

Suivi de l'asthénie chez des patients traités en 1^{ère} ligne par un médicament anticancéreux par voie orale (chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne et Pays de la Loire

Etude PANDORA

Version 2 du 03/03/2016

➤ Responsable de la recherche :

Dr Françoise GRUDE – pharmacienne
Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire
ICO Paul Papin
2 rue Moll
49933 ANGERS Cedex 9
Tél : 02 41 35 28 68
francoise.grude@ico.unicancer.fr

➤ Investigateur coordonnateur :

Dr Adrian TEMPESCU – hématologue
CHRU Brest Morvan
Service cancérologie et hématologie
Bâtiment 3
5 avenue Foch
29609 BREST Cedex
Tél : 02 98 22 34 28
adrian.tempescul@chu-brest.fr

➤ Statisticien

Unité de biostatistique
Institut de Cancérologie de l'Ouest - ICO Paul Papin
2 rue Moll, 49933 Angers Cedex 9
Tél : 02 41 35 27 00

**PROTOCOLE DE RECHERCHE
NON-INTERVENTIONNEL**

Titre : Suivi de l'asthénie chez des patients traités en 1^{ère} ligne par un médicament anticancéreux par voie orale (chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne et Pays de la Loire

ETUDE PANDORA

Version N° 2 du 03/03/2016

Le Responsable de la recherche : Dr Grudé

Date : 03/03/2016

Signature:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'G' followed by a long horizontal stroke.

SOMMAIRE

1. RESUME

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.

3 OBJECTIF

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

5. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

6. MODALITES DE RECRUTEMENT ET D'INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

7. STATISTIQUES

8. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

9 FINANCEMENT

10. PUBLICATION

11. BIBLIOGRAPHIE

12. ANNEXES

Informations générales

- **Titre**

Etude PANDORA : Suivi de l'asthénie chez des patients traités en 1^{ère} ligne par un médicament anticancéreux par voie orale (chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne et Pays de la Loire

- **Responsable de la recherche**

Dr Françoise GRUDE, Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire

- **Investigateur coordonnateur**

Dr Adrian TEMPESCU, CHRU de Brest

- **Coordination et suivi de l'étude**

Dr Françoise GRUDE et Dr Adrian TEMPESCU
Fanny MARHUENDA et Delphine DENIEL LAGADEC

- **Centres associés :**

- CHRU Brest
- CHIC Quimper
- CH Morlaix
- CH DOUARNENEZ
- CH Cholet
- Centre JEAN BERNARD – Le Mans
- CHU Angers
- CHD Vendée

- **Méthodologiste – biostatisticien**

Unité de biostatistique de l'ICO Paul Papin

1. RESUME

TITRE	Suivi de l'asthénie chez des patients traités en 1 ^{ère} ligne par un médicament anticancéreux par voie orale (chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne et Pays de la Loire
INVESTIGATEUR DE LA RECHERCHE	Dr François Grudé, Observatoire Cancer Bretagne Pays de la Loire
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Adrian Tempescul, CHRU de Brest
ACRONYME	PANDORA
JUSTIFICATION	<p>L'utilisation de traitements anticancéreux par voie orale est en constante augmentation. En 2015, ces traitements devraient représenter 25 à 30%.</p> <p>La fatigue est l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré chez les patients atteints de cancer. Sa prévalence varie de 30 à 100% selon la tumeur, le stade de la maladie et le traitement. De 80 à 100% des malades sous chimiothérapie souffrent de fatigue.</p> <p>La majorité des personnes malades interrogées estiment que la fatigue affecte leur vie quotidienne autant, voire plus que la douleur. Les patients pensent souvent que cette fatigue est normale, voire inévitable, et qu'elle fait partie des effets secondaires des traitements et de la maladie. Ils n'en parlent pas ou peu à leur médecin. Aujourd'hui, les effets secondaires des traitements (douleurs, nausées, vomissements...) sont traités, alors que la fatigue reste encore trop souvent sous-estimée et donc insuffisamment prise en charge. Or la fatigue doit aussi être traitée.</p> <p>La fatigue varie en fonction du type de chimiothérapie et de la façon dont le patient vit chaque cure. Chacun réagit différemment. Les patients évoquent souvent une fatigue qui s'accumule au fil des cures. La fatigue devient chronique et persiste parfois plusieurs mois après la fin du traitement. La personne malade doit être informée sur la fatigue qu'elle peut rencontrer pendant et après un traitement de chimiothérapie. Mieux préparée, elle est alors plus à même de modifier sa vie quotidienne et ses activités [1].</p> <p>Le développement récent et rapide des thérapies anticancéreuses par voie orale pose nécessairement la question de leur évaluation, non seulement en termes d'efficacité thérapeutique mais également en termes de tolérance.</p> <p>La méthodologie de notre étude repose principalement sur une évaluation de la fatigue auprès des patients souffrant d'une hémopathie maligne et traités en première ligne par un traitement anticancéreux par voie orale (chimiothérapie ou thérapie ciblée). En parallèle, l'investigateur aura à compléter un formulaire décrivant l'état général du patient, sa réponse au traitement, l'observance, les toxicités liées au traitement..</p> <p><i>[1] Fatigue et Cancer ; guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Institut national Du Cancer – Avril 2005</i></p>

POPULATION CONCERNEE	Les patients pouvant être inclus dans notre étude sont les patients majeurs atteints d'une hémopathie maligne et traités en première ligne par un traitement anticancéreux oral (chimiothérapie ou thérapie ciblée) sur une année dans les régions Bretagne et Pays de la Loire.
OBJECTIF PRINCIPAL	Cette étude a pour objectif principal de réaliser un suivi de l'asthénie chez des patients atteints d'une hémopathie maligne et traités par un traitement anticancéreux oral.
OBJECTIFS SECONDAIRES	Les objectifs secondaires sont : <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de l'association fatigue - efficacité du traitement ; - Evaluation de l'impact de la fatigue sur des adaptations de dose ; - Evaluation des reports de cures dues à la fatigue décrite par le patient - Evaluation des autres effets secondaires et leur lien avec la fatigue - Evaluation de l'observance dans le contexte
CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	Echelle de PIPER à différents temps du traitement.
CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Etat général du patient - Réponse au traitement, - Observance, - Toxicités liées au traitement.
METHODOLOGIE	<p>Etude Observationnelle, prospective, multicentrique.</p> <p>La constitution de la cohorte sera opérée à partir des patients nouvellement traités et inclus par les hématologues.</p> <p>Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, le formulaire d'information sera remis au patient et le consentement éclairé du patient sera recherchée.</p> <p>L'enquête consiste à mettre en œuvre deux questionnaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un pour le patient : évaluant sa fatigue pendant le parcours de soins anticancéreux oral. Ce questionnaire (échelle de PIPER) aura pour objet d'identifier le gradient de fatigue du patient face à son traitement. Il sera complété par quelques questions sur les traitements annexes pris à leur domicile et pouvant interférer sur l'état de fatigue. - l'autre pour l'hématologue : concernant l'état général du patient, ses activités, sa réponse au traitement, l'observance, les toxicités, ... <p>Ces 2 questionnaires seront remplis lors de la visite d'initiation (visite d'inclusion) puis à 3, 6, 9 et 12 mois si le traitement initié est poursuivi et à chaque visite intercurrente. Si le traitement est arrêté en dehors des visites 3, 6, 9 et 12 mois, les 2 questionnaires seront également à compléter (visite de fin de traitement). Le suivi des patients pour l'étude se terminant à l'arrêt du traitement, les questionnaires des visites ultérieures ne seront pas remplis.</p>

STATISTIQUE	<p>Présentation des résultats : Les données seront présentées sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives (réponses, toxicité), de moyennes et écart-types, médianes et extrêmes pour les variables quantitatives. Les données de survie (les délais jusqu'à la progression) seront récapitulées sous la forme de courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion.</p> <p>Comparaisons effectuées : Les résultats seront comparés à ceux des données historiques. Ainsi, les délais de survenue du décès et de progression seront analysés par un test du logrank. Ces comparaisons seront ajustées à des facteurs de stratification. Toutes les associations des variables qualitatives (comme les toxicités, les réponses aux différents traitements) seront analysées par un test du Khi² ou par un test de Fisher. Tous les tests seront bilatéraux et seront considérés comme significatifs au seuil 5%.</p>
CRITERE D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient majeur - Patient atteint d'une hémopathie maligne - Patient nouvellement diagnostiqué et traité en première ligne par un anticancéreux oral (chimiothérapie ou thérapie ciblée). - Consentement du patient
CRITERES DE NON-INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient atteint d'un cancer autre que le cancer hématologique - Patient traité par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie intraveineuse exclusivement ou en association - Patient ayant déjà reçu une précédente ligne de traitement - Patient n'étant pas en capacité de comprendre - Patient inclus dans un essai thérapeutique - Refus de participation
NOMBRE DE PATIENTS	<p>En fixant le risque de première espèce à 10%, un niveau de confiance à 95% et une prévalence estimative de la fatigue à 90%, il est nécessaire d'inclure 139 patients.</p> <p>En considérant que 20% des données ne seront pas évaluables et qu'environ 30% des patients arrêteront leur traitement avant les 12 mois de suivi (pour toxicité ou progression sous traitement), il faudra inclure 217 patients pour répondre à notre objectif principal.</p>
CALENDRIER	<p>Le calendrier prévisionnel de l'étude est détaillé ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée d'inclusion : 1 an - Durée de participation du patient : 1 an - Durée de l'étude : 2 ans

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE.

2.1. Contexte de la recherche et revue de la littérature

L'utilisation de traitements anticancéreux par voie orale est en constante augmentation. En 2015, ces traitements devraient représenter 25 à 30%.

La fatigue est l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré chez les patients atteints de cancer. Sa prévalence varie de 30 à 100% selon la tumeur, le stade de la maladie et le traitement. De 80 à 100% des malades sous chimiothérapie souffrent de fatigue [1].

La majorité des personnes malades interrogées estiment que la fatigue affecte leur vie quotidienne autant, voire plus que la douleur. Les patients pensent souvent que cette fatigue est normale, voire inévitable, et qu'elle fait partie des effets secondaires des traitements et de la maladie. Ils n'en parlent pas ou peu à leur médecin.

Aujourd'hui, les effets secondaires des traitements (douleurs, nausées, vomissements...) sont traités, alors que la fatigue reste encore trop souvent sous-estimée et donc insuffisamment prise en charge. Or la fatigue doit aussi être traitée.

La fatigue varie en fonction du type de chimiothérapie et de la façon dont le patient vit chaque cure. Chacun réagit différemment. Les patients évoquent souvent une fatigue qui s'accumule au fil des cures. La fatigue devient chronique et persiste parfois plusieurs mois après la fin du traitement. La personne malade doit être informée sur la fatigue qu'elle peut rencontrer pendant et après un traitement de chimiothérapie. Mieux préparée, elle est alors plus à même de modifier sa vie quotidienne et ses activités [2].

Le développement récent et rapide des thérapies anticancéreuses par voie orale pose nécessairement la question de leur évaluation, non seulement en termes d'efficacité thérapeutique mais également en termes de tolérance.

[1] *InfoCancer ; Arcagy-Gineco, chimiothérapie, effets secondaires, 28 septembre 2014*

[2] *Fatigue et Cancer ; guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Institut national Du Cancer – Avril 2005*

2.2. Justification de l'étude

La méthodologie de notre étude repose principalement sur une évaluation de la fatigue auprès des patients souffrant d'une hémopathie maligne et traités en première ligne par un traitement anticancéreux par voie orale (chimiothérapie et thérapie ciblée). En parallèle un autre formulaire sera complété par l'investigateur.

3. OBJECTIFS

3.1. Objectif principal

Cette étude a pour objectif principal de réaliser un suivi de l'asthénie chez des patients atteints d'une hémopathie maligne et traités par un traitement anticancéreux oral.

3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluation de l'association fatigue - efficacité du traitement ;
- Evaluation de l'impact de la fatigue sur des adaptations de dose ;
- Evaluation des reports de cures dues à la fatigue décrite par le patient
- Evaluation des autres effets secondaires et leur lien avec la fatigue
- Evaluation de l'observance dans le contexte

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

4.1. Méthodologie de la recherche :

Etude prospective, multicentrique, observationnelle.

4.2. Critères d'Evaluation

Critère principal d'évaluation

L'évaluation de l'asthénie présentée par le patient sera faite par le remplissage de l'échelle de PIPER à différents temps du traitement.

Critères d'évaluation secondaire

L'hématologue, tout au long du suivi du patient, complétera un formulaire décrivant l'état général du patient, ses activités, sa réponse au traitement, l'observance, les toxicités liées au traitement.

4.3. Déroulement de la recherche

Inclusion

La constitution de cette cohorte sera opérée à partir des patients nouvellement traités et inclus par les hématologues. Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, un formulaire d'information (Annexe 1) sera remis au patient et sa non-opposition sera recherchée.

L'enquête consiste à mettre en œuvre deux questionnaires :

- un pour le patient : évaluant sa fatigue pendant le parcours de soins anticancéreux oral. Ce questionnaire (échelle de PIPER) aura pour objet d'identifier le gradient de fatigue du patient face à son traitement.
- l'autre pour l'hématologue : concernant l'état général du patient, ses activités, sa réponse au traitement, l'observance, les toxicités, ...

Lors de l'inclusion, l'hématologue complétera le formulaire d'inclusion (annexe 2) et l'enquête initiale (annexe 3) et en parallèle le patient complétera l'échelle de PIPER (annexe 5).

Suivi

Ensuite, les 2 questionnaires (hématologue et patient) seront remplis lors de la visite à 3, 6, 9 et 12 mois de la date d'inclusion si le traitement initié est poursuivi. Si le traitement est arrêté en dehors des visites 3, 6, 9 et 12 mois, les 2 questionnaires seront également à compléter (visite de fin de traitement). Le suivi des patients pour l'étude se terminant à l'arrêt du traitement, les questionnaires des visites ultérieures ne seront pas remplis.

L'échelle de PIPER prend en compte 4 dimensions :

- comportementale (items 2 à 7)
- affective (items 8 à 12)
- sensorielle (items 13 à 17)
- cognitive / humeur (items 18 à 23)

Pour chaque malade, les résultats seront exprimés sous la forme d'un score attribué pour chaque dimension et d'un score total.

Le score de chaque dimension est calculé en faisant la moyenne des notes données par le patient pour les items de cette dimension.

Le score total de fatigue est calculé en faisant la moyenne des scores obtenus pour chaque dimension.

Le score obtenu pour chaque dimension est comparé au score total de fatigue, et permet ainsi de classer les résultats en plusieurs types de fatigue en fonction de chaque composante. Ce sont les prédominances d'une ou plusieurs caractéristiques qui permettront de déterminer l'intervention appropriée pour le patient pour diminuer son niveau de fatigue [3].

[3] traduit de PIPER (B.F), DIBBLE (S.L), WEISS (M.C), SLAUGHTER (R.E), PAUL (S.M) (1998). *The revised Piper Fatigue Scale : psychometric evaluation in women with breast cancer. Oncol Nurs Forum, 25(4) : 677 – 684.*

Ce questionnaire sera complété par quelques éléments complémentaires relatifs aux traitements annexes pris au domicile pouvant interférer sur l'état de fatigue.

5. POPULATION ETUDIEE

5.1. Description de la population source

Les patients pouvant être inclus dans notre étude sont les patients majeurs atteints d'une hémopathie maligne et traités en première ligne par un traitement anticancéreux oral (chimiothérapie ou thérapie ciblée) dans les régions Bretagne et Pays de la Loire.

5.2 Critères d'inclusion et de non inclusion

Critère d'inclusion

- Patient majeur
- Patient atteint d'une hémopathie maligne
- Patient nouvellement diagnostiqué et traité en première ligne par un anticancéreux oral (chimiothérapie ou thérapie ciblée).
- Consentement du patient

Critère de Non-inclusion

- Patient atteint d'un cancer autre que le cancer hématologique

- Patient traité par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie intra-veineuse exclusivement ou en association
- Patient ayant déjà reçu une précédente ligne de traitement
- Patient n'étant pas en capacité de comprendre
- Patient inclus dans un essai thérapeutique
- Refus de participation

5.3 Faisabilité

Les données codées sans mention des nom et prénom (deux premières lettres du nom et première lettre du prénom) recueillies proviennent des établissements de santé des régions Bretagne et Pays de la Loire.

Les patients seront déclarés par le biais d'un formulaire d'inclusion (Annexe 2) complété par l'hématologue puis faxé à l'Observatoire dédié au Cancer.

Un numéro est associé à chaque investigateur. Un numéro d'inclusion est également associé à chaque patient. Les établissements de santé posséderont donc des tableaux de correspondance entre ce code et l'identité du patient. Ces tableaux ne sortent jamais de l'enceinte de l'établissement.

6. MODALITES DE RECRUTEMENT ET D'INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figureront sur une lettre d'information et un formulaire de consentement remis au patient.

Une copie du consentement éclairé sera conservé dans son dossier médical.

La lettre d'information sera délivrée par l'investigateur lors de la consultation avant l'initiation du traitement par voie orale. Il est stipulé au niveau de la lettre d'information que cette étude ne modifie en rien sa prise en charge.

7. STATISTIQUES

7.1. Responsable de l'Analyse et lieu de conservation des données

Unité de biostatistique
Institut de Cancérologie de l'Ouest - ICO Paul Papin
2 rue Moll, 49933 Angers Cedex 9
Tél : 02 41 35 27 00

7.2. Justification du nombre de sujets à inclure

Selon la littérature, 80 à 100% des malades sous chimiothérapie souffrent de fatigue.

En fixant le risque de première espèce à 10%, un niveau de confiance à 95% et une prévalence estimative de la fatigue à 90%, il est nécessaire d'inclure 139 patients.

En considérant que 20% des données ne seront pas évaluables et qu'environ 30% des patients arrêteront leur traitement avant les 12 mois de suivi (pour toxicité ou progression sous traitement), il faudra inclure 217 patients pour répondre à notre objectif principal.

7.3. Méthode d'analyse statistique

Présentation des résultats :

Les données seront présentées sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives (réponses, toxicité), de moyennes et écart-types, médianes et extrêmes pour les variables quantitatives.

Les données de survie (les délais jusqu'à la progression) seront récapitulées sous la forme de courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion.

Comparaisons effectuées :

Les résultats seront comparés à ceux des données historiques. Ainsi, les délais de survenue du décès et de progression seront analysés par un test du logrank. Ces comparaisons seront ajustées à des facteurs de stratification.

Toutes les associations des variables qualitatives (comme les toxicités, les réponses aux différents traitements) seront analysées par un test du Khi^2 ou par un test de Fisher. Tous les tests seront bilatéraux et seront considérés comme significatifs au seuil 5%.

8. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

8.1 Cahier d'observation

Un cahier d'observation (CRF) électronique sera ouvert par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être inscrites dans le CRF. Il reprendra les différentes données du patient dans le protocole et comprendra les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole, déceler les écarts majeurs au protocole et toutes les données nécessaires aux analyses.

Les personnes responsables du remplissage des CRF seront les ARCs régionaux de l'Observatoire dédié au Cancer. Les données seront enregistrées selon une procédure de simple saisie. Les données manquantes seront notifiées.

CRF électronique :

Un support Internet de recueil des données sera utilisé dans le cadre de cette étude. Ce cahier d'observation électronique sera mis en place. Il requiert uniquement une connexion Internet et un navigateur. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Les tests de contrôle de cohérence des données seront intégrés au format électronique. Une fonction d'audit est intégrée au cahier électronique permettant ainsi de suivre toute modification de données de l'étude. Cette fonction permet également d'identifier clairement la personne ayant fait la modification ainsi que la date. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

8.2. Identification des données recueillies dans le cahier d'observation

Les données recueillies au niveau du questionnaire patient sont les suivantes (cf échelle PIPER) :

- 2 premières lettres du nom, première lettre du prénom
- date de naissance (mois et année)
- sexe
- items de l'échelle de PIPER
- questions concernant la prise d'homéopathie, phytothérapie, pamplemousse et millepertuis

Les données recueillies au niveau du formulaire investigateur sont les suivantes :

- **questionnaire à T (o) :**

- 2 premières lettres du nom du patient, première lettre du prénom
- date de naissance du patient (mois et année)
- établissement investigateur
- numéro de l'investigateur
- antécédents (dépression, traitement mis en place....)
- diagnostic de la maladie (tumeur initiale, date de diagnostic...)
- contexte familial du patient
- état général du patient

- **questionnaire à T3 mois, 6 mois, 9 mois et 1 an :**

- 2 premières lettres du nom du patient, première lettre du prénom
- date de naissance du patient (mois et année)
- établissement investigateur
- nom de l'investigateur
- réponse au traitement
- adaptations de doses, arrêt temporaire de traitement, effets secondaires liés au traitement
- état général du patient....

8.2 Confidentialité

Les données sources correspondent à tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours d'une recherche. Les données sont colligées dans le cahier d'observation électronique.

Les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises par les intervenants seront rendues codées.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les deux premières lettres du nom du sujet et la première lettres de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

8.3. Déclaration CNIL

Un avis concernant la mise en œuvre du traitement des données nécessaire à la réalisation de l'étude a été demandé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) (avis favorable du 09 juillet 2015 – dossier 15.488), puis sera suivi d'une demande d'autorisation à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (avis favorable le 25/02/2016) relative au traitement des données à caractère personnel ayant pour finalité la recherche.

Les informations relatives aux droits des personnes participant à cette recherche sont intégrées dans la lettre d'information et le formulaire de consentement.

8.4. Traitement des données

Les questionnaires papiers complétés par les hématologues et les patients seront récupérés par les ARCs de l'Observatoire dédié au Cancer et les données seront ensuite rentrées au niveau d'un CRF électronique. Cela constituera une base de données clinique informatique.

Notre système informatique est constitué de micro-ordinateurs, de serveur ainsi que d'informatique embarquée. Une sauvegarde du système informatique se fait à l'aide de support tel que LTO5 et Vtl et une compartimentation du réseau avec des règles de filtrage est effectuée régulièrement. La protection contre les intrusions est réalisée par l'installation d'antivirus sur tous les postes prenant part au traitement et à l'aide d'un système de détection d'intrusion : le Stonesoft. Afin d'assurer la sécurité des données, des profils d'habilitation définissent les fonctions ou les types d'informations accessibles à un utilisateur et le contrôle d'accès logique se fait par le biais d'un mot de passe avec une durée de validité de 6 semaines. Enfin, la sécurité des locaux et des équipements hébergeant le traitement est réalisé par un gardiennage des locaux dédiés, sécurisés et climatisés.

Pour protéger les données en cas de perte ou de vol de la clé, nous utilisons le logiciel Rohos mini Drive. Rohos crée une partition cryptée et cachée sur l'espace de stockage d'une clé USB. Pour y accéder, il faut brancher sa clé USB et exécutez le programme Rohos qui se trouve dessus. Après saisie du mot de passe, un nouveau volume est automatiquement

utilisable sous Windows. La partition protégée devient alors visible, possède une lettre dans l'explorateur Windows. Il suffit de fermer le module pour démonter le volume et cacher de nouveaux vos données qui sont alors en sécurité. Le volume sécurisé et les données qui se trouvent dessus sont cryptés automatiquement en utilisant un algorithme AES 256 bits. Le mot de passe est changé tous les 3 mois.

8.4. Archivage des données

Tous les cahiers et documents de l'étude devront être conservés dans une armoire fermée à clé, et archivées par l'investigateur 5 ans après la fin de la recherche.

9. PUBLICATION

Les travaux issus de ce protocole devront faire l'objet de communications et de publications sous la responsabilité du responsable de l'étude et du coordonnateur. Les coauteurs des publications seront les investigateurs impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude avec le méthodologiste.

En cas d'études annexes, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord du responsable de la recherche, du coordonnateur et du méthodologiste et uniquement après publication de l'étude principale qui devra être citée.

11. BIBLIOGRAPHIE

[1] InfoCancer ; Arcagy-Gineco, chimiothérapie, effets secondaires, 28 septembre 2014

[2] Fatigue et Cancer ; guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Institut national Du Cancer – Avril 2005

*[3] PIPER (B.F), DIBBLE (S.L), WEISS (M.C), SLAUGHTER (R.E), PAUL (S.M) (1998). The revised Piper Fatigue Scale : psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*, 25(4) : 677 – 684.*

12. ANNEXES

ANNEXE 1 : Lettre d'information et consentement



Lettre d'information PANDORA

Titre de l'étude : Suivi de l'asthénie chez des patients traités en 1^{ère} ligne par un médicament anticancéreux par voie orale dans le cadre d'un cancer hématologique

Madame, Monsieur,

Les hématologues de votre région participent à une étude observationnelle concernant le suivi de la fatigue chez les patients traités en première ligne par un anticancéreux par voie orale dans le cadre de leur cancer hématologique. Nous vous invitons à prendre le temps de lire ce document. Celui-ci explique le but de ce projet de recherche ainsi que ses procédures. Votre hématologue se tient à votre disposition pour répondre à toutes les questions que vous jugerez utiles de lui poser.

Cette étude a été mise en place par les hématologues de Bretagne et Pays de la Loire, en partenariat avec l'Observatoire dédié au cancer de Bretagne et Pays de la Loire. Son but est d'améliorer les connaissances, notamment sur la gestion de la fatigue que peuvent présenter certains patients dans le cadre de ce type de traitement.

Cette étude ne modifie pas votre prise en charge. Elle consiste à rassembler des données sur votre état de fatigue pendant le parcours de soins anticancéreux oraux ainsi que sur votre réponse à ce traitement. Les données des patients, qui ne s'y opposent pas, sont collectées et **confidentielles** (par codage sans mention du nom et du prénom). Les données recueillies seront analysées par informatique. Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi "Informatique & Libertés" du 6 janvier 1978. Les données médicales vous concernant font l'objet d'un traitement informatique et seront transmises dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification et d'opposition, auprès de votre cancérologue, conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004 pendant toute la durée de l'étude.

Si vous acceptez de participer à cette étude, un questionnaire comportant 30 questions vous sera remis à des temps différents au cours de votre traitement (temps de remplissage estimé inférieur à 5 minutes).

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que par le médecin et l'équipe hospitalière qui vous soignent ainsi que par les Autorités de Santé et par les personnes autorisées par l'Observatoire dédié au cancer. Les personnes mandatées par l'Observatoire dédié au cancer seront soumises au secret professionnel.

Vous êtes libre de refuser de participer à cette étude ou de décider à tout moment de changer d'avis. Pour cela, il suffit d'en faire part à votre hématologue. Votre refus de participer n'aura aucun effet sur vos relations avec votre médecin, ni sur la qualité de votre traitement. De même, vos relations avec l'équipe soignante ne seront aucunement modifiées quelle que soit votre décision.

Les résultats de cette étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez (loi du 4 mars 2002).

Dr Adrian Tempescul
CHRU Brest
Institut de Cancérologie et d'Hématologie

Dr Françoise Grudé
Observatoire dédié au Cancer B PL
ICO Paul Papin – Angers

et l'ensemble des hématologues des établissements
des régions Bretagne et Pays de la Loire



Consentement de participation étude PANDORA

Titre de l'étude : Suivi de l'asthénie chez des patients traités en 1^{ère} ligne par un médicament anticancéreux par voie orale dans le cadre d'un cancer hématologique

Je, soussigné(e) (**NOM et Prénom**)
né(e) le

J'atteste que j'ai bien reçu une information écrite et orale sur cette étude de suivi de la fatigue chez des patients recevant une thérapeutique anticancéreuse orale dans le cadre d'une hémopathie, que j'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais, que j'ai obtenu une réponse à chacune d'elles et que je pourrai demander tout complément d'information, si nécessaire, au Docteur, au numéro de téléphone : Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Les données qui me concernent, ainsi que le présent accord, resteront strictement confidentiels; je n'autorise leur consultation que par les personnes collaborant à cette étude, astreintes au secret professionnel et désignées par le promoteur, le Médecin sus cité, ou par un représentant des Autorités de Santé. A l'occasion de cette étude, les données me concernant feront l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. Le droit d'accès à l'information prévu par la loi "Informatique et Liberté" du 06.01.1978 (Article 40) s'exerce à tout moment auprès du Docteur Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès de ce même médecin pendant la durée de la recherche.

Je comprends que je suis libre d'accepter de participer, ou non, à cette étude, et que je peux demander à tout moment de m'en retirer sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui continueront à m'être prodigués.

Je comprends que le médecin investigateur puisse arrêter ce traitement pour le remplacer par un autre traitement s'il juge que c'est dans mon intérêt.

Signature du patient : Date:

Nom, prénom et signature du médecin investigateur :

.....

Date :

ANNEXE 2



ETUDE PANDORA

Suivi de l'asthénie chez des patients primo-traités par chimiothérapie par voie orale dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne Pays de la Loire

INCLUSION

Nom |_|_|_| Prénom : |_|_|
(2 premières lettres du nom) (1^{re} lettre du prénom)

CRITRES D'INCLUSION	OUI	NON
- Patient majeur Date de naissance J J / _ _ / _ _		
- Patient atteint d'une hémopathie maligne		
- Patient nouvellement diagnostiqué		
- Traité en première ligne par un anticancéreux oral ➢ chimiothérapie <input type="checkbox"/> ➢ thérapie ciblée <input type="checkbox"/>		
Patient ayant signé son consentement éclairé Date de signature _ _ _ _ _ _		

Si une ou plusieurs cases « NON » sont cochées le patient n'est pas inclus

CRITRES DE NON INCLUSION	OUI	NON
- Patient atteint d'un cancer autre que le cancer hématologique		
- Patient traité par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie intraveineuse exclusivement ou en association		
- Patient ayant déjà reçu une précédente ligne de traitement		
- Patient n'étant pas en capacité de comprendre		
- Patient inclus dans un essai thérapeutique		
- Patient refusant de participer.		

Si une ou plusieurs cases « OUI » sont cochées le patient n'est pas inclus

Nom de l'investigateur :

Signature

Merci de renvoyer ce document à l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire,
accompagné du formulaire de « visite initiale » et du « questionnaire patient »

Pour les centres des Pays de la Loire :

M^{me} Fanny Marhuenda au **02-41-48-31-90** ou fanny.marhuenda@ico.unicancer.fr

Pour les centres de Bretagne :

M^{me} Delphine Deniel Lagadec au **02-29-02-01-67** ou delphine.deniel-lagadec@chu-brest.fr



ETUDE PANDORA :

Confirmation d'inclusion

Suivi de l'asthénie chez des patients primo-traités par chimiothérapie par voie orale dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne Pays de la Loire

Votre patient :

Nom |_|_|_| Prénom : |_| né(e) le |_|_|/|_|_|/|_|_|

Centre :

est bien inclus dans l'étude PANDORA sous le numéro :

|_|_| -|_|_|_|_|

Pour information, les consultations de suivi protocolaire vont avoir lieu :

A 3 mois : Date théorique : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

A 6 mois : Date théorique : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

A 9 mois : Date théorique : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

A 12 mois : Date théorique : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

Si des consultations sont réalisées en dehors de ces dates pour **toxicité** significative ou **adaptation de posologie**, elles sont à renseigner en cochant « **visite intercurrente** ».

Pour toutes ces visites, sont à remplir 2 questionnaires :

« suivi médecin » + « patient »

En vous remerciant pour votre participation,

Pour l'Observatoire dédié au Cancer B PL,

Date et Signature :

ANNEXE 3



ETUDE PANDORA : **Visite initiale**

Suivi de l'asthénie chez des patients primo-traités par chimiothérapie par voie orale dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne Pays de la Loire

Etablissement :

Nom de l'investigateur :

Date de la visite initiale : | _ | | _ | / | _ | | _ | / | _ | | _ |

Nom du patient : | _ | | _ |

Prénom : | _ |

Sexe : Masculin Féminin

ATCD significatif : Cancer Autre : _____

Date de diagnostic de l'hémopathie : | _ | | _ | / | _ | | _ | / | _ | | _ | | _ | | _ |

Type d'hémopathie :

Maladie de Hodgkin Lymphome non-hodgkinien Autre lymphome Myélome multiple

LAL

LLC

LMC

SMD

SMP

Autre : _____

Quel traitement par voie orale avez-vous instauré ? _____

Comment graderiez-vous l'état général de votre patient ?

PS/OMS 0

PS/OMS 1

PS/OMS 2

PS/OMS 3

PS/OMS 4

Votre patient est-il bien entouré au niveau familial ?

OUI

NON

Non connu

Votre patient a-t-il ou présente-t-il un syndrome dépressif ?

OUI

NON

ATCD

Non connu, non évalué

Si oui, un traitement est-il mis en place ?

OUI

NON

Non connu

Votre patient prend-il des traitements concomitants ?

OUI

NON

Non connu

Si oui, le(s)quel(s) ? _____

Merci de renvoyer ce document à l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire,
accompagné du « formulaire d'inclusion » et du « questionnaire patient »

Pour les Pays de Loire : M^{me} Fanny Marhuenda au **02-41-48-31-90** ou fanny.marhuenda@ico.unicancer.fr
Pour la Bretagne : M^{me} Delphine Deniel Lagadec au **02-29-02-01-67** ou delphine.deniel-lagadec@chu-brest.fr

ETUDE PANDORA :



QUESTIONNAIRE DE SUIVI MEDECIN

Suivi de l'asthénie chez des patients primo-traités par chimiothérapie par voie orale dans le cadre d'un cancer hématologique dans les régions Bretagne Pays de la Loire

Etablissement :

Nom de l'investigateur :

Nom du patient : | _ | _ | _ | Prénom : | _ | _ | Numéro d'inclusion : | _ | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Date de naissance (MOIS/ANNEE) : | _ | _ | _ | / 19 | _ | _ | _ |

Date de visite : | _ | _ | _ | / | _ | _ | _ | / | _ | _ | _ |

à 3 Mois 6 M 9 M 12 M Intercurrente Fin de traitement

Si « fin de traitement », date d'arrêt du traitement (si différente de la date de visite) :

| _ | _ | _ | / | _ | _ | _ | / | _ | _ | _ |

Quel traitement souhaiteriez-vous instaurer ?

IV : _____ VO : _____ PAUSE THERAPEUTIQUE

• Comment gradueriez-vous l'état général de votre patient ?

PS/OMS 0 PS/OMS 1 PS/OMS 2 PS/OMS 3 PS/OMS 4

• Quelle est la réponse au traitement de votre patient ?

RC RP SD PD Non évalué Non évaluable

Commentaire : _____

• La posologie du traitement est-elle modifiée depuis la dernière visite ?

NON OUI

Si OUI,

Qui a pris la décision ? Vous Votre patient

S'agit-il d'une Diminution Augmentation ?

Si diminution : est-elle liée à la fatigue présentée par le patient ? OUI NON

• **Un arrêt temporaire est-il mis en place ?**

OUI NON

Si OUI,

Qui prend la décision : Vous Votre patient

Durée de l'arrêt :

Est-il lié à la fatigue présentée par le patient : pas du tout un peu assez tout à fait

• **Etat de la fatigue de votre patient**

Est-elle améliorée depuis la dernière visite?

NON OUI

Raison de cette amélioration : baisse de la dose arrêt temporaire Autre :

• **Le patient présente-t-il des toxicités significatives ?**

OUI NON

Si OUI, de quelle nature et de quel grade (GR) ?

Hématologique GR__ Digestive GR__ Fatigue GR__ Cutanée GR__

Muqueuse GR__ Infectieuse GR__ Cardiaque GR__ Rénale GR__

Autre(s): _____

• **Selon vous, votre patient est :**

Observant Mal observant minime Mal observant Surobservant Ne sait pas

• **Y a-t-il eu des modifications dans le(s) traitement(s) concomitant(s) de votre patient ?**

OUI NON

Si OUI, détaillez : _____

Merci de renvoyer ce document à l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire,
accompagné du « questionnaire patient »

Pour les centres des Pays de la Loire :

M^{me} Fanny Marhuenda au **02-41-48-31-90** ou fanny.marhuenda@ico.unicancer.fr

Pour les centres de Bretagne :

M^{me} Delphine Deniel Lagadec au **02-29-02-01-67** ou delphine.deniel-lagadec@chu-brest.fr

4. La fatigue que vous ressentez en ce moment affecte-elle vos possibilités de sortir et/ou de passer du temps avec vos amis?

Pas du tout **Enormément**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. La fatigue que vous ressentez en ce moment perturbe-t-elle votre capacité à avoir une activité sexuelle?

Pas du tout **Enormément**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Dans l'ensemble votre fatigue actuelle affecte-elle votre capacité à profiter des choses auxquelles normalement vous prenez plaisir?

Pas du tout **Enormément**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Quelle est l'intensité ou la sévérité de la fatigue que vous ressentez **en ce moment** ?

Légère **Forte**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

Plaisante **Déplaisante**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

Agréable **Désagréable**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

Protectrice **Destructrice**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

11. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

Positive **Négative**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

12. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

Normale **Anormale**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

13. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Fort(e) **Faible**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

14. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Bien réveillé(e) **Endormi(e)**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

15. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Dynamique **Vide, sans entrain**
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

16. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Reposé(e)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Fatigué(e)

17. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Energique

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sans énergie

18. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Patient(e)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Impatient(e)

19. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Détendu(e)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tendu(e)

20. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Gai(e)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Déprimé(e)

21. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Capable de vous concentrer

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Incapable de vous concentrer

22. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Capable de vous souvenir

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Incapable de vous souvenir

23. Comment vous sentez-vous **en ce moment** ?

Capable de vous réfléchir

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Incapable de réfléchir

24. Globalement, quelle est selon vous la cause la plus directe de votre fatigue ?

25. Globalement, ce qui est avéré le plus efficace pour soulager votre fatigue est :

26. Y a-t-il d'autres termes que vous aimeriez ajouter pour mieux nous décrire **votre** fatigue ?

27. Avez-vous d'autres symptômes **en ce moment** ?

- OUI NON

SI OUI, lesquels :

Questions complémentaires

28. En ce moment, Suivez-vous un traitement par homéopathie ou phytothérapie ?

- OUI NON

SI OUI, lesquels :

.....

.....

Ne me souviens pas

29. Vous arrive-t-il de consommer du Millepertuis (*Hypericum perforatum*) sous forme de tisane, gélule, ou autres ?

- OUI NON NE SAIS PAS

30. Vous arrive-t-il de consommer du pamplemousse ou de boire du jus de pamplemousse ?

- OUI NON

Nous vous remercions vivement d'avoir pris le temps de répondre à nos questions.

Merci de renvoyer ce document à l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire,
accompagné du « questionnaire de suivi médecin »

Pour les centres des Pays de la Loire :

M^{me} Fanny Marhuenda au **02-41-48-31-90** ou fanny.marhuenda@ico.unicancer.fr

Pour les centres de Bretagne :

M^{me} Delphine Deniel Lagadec au **02-29-02-01-67** ou delphine.deniel-lagadec@chu-brest.fr