



Titre court : **IPPACTTO**
 Ref ICO : **ICO-2019-07**
 N°IDRCB : **2019-A00754-53**

SYNOPSIS

PROTOCOLE IPPACTTO

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

TITRE DE L'ESSAI :	Intervention P harmaceutique dans le P arcours de soins coordonné du p Atient atteint de C ancer et T raité par T hérapie O rale		
TITRE ABREGÉ :	IPPACTTO		
COORDONNATEUR :	Fanny D'ACREMONT-JUTIER Pharmacien - OMEDIT Pays de la Loire Tel : 02 40 84 64 47 Email : fanny.jutier@chu-nantes.fr		
CO-COORDONNATEURS :	Julien DURIN Chef de projet et coordinateur non médical – UCOGpl - Réseau ONCOPL Tel : Email : julien.durin@chu-nantes.fr Alain GUILLEMINOT Pharmacien - URPS Pharmaciens Pays de la Loire Tel : 02 40 59 69 29 Email : paysdelaloire@urpspharmacien.fr		
METHODOLOGISTE :	Dr Audrey BLANC-LAPIERRE Service Biométrie - ICO Pays de la Loire Tel : 02 40 67 98 73 Email : audrey.blanc-lapierre@ico.unicancer.fr		
NOMBRE DE CENTRES ESTIMÉS :	7	NOMBRE DE PATIENTS ATTENDUS:	396

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME :	Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO Pays de la Loire) Direction de la Recherche Clinique - Service Promotion Bd. Jacques Monod, 44 805 Saint-Herblain cedex
PERSONNE A CONTACTER :	Emilie DEBEAUPUIS Tel : 02 40 67 98 44 Email : emilie.debeaupuis@ico.unicancer.fr

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION :	Patients atteints d'un cancer solide en phase avancée ou métastatique ou d'une hémopathie maligne en 1 ^{ère} de ligne de traitement ou en rechute/réfractaires, devant bénéficier d'un traitement par VOC. Au moins 30% des patients devront avoir 70 ans ou plus.
METHODOLOGIE :	Etude multicentrique régionale interventionnelle de catégorie 2, contrôlée, randomisée 1:1, ouverte et prospective. Bras expérimental (Bras A) : parcours de soins du patient traité par VOC avec introduction d'un suivi pharmaceutique spécifique à l'étude et coordonné entre le pharmacien d'établissement de santé et le pharmacien de ville. Bras contrôle (Bras B) : parcours de soins standard du patient traité par VOC, sans suivi pharmaceutique coordonné entre le pharmacien d'établissement de santé et le pharmacien de ville.

<p>OBJECTIF ET CRITERE D’EVALUATION PRINCIPAL :</p>	<p>Évaluation de l’impact de l’intervention coordonnée du pharmacien d’établissement de santé et du pharmacien de ville sur la tolérance des thérapies par voie orale contre le cancer (VOC).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Proportion de patients avec au moins un EI survenu/avéré de grade 3 ou 4, lié à la prise de la VOC, et confirmé par le cancérologue* lors des consultations de suivi (à M1, M3 et M6).</i>
<p>OBJECTIF(S) ET CRITERES D’EVALUATION SECONDAIRE(S) :</p>	<p>Evaluation de l’impact de l’intervention coordonnée des pharmaciens d’établissement de santé et de ville sur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. le nombre d’EI détectés de grades 3 et 4 liés à la prise d’une VOC ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Nombre d’EI survenus/avérés de grades 3 et 4, liés à la prise d’une VOC, confirmés par le cancérologue lors des consultations de suivi.</i> 2. la détection d’EI de grade 2 liés à la prise d’une VOC ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>a) Proportion de patients avec au moins un EI survenu/avéré de grade 2, lié à la prise d’une VOC, et confirmé par le cancérologue lors des consultations de suivi.</i> <i>b) Nombre d’EI survenus/avérés de grade 2, liés à la prise d’une VOC, confirmés par le cancérologue lors des consultations de suivi.</i> 3. le nombre d’hospitalisations non programmées pour un EI lié à la prise d’une VOC ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Nombre d’hospitalisations non programmées dues à un EI lié à la prise d’une VOC au cours des 6 mois de suivi, et confirmé par le cancérologue lors des consultations de suivi.</i> 4. la détection des modifications de traitement concertées (entre cancérologue et pharmacien) en lien avec la VOC et nécessaires pour une meilleure prise en charge du patient avant la mise sous traitement et pendant le traitement par VOC ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Nombre de modifications de traitements en lien avec la prise d’une VOC, nécessaires avant la mise sous traitement et pendant le traitement par VOC et confirmées par le cancérologue lors des consultations de suivi.</i> 5. la qualité de vie des patients ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Score de qualité de vie des patients avant et après la mise sous VOC selon le questionnaire QLQ-C30.</i> 6. l’observance (adhésion au traitement) des patients ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Questionnaire de Girerd à compléter au moment des consultations avec le cancérologue à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois de suivi.</i> 7. la satisfaction des patients quant à leur parcours de soins ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Questionnaire de satisfaction du patient à l’issue de son parcours de suivi.</i> 8. l’amélioration du lien ville hôpital ; <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>a) Questionnaire de fin de suivi du patient à remplir pour les 2 bras par le cancérologue, les pharmaciens de ville, les médecins traitants et pour le bras A par les pharmaciens d’établissement de santé.</i> <i>b) Questionnaire d’évaluation du parcours en fin d’étude à remplir par le cancérologue (bras A et B), les pharmaciens de ville et les pharmaciens d’établissement de santé (bras A).</i> 9. le nombre et de la nature des DRP (drug related problem) potentiels et avérés détectés par les pharmaciens (bras expérimental). Un DRP étant défini comme tout évènement ou situation lié à un médicament qui interfère réellement ou potentiellement sur l’état de santé escompté. <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Nombre de DRP potentiels et avérés détectés par les pharmaciens au cours du parcours pharmaceutique coordonné (bras expérimental) et nature de ces DRP selon la classification PCNE.</i>

CRITERES D'INCLUSION :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age \geq 18 ans ; 2. Avoir reçu l'information concernant l'étude et donné son consentement, libre et éclairé, écrit (formulaire de consentement co-signé par le patient et l'investigateur) ; 3. Etre atteint d'un cancer solide en phase avancée ou métastatique ou d'une hémopathie maligne en 1^{ère} de ligne de traitement ou en rechute/réfractaires ; 4. Etre nouvellement traité par un traitement VOC, quelle que soit la ligne de traitement ; 5. Avoir un ECOG <i>Performance Status</i> (PS) de 0, 1 ou 2 ou un indice de Karnofsky $>$ 50 (Annexe 5) ; 6. Etre affilié ou bénéficiaire du régime de sécurité sociale. <p>Remarques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients ayant déjà bénéficié d'une VOC peuvent être inclus, sans période de wash-out nécessaire. - Les changements de VOC en cours d'étude sont autorisés dès lors que cela n'influence pas le déroulement du parcours. - Les associations de VOC sont autorisées.
CRITERES DE NON INCLUSION :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient bénéficiant d'un traitement anticancéreux intraveineux (IV) ou en sous-cutané (SC) au moment de l'inclusion ; 2. Patient bénéficiant déjà d'un traitement par VOC ; 3. Patient bénéficiant d'une thérapie orale de type hormonothérapie de première génération ; 4. Patient bénéficiant déjà d'un parcours pharmaceutique coordonné ville-hôpital; 5. Patient participant à un programme d'éducation thérapeutique incluant un pharmacien ; 6. Patient déjà inclus dans un essai clinique interventionnel ; 7. Patient bénéficiant d'une VOC en Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ; 8. Patient en établissement sanitaire ou médico-social (EHPAD et USLD) ; 9. Patient protégé, sous tutelle ou incapable de donner son consentement libre et éclairé ; 10. Patient ne parlant pas français ; 11. Patient incapable de lire le français ; 12. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques. 13. Patients de 70 ans et plus présentant des troubles cognitifs identifiés par le G-CODE 14. Patient bénéficiant déjà d'une consultation pharmaceutique dédiée aux anticancéreux oraux au sein des établissements de santé

D) DESCRIPTION DES INTERVENTIONS A L'ETUDE

Interventions pharmaceutiques (Bras A)

Le parcours coordonné pharmaceutique expérimental se compose de 5 entretiens ou consultations pharmaceutiques :

- 1 consultation pharmaceutique initiale avec le pharmacien d'établissement de santé (PES);
- 3 entretiens pharmaceutiques de suivi avec le pharmacien de ville / d'officine (PO) ;
- 1 consultation pharmaceutique de suivi avec le pharmacien d'établissement de santé (PES).

Chaque entretien ou consultation pharmaceutique donnera lieu à la rédaction d'un compte-rendu (CR) pharmaceutique (Annexes 13 et 14) à transmettre aux autres professionnels de santé participants (cancérologue, médecin traitant, pharmacien d'établissement ou de ville).

Les CR seront partagés avec les autres professionnels impliqués dans le parcours coordonné et enregistrés dans le dossier médical du patient.

A chaque consultation ou entretien pharmaceutique, le PES et le PO devront :

- Mettre à jour le bilan médicamenteux si nécessaire ;
- Evaluer la compréhension du patient ;
- Détecter les éventuels premiers signes d'alerte sur l'observance, ou toute autre difficulté éventuelle ;
- Identifier les éventuels DRP ;

- Alerter le cancérologue et/ou le médecin traitant si nécessaire ;
- Mettre à jour le plan de prise si nécessaire.

Interventions du pharmacien d'établissement de santé (PES)

Le pharmacien d'établissement de santé interviendra auprès du cancérologue avant ou au moment de la primoprescription de la VOC en fonction de l'organisation du centre, et auprès du patient avant et pendant le traitement.

Le pharmacien d'établissement de santé sera destinataire du mail d'inclusion des patients de son établissement. Il réalisera :

Bilan médicamenteux initial : liste exhaustive et complète des médicaments pris ou à prendre par le patient, qu'ils soient prescrits par le médecin traitant ou spécialiste ou qu'ils soient pris en automédication. Les sources d'information analysées, au minimum 3, voire autant que de besoin, sont également mentionnées.

Le bilan médicamenteux sera réalisé dès que possible après la randomisation et si possible avant la primoprescription de la VOC par le cancérologue.

Le pharmacien identifiera les éventuels DRP (*Drug Related Problems*) selon la classification *Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE V8.03)* et les interventions pharmaceutiques à réaliser. Pour chaque DRP identifié, le pharmacien devra remplir une fiche de recueil des DRP (Annexe 10). Cette fiche sera transmise au cancérologue et enregistrée dans l'e-CRF.

Consultation pharmaceutique initiale (PES/O) : avant la première dispensation du traitement si la dispensation de la VOC a lieu en officine. Dans le cas de la rétrocession, la consultation aura lieu en même temps que la dispensation par la pharmacie d'établissement de santé.

Cette consultation a pour but d'échanger avec le patient sur les modalités de prise du médicament, la détection et la conduite à tenir en cas d'EI, la détection des difficultés éventuelles et la réalisation d'un plan de prise médicamenteux pour le patient.

Consultation pharmaceutique de suivi (PES/M3)

Elle est réalisée 3 mois après la primoprescription de la VOC. Idéalement cette consultation pharmaceutique sera programmée le même jour que la consultation de suivi avec le cancérologue.

Le pharmacien d'établissement reprendra les points d'alerte identifiés lors des précédents entretiens ou consultations (compréhension du traitement, du plan de prise, observance...). Il tiendra compte des éventuels changements dans le traitement du patient et des éventuels EI rapportés.

Interventions du pharmacien de ville / d'officine (PO)

A chaque inclusion dans le bras A, le pharmacien de ville identifié sera informé via l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire de la participation de son patient au protocole IPPACTTO, des modalités de l'étude, des conséquences pour sa pratique et de son implication attendue.

Dans les 72 heures suivant la primoprescription, le pharmacien de ville dispensera le traitement VOC (sauf si rétrocession) et les éventuels traitements concomitants au patient. A cette occasion, il prendra un rendez-vous avec le patient pour le premier entretien pharmaceutique de suivi en ville.

Entretiens pharmaceutiques de suivi (M1, M2, M5) : Le premier entretien aura lieu à M1 après la dispensation de la VOC et les quatre entretiens suivants auront lieu, M2 et M5.

L'entretien prévu à M5 pourra être remplacé par un entretien téléphonique si le patient est dans l'impossibilité de se déplacer. A noter que l'aidant ne peut pas se substituer au patient pour réaliser ces entretiens.

Intervention des autres professionnels de santé (Bras A et B)

Quel que soit le bras, le médecin traitant et le PO de chaque patient seront identifiés au moment de l'inclusion. Leurs coordonnées seront transmises à l'OMEDIT Pays de Loire et l'URPS afin de les informer de la participation de leur patient au protocole IPPACTTO, des modalités de l'étude et des conséquences pour leur pratique.

Médecin traitant :

- Bras A : en plus de la pratique standard, il recevra une copie de chaque CR des consultations et entretiens pharmaceutiques. Il sera également sollicité à la fin du suivi de son patient par l'OMEDIT Pays de la Loire pour compléter un questionnaire de fin de suivi du patient.
- Bras B : en plus de la pratique standard, il sera sollicité à la fin du suivi de son patient par l'OMEDIT Pays de la Loire pour compléter un questionnaire de fin de suivi du patient.

Pharmacien de ville

- Bras A : cf ci-dessus
- Bras B : le PO identifié sera informé à la fin du suivi de son patient par l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire de sa participation au protocole IPPACTTO et sera sollicité pour compléter le questionnaire de fin de suivi du patient.

OMEDIT Pays de la Loire : aura un rôle de coordination et de support pour tous les acteurs participants à l'étude et sera destinataire du mail d'inclusion de l'ensemble des patients de l'étude.

Il sera le contact privilégié pour répondre aux interrogations éventuelles des médecins traitants en cours d'étude (bras A et B).

URPS Pharmaciens Pays de la Loire : aura un rôle de coordination et de support auprès des pharmaciens de villes et sera destinataire du mail d'inclusion de l'ensemble des patients de l'étude. Il recueillera l'adhésion du PO pour sa participation à l'étude et lui remettra les documents nécessaires pour la mise en place et la réalisation des entretiens pharmaceutiques, le questionnaire de fin de suivi du patient et le questionnaire d'évaluation du parcours pharmaceutique coordonné (Bras A).

Pour les patients du bras B, l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire sollicitera le PO de chaque patient pour compléter le questionnaire de fin de suivi du patient.

Recueils de données spécifiques à l'étude (bras A et B)

Les critères gériatriques pour les patients âgés de 70 ans et plus à l'aide du G-CODE (Annexe 7) ou CR EOG si disponible;

- La qualité de vie évaluée chez tous les patients lors des consultations avec le cancérologue à T0, M1, M3 et M6 à l'aide du questionnaire QLQ-C30 (Annexe 8) ;
- Les EI avérés de grades 2, 3 et 4 (selon le CTCAE v5.0) liés à la VOC et identifiés par le cancérologue à chaque consultation de suivi M1, M3 et M6 (Annexe 9) ;
- Les hospitalisations non programmées dues à un EI lié à la prise de la VOC et recueillies par le cancérologue à M1, M3 et M6 (Annexe 9) ;
- Les modifications de traitements en lien avec la prise de la VOC, concertées ou non et identifiés par le cancérologue à chaque consultation T01, M1, M3 et M6 (Annexe 9) ;
- L'observance thérapeutique à l'aide du questionnaire de Girerd à chaque consultation de suivi M1, M3 et M6 (Annexe 16) ;
- Le nombre et la nature des DRP (bras A seulement) à chaque consultation ou entretien pharmaceutique PES/0, PO/M1, PO/M2, PES/M3, et PO/M5 (Annexe 10) ;
- La satisfaction des patients recueillie à M6 (Annexe 17) ;
- L'évaluation par les professionnels de santé du parcours pharmaceutique en fin de suivi (M6) pour tous les patients et en fin d'étude pour les patients du bras A (Annexes 18 et 19).

E) CONSIDERATIONS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

Si l'on prend comme hypothèse nulle un pourcentage de patients avec au moins un effet indésirable de grade 3/4 dans le bras standard de 40% ($H_0 : p_0=40\%$) et si l'on fait l'hypothèse alternative d'une amélioration de 15% dans le bras expérimental ($H_1 : p_1=25\%$), avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, en formulation bilatérale, il faudra inclure 165 patients par bras ($n=330$).

Pour prendre en compte les éventuels retraits de consentement ou autres motifs d'exclusion, ce nombre est augmenté de 20%. Au total, 396 patients seront donc randomisés.

METHODE D'ANALYSE STATISTIQUE :

La comparabilité des groupes à l'inclusion sera évaluée par le test de Student (ou par le test de Mann-Whitney si nécessaire) pour les paramètres quantitatifs, et par un test du Chi² de Pearson (ou le test exact de Fisher exact si nécessaire) pour les paramètres qualitatifs.

Dans chaque bras, les EIs à 1 mois, 3 mois et 6 mois après la primoprescription de la VOC seront décrits par grade et par catégorie selon la classification NCI CTCAE v5.0. La proportion de patients présentant au moins un EI de grade 3 ou 4, ou un EI de grade 2, le nombre d'EI de grade 2, le nombre d'EI de grade 3 et le nombre d'EI de grade 4 liés à la prise d'une VOC seront comparés entre les 2 bras par le test du Chi² de Pearson (ou le test exact de Fisher si nécessaire).

Les DRP détectés par les pharmaciens au cours des 6 premiers mois de traitement dans le bras expérimental seront décrites selon la classification PCNE PCNE V8.03 (effectifs, %).

Le QLQ-C30 sera analysé selon les recommandations de l'EORTC.

Pour chaque échelle, une comparaison des scores entre les bras sera réalisée à l'aide d'une ANOVA sur mesures répétées.

Les autres critères de jugement seront comparés entre les bras à l'aide d'un test de Student (ou d'un test de Mann-Whitney si nécessaire) pour les paramètres quantitatifs, et d'un test du Chi² de Pearson (ou d'un test exact de Fisher exact si nécessaire) pour les paramètres qualitatifs.

	Des analyses de sous-groupe seront effectuées parmi les patients âgés de 70 ans et plus. Une analyse intermédiaire sera réalisée lorsque 200 patients auront été inclus.
--	---

F) DUREE PREVUE DE L'ESSAI	
PERIODE D'INCLUSION :	36 mois
DUREE DE LA PROCEDURE :	6 mois
TEMPS DE PARTICIPATION MINIMUM PAR PATIENT	6 mois
DUREE GLOBALE DE L'ESSAI (PERIODE DE SUIVI INCLUSE) :	42 mois
DUREE ENVISAGEE JUSQU'A L'ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL :	48 mois
ANALYSE INTERMEDIAIRE	Oui, à 200 patients inclus
FIN DE L'ESSAI CLINIQUE :	Dernier suivi du dernier patient inclus

TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERVENTIONS

Visites	Inclusion	Bilan médicamenteux initial ^(a)	Primo Prescription de la VOC	Consultation pharmaceutique initiale (ETS)	Dispensation de la VOC	Consultation médicale de suivi	Entretiens pharmaceutiques de suivi (ville)	Consultation médicale de suivi	Consultation pharmaceutique de suivi (ETS)	Entretiens pharmaceutiques de suivi (ville) ^(c)	Consultation médicale de suivi	Fin d'étude (clôture de l'essai)
				PES/0		CSC/M1	PO/M1 et PO/M2	CSC/M3	PES/M3	CSC/M6		
Dates	Ti	Ti à T0+3j	T0	T0 à T0+3j	T0 à T0+3j	T0+1mois (ou cycle) ^(b)	T0+1mois et T0+2mois	T0+3mois	T0+3mois	T0+5mois	T0+6mois	
Bras A et B					X							
Critères d'inclusion / non-inclusion	X											
Information et consentement patient	X											
Inclusion/randomisation	X											
Critères gériatriques (G-CODE) (patients ≥ 70 ans)	X											
Recueil des coordonnées du médecin traitant + pharmacien d'officine	X											
Recueil des EI ≥ grade 2, hospitalisations non programmées et modifications de traitement			X				X		X			X
QLQ-C30 (qualité de vie)	X						X		X			X
Girerd (observance)							X		X			X
Questionnaire de satisfaction du patient												X
Questionnaire de fin de suivi patient												X
Bras A												
Recueil des DRP		X		X			X		X	X		
CR consultation pharmaceutique initiale				X								
CR entretiens/ consultations pharmaceutiques de suivi							X		X	X		
Questionnaire d'évaluation du parcours coordonné												X

^(a) Selon les organisations, il peut arriver que le bilan médicamenteux se fasse en même temps que la consultation pharmaceutique initiale.

^(b) Certains traitements par voie orale contre le cancer (VOC) sont dispensés par cycles de 3 semaines. Le rythme des entretiens se base alors sur le rythme des cycles.

^(c) Un des deux entretiens pharmaceutiques à 4 ou à 5 mois peut être réalisé par téléphone si besoin.