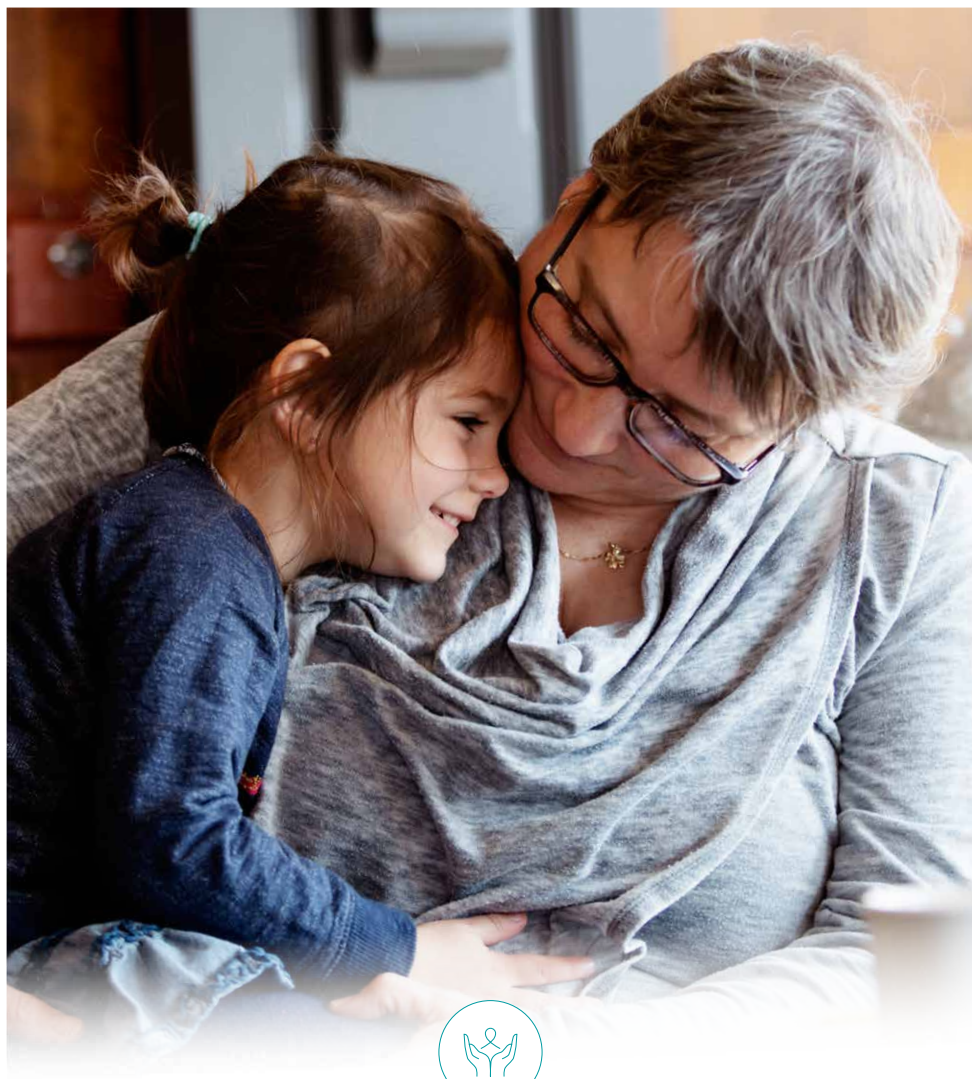


Quels critères d'évaluation sont cliniquement pertinents pour les patients atteints de cancer ?





Quels critères d'évaluation sont cliniquement pertinents pour les patients atteints de cancer ?

Le développement de nouveaux médicaments contre le cancer est un processus long et complexe, qui va de la recherche à la prise en charge effective des patients.

Une étape cruciale dans ce processus est la procédure de remboursement d'un nouveau médicament.

Depuis avril 2025, les associations de patients en Belgique participent à ce processus décisionnel, ce qui permet à leur niveau de jouer un rôle à part entière dans l'évaluation des nouveaux traitements. Cela implique également de la part de ces associations, une compréhension approfondie de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments oncologiques dans les essais cliniques. Dans cette publication, l'accent est mis sur l'efficacité.

L'objectif d'un nouveau médicament est d'apporter une plus-value aux patients par rapport au traitement standard actuel.

C'est pourquoi, dans la majorité des études oncologiques, l'accent est mis sur la démonstration d'une durée de vie prolongée – également appelée survie globale (overall survival, OS) – tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie par rapport au traitement standard actuel. Cependant, prouver un allongement de la survie globale peut s'avérer difficile dans la pratique pour diverses raisons.

Afin d'offrir un accès plus rapide aux thérapies innovantes, il est donc utile d'examiner d'autres critères cliniques pertinents pouvant être mesurés plus rapidement.

Lors d'un conseil consultatif avec le soutien d'AstraZeneca, des représentants de diverses associations belges de patients et proches en oncologie ont discuté d'autres critères intermédiaires tels que la survie sans maladie, l'absence de progression de la maladie ou une réponse tumorale complète. Ces indicateurs, porteurs d'espoir pour les patients, ont été examinés quant à leur influence sur les décisions de remboursement des nouveaux traitements. Les différents critères intermédiaires ont été expliqués par la Prof. Sandrine Aspeslagh, oncologue médical à l'UZ Brussel.



*Ces associations de patients ne pouvaient pas être présentes au conseil consultatif, mais ont donné leur contribution par la suite.

1. Le parcours d'un nouveau médicament oncologique & le remboursement en Belgique

Du développement clinique à la décision de remboursement, le processus d'accès aux traitements est long et complexe.

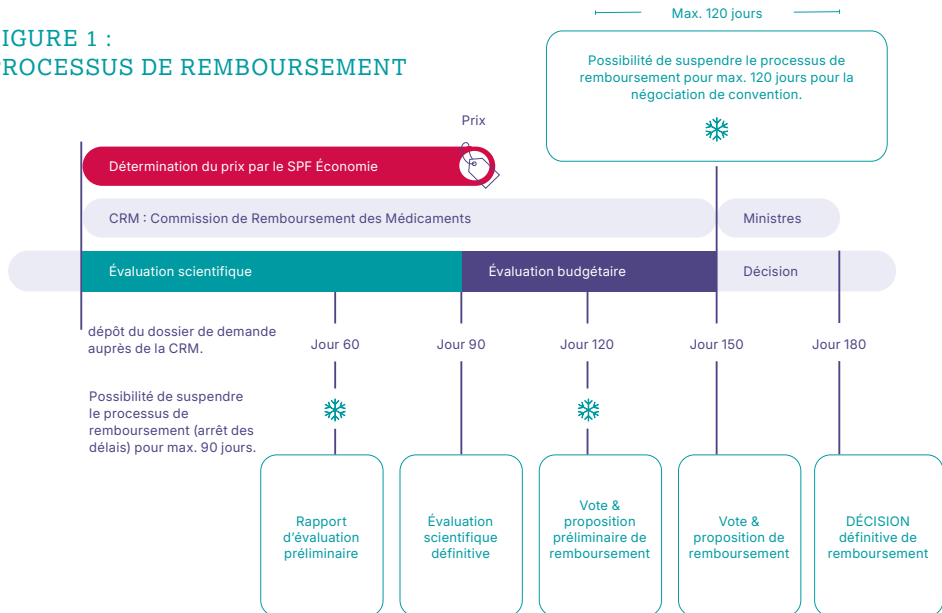
Après des années de recherche et d'essais cliniques, c'est l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui évalue en premier lieu la sécurité et l'efficacité du médicament. Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, chaque État membre, comme la Belgique, décide s'il rembourse ou non le médicament.

En Belgique, l'évaluation relève de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) de l'INAMI, tandis que la décision finale incombe au Ministre des Affaires Sociales.

Depuis avril 2025, la participation des associations de patients à la CRM permet d'intégrer leurs avis spécifiques dans l'évaluation des médicaments.

La perspective des patients est représentée dans toutes les réunions de la CRM par le Vlaams Patiëntenplatform (VPP) et la LUSS. Étant donné que ces représentants permanents ont besoin de nombreuses contributions de différentes associations de patients, il est essentiel de recueillir de manière structurée les connaissances et expériences spécifiques aux maladies au moyen d'un questionnaire.

**FIGURE 1 :
PROCESSUS DE REMBOURSEMENT**



La CRM se concentre principalement sur la survie globale (OS), en évaluant la plus-value thérapeutique d'un nouveau médicament par rapport aux options existantes, selon des critères tels que l'efficacité (mortalité, morbidité, qualité de vie), la sécurité, la simplicité d'utilisation et la praticabilité.

Démontrer un avantage clair en termes de survie est important, mais devient de plus en plus difficile pour plusieurs raisons :



Longues durées de suivi : un dépistage précoce et des traitements plus efficaces ce qui allonge le temps nécessaire pour obtenir des données de survie. Pour certains cancers, comme le cancer du sein hormonosensible, les données de survie peuvent nécessiter jusqu'à 10 ans de suivi avant que des données de survie suffisamment fiables ne soient disponibles⁽²⁾.



Effets de cross-over : dans certaines études cliniques, les patients du groupe contrôle peuvent ultérieurement passer au nouveau traitement si leur maladie progresse – c'est ce qu'on appelle le cross-over. Cela rapproche les deux groupes comparés, de sorte que la différence en termes de survie globale paraît réduite, même si le nouveau traitement apporte effectivement un bénéfice.



Rareté de certains cancers ou mutations : il devient difficile de rassembler suffisamment de patients pour démontrer des différences significatives de survie⁽¹⁾.



Plusieurs thérapies successives : les personnes atteintes de cancer reçoivent souvent plusieurs lignes de traitement, ce qui complique l'évaluation de l'impact d'une thérapie spécifique sur le bénéfice en survie.

Alors que l'EMA intègre de plus en plus ces critères intermédiaires dans son évaluation en vue d'une autorisation, la CRM belge y recourt moins. Avec l'implication des associations de patients, il devient essentiel de comprendre leur perception de ces critères.

2. Les critères d'évaluation cliniques dans la recherche en oncologie

Les critères d'évaluation cliniques sont essentiels pour mesurer l'effet thérapeutiques des nouveaux médicaments dans les études.

Leur choix dépend du type d'étude et du cadre clinique (par exemple, maladie localisée versus métastatique).

Les principaux critères sont listés ci-dessous, à l'exception de la qualité de vie, considérée de manière unanime comme cruciale.

La qualité de vie est laissée de côté dans ce cadre, puisque tout le monde s'accorde à dire qu'il s'agit d'un critère d'évaluation important.

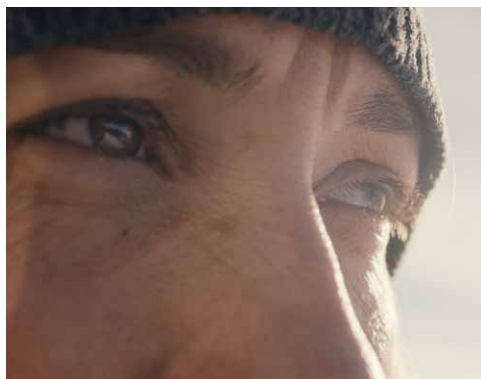
Survie globale (OS)

Définition :

Durée entre le début du traitement et le décès du patient quelle qu'en soit la cause.

Importance :

C'est un critère robuste, c'est pourquoi la survie globale (OS) est considérée comme la mesure la plus convaincante de l'effet d'un traitement.



Autres critères cliniques pertinents

Outre la survie globale, il existe des critères qui montrent plus rapidement un effet et qui peuvent être indicatifs d'un bénéfice en termes de survie à long terme⁽³⁾.

DANS LES CANCERS LOCALISÉS, OPÉRABLES (TRAITEMENT NÉOADJUVANT/ADJUVANT)

Traitement néoadjuvant (avant chirurgie/radiothérapie) : Vise à réduire la taille de la tumeur permettant une chirurgie moins invasive et/ou une meilleure préservation d'organe.

- Réponse pathologique complète (pCR) :
Absence de cellules cancéreuses dans le tissu retiré après traitement.
- Survie sans événement (Event-Free Survival, EFS) : Délai entre le début du traitement et la survenue d'un « événement » indésirable (comme la récurrence du cancer, la progression, l'arrêt du traitement pour toxicité, le décès).



Traitement adjuvant (après chirurgie/radiothérapie) : Élimine les cellules cancéreuses résiduelles permettant de réduire le risque de récurrence.

- Survie sans maladie (Disease-Free Survival, DFS) :
Temps pendant lequel le patient reste vivant sans rechute.



DANS LES CANCERS MÉTASTATIQUES

- Survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS) :
Temps écoulé depuis le début du traitement jusqu'à la première preuve de progression tumorale ou de décès.



3. La valeur des critères intermédiaires dans la recherche oncologique

Même si la survie constitue l'objectif prioritaire, divers facteurs rendent sa mise en évidence difficile.

Les critères intermédiaires sont dès lors essentiels :

Résultats plus rapides :

Il faut souvent des années pour démontrer des différences en termes de survie globale. Les critères intermédiaires fournissent des signaux plus précoces, permettant d'identifier plus rapidement les médicaments prometteurs.

Potentiels meilleurs résultats à long terme :

Un accès précoce à des traitements dans les stades initiaux peut améliorer le cours de la maladie.

Accès plus rapide des patients :

Si la CRM prend en compte ces critères, de nouvelles thérapies innovantes peuvent être évaluées et mises à disposition plus rapidement.

Réductions des coûts liés à la santé :

Un traitement en phase précoce et un accès rapide aux thérapies efficaces améliorent non seulement la vie des patients, mais réduisent également les coûts pour la société (par exemple grâce à moins d'hospitalisations ou un retour plus rapide au travail).



Il est essentiel que ces critères soient cliniquement validés, pertinents pour les patients, qu'ils reflètent fidèlement l'objectif thérapeutique et, idéalement, qu'ils soient corrélés à la survie à long terme.

4. Les critères intermédiaires du point de vue des patients

Les associations de patients réaffirment unanimement l'importance de la survie, tout en précisant qu'elle n'a de sens que si elle s'accompagne d'une qualité de vie acceptable.

Leur point de vue met en avant plusieurs éléments :

Qualité de vie (QoL) déterminante :

Les patients soulignent que la survie n'a de valeur que si elle s'accompagne d'une qualité de vie acceptable.

Les effets indésirables chroniques (tels que la douleur, la fatigue ou la diarrhée) peuvent avoir un impact majeur sur la vie quotidienne et ne doivent pas être sous-estimés.

Charge logistique :

Les patients attachent de la valeur aux traitements qui perturbent le moins possible leur vie quotidienne. Par exemple, les médicaments oraux pouvant être pris à domicile sont, pour certains patients, préférés aux traitements intraveineux nécessitant des visites régulières à l'hôpital, même si les bénéfices en matière de survie sont légèrement moins favorables.

La phase de vie et le contexte social d'un patient déterminent en partie les critères d'évaluation auxquels il convient de donner la priorité.

Ainsi, un trentenaire avec de jeunes enfants jugera d'autres résultats importants qu'un nonagénaire présentant plusieurs comorbidités.



« La plupart des personnes confrontées au cancer partent du principe qu'elles veulent survivre. Cependant, la survie sans une qualité de vie acceptable n'est pas souhaitable pour la plupart d'entre elles. »

Bien que la survie et la qualité de vie soient primordiales, les représentants des patients reconnaissent la valeur des critères intermédiaires permettant un accès plus rapide aux traitements innovants lorsque les données de survie ne sont pas encore disponibles.



Points de vue spécifiques sur les critères intermédiaires :

RÉPONSE PATHOLOGIQUE COMPLÈTE (pCR)

En contexte néoadjuvant, la pCR résonne particulièrement auprès des patients : l'annonce de l'absence de cellules cancéreuses renvoie à l'idée de « guérison », à fort impact psychologique.

Importance pour le remboursement : Un pourcentage de pCR nettement plus élevé constitue un signal important et devrait être pris explicitement en compte dans la décision concernant le remboursement.

Besoin de contexte : Le remboursement basé sur la pCR doit être encadré dans une perspective plus large, intégrant la survie et la qualité de vie.

Communication transparente : Les médecins doivent communiquer clairement si une pCR se traduit effectivement par une meilleure survie.

« Une vie sans complication, même si elle n'est pas plus longue, est également précieuse. »



SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (EFS) & SURVIE SANS MALADIE (DFS)

Ces notions sont plus abstraites pour les patients que la survie. Bien que chacun s'accorde à dire qu'il est préférable de prévenir ou de retarder la rechute ou l'arrêt dû aux effets secondaires, il n'est pas immédiatement clair ce que cela implique pour l'espérance de vie et la qualité de vie.

Valeur clinique : Les patients reconnaissent l'importance d'éviter ou de repousser le plus longtemps possible la rechute et de ne pas devoir interrompre le traitement en raison de la toxicité

Réduction de l'anxiété : Avoir accès à un traitement qui réduit le risque de rechute peut diminuer sensiblement l'anxiété et l'agitation, et apporter davantage de sérénité mentale.

Facilite l'accès : EFS & DFS sont considérés comme indicateurs précoces d'efficacité du traitement, permettant un accès plus rapide lorsque les données OS manquent.

Validation à long terme : Si un remboursement est accordé sur la base de l'EFS/DFS, les patients s'attendent à ce que cet avantage se traduise à long terme par une survie plus longue et, en outre, qu'il n'ait pas d'impact défavorable sur la qualité de vie.

SURVIE SANS PROGRESSION (PFS) :

Concret et tangible :

Pour les patients atteints d'un cancer métastatique, le risque de progression est perçu comme tangible et concret.

Cela se reflète également dans les échanges sur les critères intermédiaires avec les organisations de patients, où la PFS se voit attribuer une grande pertinence clinique. Cela montre combien de temps la maladie reste sous contrôle.

Source d'espoir :

L'absence de progression représente un espoir important, et offre du temps précieux auprès des proches, à condition que les effets secondaires soient tolérables.

Gagner un temps précieux avec ses proches, surtout lorsque les effets secondaires du traitement sont acceptables.

« Chaque mois sans progression est un mois d'espoir, un mois de plus avec la famille. De plus, cela permet aussi de gagner du temps pour bénéficier de futurs traitements innovants. »





« De plus, en tant que patient, vous ne savez pas non plus si la prochaine ligne de traitement sera efficace, ou si vous serez toujours éligible pour certains traitements au moment d'une progression ou d'une rechute. »

Accès à de futures thérapies :

La stabilisation de la maladie permet d'envisager de bénéficier de traitements innovants à l'avenir.

Importance du traitement de première ligne :

Rester sans progression le plus longtemps possible après la première ligne de traitement, si la toxicité est acceptable.

Communication transparente :

Les médecins doivent bien expliquer les attentes concernant la PFS, car l'absence de progression n'est pas forcément synonyme de guérison.

« Si les critères intermédiaires permettent un accès plus rapide, nous y sommes favorables, mais ils doivent être suivis et faire l'objet d'un dialogue constant. »

5. Conclusion

Les associations de patients soulignent que **la survie et la qualité de vie** doivent être la première priorité lors des décisions de remboursement des innovations thérapeutiques.

Elles reconnaissent aussi **la valeur pratique et émotionnelle** des critères intermédiaires, notamment lorsque les données de survie exigent un long suivi.

Elles soutiennent l'utilisation **de critères intermédiaires** dans les discussions de remboursement si cela permet un accès plus rapide à des traitements efficaces et sûrs.

○ CECI EXIGE CEPENDANT UNE APPROCHE ÉQUILIBRÉE :



Validation robuste :

Les critères intermédiaires doivent être solidement validés.



Suivi des données post-remboursement :

La collecte de données après remboursement est essentielle.



Dialogue continu :

Un dialogue permanent avec les organisations de patients, accordant une attention suffisante à l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients, est essentiel pour des décisions solides et partagées. Leur contribution est cruciale pour comprendre les besoins et les priorités des patients.



Références

1. Piccart M, Vansteenkiste J, Prenen H, Duhoux F, Janssens A, Delforge M, et al. *Rethinking the reimbursement of innovative medicines in oncology : Looking beyond overall survival.* Belj J Med Oncol. 2023;17(6):211-5.
2. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0).* Annals of Oncology, 2025; 36 (8), 866 – 908.
3. Buyse M, Saad ED, Burzykowski T, Regan MM, Sweeney CS. *Surrogacy Beyond Prognosis : The Importance of « Trial-Level » Surrogacy.* Oncologist. 2022;27(4):266-71.



ASSOCIATIONS DE PATIENTS

