



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

IPPACTTO

« Intervention Pharmaceutique dans le Parcours de soins coordonné du pAtient atteint de Cancer et Traité par Thérapie Orale »

N° IDRCB : 2019-A00754-53

Référence ICO : ICO-2019-07

Référence Financeur : PREPS N° 18-0475

Recherche Impliquant la Personne Humaine mentionnée au 2°de l'article L1121-1 du CSP qui ne comportent que des risques et des contraintes minimes

RIPH – Catégorie 2 (Risques et Contraintes Minimes)

Investigateur Coordonnateur	Mme Fanny D'ACREMONT-JUTIER Pharmacien - OMEDIT Pays de la Loire Tel : 02 40 84 64 47 Email : fanny.jutier@chu-nantes.fr
Investigateurs Co-coordonnateurs	M. Julien DURIN Chef de projet et coordinateur non médical – UCOGpl - Réseau ONCOPL Email : julien.durin@chu-nantes.fr M. Alain GUILLEMINOT Pharmacien - URPS Pharmacien Pays de la Loire Tel : 02 40 59 69 29 Email : paysdelaloire@urpspharmacien.fr

Méthodologue	Audrey BLANC-LAPIERRE Service Biométrie - ICO Pays de la Loire Tel : 02 40 67 98 73 Email : audrey.blanc-lapierre@ico.unicancer.fr
--------------	---

Promoteur :	Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) Bd. Jacques Monod 44 805 Saint-Herblain cedex Contact : Emilie DEBEAUPUIS Tel : 02 40 67 98 44 Email : emilie.debeaupuis@ico.unicancer.fr
-------------	---

PAGE DE SIGNATURE

SIGNATURE DU PROMOTEUR

Le promoteur s'engage à réaliser cette étude selon toutes les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche et selon le protocole.

Nom et fonction du représentant signataire :
Raphaëlle CHARRON-BIGHETTI
Directrice de la Recherche Clinique
Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO)



Date :
08/01/2021

Signature :

SIGNATURE DES INVESTIGATEURS

J'ai lu l'ensemble des pages du protocole de l'essai clinique dont l'Institut de Cancérologie de l'Ouest est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant :

- la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques,
- le Code de la Santé Publique, Livre Ier - Protection des personnes en matière de santé, Titre II relatif aux Recherches impliquant la personne humaine.
- la Loi Jardé (n° 2012-300) du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
- les Lois n° 2004-806 du 9 aout 2004 et 2006-450 du 18 avril 2006)
- la loi Informatique et Libertés n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par les lois n° 2004-801 du 6 août 2004 et n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel,
- le Règlement Général sur la Protection des Données 2016/679 du 27 avril 2016
- les Lois n° 2004-800 du 6 aout 2004 et n°2011-814 du 07 juillet 2011 relatives à la Bioéthique
- les Bonnes Pratiques Cliniques du 24 novembre 2006

Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

Investigateur coordonnateur	Nom : Dr Fanny D'ACREMONT-JUTIER	Date : 08/01/2021	Signature :
Investigateur principal	Nom et établissement :	Date :	Signature :

AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE

PROTOCOLE IPPACTTO

« *Intervention Pharmaceutique dans le Parcours de soins coordonné du pAtient atteint de Cancer et Traité par Thérapie Orale* »

AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE	
Comité de Protection des Personnes : CPP Est II – Besançon	Date d'avis : 18/10/2019
	Réf. CPP : CNRIPH : 19.07.15.61726

COMITE DE REDACTION	BLANC-LAPIERRE Audrey, ICO BOURCY Véronique, UCOGpl – Réseau ONCOPL CHEYMOL Frédérique, URPS Pharmacien Pays de la Loire CORMIER Nicolas, CHU de Nantes D'ACREMONT Fanny, OMEDIT Pays de la Loire DEBEAUPUIS Emilie, ICO FRONTEAU Clémentine, CHU de Nantes GRUDE Françoise, ANSM LASSALLE-DIGUET Amandine, CHD Vendée MARHUENDA Fanny, OMEDIT Pays de la Loire MASQUIN Hélène, OMEDIT Pays de la Loire OGER Anne-Claire, URPS Pharmacien Pays de la Loire PERRIN Swanny, OMEDIT Pays de la Loire ROCHAIS Elise, CHU de Nantes
COMITE DE PILOTAGE	ALLARD-LATOUR Béatrice, CH Château-du-Loir BLIN Nicolas, CHU de Nantes BOBIN-DUBIGEON Christine, ICO BOURBOULOUX Emmanuelle, ICO CHEYMOL Frédérique, URPS Pharmacien Pays de la Loire CORMIER Nicolas, CHU de Nantes D'ACREMONT Fanny, OMEDIT Pays de la Loire DE DECKER Laure, CHU de Nantes DEBEAUPUIS Emilie, ICO DUMAS Laurence, ICO EMPEREUR Fabienne, Réseau ONCOPL FRONTEAU Clémentine, CHU de Nantes HUON Jean-François, CHU de Nantes LASSALLE-DIGUET Amandine, CHD Vendée MORINEAU Nadine, CHD Vendée NAVEAU Catherine, CH Le Mans OGER Anne-Claire, URPS Pharmacien Pays de la Loire RAINGEARD Erwin, CHD Vendée ROCHAIS Elise, CHU de Nantes

COORDONNEES UTILES

Fanny D'ACREMONT (OMEDIT Pays de la Loire)	Tel : 02 40 84 60 17 Email : omedit.pdl@chu-nantes.fr
Julien DURIN (UCOGpl – Réseau ONCOPL)	Email : julien.durin@chu-nantes.fr
Anne-Claire OGER (URPS Pharmaciens Pays de la Loire)	Tel : 02 40 59 69 29 Email: paysdelaloire@urpspharmacien.fr
Emilie DEBEAUPUIS (Promotion – DRCI)	Tel : 02 40 67 98 44 Email: emilie.debeaupuis@ico.unicancer.fr
Randomisation / Inclusions	Les randomisations sont faites en ligne, directement via l'e-CRF. En cas de problème, écrire aux adresses email suivantes en indiquant le <u>nom du protocole</u> en objet de l'email : promotionRC@ico.unicancer.fr et datamanagement@ico.unicancer.fr

TABLE DES MATIERES

PAGE DE SIGNATURE	2
AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE	3
TABLE DES MATIERES	5
ABREVIATIONS.....	7
HISTORIQUE DES AMENDEMENTS AU PROTOCOLE.....	8
CALENDRIER DE L'ESSAI.....	9
TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERVENTIONS	10
1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	11
1.1. RATIONNEL DE L'ESSAI.....	11
1.2. BENEFICES ET RISQUES POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE.....	15
2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT	17
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL	17
2.2. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL.....	17
2.3. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	17
2.4. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	17
3. DESIGN DE LA RECHERCHE	19
3.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE	19
3.2. DESCRIPTION DU BRAS CONTROLE (BRAS B) : PARCOURS DE SOINS STANDARD DU PATIENT TRAITE PAR VOC, SANS SUIVI PHARMACEUTIQUE COORDONNE ENTRE LE PHARMACIEN D'ETABLISSEMENT DE SANTE ET LE PHARMACIEN DE VILLE. SCHEMA DE L'ETUDE	19
4. POPULATION ETUDIEE	21
4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	21
4.2. CRITERES D'INCLUSION.....	21
4.3. CRITERES DE NON INCLUSION.....	21
4.4. PARTICIPATION A UNE AUTRE RECHERCHE	22
5. INTERVENTIONS	23
5.1. INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES (BRAS A).....	23
5.2. INTERVENTION DES AUTRES PROFESSIONNELS DE SANTE (BRAS A ET B).....	27
5.3. RECUEILS DE DONNEES SPECIFIQUES A L'ETUDE (BRAS A ET B).....	29
5.4. ARRET DU TRAITEMENT.....	33
5.5. TRAITEMENTS ET INTERVENTIONS CONCOMITANTS.....	33
6. DEROULEMENT DE L'ETUDE	34
6.1. VISITE D'INCLUSION = TI.....	34
6.2. PROCEDURE DE RANDOMISATION ET ENREGISTREMENT DES ECHECS DE SELECTION	34
6.3. INFORMATION D'UNE INCLUSION DE PATIENT	35
6.4. BILAN MEDICAMENTEUX INITIAL (BRAS A) = TI A T0+3J.....	35
6.5. PRIMOPRESCRIPTION DE LA VOC (BRAS A ET B) = T0	36
6.6. CONSULTATION PHARMACEUTIQUE INITIALE (BRAS A) = T0 A T0+3J	36
6.7. DISPENSATION DU TRAITEMENT VOC (BRAS A ET B) = T0 A T0+3J	36

6.8.	SUIVI MEDICAL ET PHARMACEUTIQUE	36
6.9.	FIN DE SUIVI DU PATIENT (BRAS A ET B) = M6.....	37
6.10.	FIN D'ETUDE	37
6.11.	REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE	37
7.	SECURITE.....	38
7.1.	COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT.....	38
7.2.	SUIVI DES EVENEMENTS INDESIRABLES	38
7.3.	EFFET INDESIRABLE GRAVE	38
7.4.	GESTION RELATIVE AUX DONNEES DE TOXICITES	38
8.	STATISTIQUES.....	39
8.1.	RAPPEL SUCCINCT DES OBJECTIFS	39
8.2.	JUSTIFICATION STATISTIQUE DU NOMBRE DE PATIENTS	39
8.3.	CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES	39
8.4.	ANALYSE STATISTIQUE.....	40
8.5.	ANALYSES DE SOUS-GROUPE.....	41
8.6.	ANALYSES INTERMEDIAIRES	41
8.7.	CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE RECHERCHE	42
8.8.	TRAITEMENT DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES.....	42
9.	CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE	43
9.1.	COMITE DE PILOTAGE	43
9.2.	ASSURANCE QUALITE	43
10.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	45
10.1.	AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE.....	45
10.2.	INFORMATION ET CONSENTEMENT DES PARTICIPANTS	45
10.3.	RESPONSABILITES DU PROMOTEUR	45
10.4.	RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS	45
11.	RECUEIL ET GESTION DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	47
11.1.	RECUEIL DES DONNEES DE L'ETUDE	47
11.2.	TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE.....	48
12.	CONFIDENTIALITE ET PROPRIETE DES DONNEES	50
13.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	51
14.	ASPECTS FINANCIERS	52
BIBLIOGRAPHIE		53
ANNEXES		57

ABREVIATIONS

Abréviations	Explication
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CR	Compte-rendu
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria Adverse Event</i>
CTEP	<i>Cancer Therapy Evaluation Program</i>
CSC	<i>Consultation</i>
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
CSP	Code de la Santé Publique
CTC	<i>Common Toxicity Criteria (Critères Communs de Toxicité)</i>
DRCI	Délégation à la recherche Clinique et à l'Innovation
DRESS	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
DRP	<i>Drug Related Problem</i>
e-CRF	<i>Electronic Case Report Form</i> (cahier d'observation)
EOG	Evaluation Onco-Gériatrique
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Effet(s) indésirable(s)
EMIR	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
ETS	Etablissement de Santé
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FLIC	<i>Functional Living Index Cancer</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i> (Conférence internationale pour l'harmonisation)
INCa	Institut National de Cancérologie
IV	Intraveineux
NCCMERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
NCI	National Cancer Institute
OMEDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
PES	Pharmacien en établissement de santé
PO	Pharmacien d'officine = Pharmacien de ville
PS	<i>Performance Status</i>
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SC	Sous-cutané
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO	Société Française de Pharmacie Oncologique
UCOG	Unité de coordination OncoGériatrique
USLD	Unités de Soins de Longue Durée
VOC	Voie(s) Orale(s) contre le Cancer

HISTORIQUE DES AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

	N° de Version / Date (après amendement)	Justifications de l'amendement
Autorisation initiale	V1.1 21/11/2019	Version initiale autorisée
AMENDEMENT N°1	V2 08/01/2021	<ul style="list-style-type: none">• Mise à jour du protocole en adéquation avec l'avenant n° 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie• Mise à jour liste investigateurs

CALENDRIER DE L'ESSAI

Nombre de patients attendus	396
Durée d'inclusion	36 mois
Durée de la procédure	6 mois
Temps de participation minimum par patient	6 mois
Durée globale de l'essai	42 mois (36 + 6)
Début de l'essai clinique	Date de signature du 1^{er} consentement
Fin de l'essai clinique	Dernier suivi du dernier patient inclus

Durée envisagée jusqu'à l'analyse de l'objectif principal	48 mois
Analyse intermédiaire	Oui, à 200 patients 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)	Entretien pharmaceutique de suivi (ville) ^(c)	Consultation médicale de suivi	Fin d'étude (clôture de l'essai)
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												
Critères d'inclusion / non-inclusion	X											
Information et consentement patient	X											
Inclusion/randomisation	X											
Critères gériatriques (G-CODE) (patients \geq 70 ans)	X											
Recueil des coordonnées du médecin traitant + pharmacien d'officine	X											
Recueil des EI \geq grade 2, hospitalisations non programmées et modifications de traitement			X								X	
QLQ-C30 (qualité de vie)	X										X	
Girerd (observance)											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) L'entretien pharmaceutique à 5 mois peut être réalisé par téléphone si besoin.

L’Institut de Cancérologie de l’Ouest (ICO), promoteur, déclare que l’essai « *IPPACTTO* » sera conduit conformément au Protocole, au Code de la Santé Publique articles 1121-1 et suivants, à ses décrets et arrêtés en vigueur et aux Bonnes Pratiques Cliniques du 24 novembre 2006.

1. JUSTIFICATION DE L’ETUDE

1.1. Rationnel de l’essai

1.1.1. Les thérapies par voie orale : une « révolution » dans la prise en charge du cancer

Après plusieurs décennies d’administration de chimiothérapies par voie intraveineuse (IV), l’arrivée de quelques cytotoxiques en formulation orale et plus encore des thérapies ciblées administrées par voie orale a largement modifié les habitudes.

Les thérapies ciblées viennent en effet compléter un arsenal thérapeutique jusqu’alors limité, représenté en grande partie par la classe des chimiothérapies conventionnelles. Contrairement aux chimiothérapies « classiques », les thérapies ciblées consistent à cibler une particularité de la cellule cancéreuse.

L’INCa (Institut National du Cancer) indique, dans son récent rapport sur les thérapies ciblées, que 77% d’entre elles sont des traitements per os et qu’elles représentent 40% de l’ensemble des médicaments par voie orale contre le cancer (VOC), devant la chimiothérapie conventionnelle (37%) et l’hormonothérapie (18%) (1).

Avec des modes d’action de plus en plus ciblés, les VOC ont donc permis une augmentation de l’espérance de vie des patients et le cancer peut désormais être considéré comme une maladie chronique dans certains cas (2).

En 2025, les VOC devraient représenter 50% des prescriptions d’anticancéreux (3). En effet, le nombre de molécules disponibles par voie orale augmente et les modes de prise en charge évoluent : l’ambulatoire est favorisé autant que possible, avec l’objectif de diminuer les coûts du point de vue sociétal.

À efficacité égale, la voie orale est préférée par les patients notamment en raison d’une plus grande commodité, de l’absence de problèmes d’accès veineux et de l’environnement plus agréable de traitement (4,5).

Si la voie orale est, pour des raisons notamment de qualité de vie, préférée par les patients, elle n’est pas sans impact pour les patients et les professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge. En effet, l’utilisation de la voie orale déplace en partie la responsabilité du suivi du traitement vers le patient le rendant plus que jamais acteur de sa thérapie et pose également la question de la gestion des effets indésirables (EI) à domicile.

La toxicité des VOC est souvent minimisée par les patients, pour autant, plusieurs études montrent que la thérapie per os présente une toxicité similaire à son équivalent par voie IV, mais avec des proportions et une intensité variables (6–10).

Certains EI peuvent être sévères et sont souvent mal connus des patients voire des professionnels de santé : risques cardiaques, troubles digestifs graves, neutropénies, risques infectieux, neuropathies ou encore risques hémorragiques.

Ces toxicités apparaissent le plus souvent chez des patients ambulatoires et ce sont les professionnels de santé de premier recours qui peuvent être amenés à les gérer.

La « banalisation » des EI et la mauvaise surveillance de ceux-ci peuvent entraîner un retard de signalisation des EI au médecin (11). Dans l’étude EMIR (EI des médicaments) menée en 2007, par les 31 centres régionaux

de pharmacovigilance, l'incidence nationale des hospitalisations liées à un EI médicamenteux était de 3,6%. Les anticancéreux (sans distinction entre anticancéreux oraux et IV) étaient responsables de 13% de ces hospitalisations (12).

Les patients peuvent également rencontrer des difficultés à comprendre et à suivre leur traitement (schéma thérapeutique complexe, mauvaise compréhension de la pathologie). Une étude menée auprès des patients atteints de leucémie myéloïde chronique et de myélome multiple traités par voie orale a montré que près de 80% des patients ont été confrontés à des EI particulièrement gênants dans leur vie. Plusieurs études révèlent que les patients n'ont pas reçu d'information sur les éventuels EI des anticancéreux à l'instauration du traitement (13) ou estiment que celle-ci est insuffisante (14–17). Ces facteurs ne sont pas en faveur d'une bonne observance (4).

Les nouvelles modalités de prise en charge des patients atteints de cancer entraînent donc des risques potentiels, qui peuvent impacter l'efficacité du traitement, la survenue d'EI et la qualité de vie.

La toxicité des traitements anticancéreux est commune à tous les âges. Toutefois cette toxicité est plus importante chez le sujet âgé (18).

1.1.2. Le patient atteint de cancer en 2017

Le vieillissement de la population est associé à l'augmentation de l'incidence de la plupart des cancers (19). En 2015, en France, près d'un tiers des cancers surviennent chez des personnes de plus de 75 ans et les projections indiquent que cette proportion atteindra 50 % en 2050 (20). Il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur puisque le cancer est la première cause de mortalité chez la personne âgée de 75 à 84 ans et la deuxième cause après les maladies cardio-vasculaires après l'âge de 85 ans (21).

Mais le patient âgé est un patient plus vulnérable que les autres notamment en raison de l'altération possible des fonctions cognitives, des difficultés psycho-sociales telles que la solitude, la perte d'autonomie, et enfin de la polypathologie.

Cette polypathologie donne lieu à des polyprescriptions de spécialités pharmaceutiques. La consommation journalière moyenne de médicaments chez la personne âgée de 65 ans et plus s'élève à 3,6 médicaments par personne. Elle passe de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans et à 4,6 pour les 85 ans et plus. Près de 20 % des hospitalisations chez les octogénaires auraient pour origine une polyconsommation de médicaments (22). D'après une autre étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) la moitié des personnes âgées de 75 ans et plus consomment 7 molécules médicamenteuses différentes de manière régulière (23,24).

La prise en charge oncologique du sujet âgé répond aux mêmes objectifs que chez le sujet plus jeune, à savoir :

- Pour un cancer à un stade localisé : améliorer la survie sans maladie ;
- Pour un cancer à un stade localement avancé ou métastatique : améliorer les symptômes et la survie globale.

Pour autant, il convient d'y associer des objectifs gériatriques à savoir : maintien de la qualité de vie, maintien du statut fonctionnel, maintien de l'autonomie fonctionnelle et instrumentale.

Il s'agit donc, dans ce groupe de population hétérogène, d'identifier les patients qui supporteront le traitement (tolérance) et en bénéficieront le plus, et de ne pas prendre en compte uniquement la survie globale. Les facteurs gériatriques susceptibles d'influencer cette tolérance du traitement anti-cancéreux ont été largement décrits par L. Balducci (25). Ces travaux ont permis d'identifier 3 groupes de patients âgés :

- Le groupe « indépendant » : qui doit bénéficier d'un traitement anti-cancéreux identique à celui d'une population plus jeune ;
- Le groupe « intermédiaire » : qui doit bénéficier d'une adaptation des traitements anti-cancéreux ;
- Le groupe « fragile » : qui doit bénéficier plus volontiers de soins de support.

Les facteurs gériatriques déterminants dans la classification de ces patients sont : la présence de comorbidités, l'autonomie fonctionnelle et les syndromes gériatriques (dénutrition, altération des performances physiques, troubles cognitifs, dépression).

1.1.3. Le point de vue des soignants

L'arrivée des voies orales contre le cancer (VOC) a considérablement modifié les modalités de prise en charge pour tous les acteurs impliqués, un nouveau parcours se dessine :

- les prescriptions et la prise en charge de ces patients relèvent des cancérologues (oncologues, hématologues et spécialistes d'organes) mais aussi parfois des professionnels de santé de premier recours (médecins traitants, pharmaciens de ville, infirmiers) ;
- les professionnels de premier recours sont de plus en plus confrontés au suivi des VOC, dont la prise en charge reste spécialisée ;
- les professionnels d'établissement de soins voient également leurs pratiques et leur rôle évoluer : diminution des hospitalisations, augmentation du nombre et de la complexité des consultations, suivi des patients sous VOC, etc.

Concernant la prise en charge médicamenteuse de ces patients, le constat actuel est donc le suivant :

- il n'y a pas ou peu de transmissions d'informations entre les professionnels de santé, notamment entre médecins et pharmaciens, et entre l'hôpital et la ville, en temps réel ou dans des délais raisonnables ;
- l'ensemble des traitements médicamenteux pris par le patient n'est pas pris en compte systématiquement et de façon exhaustive (multiplicité des prescriptions, automédication, médecines alternatives...), avant et en cours de traitement, et donc les éventuelles interactions médicamenteuses ne sont pas toujours détectées ;
- l'observance ou le risque de non observance du patient ne sont pas évalués de façon précise, formalisée et partagée entre tous les professionnels (prise en compte du contexte psycho-social, financier...) ;
- le temps dédié à informer le patient et à s'assurer qu'il a bien assimilé toutes les informations est souvent insuffisant.

1.1.4. Le pharmacien, un professionnel de santé à impliquer dans ce nouveau parcours de soins

Une enquête réalisée en 2015 par l'Observatoire dédié au Cancer des Observatoires du Médicament des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) et les 2 Unités de Coordination Onco-Gériatrique (UCOG) des régions Bretagne et Pays de la Loire, en partenariat avec les Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS), a mis en évidence entre autres le manque d'informations que pouvaient recevoir les pharmaciens de ville sur les traitements anticancéreux de leurs patients (26).

Le pharmacien de ville est pourtant souvent le premier professionnel de santé rencontré suite à une prescription médicale d'un traitement VOC : il dispense les médicaments et les éventuels conseils pharmaceutiques associés. Il est donc en première ligne pour réaliser un suivi pharmaceutique afin

d'accompagner le patient, évaluer sa compréhension, détecter les premiers signes de non observance, d'EI ou de difficultés éventuelles.

Depuis novembre 2020, le pharmacien de ville peut réaliser un accompagnement pharmaceutique pour les patients sous traitements anticancéreux oraux, comme cela était déjà le cas pour les patients sous traitements chroniques (patients sous Antivitamines-K ou anticoagulants oraux directs, patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés ou encore patients âgés polymédiqués) ([ref : Avenant 21 à la convention nationale pharmaceutique de 2012 - JO 30 septembre 2020 texte 104](#)).

L'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement anticancéreux oraux comprend plusieurs étapes :

- l'analyse de tous les médicaments pris par le patient pour évaluer tout risque d'interaction médicamenteuse ;
- un entretien initial portant sur le recueil des informations générales relatives au patient, ses connaissances sur son traitement ainsi que les conditions de prise et le schéma thérapeutique ;
- deux entretiens thématiques portant sur la vie quotidienne, les effets indésirables et l'appréciation de l'observance du patient.

Le pharmacien d'établissement de santé peut être impliqué de la même façon que le pharmacien de ville lorsque le médicament est dispensé par la pharmacie de l'établissement de santé (rétrocession). Il peut également intervenir en amont auprès du prescripteur avant/au moment de la primoprescription de la thérapie per os :

- réalisation d'une conciliation médicamenteuse et d'une analyse pharmaceutique afin de s'assurer que l'ensemble du traitement médicamenteux est connu du prescripteur et compatible avec le traitement prévu (détectio d'interactions médicamenteuses, adaptation de doses éventuelle, prise en compte de l'automédication, etc.) ;
- réalisation d'un entretien pharmaceutique avec le patient : évaluation de l'adhésion/observance a priori, échanges d'informations sur les modalités de prise du médicament, détection et conduite à tenir en cas d'EI. Cette rencontre est l'occasion de cibler et compléter les informations déjà données par le prescripteur ou par tout autre professionnel de santé.

En établissement de santé, il n'y a pas de valorisation pour les actes de consultations pharmaceutiques. Une rémunération de cette activité est possible par la création d'un parcours spécifique coordonné par un médecin et comprenant au moins 3 professionnels (dont le pharmacien) qui interviennent auprès du patient (évolution de la circulaire frontière 09/2020 : [INSTRUCTION N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020 relative à la gradation des prises en charge ambulatoires réalisées au sein des établissements de santé ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile](#)).

A ce jour, il n'existe pas de parcours coordonné défini entre les pharmaciens de ville et d'établissements de santé pour la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux. Le protocole IPPACTTO propose donc de mettre en place et d'organiser ce lien entre professionnels de santé de ville et d'établissements de santé afin d'assurer une prise en charge médicamenteuse optimale, qui garantisse la sécurité du patient et améliore la coordination du parcours de soins des patients atteints de cancer.

Le pharmacien, en ville comme en établissement de santé, pourra ainsi échanger avec les autres professionnels de santé hospitaliers et de ville (autres pharmaciens, cancérologue, médecin traitant et infirmier(s)), les informations qu'il aura obtenues lors de ces différents temps d'échanges avec le patient

1.1.5. Hypothèse de l'étude

L'intervention coordonnée du pharmacien d'établissement de santé et du pharmacien de ville permettrait d'améliorer la tolérance des patients traités par VOC : meilleure prévention et détection plus précoce des EI, voire une diminution de leur gravité.

Cette intervention coordonnée participerait à une meilleure collaboration entre les professionnels de santé, d'un point de vue pluridisciplinaire, et du point de vue des interfaces entre la prise en charge en établissement de santé et son relai en ville.

Nous faisons donc l'hypothèse que l'intervention coordonnée du pharmacien d'établissement de santé et du pharmacien de ville ferait diminuer le nombre d'EI avérés graves (grades 3 et 4), optimiserait la détection des EI de grade 2, améliorerait la qualité de vie et l'observance thérapeutique du patient et renforcerait le lien ville-hôpital.

1.2. Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche

1.2.1. Bénéfices

- Bénéfice individuel

Les EI de grades 1 et 2 altèrent la qualité de vie et peuvent donc diminuer l'adhésion du patient à son traitement. Ceux de grades 3 et 4 (qui pour certains, sont initialement des effets de grade 2 insuffisamment pris en compte et qui se sont aggravés) peuvent aboutir à une réduction de dose, à une pause thérapeutique voire à un arrêt définitif des traitements.

L'intervention coordonnée des pharmaciens d'établissement de santé et de ville aux côtés du cancérologue et du médecin traitant doivent permettre de mieux prévenir les EI liés aux médicaments, d'améliorer la tolérance des traitements et l'observance des patients.

- Bénéfice collectif

La survenue d'EI est corrélée à un recours plus important aux professionnels de proximité (pharmacien, médecins, service d'accueil des urgences, etc.). Une meilleure gestion des EI diminuerait leur sollicitation.

Au-delà de l'enjeu de santé publique, la non-adhésion au traitement représente un coût conséquent pour le système de santé. En France, ce coût est estimé chaque année à près de 1 milliard d'euros d'hospitalisations évitables (2).

D'un point de vue sociétal, cette étude permettra d'évaluer l'efficience d'un parcours coordonné associant différentes expertises à différents moments du traitement, alliant professionnels d'établissement de santé et de ville. Leur structuration et leur financement semblent indispensables, aux regards des hypothèses formulées plus haut.

1.2.2. Risques et contraintes liés au protocole

Le protocole ne présente pas de risques majeurs identifiés.

Les contraintes sont :

- la participation à 2 consultations avec le pharmacien d'établissement de santé, qui seront idéalement réalisées le même jour que les consultations de suivi médical pour limiter les déplacements ;
- la participation à 3 entretiens avec le pharmacien de ville ;
- le remplissage de questionnaires : qualité de vie (QLQ-C30) et Girerd (observance) lors des consultations avec le cancérologue, et questionnaire de satisfaction en fin de suivi.

1.2.3. Balance bénéfices / risques

Les contraintes et les risques dans le bras expérimental sont très limités : légère contrainte en termes de temps pour participer aux différents entretiens.

Les bénéfices attendus sont importants : diminution du risque d'interaction médicamenteuse, meilleure observance, prise en charge précoce des EI. L'accompagnement pharmaceutique coordonné du patient doit lui permettre de mieux comprendre sa prise en charge, de suivre au mieux ses traitements et donc de bénéficier au mieux de leurs effets.

La balance bénéfice / risque attendue est largement en faveur du patient.

2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

2.1. *Objectif principal*

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).

2.2. *Critère d'évaluation principal*

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).

**Le terme « cancérologue » sera utilisé pour désigner l'ensemble des praticiens prenant en charge des pathologies cancéreuses ou hémopathies malignes (oncologues, hématologues, spécialistes d'organe).*

2.3. *Objectifs secondaires*

Evaluation de l'impact de l'intervention coordonnée des pharmaciens d'établissement de santé et de ville sur :

1. le **nombre d'EI détectés de grades 3 et 4** liés à la prise d'une VOC ;
2. la **détection d'EI de grade 2** liés à la prise d'une VOC ;
3. le **nombre d'hospitalisations non programmées** pour un EI lié à la prise d'une VOC ;
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 ;
5. la **qualité de vie** des patients ;
6. l'**observance (adhésion au traitement)** des patients ;
7. la **satisfaction** des patients quant à leur parcours de soins ;
8. l'**amélioration du lien ville hôpital**.
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.

2.4. *Critères d'évaluation secondaires*

1. **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.
2. 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.
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.
3. **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.
4. **Nombre de modifications de traitements (concertées ou non) en lien avec la prise d'une VOC, nécessaires** avant la mise sous traitement et pendant le traitement par VOC (ajout, arrêt, substitution,

modification de la posologie, de la fréquence de prise d'un médicament...), confirmées par le cancérologue lors des consultations de suivi ; modifications effectuées ou à effectuer par le cancérologue lui-même ou par un autre médecin prenant en charge le patient (médecin traitant, médecin spécialiste).

5. **Score de qualité de vie** des patients avant et après la mise sous VOC selon le questionnaire QLQ-C30.
6. **Perception de l'observance** du patient à l'aide du questionnaire de Girerd à compléter au moment des consultations avec le cancérologue à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois de suivi (27).
7. **Questionnaire de satisfaction** du patient à l'issue de son parcours de suivi.
8. 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.
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).
9. **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 (28-31).

3. DESIGN DE LA RECHERCHE

3.1. Méthodologie générale de la recherche

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

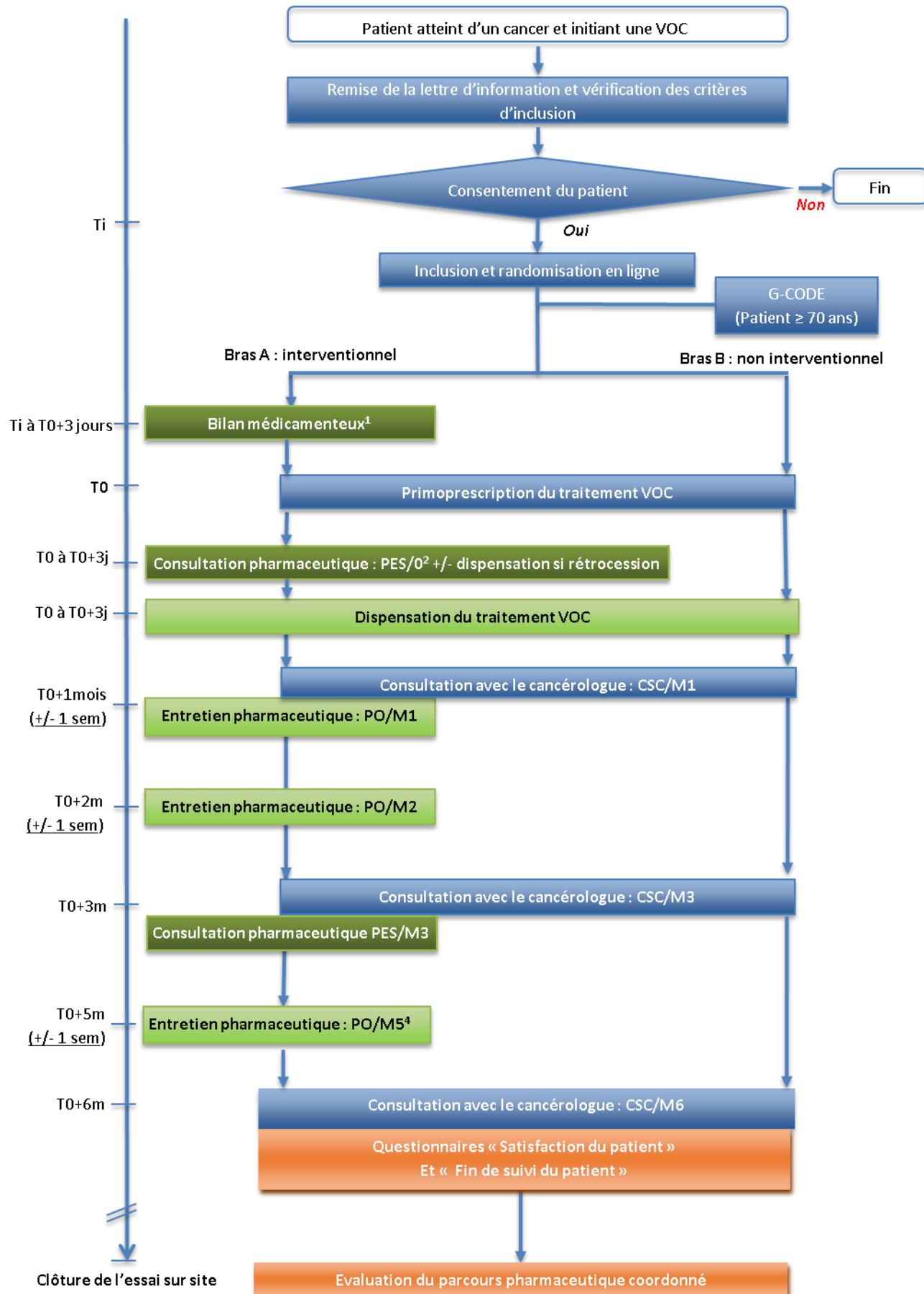
- Etude multicentrique régionale interventionnelle de catégorie 2
 - Etude contrôlée
 - Etude randomisée 1:1
 - Etude ouverte
 - Etude prospective
- Description du bras expérimental (Bras A) : parcours de soins du patient traité par VOC avec introduction d'un suivi pharmaceutique spécifique à l'étude et coordonné entre le pharmacien d'établissement de santé et le pharmacien de ville.
 - Description du 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.

3.2. Schéma de l'étude

	Cancérologue
	Pharmacien de l'établissement de santé (PES)
	Pharmacien de ville / d'officine (PO)
	Professionnels de santé et/ou patient

Remarques :

1. Selon les organisations, il peut arriver que le bilan médicamenteux se fasse en même temps que la consultation pharmaceutique initiale.
2. Idéalement la consultation pharmaceutique initiale PES/0 sera réalisée avant la dispensation de la VOC par le pharmacien de ville. Si la dispensation est réalisée dans l'établissement de santé (rétrocession), la consultation PES/0 se fera à ce moment-là, et le patient rencontrera son pharmacien de ville le mois suivant (PO/M1).
3. Certains traitements par voie orale contre le cancer (VOC) étant dispensés par cycles de 3 semaines, la date des entretiens à M1, M2 et M5 se calera sur le rythme des cycles. Par exemple, la visite M2 se fera à 9 semaines pour des cycles de 3 semaines, et à 8 semaines pour des cycles de 4 semaines.
4. L'entretien pharmaceutique en ville à M5 peut être réalisé par téléphone si besoin.



4. POPULATION ETUDIEE

4.1. *Description de la population*

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/réfractaire, devant bénéficier d'un traitement par VOC.

Au moins 30% des patients devront avoir 70 ans ou plus.

4.2. *Critères d'inclusion*

Pour être inclus dans l'essai, le patient devra satisfaire à tous les critères suivants :

1. Age ≥ 18 ans ;
2. Avoir reçu l'information concernant l'étude et donné son consentement, libre et éclairé, express (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/réfractaire ;
4. Etre nouvellement traité par un traitement VOC, quelle que soit la ligne de traitement ;
5. Avoir un ECOG *Performance Status* (PS) de 0, 1 ou 2 ou un index de Karnofsky > 50 (Annexe 5) ;
6. Etre affilié ou bénéficiaire du régime de sécurité sociale.

Remarques :

- 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 (sont exclus par conséquent les changements de traitement pour initiation d'un traitement anticancéreux IV ou SC). Suite à un changement de VOC, le patient poursuit alors son suivi en cours tel que défini dans le protocole.
- Les associations de VOC sont autorisées.

4.3. *Critères de non inclusion*

A l'inverse le patient ne sera pas inclus dans l'étude s'il remplit un des critères suivants :

1. Patient bénéficiant d'un traitement anticancéreux en 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 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.

4.4. Participation à une autre recherche

Le patient ne devra pas bénéficier d'un autre parcours pharmaceutique expérimental que celui prévu dans le cadre du protocole IPPACTTO.

5. INTERVENTIONS

Se référer au « Tableau récapitulatif des interventions » (en début du protocole) et à l'annexe 6 « Circulation des documents lors du parcours patient ». Ces documents permettent une vue d'ensemble des interventions par étape et par acteur et des documents associés.

Important : Les patients doivent avoir signé leur formulaire de consentement de participation à l'étude avant de réaliser toute procédure spécifique à l'étude.

5.1. *Interventions pharmaceutiques (Bras A)*

Les interventions pharmaceutiques comportent plusieurs volets définis comme des activités de pharmacie clinique par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (32–35) et la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) (36).

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).

La chronologie de ces interventions est résumée dans le « Tableau récapitulatif des interventions » page 13 et sur le « Schéma de l'étude » page 24.

Deux **guides d'entretien** « Consultation initiale » et « Consultation de suivi » sont mis à disposition des pharmaciens d'établissement participants (Annexes 11 et 12). Ces guides sont adaptés des modèles proposés par la SFPO (37).

Les pharmaciens de ville utiliseront les documents de l'accompagnement pharmaceutique (cf. avenant 21 de la convention pharmaceutique).

Chaque entretien ou consultation pharmaceutique donnera lieu à la rédaction d'un **compte-rendu (CR) pharmaceutique** à transmettre aux autres professionnels de santé participants (cancérologue, médecin traitant, pharmacien d'établissement ou de ville). Les modèles de CR de l'étude sont adaptés des modèles proposés par la SFPO (Annexes 13 et 14) (37).

Les guides et CR sont des documents supports pour accompagner les pharmaciens dans les interventions réalisées, les CR seront partagés avec les autres professionnels impliqués dans le parcours coordonné et enregistrés dans le dossier médical du patient.

5.1.1. *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.

5.1.1.1. Bilan médicamenteux initial

Le bilan médicamenteux est un état des lieux à un instant donné des médicaments d'un patient. Il est le résultat d'une synthèse des informations recueillies sur les médicaments d'un patient. Il établit la 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. Y sont précisés pour chaque médicament : le nom commercial ou la dénomination commune, le dosage, la forme galénique, la posologie (dose, rythme, horaires), la voie d'administration, et si besoin le nom du laboratoire. Il est complété par tout autre produit de santé (produit diététique, dispositif médical, etc.). Les sources d'information analysées, au minimum 3, voire autant que de besoin, sont également mentionnées (38–40).

Le bilan médicamenteux sera réalisé dès que possible après la randomisation et si possible avant la primoprescription de la VOC par le cancérologue. Dans le cas où la primoprescription serait réalisée dès la visite d'inclusion, le pharmacien pourra être amené à réaliser le bilan médicamenteux dans le même temps que la consultation pharmaceutique initiale. Le bilan médicamenteux sera tracé dans le **CR « Consultations pharmaceutiques en établissement de santé »** (Annexe 13).

Le bilan médicamenteux servira de base pour la réalisation de la conciliation médicamenteuse, processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient entre professionnels de santé aux points de transition (38,41).

Le pharmacien pourra alors identifier les éventuels DRP (*Drug Related Problems*) selon la classification *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE V8.03) et les interventions pharmaceutiques à réaliser. Il contactera le cancérologue si besoin afin de lui communiquer les éléments à prendre en compte pour la prescription du nouveau traitement par VOC : risque d'interactions médicamenteuses, nécessité d'adaptation ou de surveillance...

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.

5.1.1.2. Consultation pharmaceutique initiale (PES/0)

Idéalement cette consultation pharmaceutique sera programmée le jour de la consultation de primoprescription avec le cancérologue. Elle aura nécessairement lieu 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.

A l'aide du **guide d'entretien « Consultation pharmaceutique initiale »** (Annexe 11), le pharmacien réalisera la consultation pharmaceutique permettant des échanges d'informations 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.

Lors de cette consultation, le pharmacien remettra au patient :

- Le plan de prise médicamenteux du patient (Annexe 15) ;
- La fiche VOC « Patient » spécifique de son traitement VOC (*disponible sur le site de l'OMEDIT Pays de la Loire - <http://www.omedit-paysdelaloire.fr>*).

Actions du pharmacien d'établissement de santé à l'issue de la consultation initiale :

- Prendre contact avec le pharmacien de ville (hors rétrocession) pour permettre à ce dernier de commander la VOC prescrite au patient ;
- En cas de DRP :
 - o Appeler le cancérologue ou le médecin traitant pour alerter sur un problème à traiter en urgence ;
 - o Réaliser les éventuelles interventions pharmaceutiques nécessaires ;
 - o Remplir la fiche de recueil des DRP (Annexe 10) à transmettre au cancérologue ;
- Rédiger le CR « Consultations pharmaceutiques en établissement de santé » (Annexe 13) à transmettre au cancérologue, au médecin traitant et au pharmacien de ville ;
- Transmettre la fiche VOC « Professionnels de santé » et la fiche VOC « Patient » au médecin traitant et au pharmacien de ville (*disponibles sur le site de l'OMEDIT Pays de la Loire - <http://www.omedit-paysdelaloire.fr>*).

5.1.1.3. 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.

A l'aide du guide d'entretien « Consultations pharmaceutiques de suivi en établissement de santé » (Annexe 12), le pharmacien veillera à :

- Mettre à jour le bilan médicamenteux si nécessaire,
- Evaluer la compréhension du patient,
- Déetecter les éventuels premiers signes d'alerte sur l'observance,
- Déetecter les EI ou toute autre difficulté éventuelle,
- Mettre à jour le plan de prise si nécessaire.

Actions du pharmacien d'établissement de santé à l'issue de la consultation de suivi :

- En cas de DRP :
 - o Appeler le cancérologue ou le médecin traitant pour alerter sur un problème à traiter en urgence ;
 - o Réaliser les éventuelles interventions pharmaceutiques nécessaires ;
 - o Remplir la fiche de recueil des DRP (Annexe 10) à transmettre au cancérologue ;
- Rédiger le CR « Consultations pharmaceutiques en établissement de santé » (Annexe 13) à transmettre au cancérologue, au médecin traitant et au pharmacien de ville.

En cas de changement de traitement VOC :

- Prendre contact avec le pharmacien de ville (hors rétrocession) pour permettre à ce dernier de s'approvisionner ;
- Remettre le nouveau plan de prise médicamenteux au patient (Annexe 15) ;
- Remettre au patient la fiche VOC « Patient » spécifique de son traitement (*disponible sur le site de l'OMEDIT Pays de la Loire - <http://www.omedit-paysdelaloire.fr>.*)

5.1.1.4. Recueil de la satisfaction et évaluation du parcours

Le pharmacien d'établissement de santé sera sollicité en fin de suivi des patients du bras A par l'investigateur pour compléter un questionnaire de fin de suivi du patient. Il sera également sollicité en fin d'étude pour remplir le questionnaire d'évaluation du parcours pharmaceutique coordonné (voir paragraphe 5.3.8.2).

5.1.2. 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 traitements concomitants au patient. A cette occasion, il prendra un rendez-vous avec le patient pour le premier entretien pharmaceutique de suivi en ville.

Le nombre et le contenu des entretiens pharmaceutiques prévus dans le protocole IPPACTTO ont été adaptés pour être cohérents avec les modalités de l'accompagnement pharmaceutique des patients traités par anticancéreux oraux comme décrit dans l'avenant 21 de la convention pharmaceutique de 2012 (JO septembre 2020).

5.1.2.1. Entretiens pharmaceutiques de suivi (PO / M1, M2, M5)

Le premier entretien aura lieu à M1 après la dispensation de la VOC et les deux entretiens suivants auront lieu à 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'aideant ne peut pas se substituer au patient pour réaliser les entretiens.

A chaque entretien, à l'aide de la fiche de suivi patient traité par anticancéreux oraux (cf. avenir 21) le pharmacien veillera à :

- Mettre à jour le bilan médicamenteux si nécessaire,
- Evaluer la compréhension du patient,
- Déetecter les éventuels premiers signes d'alerte sur l'observance,
- Déetecter les EI ou toute autre difficulté éventuelle (42),
- Mettre à jour le plan de prise si nécessaire.

Actions du pharmacien de ville à l'issue de l'entretien de suivi :

- En cas de DRP :
 - o Appeler le cancérologue ou le médecin traitant pour alerter sur un problème à traiter en urgence ;
 - o Réaliser les éventuelles interventions pharmaceutiques nécessaires ;
 - o Remplir la fiche de recueil des DRP (Annexe 10) à transmettre au cancérologue ;
- Rédiger le CR « entretiens pharmaceutiques de ville » (Annexe 14) à transmettre au cancérologue, au médecin traitant et au pharmacien d'établissement de santé.

En cas de changement de traitement VOC :

- Remettre le nouveau plan de prise médicamenteux au patient (Annexe 15) ;
- Remettre au patient la fiche VOC « Patient » spécifique de son traitement (*disponible sur le site de l'OMEDIT Pays de la Loire - <http://www.omedit-paysdelaloire.fr>.*)

5.1.2.2. Recueil de la satisfaction et évaluation du parcours

Le pharmacien de ville sera sollicité en fin de suivi des patients des bras A et B par l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire pour compléter un questionnaire de fin de suivi du patient. Il sera également sollicité en fin d'étude pour remplir le questionnaire d'évaluation du parcours pharmaceutique coordonné (bras A) (voir paragraphe 5.3.8.2).

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

Quel que soit le bras, le médecin traitant et le pharmacien de ville de chaque patient seront identifiés au moment de l'inclusion. Leurs coordonnées seront transmises à l'OMEDIT Pays de Loire, à l'URPS et aux pharmaciens des établissements de santé afin de faciliter les échanges entre les professionnels impliqués dans le parcours de soins du patient.

5.2.1. Médecin traitant

A chaque inclusion (bras A et B), le médecin traitant identifié sera informé via l'OMEDIT Pays de la Loire de la participation de son patient au protocole IPPACTTO, des modalités de l'étude et des conséquences pour sa pratique :

- **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 (voir paragraphe 5.3.8.2).
- **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 (voir paragraphe 5.3.8.2).

5.2.2. Pharmacien de ville

Bras A : voir paragraphe 5.1.2.2.

Bras B : le pharmacien de ville identifié sera informé à la fin du suivi de son patient par l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire de la participation de son patient au protocole et sera alors sollicité pour compléter le questionnaire de fin de suivi du patient (voir paragraphe 5.3.8.2). L'URPS demandera au pharmacien de ville si le patient a bénéficié d'une intervention pharmaceutique particulière (bilan partagé de médication, entretiens pharmaceutiques conventionnés, etc.). Cette information sera colligée dans l'e-CRF.

5.2.3. OMEDIT Pays de la Loire

De manière générale, l'OMEDIT Pays de la Loire aura un rôle de coordination et de support pour tous les acteurs participants à l'étude.

L'OMEDIT Pays de la Loire sera destinataire du mail d'inclusion de l'ensemble des patients de l'étude.

A chaque inclusion (bras A et B), l'OMEDIT Pays de la Loire informera le médecin traitant de la participation de son patient au protocole IPPACTTO, des modalités de l'étude et des conséquences pour sa pratique. Il le sollicitera également à la fin du suivi de son patient pour compléter un questionnaire de fin de suivi du patient (voir paragraphe 5.3.8.2).

L'OMEDIT Pays de la Loire sera le contact privilégié pour répondre aux interrogations éventuelles des médecins traitants en cours d'étude (bras A et B).

5.2.4. URPS Pharmaciens Pays de la Loire

L'URPS Pharmaciens Pays de la Loire aura un rôle de coordination et de support auprès des pharmaciens de ville et sera destinataire du mail d'inclusion de l'ensemble des patients de l'étude. Il accompagnera et répondra aux interrogations des pharmaciens de ville sur la réalisation des entretiens, les modalités de remplissage et de transmission des différents documents de l'étude.

Bras A

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

L'accord du pharmacien de ville pour participer au parcours de soins coordonné du patient sera recueilli et formalisé par la signature d'une charte d'engagement. L'accord ou non du pharmacien sera enregistré dans l'e-CRF.

L'URPS mettra à disposition du pharmacien de ville participant :

- les coordonnées des professionnels de santé impliqués dans le parcours (cancérologue, pharmacien d'établissement de santé et médecin traitant) ;
- l'ensemble des documents nécessaires pour la mise en place et la réalisation des entretiens pharmaceutiques (protocole de l'étude et annexes).

L'URPS sollicitera le pharmacien de ville à la fin du suivi de son patient pour compléter un questionnaire de fin de suivi du patient, ainsi qu'en fin d'étude pour remplir le questionnaire d'évaluation du parcours pharmaceutique coordonné (voir paragraphe 5.3.8.2).

Bras B

A la fin du suivi d'un patient inclus dans le bras B, l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire informera le pharmacien de ville de la participation de son patient à un protocole de recherche et le sollicitera pour compléter un questionnaire de fin de suivi du patient (voir paragraphe 5.3.8.2).

L'URPS demandera au pharmacien de ville si le patient a bénéficié d'une intervention pharmaceutique particulière (bilan partagé de médication, entretiens pharmaceutiques conventionnés, etc.). Cette information sera colligée dans l'e-CRF.

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

Les données recueillies spécifiquement pour l'étude sont :

- Les critères gériatriques pour les patients âgés de 70 ans et plus (Annexe 7) ;
- La qualité de vie du patient à l'aide du questionnaire QLQ-C30 (Annexe 8) ;
- Les EI avérés de grade 2, 3 et 4 liés à la VOC (Annexe 9) ;
- Les hospitalisations non programmées dues à un EI lié à la prise de la VOC (Annexe 9) ;
- Les modifications de traitements (concertées ou non) en lien avec la prise de la VOC (Annexe 9) ;
- L'observance thérapeutique à l'aide du questionnaire de Girerd (Annexe 16) ;
- Le nombre et la nature des DRP (bras A seulement) (Annexe 10) ;
- La satisfaction des patients (Annexe 17) ;
- L'évaluation du parcours en fin de suivi et en fin d'étude (Annexes 18 et 19).

5.3.1. Evaluation des critères gériatriques

L'évaluation des critères gériatriques concerne les patients âgés de 70 ans et plus. En pratique courante, il est recommandé que les patients âgés bénéficient d'une évaluation oncogériatrique (EOG) afin d'adapter leur traitement contre le cancer selon leur fragilité.

Dans le cadre du protocole IPPACTTO, l'éligibilité des patients âgés de 70 ans et plus à participer à l'étude sera confirmée par l'évaluation des critères gériatriques vérifiée avant la randomisation

- Soit à partir du CR de l'EOG s'il est disponible et en vérifiant qu'a minima les critères du G-CODE validés au niveau national sont bien présents ;
- Soit après réalisation du G-CODE (Annexe 7) par le cancérologue, l'infirmier ou l'ARC si aucun CR d'EOG n'est disponible.

Un patient de 70 ans et plus dont l'évaluation des critères gériatriques révèlerait l'impossibilité pour lui de se conformer aux procédures à l'essai, ne serait pas randomisé.

5.3.2. Qualité de vie des patients

En cancérologie, les questionnaires d'évaluation de la qualité de vie les plus utilisés sont le QLQ-C30 en Europe (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC Quality of Life Questionnaire*) (43), le FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) (44) et le FLIC (*Functional Living Index Cancer*) (45) en Amérique du Nord.

Ces différents questionnaires n'exploront pas tous les mêmes domaines (46).

Dans le cadre de l'étude IPPACTTO, le questionnaire QLQ-C30 validé en langue française a été retenu (Annexe 8). Il est spécifique du cancer et permet de rendre compte de l'impact des stratégies de prise en charge sur la qualité de vie des patients dans son aspect multidimensionnel.

Ce questionnaire comporte 30 items à compléter par le patient. Il est composé de :

- 5 échelles fonctionnelles (physique, activité quotidienne, émotionnelle, cognitive et sociale) ;
- 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausées/vomissements et douleur) ;
- 6 items uniques portant sur certains symptômes ou problèmes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et impact financier) ;
- 2 échelles globales d'état de santé et de qualité de vie.

La qualité de vie sera évaluée chez tous les patients lors des consultations avec le cancérologue (T0, M1, M3 et M6). Les questionnaires remplis par les patients seront ensuite colligés dans l'e-CRF.

5.3.3. Recueil des effets indésirables avérés de grade 2, 3 et 4

Un EI est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. C'est également tout réaction résultant d'un mésusage, d'une erreur médicamenteuse ou dans le cadre d'un surdosage accidentel ou volontaire.

Le programme d'évaluation des thérapies contre le cancer (CTEP, *Cancer Therapy Evaluation Program*) du *National Cancer Institute* (NCI) a développé en 1982 les Critères Communs de Toxicité (CTC, *Common Toxicity Criteria*) dans un effort visant à établir un langage standard pour l'annonce d'EI, qui surviennent lors d'essais cliniques sur le cancer, sponsorisé par le NCI.

La terminologie NCI CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des EI en cancérologie.

Cette classification est divisée en 5 grades qui font référence à la sévérité de l'EI :

- Grade 1 : léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.
- Grade 2 : modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
- Grade 3 : sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.
- Grade 5 : décès lié à l'EI.

Dans le cadre de cette étude, la cotation des EI sera réalisée suivant la CTCAE v5.0 (publiée le 27 novembre 2017) et utilisée dans les essais cliniques relatifs à la cancérologie (47).

Pour chaque patient (bras A et B), le cancérologue cotera tout EI avéré de grade 2, 3 ou 4, détecté par lui-même en consultation de suivi ou détecté par un pharmacien lors des entretiens / consultations pharmaceutiques et confirmés par le cancérologue. A noter que les troubles biologiques considérés comme

liés à la pathologie cancéreuse (ex : troubles de la numération sanguine chez un patient atteint d'hémopathie maligne) ne seront pas rapportés comme EI sauf s'ils sont considérés comme déclenchés ou aggravés par le traitement VOC selon l'appréciation du cancérologue.

A chaque consultation de suivi (M1, M3, M6), le cancérologue pourra compléter la **fiche de recueil cancérologue** (Annexe 9). Les EI avérés de grade 2, 3 ou 4 seront ensuite colligés dans l'e-CRF.

5.3.4. Hospitalisations non programmées dues à un effet indésirable lié à la VOC

Pour chaque patient (bras A et B), le cancérologue identifiera les éventuelles hospitalisations non programmées dues à un EI lié à la VOC.

A chaque consultation de suivi (M1, M3, M6), le cancérologue pourra compléter la **fiche de recueil cancérologue** (Annexe 9). Les hospitalisations non programmées dues à un EI lié à la VOC seront ensuite colligées dans l'e-CRF.

5.3.5. Modifications de traitements en lien avec la VOC

Pour chaque patient (bras A et B), le cancérologue identifiera les éventuelles modifications de traitement liées directement ou indirectement à la VOC en raison d'un problème d'efficacité, de sécurité (toxicité, surdosage, interaction médicamenteuse, etc.) ou de tout autre problème identifié par le cancérologue ou les pharmaciens.

A chaque consultation (T0, M1, M3, M6), en cas de modification de traitement, le cancérologue complètera une **fiche de recueil cancérologue** (Annexe 9). Il y renseignera le nom du médicament concerné, la date, la nature de la modification (adaptation de la posologie, arrêt temporaire ou définitif, remplacement, etc.), la cause (efficacité, sécurité, etc.) et le caractère concerté ou non (avec un pharmacien ou le médecin traitant) de cette modification.

Le recueil concerne toute modification de tout traitement du patient (pas seulement un changement du traitement VOC), que cette modification ait déjà été réalisée ou soit à réaliser par le cancérologue ou par un confrère (médecin traitant, spécialiste...).

Les modifications de traitements rapportées sur cette fiche seront ensuite colligées dans l'e-CRF.

5.3.6. Evaluation de l'observance (adhésion au traitement)

Le questionnaire utilisé pour évaluer l'observance thérapeutique (ou adhésion du patient à son traitement) est le questionnaire développé par Girerd (Annexe 16) (27). Ce questionnaire comprend 6 questions auxquelles le patient devra répondre et permet de calculer un score sur 6.

Cette évaluation sera effectuée auprès de tous les patients lors des consultations avec le cancérologue (M1, M3 et M6).

Les questionnaires remplis seront ensuite colligés dans l'e-CRF.

5.3.7. DRP – Drug Related Problem (Bras A seulement)

Lors du bilan médicamenteux initial puis à chaque consultation ou entretien pharmaceutique (PES/0, , PO/M1, PO/M2, PES/M3, et PO/M5), le pharmacien identifiera les éventuels DRP.

Pour chaque DRP détecté, le pharmacien devra remplir une **fiche de recueil des DRP** (Annexe 10). Cette fiche sera transmise au cancérologue et colligée dans l'e-CRF.

5.3.8. Satisfaction des patients et évaluation du parcours par les professionnels de santé

Les questionnaires de l'étude ont été réalisés par le comité de rédaction pour répondre au plus près aux objectifs de l'étude (questionnaires non validés dans la littérature).

Ils permettent d'identifier les points de satisfaction ou d'insatisfaction des professionnels de santé et des patients concernant le parcours coordonné pharmaceutique expérimental versus le parcours de soins classique. Tous les questionnaires reçus seront saisis dans l'e-CRF.

5.3.8.1. Satisfaction du patient quant à son parcours (Bras A et B)

L'objectif de ce questionnaire est d'appréhender la satisfaction du patient quant : à l'information reçue lors de son suivi dans l'étude d'une part ; au parcours en lui-même d'autre part (bénéfices / contraintes perçus, notation globale).

Lors de la visite médicale de suivi M6, le cancérologue remettra à chaque patient un questionnaire de satisfaction à compléter (Annexe 17). Le questionnaire complété sera saisi dans l'e-CRF.

5.3.8.2. Evaluation du parcours par les professionnels de santé (Bras A et B)

L'objectif est d'évaluer la satisfaction des professionnels de santé impliqués : à la fin du suivi de chaque patient dans les 2 bras (Questionnaire de fin de suivi du patient – Annexe 18) ; et en fin d'étude dans le bras A (Questionnaire d'évaluation du parcours pharmaceutique coordonné – Annexe 19).

Questionnaire de fin de suivi du patient (M6) :

L'objectif de ce questionnaire est d'appréhender la perception des professionnels de santé quant : à l'information reçue par leur patient au cours du suivi d'une part ; au parcours en lui-même d'autre part (bénéfices / contraintes perçus, notation globale).

A la fin du suivi de chaque patient, il sera demandé à chaque professionnel de santé impliqué de compléter le questionnaire de fin de suivi du patient (Annexe 18). Les expéditeurs / destinataires sont résumés ci-après. Les échanges se feront en direct, par voie postale ou électronique en fonction des organisations.

Bras	Expéditeur	Destinataire	Saisie dans l'e-CRF
A et B	Etablissement de santé	Cancérologue	ARC
A	Etablissement de santé	Pharmacien d'établissement	ARC
A et B	OMEDIT	Médecin traitant	OMEDIT
	URPS	Pharmacien de ville	URPS

Questionnaire d'évaluation du parcours coordonné pharmaceutique (fin d'étude) :

L'objectif de ce questionnaire est d'appréhender la perception globale des professionnels de santé impliqués sur le parcours coordonné pharmaceutique expérimental.

Avant la clôture de l'essai sur chaque site, il sera demandé à chaque professionnel de santé participant de compléter le questionnaire d'évaluation du parcours coordonné pharmaceutique (Annexe 19). Les expéditeurs / destinataires sont résumés ci-après. Les échanges se feront en direct, par voie postale ou électronique en fonction des organisations.

Bras	Expéditeur	Destinataire	Saisie dans l'e-CRF
A	Etablissement de santé	Cancérologue	ARC
A	Etablissement de santé	Pharmacien d'établissement	ARC
	URPS	Pharmacien de ville	URPS

5.4. Arrêt du traitement

L'investigateur peut également être amené à interrompre prématurément la VOC en cas de progression de la maladie, d'effet indésirable ou tout autre motif qui servirait au mieux les intérêts du patient.

En cas d'arrêt prématuré du traitement, à quel que moment et pour quelle que raison que ce soit, l'investigateur doit documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

Les patients continuent leur surveillance conformément au protocole et les données de suivi seront collectées jusqu'à la fin de la recherche.

5.5. Traitements et interventions concomitants

Sont autorisés :

- L'intervention/la prise en charge du patient par un infirmier de parcours/coordination. La nature de l'intervention (entretien téléphonique, consultation...), la fréquence, ainsi que les dates de début et de fin d'intervention seront colligées dans l'e-CRF.
- L'utilisation de toute application de suivi du traitement, des EI ou autres sur smartphone.

Ne sont pas autorisés :

- L'inclusion en parallèle du patient dans un programme d'éducation thérapeutique incluant un pharmacien.
- L'intervention du pharmacien d'établissement pour les patients dans le bras standard (bras B). C'est pourquoi il est conseillé aux cancérologues et pharmaciens d'établissements de se concerter pour identifier au départ la cohorte de patients la plus pertinente à inclure dans IPPACTTO en fonction du contexte local.

6. DÉROULEMENT DE L'ETUDE

Se référer au « Tableau récapitulatif des interventions » (en début du protocole) et à l'annexe 6 « Circulation des documents lors du parcours patient ». Ces documents permettent une vue d'ensemble des interventions par étape et par acteur et des documents associés.

6.1. Visite d'inclusion = Ti

Lors de cette visite, l'investigateur (cancérologue) vérifiera et validera que le patient respecte bien tous les critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude. Il présentera l'étude IPPACTTO au patient et lui remettra la note d'information et le formulaire de consentement (Annexe 3).

Si le patient accepte de participer, il devra, ainsi que l'investigateur, signer le formulaire de consentement. Le patient sera ensuite randomisé (voir modalités paragraphe 6.2).

A l'occasion du bilan d'inclusion, les informations suivantes seront récupérées pour tous les patients et enregistrées dans l'e-CRF :

- L'âge ;
- La pathologie cancéreuse et son stade ;
- La ligne de traitement et les éventuels traitements antérieurs reçus pour la maladie ;
- Le nom du traitement VOC à initier ;
- Le *performance status* (PS) selon l'ECOG (Annexe 5) ;
- Pour les patients de 70 ans et plus, la présence ou non d'un CR d'EOG et sinon évaluation des critères gériatriques (voir paragraphe 5.3.1 et Annexe 7) ;
- Les antécédents et comorbidités significatifs ;
- Les médicaments concomitants connus ;

Les coordonnées des professionnels de santé correspondants (médecin traitant et pharmacien de ville) seront également colligées et transmises à l'OMEDIT Pays de Loire et l'URPS Pharmaciens Pays de Loire chargés de coordonner et faciliter les échanges entre les professionnels impliqués dans le parcours de soins du patient.

6.2. Procédure de randomisation et enregistrement des échecs de sélection

Tout patient ayant signé un consentement et ayant effectué sa visite d'inclusion doit être enregistré dans l'e-CRF afin de se voir attribuer un numéro de patient. S'il ne satisfait finalement pas à l'ensemble des critères d'inclusion, il sera considéré comme en « échec de sélection ».

Modalités de connexion :

- Aller sur le site : <https://www.cancero-go-online.org/CSOnline/>
- Code étude : **CPPA0063**
- Identifiant étude **IPPACTTO**
- Identifiant et mot de passe : Nominatifs et personnels

L'incrémentation automatique des numéros de patients se fera de façon compétitive entre l'ensemble des centres participants.

En cas d'indisponibilité du logiciel, la demande d'enregistrement d'inclusion sera centralisée à la DRCI de l'ICO.

Coordinnées du Promoteur : DRCI de l'ICO / Cellule de Promotion

Tél. : +33 (0)2 40 67 99 08

Chef de Projet : Emilie DEBEAUPUIS

E-mail : promotionrc@ico.unicancer.fr ou emilie.debeaupuis@ico.unicancer.fr

Après vérification et validation des critères de sélection lors de la visite d'inclusion, le patient sera randomisé directement sur l'e-CRF pour déterminer son groupe d'appartenance dans l'étude. Le numéro de patient et le bras de randomisation seront attribués automatiquement.

La randomisation sera effectuée selon un ratio 1:1 et réalisée par minimisation. Elle sera centralisée et stratifiée par centre, par type de cancer (cancer solide ou hémopathie maligne), par ligne de traitement (1 ligne versus 2 et plus), par niveau de risque d'effets indésirables de la VOC (modéré ou élevé), par le *performance status* (0/1 ou 2) et par l'âge (< ou \geq 70 ans).

La stratification sur l'âge permettra d'avoir des effectifs de patients âgés comparables dans les 2 bras. Afin de s'assurer d'avoir au moins 30% de patients âgés au total, l'inclusion sera restreinte aux sujets âgés de 70 ans et plus lorsqu'on atteindra 277 (396*70%) patients de moins de 70 ans inclus.

Les patients seront randomisés :

- **BRAS EXPERIMENTAL (A)** : parcours coordonné pharmaceutique (suivi réalisés par les pharmaciens d'établissement de santé et les pharmaciens de ville),
- **BRAS CONTROLE (B)** : parcours de prise en charge standard.

A l'issue de la randomisation, les patients reçoivent une « carte patient » (Annexe 4) indiquant la nature de l'essai.

6.3. Information d'une inclusion de patient

A chaque inclusion (bras A et B), l'OMEDIT et l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire seront informés automatiquement et recevront les coordonnées nécessaires pour faire le relai avec les professionnels de ville (médecin traitant et pharmaciens de ville) comme décrit au paragraphe 5.2.

6.4. Bilan médicamenteux initial (Bras A) = Ti à T0+3j

Ce bilan sera réalisé par le pharmacien d'établissement dès que possible après la randomisation dans le bras A, et si possible avant la primoprescription de la VOC par le cancérologue. Dans le cas où la primoprescription serait réalisée dès la visite d'inclusion, le bilan médicamenteux sera réalisé dans le même temps que la consultation pharmaceutique initiale.

Se référer au paragraphe 5.1.1.1 pour les modalités détaillées du bilan médicamenteux initial.

6.5. Primoprescription de la VOC (Bras A et B) = T0

Lors de la visite de primoprescription, le cancérologue remettra l'ordonnance de prescription de la VOC au patient. En fonction de l'organisation du centre, cette visite sera faite en même temps que la visite d'inclusion ou ultérieurement.

Dans le bras A, si le bilan médicamenteux a été réalisé avant la primoprescription, le cancérologue prendra connaissance du bilan médicamenteux réalisé par le pharmacien d'établissement de santé.

Dans les deux bras, le cancérologue identifiera les éventuelles modifications ou adaptations de traitements réalisées ou à réaliser et complètera la fiche de recueil cancérologue (Annexe 9 – voir paragraphe 5.3.5).

L'évaluation de la qualité de vie du patient sera réalisée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 puis saisi dans l'e-CRF (Annexe 8 - voir paragraphe 5.3.2).

A l'issue de la consultation, le cancérologue adressera son CR au médecin traitant quel que soit le bras auquel appartient le patient et également aux pharmaciens d'établissement et pharmaciens de ville identifiés pour les patients du bras A.

6.6. Consultation pharmaceutique initiale (Bras A) = T0 à T0+3j

Idéalement cette consultation pharmaceutique sera programmée le jour de la consultation de primoprescription avec le cancérologue. Elle aura nécessairement lieu 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.

Se référer au paragraphe 5.1.1.2 pour les modalités détaillées de réalisation de la consultation.

6.7. Dispensation du traitement VOC (Bras A et B) = T0 à T0+3j

Le pharmacien de ville dispensera la VOC (hors rétrocession) et les traitements concomitants éventuels au patient dans les 72 heures après la primoprescription.

Dans le cas de la rétrocession, la dispensation de la VOC aura lieu à l'issue de la primoprescription lors de la consultation pharmaceutique initiale.

Pour les patients inclus dans le bras A, lors de la dispensation, le pharmacien fixera un rendez-vous pour le premier entretien pharmaceutique en ville (PO/M1).

6.8. Suivi médical et pharmaceutique

Chaque patient bénéficiera de 3 consultations médicales de suivi avec le cancérologue (M1, M3 et M6) au cours desquelles les informations spécifiques à l'étude seront recueillies (voir paragraphe 5.3).

Dans le bras A, les patients bénéficieront en plus de 4 entretiens/consultations pharmaceutiques de suivi (PO/M1, PO/M2, PES/M3 et PO/M5) (voir paragraphe 5.1).

6.9. Fin de suivi du patient (Bras A et B) = M6

A la fin du suivi de chaque patient, les questionnaires de satisfaction du patient et de fin de suivi du patient seront adressés aux différents acteurs concernés et recueillis selon les modalités décrites dans la partie 5.3.8.

6.10. Fin d'étude

Avant chaque clôture de l'essai dans un centre investigateur, les questionnaires d'évaluation du parcours coordonné pharmaceutique seront adressés aux différents acteurs concernés et recueillis selon les modalités décrites dans la partie 5.3.8.

6.11. Règles d'arrêt de la participation d'une personne

6.11.1. Critères d'arrêt prématué de la participation d'une personne à la recherche

Pour les modalités et la durée du suivi des personnes ayant arrêté prématièrement l'étude, se reporter à la section statistique.

Les sorties prématuées d'essai seront exceptionnelles pour les raisons suivantes :

- Retrait de consentement,
- Décision investigateur,
- Patient n'ayant pas reçu la VOC,
- Patient dont le traitement VOC a été remplacé en cours d'étude par un traitement anticancéreux injectable.
- Patient perdu de vue
- Patient décédé

Les personnes se prêtant à la recherche peuvent retirer leur consentement et demander à sortir de l'essai à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison, sans avoir à se justifier, sans pour cela perdre leur droit à être traité par leur médecin.

En cas de retrait de consentement, les données du patient peuvent être utilisées jusqu'à la date de retrait de consentement, sauf s'il s'y est opposé.

6.11.2. Critères d'arrêt de la recherche (hors considérations biostatistiques)

La fin de la recherche correspondra au dernier suivi du dernier patient inclus dans l'étude.

La recherche peut être suspendue ou arrêtée par le promoteur en concertation avec le coordonnateur ou à la demande de l'Autorité Compétente et/ou du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour les raisons suivantes :

- un recrutement insuffisant de patients,
- une qualité de recueil de données insuffisante.

7. SECURITE

7.1. Comité de surveillance indépendant

Aucun comité de surveillance indépendant ne sera mis en place pour cette étude.

7.2. Suivi des Evènements indésirables

Non applicable

7.3. Effet indésirable Grave

Non applicable

7.4. Gestion relative aux données de toxicités

Non applicable

8. STATISTIQUES

Nom et coordonnées du responsable de l'analyse :

Dr Audrey BLANC-LAPIERRE

Département de Biométrie

ICO Site R. Gauducheau - NANTES-SAINT HERBLAIN

Tel : 02 40 67 99 00, poste 9873

Email : audrey.blanc-lapierre@ico.unicancer.fr

8.1. Rappel succinct des objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'évaluer 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 à partir d'une étude randomisée. Les événements évalués pour répondre aux objectifs secondaires concernent la toxicité liée à la prise d'une VOC (EI de grade 2 et de grade 3 ou 4 dans chaque bras, DRP dans le bras expérimental, hospitalisations non programmées pour un EI lié à la prise d'une VOC dans les 2 bras), la qualité de vie, l'observance des patients, la satisfaction des patients, et les modifications de traitement concertées.

8.2. Justification statistique du nombre de patients

Une étude récente auprès de 270 patients traités pour cancer du rein entre 2011 et 2014 a montré que 35% des patients traités par Sutent® et 40% de ceux traités par Nexavar® ont développé un effet indésirable de grade 3/4 (48,49). On considérera que ce taux sera le taux moyen de la population du groupe standard. Nous faisons l'hypothèse que ce pourcentage pourrait baisser dans le groupe expérimental avec intervention et suivi par les pharmaciens.

Si l'on prend donc comme hypothèse nulle un pourcentage de patients avec au moins un effet indésirable grade 3/4 dans le bras standard = 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 (voir paragraphe suivant), ce nombre est augmenté de 20%. **Au total, 396 patients seront donc randomisés.**

8.3. Choix des personnes à inclure dans les analyses

8.3.1. Pour les analyses en intention de traiter modifiée (ITTm)

Les analyses statistiques seront réalisées en intention de traiter modifiée (ITTm) c'est-à-dire que l'ensemble des sujets randomisés seront inclus dans l'analyse et pris en compte selon leur groupe de randomisation, à l'exception :

- Des patients sortis d'étude : patients avec un critère d'exclusion (retrait de consentement et patient n'ayant pas reçu la VOC) ;
- Des patients ne répondant pas à un critère d'inclusion majeur non vérifié parmi les suivants : avoir reçu l'information concernant l'étude et donné son consentement, libre et éclairé, écrit ; être 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 ; être nouvellement traité par un traitement VOC, quel que soit la ligne de traitement ; avoir un *Performance Statut (PS)* selon l'ECOG de 0, 1 ou 2 ;

- Des patients avec un critère de non inclusion majeur non vérifié parmi les suivants : patient avec un traitement anticancéreux IV ou SC au moment de l'inclusion, patient bénéficiant déjà d'un traitement par VOC, bénéficiant d'une hormonothérapie de 1^{ère} génération, bénéficiant déjà d'un parcours pharmaceutique coordonné, inclus dans un essai interventionnel, bénéficiant d'une VOC en ATU, en établissement sanitaire ou médico-social, ne parlant pas français ou incapable de le lire, impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.
- Les patients non évaluables (critère de jugement non disponible).

La population d'analyse en ITTm inclut les patients dont le pharmacien de ville aura refusé de participer.

8.3.2. Pour l'analyse en *Per Protocole*

L'analyse du critère de jugement principal sera complétée d'une analyse en *Per Protocole*, c'est-à-dire uniquement chez les patients traités en conformité avec le protocole.

En plus des patients exclus des analyses en ITTm seront exclus :

- les patients inclus à tort (quel que soit le critère d'inclusion / non inclusion non vérifié) ;
- les patients n'ayant pas reçu le parcours de soin de leur bras de randomisation.

Pour cette analyse, une définition *a minima* de l'intervention sera considérée pour les patients du bras A, afin de limiter un nombre plus important d'exclusions dans le bras A par rapport au bras B lié aux nombreuses étapes qui composent l'intervention coordonnée. Le parcours sera considéré comme complet lorsque le patient aura bénéficié de toutes les consultations pharmaceutiques en établissement de santé et des 3 entretiens pharmaceutiques de ville. Les patients dont le pharmacien de ville aura refusé de participer ne seront donc pas inclus dans l'analyse en *Per protocole*.

8.4. Analyse statistique

Dans cette étude multicentrique, les données de chaque centre seront regroupées avant l'analyse. Il n'y aura pas d'analyse séparée par centre. Pour éviter tout inflation du risque alpha sur l'ensemble de l'étude, seul le résultat sur le critère d'évaluation principal (nombre d'EI de grades 3 et 4) sur la population en ITTm sera confirmatoire et permettra d'évaluer le parcours pharmaceutique coordonné à l'étude ; le reste de l'analyse sera considéré comme exploratoire. Le risque de 1^{ère} espèce (risque α) admis pour cette analyse est fixé a priori à 5%. Tous les tests statistiques seront bilatéraux. Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

8.4.1. Analyse descriptive de la population d'étude à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion seront décrites globalement et par bras. La description comprendra les minimums, maximums, moyennes, écart-types et quartiles pour les variables quantitatives, et les effectifs et pourcentages des modalités pour les variables qualitatives.

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.

8.4.2. Analyse des évènements indésirables

Dans chaque bras, les EI 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.

- Analyse du critère principal

La proportion de patients présentant au moins un EI de grade 3 ou 4 lié à la prise d'une VOC sera comparé entre les 2 bras par le test du Chi² de Pearson (ou le test exact de Fisher si nécessaire).

- Analyse des critères secondaires

La proportion de patients présentant au moins 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 décrits selon la classification PCNE V8.03 (effectifs, %).

8.4.3. Analyse de la qualité de vie

Le questionnaire QLQ-C30 est composé de 5 échelles fonctionnelles (physique, activité quotidienne, émotionnelle, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausées/vomissements et douleur), 6 items uniques portant sur certains symptômes ou problèmes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et impact financier) et 2 échelles globales d'état de santé et de qualité de vie.

Le QLQ-C30 sera analysé selon les recommandations de l'EORTC (<https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>). A chaque échelle correspond un score allant de 0 à 100.

8.4.4. Analyse des autres critères de jugement

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.

8.5. Analyses de sous-groupe

Des analyses de sous-groupe seront effectuées parmi les patients âgés de 70 ans et plus.

8.6. Analyses intermédiaires

Une analyse intermédiaire sera réalisée lorsque 200 patients auront été inclus.

8.7. Critères statistiques d'arrêt de recherche

Non applicable

8.8. Traitement des données manquantes, inutilisées ou non valides

Toutes les patients inclus seront suivis jusqu'à l'observation de l'ensemble des critères de jugement, ou jusqu'à la survenue du décès, ou jusqu'à la fin du suivi prévu au protocole. Pour autant malgré la mise en place de nombreuses précautions, des écarts au protocole peuvent être observés, et entraîner des données manquantes.

Il n'y aura pas d'imputation des données manquantes.

9. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

9.1. Comité de pilotage

La recherche sera suivie de façon trimestrielle par le comité de pilotage supervisé par le coordinateur et les co-coordinateurs de l'essai. Le comité est composé du coordinateur de l'essai (OMEDIT), des co-coordinateurs (URPS et UCOG-ONCOPL), du méthodologiste.

9.2. Assurance qualité

9.2.1. Monitoring de l'essai

Le monitoring sera assuré par la Cellule de promotion à la Recherche Clinique. Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) se rendra sur chaque site afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d'observations (e-CRF).

La fréquence des visites dépendra du nombre de patients inclus, du rythme d'inclusions et des difficultés constatées lors de la réalisation de l'étude.

Les visites de monitoring sur site seront organisées après rendez-vous avec l'investigateur. Les ARC devront pouvoir consulter :

- L'e-CRF des patients inclus,
- Les dossiers médicaux et infirmiers des patients,
- Le classeur investigator.

Le protocole a été classé selon le niveau de **risque A** avec un **score « LIR » de 17** : Le niveau de monitoring requis est **MINIMAL**, mais **majoré volontairement** en risque **INTERMEDIAIRE**.

Ainsi, le monitoring se fera de la façon suivante :

Chaque site inclueur sera monitoré au moins une fois (visites sur site et/ou à distance), avec vérification des données suivantes :

- 1) L'existence des patients inclus
- 3) Le respect des critères d'éligibilité (inclusion et non inclusion)
- 2) Le recueil des consentements éclairés signés et leur archivage
- 4) La présence du critère de jugement principal :
 - EI survenus/avérés de grades 3 ou 4 liés à la prise de la VOC confirmés par le cancérologue

- 5) La présence des critères de jugement secondaires majeurs :

- EI survenus/avérés de grade 2 liés à la prise de la VOC confirmés par le cancérologue
- Hospitalisations non programmées pour un EI lié à la prise de VOC
- DRP
- Modifications de traitements en lien avec la VOC
- Questionnaire de qualité de vie QLQ-C30
- Questionnaire GIRERD (observance au traitement)
- Questionnaire de satisfaction des patients
- Questionnaires d'évaluation de fin de suivi du patient et d'évaluation du parcours pharmaceutique coordonné par les professionnels de santé

Les consentements et les critères d'éligibilité seront vérifiés à 100% pour tous les patients.

Les EI survenus/avérés de grade ≥ 2 liés à la prise de la VOC et confirmés par le cancérologue ainsi que les modifications de traitements en lien avec la VOC seront vérifiés à 100% :

- pour le premier patient de chaque centre ;
- pour 10 à 20% des patients suivants.

Pour les 80 à 90 % restant, le monitoring sera partiel avec vérification de la présence des données dans l'e-CRF.

Pour les autres critères de jugement, seule leur présence dans l'e-CRF sera vérifiée.

9.2.2. Inspection / Audits

Dans le cadre de son programme d'audits, le Promoteur pourrait être amené à auditer certains centres. Le Centre et l'Investigateur acceptent que des audits soient réalisés par le Promoteur ou toute personne dûment mandatée pendant au moins dix ans à l'issue de l'Etude.

Plus généralement, le Centre et l'Investigateur s'engagent à consacrer tout le temps nécessaire aux procédures d'audit ou d'inspection, de contrôle et d'informations complémentaires réalisées par le Promoteur ou sollicitées par l'Autorité Compétente ou tout organisme officiel.

10. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

L'essai clinique doit être conduit conformément à :

- la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques ;
- le Code de la Santé Publique, Livre Ier - Protection des personnes en matière de santé, Titre II relatif aux Recherches impliquant la personne humaine ;
- la Loi Jardé (n° 2012-300) du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- les Lois n° 2004-806 du 9 aout 2004 et 2006-450 du 18 avril 2006 ;
- la loi Informatique et Libertés n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par les lois n° 2004-801 du 6 août 2004 et n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel ;
- le Règlement Général sur la Protection des Données 2016/679 du 27 avril 2016 ;
- les Lois n° 2004-800 du 6 aout 2004 et n°2011-814 du 07 juillet 2011 relatives à la Bioéthique ;
- les Bonnes Pratiques Cliniques du 24 novembre 2006.

10.1. Autorisation d'essai clinique

Le protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) EST II de Besançon qui a rendu un avis favorable le 18/10/2019.

10.2. Information et Consentement des participants

Préalablement à la réalisation d'une recherche RIPH catégorie 2 sur une personne, le consentement express doit être recueilli après qu'elle ait été informée de façon exhaustive, par l'investigateur.

10.3. Responsabilités du promoteur

Le promoteur de l'essai clinique, l'Institut de cancérologie de l'Ouest (ICO), prend l'initiative cette RIPH de catégorie 2 ; elle en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Les principales responsabilités du promoteur sont :

- L'obtention du n° IDRCB ;
- L'obtention de l'avis favorable du CPP ;
- L'information de l'essai aux directeurs d'établissements, aux pharmaciens et aux investigateurs ;
- L'information des résultats de l'essai au CPP et aux participants à la recherche ;
- L'archivage des documents essentiels de l'essai dans le classeur promoteur pour une durée minimale de 15 ans après la fin de la recherche.

10.4. Responsabilités des investigateurs

L'investigateur principal de chaque établissement concerné s'engage à conduire l'essai clinique conformément au protocole de la recherche et aux réglementations en vigueur et notamment selon la décision du 24 novembre 2006 portant sur les Bonnes Pratiques Cliniques.

Il est de la responsabilité de l'investigateur principal :

- De fournir au promoteur son curriculum vitae ainsi que ceux des co-investigateurs ;
- D'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités ;

- De démarrer le recrutement des patients après autorisation du promoteur ;
- De se rendre disponible pour les visites et pour les réunions « investigateurs ».

Il est de la responsabilité de chaque investigateur :

- De respecter la confidentialité de l'essai ;
- De recueillir le consentement éclairé daté et signé personnellement par chaque participant à la recherche avant toute procédure de sélection spécifique à l'essai ;
- De compléter régulièrement les cahiers d'observation (CRF) pour chacun des patients inclus dans l'essai et de laisser au moniteur (ARC) mandaté par le Promoteur un accès direct aux documents-source afin que ce dernier puisse valider les données du CRF ;
- D'accepter les visites régulières du moniteur et éventuellement celles des auditeurs mandatés par le promoteur ou des inspecteurs des autorités de tutelle ;
- De dater, corriger et signer les corrections des cahiers d'observation (CRF) et les demandes de correction (DCF).

11. RECUEIL ET GESTION DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

11.1. *Recueil des données de l'étude*

11.1.1. **Transmissions des informations entre les professionnels de santé**

Les transmissions d'informations entre les professionnels de santé seront effectuées dans la mesure du possible par messagerie sécurisée.

Si disponibles, le dossier communiquant de cancérologie (DCC) et le dossier médical partagé (DMP) pourront être utilisés pour regrouper les informations des patients : RCP, CR des consultations cancérologue, CR des consultations / entretiens pharmaceutiques, recueil des DRP, etc. Ainsi, les données recueillies seront consultables par les médecins et pharmaciens prenant en charge le patient.

Pour les centres utilisant le DCC, l'ARC préviendra l'UCOGpl à l'inclusion d'un patient dans le bras A. L'UCOGpl créera alors un code d'accès au DCC pour le pharmacien de ville identifié, qu'il communiquera à l'URPS Pharmaciens Pays de la Loire. Ce dernier transmettra le code d'accès au pharmacien de ville.

Conformément au Code de la Santé Publique, les intervenants appelés à collaborer à l'étude sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment l'étude, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

11.1.2. **Recueil et conservation des données**

Le recueil de données se fera par l'intermédiaire d'un cahier d'observation électronique (e-CRF) accessible depuis une connexion sécurisée par internet, et permettant la traçabilité des accès et des modifications des données.

Un cahier d'observation (e-CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans l'e-CRF dans les 15 jours suivants leur disponibilité. L'e-CRF comprendra les données nécessaires aux analyses statistiques basées sur les objectifs de l'étude, ainsi que les données nécessaires pour déceler les écarts majeurs au protocole (critères d'inclusion et de non inclusion, arrêts prématurés et causes, suivi des visites et des examens prévus au protocole, recueil des événements indésirables et des traitements concomitants).

Les personnes responsables du remplissage des CRF (investigateur, ARC, etc.) dans chaque centre de recrutement devront être définies et seront identifiées dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigator).

Les données de l'étude sont sous la responsabilité du Directeur de la Recherche Clinique de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO).

Jusqu'à publication des résultats, les données de l'étude seront hébergées sur un serveur centralisé fourni par la société ENNOV. Un centre d'hébergement de données bi-sites agréé ISO 9001:2008 assure le stockage, la protection et la sécurité des données (Data Center de Poitiers et de Roubaix, sites miroirs). Des exports sont effectués en parallèle dans un espace sécurisé des serveurs du système d'information de l'ICO pour la réalisation des analyses.

Les données de l'étude et les documents essentiels seront ensuite archivés pour une durée minimale de 15 ans, soit dans les locaux de l'ICO, soit auprès d'un prestataire spécialisé dans l'archivage médical.

11.1.3. Identification de toutes les données sources ne figurant pas dans le dossier médical

Non applicable.

11.1.4. Codage des données

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Les patients seront identifiés par l'intermédiaire d'un code d'identification imputé directement à partir du CRF électronique lors de la procédure d'inclusion. Cet identifiant sera composé des initiales du patient, c'est-à-dire la première lettre du nom et du prénom, complétées par un numéro attribué à l'inclusion du patient. Ce code identifiant unique sera la seule information qui figurera sur l'e-CRF et qui permettra de rattacher à posteriori l'e-CRF à l'identité du patient.

Le promoteur est également tenu de fournir les éléments nécessaires à la dé-identification de tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (CR, etc.) et qui seraient joints à l'e-CRF.

11.2. Traitement des données de l'étude

11.2.1. Par le promoteur

Le traitement des données de l'essai est réalisé par la DRCI de l'ICO, notamment l'Unité de Biométrie, sous la responsabilité du Dr Loïc Campion, biostatisticien et Camille Berneur, data-manager ; les données étant la propriété de l'ICO, promoteur de la recherche.

Les logiciels de traitement des données sont les logiciels ENNOV CLINICAL, Excel, R, Stata et SAS.

Conformément à la Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée, l'ICO s'est engagé à suivre la méthodologie de référence **MR001** de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

11.2.2. Par les centres, en cas de dossier médical informatisé

Si les données nécessaires à la recherche RIPH catégorie 2 au sein des centres font l'objet d'un traitement informatisé ou sont gérées par des systèmes informatisés, chaque Centre :

- a) S'assure et documente le fait que les systèmes informatisés utilisés dans la recherche sont conformes aux exigences qu'il a établies en matière d'intégrité, d'exactitude, de fiabilité des données et de respect des performances attendues (c'est-à-dire la validation) ;
- b) Met en place et assure le suivi des procédures opératoires standardisées relatives à l'utilisation de ces systèmes ;
- c) S'assure que la conception de ces systèmes permet la modification de données de telle sorte que les modifications soient documentées et qu'aucune donnée saisie ne soit supprimée (c'est-à-dire conserve un tracé d'audit des données et des modifications) ;
- d) Met en place et assure le suivi d'un système de sécurité qui empêche tout accès non autorisé aux données ;

- e) Tient à jour la liste des personnes autorisées à modifier les données ;
- f) Effectue des copies de sauvegardes appropriées des données ;
- g) Préserve l'insu, s'il y a lieu (par exemple lors de la saisie et du traitement des données) ;
- h) S'assure que les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de la recherche sont réalisés dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée et des textes réglementaires pris pour son application ainsi que par le Règlement général sur la protection des données.

Si les données sont transformées en cours de traitement, il doit toujours être possible de comparer les données et observations originales et les données après transformation.

Le système utilisé pour identifier les personnes qui se prêtent à la recherche ne doit pas présenter d'ambiguïté et doit permettre une identification de toutes les données recueillies pour chacune de ces personnes, tout en préservant la confidentialité des informations relatives à ces personnes et dans le respect de la loi n° 78-17 modifiée.

11.2.3. Conservation des documents

Toute la documentation relative à l'essai (protocole, consentements, cahiers d'observation, demandes de correction, dossier investigateur, etc...), ainsi que les documents originaux (résultats de laboratoire, radiologies, comptes rendus de consultations, rapports d'examens cliniques, etc.) sont considérés comme confidentiels et doivent être détenus dans un lieu sûr.

Pour chaque centre et en vertu de l'arrêté du 08 novembre 2006, l'Investigateur Principal devra conserver les données ainsi qu'une liste d'identification des patients pendant une durée minimale de **15 ans après la fin de l'étude**. A l'issue de ce délai, le centre ne pourra détruire cette documentation qu'après avoir obtenu l'accord écrit du promoteur.

12. CONFIDENTIALITE ET PROPRIETE DES DONNEES

L'ensemble des informations communiquées ou obtenues et des données et résultats générés pendant la réalisation de l'essai, appartiennent de plein droit à l'ICO qui pourra librement en disposer. L'essai ne pourra faire l'objet d'aucune communication écrite ou orale sans l'accord du promoteur.

L'investigateur s'engage, pour lui-même et pour toutes les personnes amenées à suivre le déroulement de l'essai, à garantir la confidentialité de toutes les informations fournies par l'ICO jusqu'à la publication des résultats de l'essai. Cette obligation de confidentialité ne s'appliquera pas aux renseignements que l'investigateur sera amené à communiquer aux patients dans le cadre de leur participation à l'essai ni aux informations déjà publiées.

L'investigateur s'engage à ne pas publier, divulguer ou utiliser, de quelque façon que ce soit, directement ou indirectement, les informations scientifiques ou techniques en relation avec l'essai.

Néanmoins, conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, le centre et l'investigateur pourront donner des informations relatives à l'essai :

- au ministre chargé de la santé ;
- aux médecins inspecteurs de santé publique ;
- aux pharmaciens inspecteurs de santé publique.

13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Toutes les informations résultant de cet essai sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, résumés ou présentations comprenant les résultats de l'essai doivent être soumis pour approbation au promoteur (ICO).

Par ailleurs, toutes communications, manuscrits ou présentations doivent comporter une rubrique qui mentionne impérativement l'ICO, toutes les institutions, les investigateurs, les groupes coopérateurs, les sociétés savantes qui ont contribué à la réalisation de l'essai, de même que les organismes qui ont supporté financièrement la recherche.

Pour la publication principale, française ou anglophone, les auteurs sont :

- **1^{er} auteur** : le coordinateur de l'étude (OMEDIT) ;
- **2^{ème} auteur** : un représentant de l'UCOG ;
- **3^{ème} auteur et plus** : les investigateurs ayant recruté le plus de patients (cités selon leur rang de recrutement) quel que soit le groupe coopérateur auquel ils appartiennent ainsi que le pharmacien d'établissement associé ;
- **Avant dernier auteur** : un représentant de l'URPS ;
- **Dernier auteur** : un représentant du promoteur (le statisticien de l'étude).

De même, les publications des résultats annexes comporteront le nom de la personne ayant réalisé le travail annexe ainsi que les noms de toutes les autres personnes concernées par ce travail annexe.

Il est souhaitable d'inclure dans les publications ultérieures les correspondants des centres de recrutement plus faible n'ayant pas été cités dans la publication principale.

En cas de litige, l'ordre des auteurs sera arbitré par le promoteur (ICO).

14. ASPECTS FINANCIERS

Le protocole IPPACTTO a obtenu un financement de la DGOS sous la référence PREPS N° 18-0475.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 - État des lieux et enjeux - Ref : APDEMO MED16 [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
2. LIVRE BLANC : L'organisation de la prise en charge des patients sous thérapies orales en hématologie – ONCORIF [Internet]. 2016 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.oncorif.fr/2017/06/livre-blanc-lorganisation-de-la-prise-en-charge-des-patients-sous-therapies-orales-en-hematologie/>
3. UNICANCER - Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>
4. JP Lotz. Observatoire NAVAL. Ann Oncol 2008.
5. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. janv 1997;15(1):110-5.
6. Birner A. L'administration sûre de la chimiothérapie par voie orale. Clin J Oncol Nurs 2003 7 2 158 – 162.
7. Johnson PE, Chambers CR, Vaida AJ. Oncology medication safety: A 3D status report 2008. J Oncol Pharm Pr 2008;14:169-180.
8. Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. mars 2008;6 Suppl 3:S1-14.
9. Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. BMJ. 24 févr 2007;334(7590):407.
10. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 15 avr 2001;19(8):2282-92.
11. Halldanarson TR, Jatoi A. Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety. Curr Oncol Rep. juill 2010;12(4):247-52.
12. EMIR (Effets indésirables des Médicaments: Incidence et Risque) Hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux en France. Rev Prescrire 2009 29:308 434-5.
13. INCa. Hématologie : Effets indésirables des anticancéreux par voie orale Résultats de l'enquête conduite auprès des associations de patients. 2014.
14. Love RR, Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. Cancer. 1 févr 1989;63(3):604-12.

15. Pedersen B, Koktved DP, Nielsen LL. Living with side effects from cancer treatment--a challenge to target information. *Scand J Caring Sci.* sept 2013;27(3):715-23.
16. Serin D, Dilhuydy JM, Romestaing P, Guiochet N, Gledhill J, Bret P, et al. Parcours de Femme 2001: a French opinion survey on overall disease and everyday life management in 1870 women presenting with gynecological or breast cancer and their caregivers. *Ann Oncol.* 1 juill 2004;15(7):1056-64.
17. Open Minded Health. Perception des associations de patients vis-à-vis des thérapies orales en onco-hématologie. 2015.
18. Crighton MH, Puppione AA. Geriatric Neutrophils: Implications for Older Adults. *Semin Oncol Nurs.* 1 févr 2006;22(1):3-9.
19. INCa. Les cancers en France en 2017 : l'essentiel des faits et chiffres [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr>
20. INCa. État des lieux et perspectives en oncogériatrie [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
21. INSEE. Principales causes de décès en 2013 [Internet]. [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.insee.fr>
22. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
23. Le Garrec MA, Bouvet M. Comptes nationaux de la santé 2012. 185apr. J.-C.
24. Calvet L, Montaut A. Dépenses de soins de ville des personnes âgées dépendantes [Internet]. 2013 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://observatoire.ligue-cancer.net>
25. L. Balducci. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist* ;:224-237 2000 [cité 5 mai 2019]; Disponible sur: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/5/3/224.long>
26. I. Loisel, V. Bourcy, A. Gentric. Enquête et sensibilisation des professionnels de Bretagne et Pays de Loire sur la prise en charge des sujets âgés atteints d'un cancer : Focus sur les « Voies Orales » Pratiques ,difficultés rencontrées et besoins [Internet]. 2015 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-paysdeloire.fr/>
27. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Médicale* 2001 30 1044-48 [Internet]. [cité 5 mai 2019]; Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/246832/>
28. Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2014;70(7):799-815.
29. Eichenberger PM, Lampert ML, Kahmann IV, van Mil JWF, Hersberger KE. Classification of drug-related problems with new prescriptions using a modified PCNE classification system. *Pharm World Sci PWS.* juin 2010;32(3):362-72.

30. Van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother. mai 2004;38(5):859-67.
31. Types of Medication Errors [Internet]. 2014 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.nccmerp.org>
32. SFPC Fiche memo Entretiens pharmaceutiques [Internet]. 2019 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://sfpc.eu/fr>
33. Instruction N° DGOS/PF2/2016/49 du 19 février 2016 relative à l'appel à projet de mise en œuvre de la pharmacie clinique en établissement de santé (B.O Avril 2016).
34. SFPC. Société Française de Pharmacie Clinique : Définition de la Pharmacie Clinique [Internet]. 2013 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <http://sfpc.eu/fr/>
35. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. Pharmacotherapy. juin 2008;28(6):816-7.
36. Petit Jean E, Correard F, Maillan G, de Crozals F, Bertrand B, Regnier V, et al. Pharmaceutical consultations in oncology: French Society for Oncology Pharmacy (Société Française de Pharmacie Oncologique – SFPO) guidelines. Eur J Oncol Pharm. 1 avr 2019;1.
37. Société Française de Pharmacie Oncologique A. Recommandations S.F.P.O. sur la réalisation de Consultations Pharmaceutiques en Oncologie [Internet]. 2015 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/travaux-publications-sfpo/>
38. Haute Autorité de Santé - L'initiative OMS High 5s [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498429/fr/l-initiative-oms-high-5s
39. Haute Autorité de Santé - Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante
40. Haute Autorité de Santé - Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2964356/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-cancerologie
41. Haute Autorité de Santé - Décision n° 2015.0195/DC/MSP du 2 septembre 2015 du collège de la Haute Autorité de santé adoptant le document intitulé « Initiative des HIGH 5s Medication Reconciliation : Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français» [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2575563/en/decision-n-2015-0195/dc/msp-du-2-septembre-2015-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-le-document-intitule-initiative-des-high-5s-medication-reconciliation-rapport-d-expperimentation-sur-la-mise-en-oeuvre-de-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-par-neuf-etablissements-de-sante-francais

42. Assurance maladie. L'accompagnement pharmaceutique : un patient chronique mieux pris en charge [Internet]. 2019 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien>
43. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 3 mars 1993;85(5):365-76.
44. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 1993;11(3):570-9.
45. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol.* 1 mai 1984;2(5):472-83.
46. Conroy T, Mercier M, Bonneterre J, Luporsi E, Lefebvre JL, Lapeyre M, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2004;40(15):2243-52.
47. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Toxicity Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE). 2017.
48. E Voog, C El Kouri, B Campillo-Gimenez. IVOIRE : Prospective multicenter cohort study in advanced renal carcinoma Results of good and intermediate pronostic patients. Patients ASCO GU Genitourin Cancers Symp Fevrier 16-18 2017 Orlando - A451.
49. E Voog, B Campillo-Gimenez, C El Kouri. IVOIRE STUDY: Efficacy and safety of Oral Drugs treatment in CCRCC : Focus on each therapeutic line and drugs. Results of a prospective multicentric non-randomised study. 52th ASCO Annu Meet Chic 3-7 June 2016 - A4567.

ANNEXES

- Annexe 1 : Résumé de l'étude
- Annexe 2 : Liste des investigateurs
- Annexe 3 : Note d'information au patient et formulaire de consentement
- Annexe 4 : Carte patient
- Annexe 5 : Echelle ECOG
- Annexe 6 : Circulation des documents lors du parcours patient
- Annexe 7 : Evaluation des critères gériatriques (G-CODE)
- Annexe 8 : Questionnaire QLQ-C30 (qualité de vie)
- Annexe 9 : Fiche de recueil cancérologue : effets indésirables de grade ≥ 2 , hospitalisations non programmées, modifications de traitements
- Annexe 10 : Fiche de recueil des DRP selon la grille PCNE V8.03
- Annexe 11 : Guide d'entretien : « Consultation pharmaceutique initiale en établissement de santé »
- Annexe 12 : Guide d'entretien : « Consultation pharmaceutique de suivi en établissement de santé »
- Annexe 13 : Compte-rendu : « Consultations pharmaceutiques en établissement de santé »
- Annexe 14 : Compte-rendu : « entretien pharmaceutique de ville »
- Annexe 15 : Modèle de plan de prise médicamenteux
- Annexe 16 : Questionnaire de Girerd (observance)
- Annexe 17 : Questionnaire de satisfaction du patient
- Annexe 18 : Questionnaire de fin de suivi du patient
- Annexe 19 : Questionnaire d'évaluation du parcours pharmaceutique coordonné