'autorisation seront déposées sur un portail internet unique de l'Union européenne. Pour les essais menés dans plusieurs pays, la demande sera examinée par un seul État désigné comme rapporteur. L'évaluation scientifique et méthodologique des protocoles sera ainsi coordonnée et non plus relevant de chaque pays. La procédure d'autorisation sera dès lors simplifiée et plus rapide.

Toutefois, l'examen des aspects éthiques restera du ressort de chaque pays. En France, les missions des Comités de Protection des Personnes seront ainsi conservées. Au final, chaque État concerné par un essai délivrera (ou pas) une autorisation unique pour celui-ci.

## Une plus grande transparence

Différentes mesures sont prévues par le règlement pour assurer une plus grande transparence vis-à-vis de la réalisation des essais cliniques au sein de l'Union européenne. Ainsi, les promoteurs devront notifier sur le portail les première et dernière inclusions pour chaque essai. Par ailleurs, dans un délai d'un an après la fin de l'essai, ils devront transmettre un résumé des résultats obtenus, quels qu'ils soient. Ce résumé devra être accompagné d'une synthèse « écrite d'une manière compréhensible pour les profanes ». Ces informations seront librement accessibles dans une base de données européenne. ■



## Implication reconnue des patients

À deux occasions, le nouveau règlement européen mentionne la place des patients et des associations les représentant. En définissant ce que doit être un comité d'éthique, il est indiqué que celui-ci doit tenir compte « de l'avis de personnes profanes, notamment des patients ou des associations de patients ». Par ailleurs, dans son annexe I qui porte sur le contenu du dossier de demande d'autorisation d'un essai, il est indiqué que « lorsque les patients ont été impliqués dans la conception de l'essai clinique, une description des modalités de leur implication » doit figurer dans le protocole. Cela constitue en soi une reconnaissance de l'intérêt d'associer des patients à l'élaboration des essais cliniques.

1 Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001.

2 Loi du 9 août 2004, complétée par le décret du 26 avril 2006.

## COMITÉ ÉTHIQUE & CANCER

# Éclairer les tensions éthiques

Depuis plus de six ans, le comité Éthique & Cancer explore les dilemmes éthiques auxquels chacun peut être confronté dans l'expérience de la maladie. Ses avis, consultatifs, visent à proposer un éclairage autorisé et pertinent sur des situations difficiles.



**E**st-il licite d'informer la femme d'un patient en fin de vie de la situation de son mari alors que ce dernier ne le souhaite pas? Faut-il annoncer à un adolescent l'altération de sa fertilité, dont il ignore tout, suite à un traitement reçu alors qu'il avait deux ans? Comment répondre à la demande d'une famille de ne pas réveiller un patient de 80 ans chez lequel une importante masse tumorale a été découverte pendant une opération en urgence et alors qu'il se portait parfaitement bien jusqu'alors? Faut-il adapter les traitements en fonction de la situation sociale des patients lorsque les contraintes de celle-ci risquent de ne pas leur permettre de suivre ces traitements correctement? La reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé est-elle adaptée à la situation des personnes atteintes de cancer? Telles sont quelques-unes des thématiques examinées par le Comité Éthique & Cancer depuis sa création en septembre 2008.

Soutenu par la Ligue tout en lui étant indépendant, ce comité a pour objectif d'examiner toute saisine qui lui est soumise sur des situations ou des contextes liés au cancer et qui mettent en jeu des tensions éthiques. Présidé par le Pr Axel Kahn, médecin généticien, le comité examine chaque situation, la confronte aux législations et aux principes éthiques, auditionne si nécessaire des acteurs de la situation ou des experts des problématiques soulevées, et rend un avis. Ce dernier est consultatif; le comité n'a pas vocation à se substituer aux personnes qui portent la responsabilité des décisions à prendre. Il vise à leur proposer un éclairage réfléchi et fondé qui puisse permettre à ces personnes de porter leurs décisions. Plus globalement, les avis émis par le comité sont destinés à enrichir la réflexion sur des enjeux éthiques qui imprègnent les pratiques des professionnels de santé et les réalités de tous ceux qui vivent avec le cancer.

### Une légitimité indéniable

Le comité Éthique & Cancer est actuellement composé de 33 membres. Ils sont issus d'horizons divers et reconnus pour leur expertise dans leur discipline respective (directeurs de recherche, professeurs des universités, oncologues, psychologues, psychanalystes, avocats, présidents d'association, médecins généralistes, cadres de santé, patients et proches de patients). Souvent animées, les discussions en session plénière – au rythme de trois à quatre par an – et en groupes de travail permettent d'explorer en profondeur chaque saisine et d'élaborer un avis le plus souvent consensuel.

Pour le Pr Axel Kahn, la légitimité de ce comité ne fait aucun doute: « Le cancer est à la fois une maladie comme les autres et pas comme les autres, explique-t-il. Elle concerne toutes les familles, elle est grave, l'annonce du diagnostic est toujours une épreuve, les progrès thérapeutiques sont indéniables mais particulièrement onéreux, cette maladie confronte aux traitements et aux soins pendant de nombreuses années, elle conduit dans un certain nombre de cas à devoir affronter la mort... Face à toutes ces dimensions, il se pose des dilemmes éthiques véritables. » Le comité est là pour éviter que ces dilemmes ne restent sans réponse précise. ■

## Comment saisir le comité ?

Toute personne, quelle que soit sa qualité, peut saisir le comité sur toute question d'ordre éthique en relation avec la pathologie cancéreuse.

Pour déposer une saisine, il suffit de se rendre sur le site internet du comité : [www.ethique-cancer.net](http://www.ethique-cancer.net). Une rubrique spécifique permet d'écrire la question que l'on souhaite soumettre.

Le site permet également de prendre connaissance des avis déjà émis et du bulletin publié par le comité.