



## Méthodologie d'élaboration des expertises relatives à la prévention et à la gestion des effets indésirables des anticancéreux

Version actualisée du 13 mai 2025

### OBJECTIFS ET CIBLES

Les expertises relatives à la prévention et à la gestion des effets indésirables (EI) des médicaments anticancéreux conduisent à l'élaboration de conduites à tenir cliniques sur la prévention, la détection, la gestion et le suivi des EI de ces médicaments.

Elles s'adressent aux professionnels de santé hospitaliers et de ville (oncologues mé+caux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment) pour lesquels elles constituent un outil d'aide à la pratique dans le suivi partagé des patients recevant un anticancéreux.

Les enjeux de ces expertises sont notamment :

- d'harmoniser les pratiques de prévention et de gestion des EI des médicaments anticancéreux, et l'orientation vers les professionnels de santé selon les situations (identification du bon interlocuteur en fonction des situations rencontrées) ;
- de mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les professionnels des établissements de santé et par les professionnels de premier recours ;
- d'améliorer l'adhésion des patients vis-à-vis des traitements par une bonne information des professionnels de santé, en particulier de ville, sur les EI de ces médicaments.

### PROCESSUS D'ELABORATION

#### 1. Méthode

Chaque expertise fait l'objet d'une note de cadrage qui décrit le champ de l'expertise, les modalités de réalisation et l'organisation du projet. Le cadrage est validé par le Président de l'Institut en commission des expertises.

La méthodologie d'élaboration des expertises relatives à la prévention et la gestion des EI des anticancéreux distingue deux situations, selon la nature des sources disponibles :

- **Option 1** : en l'absence de recommandations et référentiels de bonnes pratiques de grands émetteurs (NCCN, ESMO, ASCO, AFSOS, recommandations de sociétés savantes françaises) sur la prévention et la gestion des EI des médicaments concernés, la méthode retenue est celle de l'**avis d'experts**. Le corpus bibliographique mobilisable comporte les documents réglementaires en vigueur des médicaments objets de l'expertise (RCP, PGR, MARR fournis par l'ANSM), et l'ensemble des productions sur la prévention et la gestion des effets indésirables déjà publiées par l'Institut. Au cas par cas, sur demande du groupe de travail, une recherche bibliographique sur un effet indésirable donné pourra être menée en complément.

- **Option 2** : en présence de recommandations et référentiels de bonnes pratiques de grands émetteurs sur la prévention et la gestion des effets indésirables des médicaments concernés, la méthode retenue est celle du **référentiel** pour laquelle le corpus bibliographique intègre les recommandations et référentiels identifiés, les documents règlementaires des médicaments et l'ensemble des productions sur la prévention et la gestion des effets indésirables déjà publiées par l'Institut. Au cas par cas, sur demande du groupe de travail, une recherche bibliographique sur un effet indésirable donné peut être menée en complément.

Quelle que soit la méthodologie retenue, un **groupe de travail (GT)** pluridisciplinaire ad hoc est systématiquement constitué. Le GT rassemble des experts représentatifs des différentes spécialités concernées par le champ de l'expertise (professionnels de santé impliqués dans la prescription des médicaments concernés et/ou dans la prévention/gestion de leurs EI, des représentants des OMEDITs et le cas échéant des représentants des Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer (DSRC) et des représentants de patients.

#### **Focus sur les modalités de participation de l'ANSM à compter de mai 2025 :**

L'ANSM n'ayant plus souhaité être intégrée aux groupes de travail mobilisés pour ces expertises, il a été convenu avec l'Institut des nouvelles modalités de sa participation :

**-Lors du cadrage du projet par l'INCa**, sollicitation par mail de l'ANSM (Direction Médicale Médicament 1, les pôles oncologie solide (pôle 1) et oncohématologie, hématologie et néphrologie (pôle 2) pour transmission de tout document réglementaire de type PGR, MARR, signaux de sécurité en cours, etc concernant les produits de l'expertise en faisant l'objet.

**-Au cours des travaux d'expertise**, notamment concernant les notions de fréquence, de gravité d'un effet indésirable mentionné dans le RCP et les constats, en décalage, des cliniciens membres du groupe de travail ou une demande d'intégration, par les membres du groupe de travail, d'un effet indésirable ne figurant pas au RCP d'AMM d'un produit objet de l'expertise, sollicitation par mail de l'ANSM afin de savoir notamment si un signal de sécurité a été remonté aux instances nationales et /ou européennes, si une enquête de pharmacovigilance est en cours, etc et transmission de tout document utile. Le cas échéant, évaluation par l'ANSM des signaux remontés par le groupe de travail de l'expertise et transmission par l'ANSM à l'EMA.

**-Après validation finale des travaux d'expertise**, information par l'INCa de l'ANSM de la publication de l'expertise sur le site internet de l'Institut.

Le rôle des experts membres du GT et les modalités de leur recrutement sont détaillés dans la partie 3 ci-après.

## **2. Champ de l'expertise et livrables**

Chaque expertise est dédiée à une classe pharmaco-thérapeutique comprenant un ou plusieurs médicaments.

Tous les effets indésirables des médicaments ne sont pas traités dans ces expertises. La sélection des EI est effectuée selon les principes suivants :

- EI pour lesquels une prévention ou une prise en charge spécifique peuvent être proposées ;
- prise en compte de la fréquence et du niveau de gravité.

La liste des EI traités dans chaque expertise fait l'objet d'une validation par le GT associé à l'élaboration de ces documents.

Pour les médicaments administrés par voie orale, les référentiels ou avis d'experts sont après leur validation déclinés en fiches synthétiques produites pour chaque médicament traité dans les expertises. Ces fiches sont plus spécifiquement destinées aux professionnels de santé de ville.

### 3. Principales étapes d'élaboration des expertises

Les principales étapes décrites ci-dessous sont identiques quelle que soit la méthodologie retenue (avis d'experts ou référentiel) :

- **Étape 1 :** pré-sélection par le chef de projets du département Médicament / Direction Recommandations et Médicament de l'INCa des effets indésirables à traiter dans l'expertise en identifiant :
  - EI catégorisés comme fréquents/très fréquents dans la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque médicament de la classe ;
  - et/ou EI qualifiés de graves, c'est-à-dire, ceux appartenant à la liste des événements médicaux importants (Important Medical Event terms list - MedDRA version 27.1) ;
  - EI détaillés dans les recommandations et référentiels de bonnes pratiques cliniques retenus dans le corpus bibliographique (voir ci-après dans la partie 7.A.c. état des lieux documentaire).

Selon cette méthode, les EI rares et graves sont ainsi également sélectionnés.

Après regroupement des EI par grandes classes d'organes atteints la liste des effets indésirables retenus par l'INCa est soumise aux membres du GT pour validation des EI qui seront traités dans l'expertise, le GT pouvant le cas échéant demander à compléter la liste

- **Étape 2 :** rédaction par le chef de projets du département Médicament / Direction Recommandations et Médicament de l'INCa d'une synthèse des données bibliographiques qui reprend les conduites à tenir cliniques de prévention et gestion des EI déjà disponibles et qui sert de base pour les premières discussions du GT.
- **Étape 3 :** organisation d'une ou plusieurs réunion(s) plénière(s) du GT, coordonnée(s) par le chef de projets de l'INCa, au cours desquelles les conduites à tenir sont discutées et arrêtées. Avant chaque réunion plénière, les experts du GT relisent la trame du document et produisent un retour et des commentaires écrits. La synthèse des retours est discutée, point par point, en réunion plénière.
- **Étape 4 :** relecture nationale : la version du document consolidée avec le GT est soumise à l'avis d'un large panel de relecteurs externes au GT via un questionnaire en ligne. L'étape de relecture nationale est décrite plus précisément dans la partie 5 ci-après.
- **Étape 5 :** organisation d'une réunion plénière du GT post-relecture nationale afin de discuter des retours de la relecture nationale et de valider la version finale des conduites à tenir. Cette réunion est suivie d'une dernière phase de relecture et retours écrits des membres du GT avant le processus de validation de l'INCa.

#### 4. Rôle et modalités de recrutement des membres du GT

Les membres du GT ont pour missions :

- de relire et commenter par écrit les différentes versions de la trame de l'expertise rédigée par le chef de projets de l'INCa ;
- et notamment d'identifier ce qui doit relever de l'équipe hospitalière et des professionnels de premier recours, afin de sélectionner les conduites à tenir qui seront plus spécifiquement reprises dans les fiches médicaments destinées aux professionnels de premier recours.

Les experts membres du GT sont recrutés sur proposition des sociétés savantes et associations de patients. Chaque expert participe *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

La sélection des experts par l'INCa tient compte de leur expérience, de l'analyse de leurs liens d'intérêt et de la représentativité du groupe (discipline, mode d'exercice, zone géographique...).

Les représentants institutionnels sont désignés par leur institution (OMÉDIT ou DSRC).

#### 5. La relecture nationale

L'étape de relecture nationale vise à recueillir l'avis d'un panel de professionnels indépendants du GT, représentatifs des spécialités impliquées dans la prise en soins des patients sur l'ensemble du territoire national, quant à la lisibilité, l'applicabilité et l'acceptabilité des conduites à tenir proposées.

Les relecteurs sont identifiés avec l'appui des sociétés savantes concernées, des OMÉDITs, des DSRC et des associations de patients. Ils ont pour mission d'attribuer, via un questionnaire en ligne, un score à chaque partie de l'expertise selon leur degré d'accord avec les conduites à tenir proposées pour chaque toxicité et de formuler des commentaires. Les relecteurs apprécieront également la lisibilité du document et la pertinence scientifique des informations présentées.

Les scores de cotation ainsi que les commentaires recueillis à l'issue de cette relecture sont colligés et analysés par le chef de projets de l'INCa puis présentés au GT lors d'une ou plusieurs réunion(s) plénière(s) du GT.

#### 6. Dispositif de prévention des conflits d'intérêts

Les référentiels sont produits dans le respect des règles de l'expertise sanitaire (indépendance et transparence) en vigueur à l'INCa. Est exclue toute participation d'un expert présentant un conflit d'intérêt<sup>1</sup> identifié lors de l'analyse par l'INCa de chaque lien déclaré dans la déclaration publique d'intérêts (DPI) par le membre et le cas échéant des données le concernant déclarées par les industries de santé dans la base Transparence Santé au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité. Cependant, dans le respect de la Charte de l'expertise sanitaire, à titre exceptionnel, un ou plusieurs experts en situation de conflit d'intérêts peuvent apporter leur expertise<sup>2</sup>. Il appartient aux experts retenus de déclarer tout nouveau lien d'intérêt pouvant apparaître au cours du projet et d'actualiser leur déclaration d'intérêts au moins annuellement.

Les compositions du GT et du groupe de relecteurs sont publiées dans chaque référentiel et les DPI des membres du GT sont publiées sur le site unique DPI-SANTE. Conformément au Code de déontologie de

---

<sup>1</sup> Les notions de lien et de conflit d'intérêts sont définies par la charte de l'expertise sanitaire : « la notion de liens recouvre les intérêts ou les activités, passés ou présents, d'ordre patrimonial, professionnel ou familial, de l'expert en relation avec l'objet de l'expertise qui lui est confiée... Un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter. »

<sup>2</sup> Cf chapitre IV de la charte de l'expertise sanitaire : cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêt.

l'Institut, il n'est pas demandé une DPI aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le GT.

## **7. Validation des expertises**

Les documents finaux sont soumis au processus de validation institutionnelle de l'Institut qui inclut le passage en commission des expertises et l'adoption par décision du Président de l'Institut publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.