

Protocole TOPTACOS

N° RCB : 2015-A00786-43
Réf CPP : CPP Ouest 6- CPP 892 – Soins Courants

Tolérance et Observance des Patients traités par Thérapies AntiCancéreuses *per OS*

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Dr Françoise Grudé

Pharmacien Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire
ICO site Paul Papin, 15 rue André Boquel, CS 10 059, 49 055 Angers Cedex 02
Tél: 02 41 35 28 68
Fax : 02 41 48 31 90
francoise.grude@ico.unicancer.fr

Méthodologiste :

Mr Cailleau Thierry

Maitre de conférences UMR MA_49 GRANEM
UFR Droit, Economie et gestion
13 allée François Mitterrand BP 3633 49036 ANGERS CEDEX 0
Tél : 06 83 57 63 56
thierry.cailleau@univ-angers.fr

Promoteur :



Institut de
Cancérologie
de l'Ouest

**Institut de Cancérologie de l'Ouest
DRCI**

Cellule de promotion de la recherche clinique
15 rue André Boquel, CS 10 059,
49 055 Angers Cedex 02

Contact :

Tel : 02 41 35 29 31
Fax : 02 44 85 37 15

PAGE DE SIGNATURE

SIGNATURE DU RESPONSABLE DE LA RECHERCHE

Le responsable de la recherche s'engage à réaliser cette étude en soins courants selon toutes les dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche et selon le protocole.		
Nom et fonction du représentant signataire : Pr Mario Campone Directeur Général ICO site Paul Papin, 15 rue André Boquel, CS 10 059, 49 055 Angers Cedex 02	Date :	Signature :

SIGNATURE DES INVESTIGATEURS

<p>J'ai lu l'ensemble des pages du protocole de l'essai clinique dont l'Institut de Cancérologie de l'Ouest est le responsable de la recherche. 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.</p> <p>J'ai connaissance que la présente recherche s'inscrit dans le cadre des recherches en soins courants tels que définis par l'alinéa 2° de l'article L 1121-1 et l'article R 1121-3 du code de la santé publique. Les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés de manière habituelle, mais des modalités particulières de surveillance sont prévues au travers de ce protocole.</p> <p>Je m'engage à réaliser l'essai en respectant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ les principes de la "Déclaration d'Helsinki", ❖ les règles et recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (ICH-E6) et française (règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - décisions du 24 novembre 2006) ❖ la législation nationale et la réglementation relative aux essais cliniques ❖ la conformité avec la Directive Essais Cliniques de l'UE [2001/20/CE] <p>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.</p>			
Investigateur principal	Etablissement :	Date :	Signature :

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
B	Bretagne
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
DRSM	Direction Régionale du Service Médical (CARSAT)
GRANEM	Groupe de Recherche ANgevine en Economie et Management
ICH	International Conference on Harmonization (Conférence internationale pour l'harmonisation)
ICO	Institut de Cancérologie de l'Ouest
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
OMEDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
PL	Pays de la Loire
TEC	Technicien d'Etude Clinique

TABLE DES MATIERES

PAGE DE SIGNATURE	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
TABLE DES MATIERES.....	4
INTRODUCTION.....	6
1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE	7
2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT	11
2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	11
2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES.....	12
3. DESIGN DE LA RECHERCHE	13
3.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE	13
3.2. SCHEMA DE L'ETUDE	14
4. POPULATION ETUDIEE	15
4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION	15
4.2. CRITERES D'INCLUSION	15
4.3. CRITERES DE NON INCLUSION	15
5. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	17
5.1. INCLUSION DES PATIENTS	17
5.2. PASSATION DU 1 ^{ER} ENTRETIEN AU DOMICILE DU PATIENT	17
5.3. PASSATION DES ENTRETIENS SUIVANTS PAR RENDEZ-VOUS TELEPHONIQUE.....	18
5.4. RECUEIL DES DONNEES MEDICALES DES PATIENTS.....	18
5.5. CALENDRIER DE L'ETUDE	19
5.6. IDENTIFICATION DE TOUTES LES DONNEES SOURCES NE FIGURANT PAS DANS LE DOSSIER MEDICAL	21
5.7. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE	21
6. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES	23
6.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE	23
6.2. STATISTIQUES	25
7. SECURITE	31
7.1. COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT	31
7.2. EFFET INDESIRABLE	31
8. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES	32
8.1. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	32
8.2. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL	32
8.3. MONITORING DE L'ESSAI	32
8.4. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	33
8.5. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE	33
8.6. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	33
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	34
ANNEXE 1 : LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS	37
ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT TOPTACOS	41
ANNEXE 3 : SUPPORT D'INCLUSION	43

ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE (1^{ER} ENTRETIEN)	45
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE (ENTRETIENS 1 A 4).....	54
ANNEXE 6: QUESTIONNAIRE DE L'HUMEUR PHQ-9 (ENTRETIENS 1 A 4)	57
ANNEXE 7 : QUESTIONNAIRE (ENTRETIENS 2 A 4).....	59
ANNEXE 8 : FEUILLET A DISPOSITION DES PATIENTS (ENTRETIENS 1 A 4)	68

INTRODUCTION

Le bon usage des voies orales anticancéreuses est une problématique émergente liée à l'apparition massive de nouvelles drogues pour soigner certains cancers (rein, poumon). Peu de données existent sur l'utilisation de ces thérapies en France. L'utilisation de traitements anticancéreux par voie orale est par contre en constante augmentation. Actuellement, ces traitements représentent 10% des médicaments anticancéreux. En 2015, cette proportion devrait atteindre 25 à 30%. Le principal inconvénient du mode d'administration orale est lié à " la gestion du traitement " par le patient et notamment à la non-observance. Sans observance, les objectifs thérapeutiques ne peuvent pas être atteints et le pronostic du patient est remis en cause avec une perte de chance, un changement prématuré de traitement et un recours accru au système de soins.

Le développement récent et rapide des thérapies anticancéreuses par voie orale pose nécessairement la question de leur évaluation, non seulement en termes d'efficacité thérapeutique mais également en termes de pertinence économique : compte-tenu des coûts associés à un traitement donné, il convient de rechercher un niveau optimal de traitement, faisant une balance entre l'ensemble des bénéfices (thérapeutiques, en termes de qualité de vie pour le patient, d'avantages pour son entourage et la collectivité) et l'ensemble des coûts (coûts directs du traitement, coûts générés par la survenue de toxicité etc.) qui y sont associés. La mauvaise observance, l'intolérance ainsi que les interactions médicamenteuses représentent autant de facteurs qui peuvent influencer le comportement du patient.

Ce projet a donc pour objectif principal d'étudier via une approche économique, statistique et économétrique, le comportement observant ou inobservant d'un patient atteint d'un cancer métastatique ou localement avancé du rein et traité par un ou plusieurs anticancéreux oraux suivants : Sutent® (sunitinib), Nexavar® (sorafénib), Afinitor® (everolimus), Votrient® (pazopanib), ~~ex~~Inlyta® (axitinib) **et Cabometyx® (cabozantinib)** en vue d'en établir un modèle prédictif. Cette étude sera intégrée dans une perspective d'évaluation des avantages nets associés à ces thérapies *per os*, notamment au regard de l'ensemble des coûts directs et indirects qu'elles engendrent.

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La non-observance est une problématique actuelle importante en économie de la santé, notamment concernant ses incidences en termes d'efficacité thérapeutique et de coûts concernant les traitements pour lesquels le comportement du patient constitue un point essentiel.

Une revue de la littérature laisse apparaître plusieurs points :

- Il existe des difficultés dans la mesure de la non-observance. En termes de normalisation, il existe une grande hétérogénéité des définitions (J. Urquhart, 1996).
- Les travaux économiques sur les mesures du bien-être des patients s'appuient sur l'observance, c'est-à-dire la manière avec laquelle le comportement d'un malade (en matière de prise de médicament, de diète ou de changements de style de vie) coïncide avec les avis médicaux et les conseils de santé. Traditionnellement, les chercheurs sur les soins de santé considèrent la non-observance comme le résultat d'un comportement irrationnel ou, au mieux, à un comportement qui serait dû à une mauvaise information. Une faible observance est aussi parfois considérée comme une déviance ou un biais statistique qui devrait être réduit ou contrôlé. Certains travaux d'économie appliquée à la santé adoptent une autre vision de l'observance et supposent que la conformité à un traitement découle d'un choix réel réalisé par le patient et que les taux de conformité reflètent l'évaluation par le patient de thérapies particulières. Par conséquent, un comportement d'observance doit fournir de l'information utile pour l'évaluation du traitement (DO Stewart *et al*, 2010, JL Donovan *et al*, 1992).
- Une majorité des articles ayant trait à la non observance portent sur les conséquences thérapeutiques (en termes de perte d'efficacité) (CJ Currie *et al*, 2012, HL Martje *et al* 2005, MC Sokol *et al*, 2005, M Robin DiMatteo *et al*, 2002).
- Un plus petit nombre d'études portent sur les coûts de la non observance à partir de données disponibles, à travers des analyses de coûts, de coûts-efficacité, coûts-utilité, ou coûts-avantages (A Dyfrig *et al* , 2001, SJ Billups *et al*, 2000).
- Des difficultés à mesurer l'ensemble des avantages (« bénéfiques ») associés à une stratégie thérapeutique donnée, notamment les difficultés à intégrer la notion de qualité de vie des patients et à évaluer monétairement les avantages non marchands (JA Rizzo *et al*, 1996).

- Des difficultés à proposer des voies d'amélioration de l'observance (R Kemp *et al*, 1998).

En conséquence, notre objectif porte sur une meilleure caractérisation des comportements d'observance ou de non-observance des patients atteints d'un cancer du rein au travers de modélisations microéconomiques et économétriques établies à partir des données recueillies lors d'une étude d'une population de patients sur 2 régions (Bretagne et Pays de Loire). En termes de modélisation microéconomique, le point de départ consiste à considérer que les patients sont des agents dotés d'une rationalité : par conséquent l'apparition d'une non-observance n'est pas symptomatique d'un comportement irréfléchi mais résulte d'une décision rationnelle déterminée par l'existence de variables objectives et subjectives. La mise en œuvre de l'enquête auprès des patients permettra alors de déterminer l'influence respective de ces différentes variables.

Pour mener à bien ces évaluations, nous nous appuyons d'une part sur des modèles microéconomiques de comportements individuels et d'autre part sur des modèles micro-économétriques poussés utilisant les développements les plus récents. Les travaux effectués dans ce domaine de l'évaluation ont débouché sur des communications et des publications scientifiques nationales et internationales. L'équipe du GRANEM mobilisée dans le projet TOPTACOS pourra appliquer ses compétences dans le domaine de la santé et contribuer ainsi à améliorer la compréhension des comportements des patients, étudiés en tant qu'acteurs majeurs dans la mise en œuvre et la réussite des stratégies thérapeutiques anticancéreuses.

Ce projet mobilise les connaissances et les compétences de différents champs disciplinaires et plus particulièrement celles de l'oncologie, de la pharmacologie, de la statistique, de l'économétrie, de l'économie et des sciences humaines. Ce projet s'appuie sur une réflexion initiale menée par l'Observatoire dédié au Cancer des régions Bretagne - Pays de Loire en partenariat avec l'équipe d'économistes du GRANEM, ainsi que la DRSM de la région Pays de la Loire et l'Assurance Maladie de la région Bretagne, les 2 OMEDITs, ainsi que les professionnels de santé (2 réseaux d'oncologie : OncoBretagne et Onco Pays de la Loire).

La méthodologie d'évaluation repose principalement sur une enquête réalisée auprès des patients souffrant d'un cancer du rein métastatique ou localement avancé et venant d'entrer dans un protocole de traitement par voie orale. La constitution de cette cohorte sera opérée à partir des patients nouvellement traités et inclus par les oncologues. L'enquête consiste à mettre en œuvre une série de questionnaires auprès de chaque patient de l'échantillon pendant tout le parcours de soins anticancéreux oral.

Cette série de questionnaire aura pour objet d'identifier :

- **le gradient d'observance du patient face à son traitement** permettant ainsi de déterminer tous les facteurs susceptibles d'influencer positivement ou négativement ce dernier, qu'ils soient d'ordre médicaux, matériels ou socio-économiques ;
- **l'évolution de l'observance** des patients au cours de leur parcours de traitement,
- **un indice de qualité de vie** et l'état psychologique du patient au travers de formulaires d'enquête standardisés de qualité de vie (EORTC QLQ-C30 version 3).

Ces questionnaires seront complétés par les données du **dossier médical** (notamment les informations sur la tolérance et les possibles interactions médicamenteuses). La représentativité des patients enquêtés sera établie en confrontant leurs caractéristiques statistiques à celles de l'ensemble des données globales anonymes obtenues par la DRSM PL et l'Assurance Maladie de Bretagne concernant tous les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ou localement avancé pendant la même période. A partir des données constituées par cette enquête, différents modèles économétriques de comportement du patient chercheront à établir notamment une relation entre la probabilité qu'un patient donné soit non ou mal observant et les différentes variables prouvées comme étant statistiquement significatives.

Les apports potentiels de l'étude TOPTACOS portent sur une meilleure compréhension des comportements d'observance et de non observance obtenue notamment au travers :

- du calcul d'un gradient d'observance
- du recensement ou de la construction des variables susceptibles d'influencer positivement ou négativement ce gradient d'observance, à savoir en particulier :
 - les variables d'ordre médical et psychologique (ex. nature du traitement, gradient de tolérance du patient, indice de qualité de vie, présence d'une automédication, ...)
 - les variables concernant le statut démographique, socio-économique et familial du patient
 - les variables décrivant les impacts du traitement sur le patient (ex. effets secondaires, effets sur les activités familiales, professionnelles etc.)
- de la construction de modèles économétriques de prédiction de la non-observance

La détermination de ces profils-type du patient non observant pourrait également permettre :

- de faire des propositions d'amélioration de l'observance
- d'améliorer de l'efficacité des traitements oraux
- d'explorer d'autres pistes afin d'améliorer l'observance : auxiliaire, pharmacien d'officine, ...

2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

2.1.1. Objectif principal

Ce projet a donc pour objectif principal d'étudier via une approche économique, statistique et économétrique, le comportement observant ou inobservant d'un patient atteint d'un cancer métastatique ou localement avancé du rein et traité par un ou plusieurs anticancéreux oraux suivants : Sutent® (sunitinib), Nexavar® (sorafénib), Afinitor® (everolimus), Votrient® (pazopanib), ~~Ex~~Inlyta® (axitinib) **et Cabometyx® (cabozantinib)**.

De manière incidente, il convient de noter que cette étude sur le comportement d'observance du patient ne porte donc pas sur une évaluation clinique de l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux ou d'un acte de soin donné, efficacité qui serait alors évaluée à partir d'un critère de jugement principal portant sur la comparaison statistique (en termes des résultats thérapeutiques obtenus) entre un groupe de patients testés par le traitement évalué et un groupe témoin.

Il en résulte que le renseignement d'un certain nombre d'items demandé en aval de ce document, ne correspond pas à ce qui est habituellement indiqué (ex. définition des critères d'évaluation principal et secondaires, choix entre l'analyse en intention de traiter (ITT) et l'analyse en *per protocole*).

2.1.2. Critère d'évaluation principal

L'observance sera évaluée *via* le questionnaire que nous proposons en annexe 4 ainsi que le questionnaire concernant l'humeur (PHQ-9) permettant d'évaluer la dépression (annexe 6). Le patient devra y répondre régulièrement au cours de son traitement (à 1 mois, 4, 7 et 10 mois).

2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

2.2.1. Objectif(s) secondaire(s)

Les objectifs secondaires de l'étude sont les suivants :

- L'évaluation de la survie sans progression
- L'évaluation de la réponse objective aux traitements
- l'évaluation de la qualité de vie des patients
- la description des effets secondaires du traitement et des reports de cures/ adaptations de posologie en vue d'optimiser la prise en charge future

2.2.2. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

L'évaluation de la qualité de vie des patients sera réalisée à l'aide du Questionnaire de l'EORTC QLQ-C30 version 3.

L'évaluation de la survie sans progression et de la réponse objective aux traitements, la description des effets secondaires, des reports de cures et des adaptations de posologie seront possible grâce au recueil des dates de réponse et de progression, des meilleures réponses aux traitements, des effets indésirables de grade III/IV et des adaptations de posologie à partir de la consultation du dossier médical des patients.

3. DESIGN DE LA RECHERCHE

La méthodologie d'évaluation repose principalement sur une enquête par questionnaire réalisée auprès des patients souffrant d'un cancer du rein métastatique ou localement avancé et venant d'entrer dans un protocole de traitement par voie orale. La constitution de cette cohorte sera opérée à partir des patients nouvellement traités et inclus par les oncologues. L'enquête consiste à mettre en œuvre une série de questionnaires auprès de chaque patient de l'échantillon pendant tout son parcours de soins anticancéreux par voie orale.

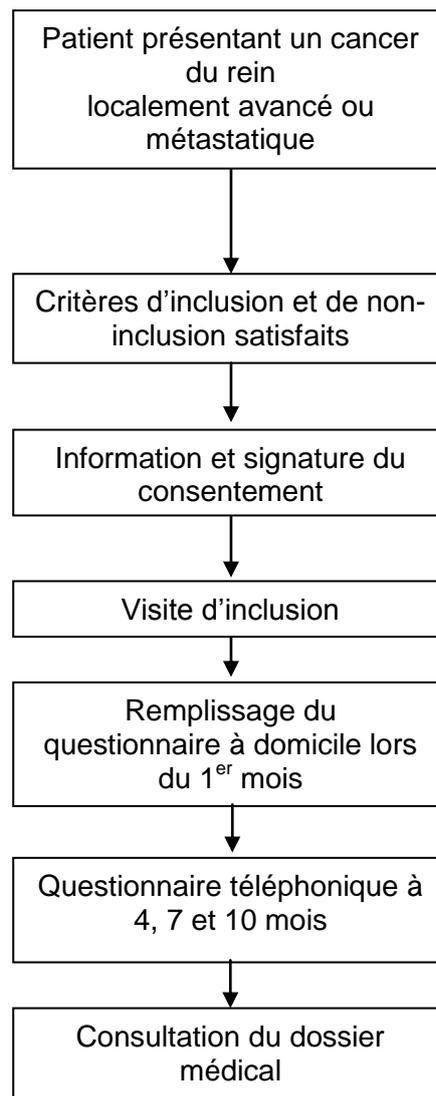
Ces questionnaires seront complétés par les données du dossier médical (notamment les informations sur la tolérance et les possibles interactions médicamenteuses). La représentativité des patients enquêtés sera établie en confrontant les caractéristiques statistiques de la population enquêtée à celles de l'ensemble des données globales anonymes obtenues par la DRSM PL et l'Assurance Maladie B concernant tous les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ou localement avancé pendant la même période.

A partir des données constituées par cette enquête, différents modèles économétriques de comportement du patient chercheront à établir notamment une relation entre la probabilité qu'un patient donné soit non ou mal observant et les différentes variables prouvées comme étant statistiquement significatives.

3.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE

Cette recherche est une étude interventionnelle de soins courants, prospective, multicentrique (centres éligibles situés dans les régions Bretagne et Pays de la Loire) non randomisée. Les centres ainsi que les investigateurs participants sont indiqués dans le document « Listing des investigateurs ».

3.2. SCHEMA DE L'ETUDE



4. POPULATION ETUDIEE

4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

La population concernée comprend tous les patients majeurs **atteint d'un cancer métastatique ou localement avancé du rein et traité par un ou plusieurs anticancéreux oraux suivants : Sutent® (sunitinib), Nexavar® (sorafénib), Afinitor® (everolimus), Votrient® (pazopanib), ~~et~~ Inlyta® (axitinib) et Cabometyx® (cabozantinib)** entre Mars 2016 et Mai 2018 dans les régions Bretagne et Pays de la Loire.

4.2. CRITERES D'INCLUSION

- Patient majeur
- Patient atteint d'un cancer métastatique ou localement avancé du rein
- Patient primotraité par un anticancéreux oraux : Sutent® (sunitinib), Nexavar® (sorafénib), Afinitor® (everolimus), Votrient® (pazopanib), ~~et~~ Inlyta® (axitinib) **et Cabometyx® (cabozantinib)**
- Patient ayant signé un consentement éclairé
- Patient traité hors essai clinique interventionnel

4.3. CRITERES DE NON INCLUSION

- Patient atteint d'un cancer autre que le cancer du rein
- Patient atteint d'un cancer du rein non étendu
- Patient traité par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie intra-veineuse exclusivement
- Patient ne pouvant se soumettre au suivi protocolaire
- Patient refusant la venue d'une personne à son domicile ou présentant des problèmes d'audition
- Autres pathologies médicales pouvant interférer avec la compréhension de la lettre d'information, avec l'évaluation de la tolérance et la réponse aux questionnaires

- Patient présentant une autre pathologie jugée comme incompatible avec l'entrée du patient dans le protocole.
- Patient sous tutelle ou curatelle, privé de liberté, patient mineur ou femme enceinte
- Personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime

5. DEROULEMENT DE L'ETUDE

5.1. INCLUSION DES PATIENTS

L'étude TOPTACOS sera proposée aux patients répondant aux critères d'inclusion lors de la consultation d'annonce avant la mise en route du premier traitement par voie orale. Lors de cette consultation d'annonce d'une durée approximative d'une heure, en plus des modalités et des effets secondaires du traitement proposé (posologie, mode de prise, observance, prescription anticipée d'ordonnance pour faire face aux effets secondaires), l'étude sera expliquée aux patients et la lettre d'information lui sera remise (annexe 1). Le patient bénéficiera d'un délai de réflexion avant de signer le formulaire de consentement (annexe 2). Conformément à la réglementation, il sera indiqué dans le dossier médical du patient les informations échangées ainsi que la remise de cette lettre d'information puis la signature du formulaire de consentement le cas échéant. Après signature du formulaire de consentement, les données d'inclusion seront renseignées sur un CRF électronique ce qui permettra l'attribution automatique d'un numéro d'inclusion au patient composé d'un numéro de centre suivi du numéro de rang du patient dans l'étude (par exemple 01-001). Pour l'ensemble des centres participants, les modalités de l'information thérapeutique seront donc tracées et ensuite analysées. Après inclusion du patient dans l'étude, un ARC hospitalier multisite BPL prendra contact avec l'ARC référent du site concerné par l'inclusion afin de pouvoir récupérer les coordonnées du patient pour pouvoir organiser la visite à domicile de 20 à 30 minutes pour la passation des questionnaires mentionnés dans la lettre d'information remise aux patients. A aucun moment, les ARCs promoteur de l'ICO et de l'Observatoire dédié au Cancer n'auront connaissance des coordonnées du patient.

5.2. PASSATION DU 1^{ER} ENTRETIEN AU DOMICILE DU PATIENT

Le 1^{er} entretien sera réalisé en « face à face » au domicile du patient un mois après inclusion. Il s'agit de construire un climat de confiance dans un environnement non médicalisé étant donné que la finalité du questionnaire porte sur les comportements de non observance. Il s'agit d'éviter au maximum que le patient perçoive cette enquête comme une tentative de contrôle de la part de corps médical et/ou de remise en question de son comportement. Cet entretien permet la réalisation :

- d'un questionnaire sur l'observance et les effets secondaires des traitements (annexes 4 et 7)
- d'un questionnaire de qualité de vie QLQC30 (annexe 5)
- d'un questionnaire sur l'humeur PHQ9 (annexe 6)

La durée de cet entretien peut varier selon la personnalité des patients, selon qu'ils présentent des effets secondaires ou non, mais sa durée n'excédera pas 30 minutes.

5.3. PASSATION DES ENTRETIENS SUIVANTS PAR RENDEZ-VOUS TELEPHONIQUE

Pour être moins intrusif dans le quotidien du patient, les 3 entretiens suivants à 4, 7 et 10 mois seront réalisés par l'ARC multisite par téléphone, à un moment convenu entre le patient et l'ARC. Si le patient change de traitement par voie orale, les questionnaires seront poursuivis comme prévu. Si le patient arrête les traitements anticancéreux oraux, le patient sera sorti d'étude.

La rencontre avec le patient ayant été réalisée au préalable au domicile de ce dernier, le contact est plus facile et nous estimons la durée de chaque entretien téléphonique à 15 minutes environ.

5.4. RECUEIL DES DONNEES MEDICALES DES PATIENTS

En parallèle de la passation des questionnaires, les ARCs de l'Observatoire iront sur site collecter les données issues du dossier médical. Les données recueillies sont les suivantes :

- Le type de cancer, la date de diagnostic et de maladie métastatique, la chirurgie éventuelle, la radiothérapie éventuelle,
- La description des différentes lignes de traitement : le nombre de cures, la date de début et de fin, la réponse, les toxicités,
- Le statut du patient.

La correspondance entre le numéro d'inclusion et l'identité du patient est conservée sur site.

5.5. CALENDRIER DE L'ETUDE

Il est prévu une **durée d'inclusion de 26 mois**. La durée de l'étude est de 3 ans (26 mois d'inclusion ; 10 mois pour la passation des questionnaires).

Le calendrier prévisionnel de l'étude est détaillé ci-dessous :

- **Avril 2014:** déclaration au CCTIRS
- **Juillet-Septembre 2014** : Relecture des questionnaires par le Comité des Patients du CHRU de Brest.
- **Octobre 2014** : Déclaration CNIL
- **Juin - Décembre 2015** : Demande d'avis au CPP
- **Novembre 2015- Juillet 2016** : Mise en place administrative auprès de chaque centre participant
- **Mars 2016 – Mai 2018** : Période d'inclusion
- **Avril 2016 – Mars 2019** : Administration des questionnaires (pendant le 1^{er} mois puis tous les 3 mois jusqu'à 10^{ème} mois de suivi soit un total de 4 questionnaires)
- **Avril 2016 – Juin 2019** : Saisie des questionnaires sur une base de données et recueil des données au sein des dossiers médicaux.
- **A partir de Septembre 2019** : Communication des résultats

CALENDRIER DE L'ETUDE

Actions	Mars 2016 – Mai 2018	Avril 2016 – Juin 2018	Juillet 2016 – Septembre 2018	Octobre 2016 – Décembre 2018	Janvier 2017 – Mars 2019	Juin 2018 – Juin 2019	Septembre 2019
Information du patient, inclusion	X						
Entretien à 1 mois (3 questionnaires)		X					
Entretien à 4 mois (3 questionnaires)			X				
Entretien à 7 mois (3 questionnaires)				X			
Entretien à 10 mois (3 questionnaires)					X		
Recueil des données au sein des dossiers médicaux						X	
Communication des résultats							X

5.6. IDENTIFICATION DE TOUTES LES DONNEES SOURCES NE FIGURANT PAS DANS LE DOSSIER MEDICAL

Les données recueillies à l'aide des questionnaires sur l'observance et la tolérance ainsi que les questionnaires de qualité de vie constitueront des données source qui ne seront pas transcrites dans le dossier médical du patient mais reportées directement dans le CRF.

5.7. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE

Etant donné qu'il ne s'agit pas d'une étude clinique portant sur l'efficacité thérapeutique d'un traitement ou d'un acte de soin, mais d'une étude sur le comportement d'observance de patients volontaires recevant un traitement anti-cancéreux per os, il convient de distinguer les règles d'arrêt liées à l'étude *stricto sensu* et les règles d'arrêt externes à l'étude liées au traitement lui-même (ex. arrêt du traitement per os).

5.7.1. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Les patients peuvent retirer leur consentement et demander à sortir de l'essai à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison, sans pour cela perdre le droit à être traité par leur médecin. L'investigateur peut également interrompre prématurément la participation d'un patient à l'essai pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du patient, y compris le cas d'une maladie intercurrente ou d'un événement indésirable. En cas de sortie prématurée, à quelque moment et pour quelque raison que ce soit, l'investigateur doit en prévenir les patients si nécessaire et en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

Les sorties d'essai devront être rapportées notamment aux éventuelles raisons suivantes :

- Décès
- Retrait du consentement
- Choix de l'investigateur
- Choix du patient
- Perdu de vue
- Arrêt de tout traitement par voie orale

5.7.2. Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Les modalités de la prise en charge médicale et du suivi en cas d'arrêt prématuré d'étude pour un patient donné, seront identiques à celles habituelles en dehors du protocole.

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

Le critère d'arrêt de la recherche (hors traitements statistiques et économétriques opérés en aval du recueil des données) correspond à la passation pour le dernier patient inclus du 4^{ème} et dernier questionnaire (10 mois après l'inclusion de ce dernier patient).

Par ailleurs, l'étude pourra être interrompue pour des raisons administratives, et/ou sur décision du promoteur. Si l'étude est arrêtée prématurément ou suspendue, le responsable de l'étude informera immédiatement le Comité de Protection des Personnes CPP de la raison de l'arrêt ou de la suspension. Dans tous les cas, les patients inclus seront suivis dans le cadre de l'étude jusqu'à la visite de suivi à 10 mois par l'investigateur.

6. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

6.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

6.1.1. Recueil des données

Un cahier d'observation (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques, et déceler les écarts majeurs au protocole.

La/les personne(s) responsable(s) du remplissage des CRF (investigateur, ARC...) devra /devront être définie(s) et est/sont identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

Les réponses au questionnaire seront enregistrées sous la forme d'un cahier d'observation électronique (e-CRF).

6.1.2. 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 données collectées seront rendues anonymes confidentielles sans mention des noms et prénoms :

- Les données recueillies auprès des patients via les questionnaires sont les suivantes :
 - o Les 2 premières lettres du nom, la première lettre du prénom,
 - o La date de naissance (jour, mois et année),
 - o Le sexe,
 - o L'opinion du patient et son attitude face au traitement actuel : observance, effets indésirables, contraintes sur le mode vie, modification de l'activité professionnelle, des activités familiales, des relations de couple, forme

- physique, moral, traitements concomitants, dépenses parallèles non remboursées liées à la gestion des effets indésirables,
- La situation familiale, le nombre d'enfants,
 - Les diplômes obtenus et l'emploi,
 - Le revenu mensuel net.
- Les données recueillies à partir de la consultation du dossier médical des patients proviennent des établissements de santé des régions Bretagne et Pays de la Loire. Ces données sont les suivantes :
- Les deux premières initiales du nom et la première initiale du prénom
 - La date de naissance (jour, mois et année)
 - Le sexe,
 - Le type de cancer, la date de diagnostic et de maladie métastatique, la chirurgie éventuelle, la radiothérapie éventuelle,
 - La description des différentes lignes de traitement : le nombre de cures, la date de début et de fin, la réponse, les toxicités,
 - Le statut du patient,
 - L'index de l'établissement de santé de rattachement du patient *,
 - L'index de l'oncologue assurant le suivi du patient *,

** Ces index devront conserver l'anonymat de l'établissement de santé et de l'oncologue. Ils seront nécessaires lors des traitements statistiques et économétriques afin de contrôler une éventuelle variabilité dans les données liées à l'établissement de santé et/ou à l'oncologue pouvant être due au profil des patients.*

Les informations requises par le protocole seront rendues confidentielles sans mention des noms et prénoms dans l'e-CRF avec un numéro d'identification pour le centre et un numéro patient (fourni lors de l'inclusion). Seules les premières lettres du nom et du prénom du patient y figureront. Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF). Le responsable de la recherche est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examens d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

6.1.3. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité - avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvée par le responsable de la recherche de l'essai.

6.2. STATISTIQUES

L'observance, objet principal de l'étude, sera à la fois analysée au niveau global de l'échantillon mais aussi dans la mesure du possible par sous-échantillon défini selon différents critères (région, genre, critères de Motzer, type de traitement, âge). Ainsi, dans le cas, où il existerait une différence significative du taux d'observance entre ces groupes de patients, cette dernière devra être prise en compte dans les modèles économétriques dont le but sera de déterminer les caractéristiques des patients influençant de manière significative l'observance.

L'analyse de l'observance sera réalisée pour chaque vague de questionnaires. Par conséquent, à la fin de l'étude, il sera alors possible d'analyser l'évolution du taux d'observance de chaque patient au cours du traitement. En parallèle à cette analyse, nous calculerons les données de survie (délais de survenue du décès et de la progression) : ces dernières seront récapitulées sous forme de courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan Meier dont la date d'origine sera la date d'inclusion. Les médianes de survie globale et de survie sans progression, estimées par la méthode de Kaplan Meier, seront assorties d'un intervalle de confiance à 95%.

Dans un premier temps, une description globale de la population échantillonnée sera présentée via notamment le calcul des statistiques habituellement utilisées à savoir les moyennes, les écarts-types et les quantiles pour les données quantitatives et le pourcentage pour les données qualitatives. La représentativité de l'échantillon en termes de localisation géographique (Bretagne et Pays de Loire) et de genre sera également analysée, au seuil de risque de 5 %, via l'utilisation du test du χ^2 . Toutes les associations de variables qualitatives seront également réalisées par un test du χ^2 ou par un test de Fisher.

Compte tenu de la nature des questions portant sur l'observance des patients (à la fois sous forme d'indicateurs qualitatifs et d'échelle quantitative discrète ou continue), il est possible pour chaque vague de questionnaires d'utiliser :

- des modèles économétriques de type Probit / Logit permettant ainsi d'analyser les caractéristiques influençant la probabilité d'être observant ou non, le seuil définissant l'observance pouvant être modulé.
 - des modèles de comptage, l'observance pouvant être définie dans notre analyse par un score de nature discrète (du type score de Morisky). La finalité de ce type de modèle est similaire à celle des modèles Probit / Logit mais permet une analyse plus fine de l'observance.
 - des modèles de type Moindres Carrés Ordinaires pouvant être utilisés pour déterminer les caractéristiques du niveau de l'observance (ou de la non observance) déclarée.
-
- De plus, du fait de l'existence de différentes vagues d'enquêtes, les méthodes de panel seront également mobilisées afin d'analyser la stabilité des comportements au cours du temps en termes de niveau d'observance des patients présents sur l'ensemble de la période.

Par contre, étant donné que l'étude consiste en plusieurs enquêtes séquentielles étalées sur un laps de temps important notamment relativement à l'espérance de vie des patients inclus dans le protocole, la question de l'exclusion de certains patients au cours de l'étude pour diverses raisons (cf. supra), a été prise en compte en définissant la taille d'échantillon 20% supérieure à la taille requise (cf. infra point 6.2.1). **Le biais de sélection** éventuel (au sens de la terminologie économétrique) lié au caractère potentiellement non aléatoire de cette exclusion (car liée à des caractéristiques spécifiques communes aux patients exclus) sera traité par des méthodes économétriques adéquates.

Des analyses intermédiaires en coupe instantanée pourront être effectuées avant la fin de l'étude, à l'issue de chaque vague de questionnaire.

Pour chaque patient inclus dans l'étude, l'administration de 4 questionnaires successifs à 1, 4, 7 et 10 mois après le début du traitement sera effectuée (cf. calendrier proposé dans le point 5.2.). Etant donné que l'inclusion des patients dans l'étude s'étale dans le temps, les 4 analyses intermédiaires successives débiteront respectivement à l'issue de la passation pour le dernier patient inclus de chacun des 4 questionnaires successifs prévus pour chaque patient.

Chaque analyse intermédiaire portera sur une base de 158 patients, sauf exclusion de patients au cours de l'étude (cf. justification du nombre d'inclusions).

Chaque analyse intermédiaire portera en outre sur des modèles économétriques en coupe instantanée. A partir de la 2^{ème} série de questionnaires, une analyse économétrique en données de panel (respectivement sur deux périodes, puis trois périodes par patients) sera opérée.

- *Analyses en sous-groupes :*

L'étude concernant les deux régions Bretagne et Pays de Loire, il est nécessaire de stratifier l'échantillon selon ce critère. 60 % des patients atteints par le cancer du cancer métastatique ou localement avancé du rein et traités par voie orale étant domiciliés en Pays de la Loire (respectivement 40 % en Bretagne) selon une étude réalisée par la DRSM de Pays de la Loire et de Bretagne sur les médicaments oraux anticancéreux délivrés aux patients (Etude 2010).

Il en ressort que 95 patients seront enquêtés en Pays de Loire et 63 en Bretagne pour respecter cette proportion.

Dans la mesure du possible, il est souhaitable que ces échantillons soient également représentatifs en termes de genre par rapport à la population totale traitée (65,8 % d'hommes versus 34,2 % de femmes). En supposant que ce chiffre soit identique dans les deux régions étudiées, cela conduit à interroger :

- 63 patients hommes en Pays de Loire
- 32 patients femmes en Pays de Loire
- 42 patients hommes en Bretagne
- 21 patients femmes en Bretagne

La stratification de la population en termes de critères de Motzer, de type de traitement et d'âge n'étant pas connue en amont de l'enquête, ces éléments ne seront pas utilisés en termes de critère de représentativité de l'échantillon. Néanmoins, ils seront utilisés comme éléments de stratification dans les analyses statistiques et économétriques afin de vérifier notamment si l'observance (ou la non observance) des patients est statistiquement différente d'un groupe à l'autre.

- *Méthodes prévues pour l'analyse des critères de jugement secondaire*

Le score de qualité de vie (QLQC30) et l'index de dépression (PHQ9) seront calculés en fonction des algorithmes fournis par leur fournisseur et seront décrits à chaque moment de mesure.

6.2.1. Justification statistique du nombre d'inclusions

Le nombre de sujets nécessaires est calculé à partir de la part de patients observants. D'après la bibliographie existante sur l'observance d'une chimiothérapie ou thérapie ciblée orale, **le pourcentage observé d'observance est d'environ 80%**. Cependant, cette caractéristique étant justement l'objet de cette étude et donc non connue *ex ante*, nous utiliserons dans les calculs de la taille de l'échantillon, la valeur permettant d'obtenir la marge d'erreur la plus faible sur le taux d'observance, à **savoir une prévalence estimative de l'observance à 50%**. En fixant le risque de première espèce à 5%, un niveau de confiance à 95%, **il est alors nécessaire d'inclure 132 patients**.

De plus, compte tenu de la difficulté inhérente aux questionnaires pour recueillir la totalité des informations, nous estimons que 20% des données ne seront pas évaluables. Il faudra donc **inclure 158 patients** dans l'étude pour atteindre notre objectif lors de la première vague d'enquêtes.

6.2.2. Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Le critère statistique d'arrêt de la recherche correspond à un nombre d'exclusions supérieur à 26 patients engendrant un échantillon exploitable de taille inférieure ou égale à la taille minimale requise à savoir 132 patients (cf. point 6.2.1.).

Ce seuil d'arrêt pourrait être éventuellement abaissé si l'on observe au cours de l'étude que le pourcentage d'observance est significativement différent de 50 % (ex. 80%), ce qui permettrait de faire les analyses statistiques et économétriques sur un échantillon plus petit, tout en conservant le risque de première espèce à 5%, un niveau de confiance à 95%.

6.2.3. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Dans le cas de cette étude par questionnaire, les **valeurs manquantes** seraient liées au fait que le patient puisse ne pas répondre à certaines questions. Elles doivent être distinguées du

cas de l'exclusion de certains patients au cours de l'étude, phénomène pris en compte en amont par le « surdimensionnement » de 20 % de la taille initiale de l'échantillon (cf. point 6.2.1.).

Le protocole d'enquête « en face à face » (pour la 1^{ère} vague puis par téléphone pour les vagues suivantes) empêche *a priori* que le problème des valeurs manquantes apparaisse du fait d'une part de la passation du questionnaire par un ARC (qui doit s'assurer que toutes les questions ont été renseignées par le patient) et d'autre part par la construction même du questionnaire qui laisse la possibilité au patient interrogé de choisir les modalités « Ne sait pas » ou « Ne veut pas répondre » pour les questions pouvant lui poser problème.

Le cas échéant, dans l'éventualité où des valeurs manquantes seraient tout de même observées, il existe alors des procédures économétriques permettant d'affecter aux valeurs manquantes de valeurs calculées affectées (méthode d'imputation multiple).

Dans tous les cas de figure, la procédure conduisant à éliminer les observations pour lesquelles il existe des valeurs manquantes ne sera pas privilégiée, compte-tenu des contraintes pesant sur la taille de l'échantillon.

6.2.4. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale

Compte-tenu du fait que les questionnaires de chaque vague sont administrés au fur et à mesure de l'inclusion des patients, il existe *a priori*, à l'issue d'un retour d'expérience sur les premiers questionnaires administrés (par exemple les 10 premiers), une possibilité de modifier les questionnaires administrés aux patients suivants.

Cependant cette modification des questionnaires neutralise *de facto* l'exploitation statistique et économétrique des observations correspondant aux questionnaires originels, ce qui rajoute un facteur d'exclusion (cette fois-ci du fait des chercheurs eux-mêmes et non des patients ou des médecins). L'échantillon serait alors réduit d'autant : par exemple il passerait de 158 à 148 si la modification du questionnaire de la 1^{ère} vague s'opérait suite à la passation des 10 premiers questionnaires.

Par conséquent, cette possibilité ne doit être envisagée qu'en dernier ressort, dans l'éventualité où il existerait une raison légitime de modifier le contenu des questionnaires.

Gestion des perdus de vue.

Les patients perdus de vue constituent une sous-catégorie des patients exclus au cours de l'étude pour différents motifs. Ce motif d'exclusion (au même titre que les autres motifs) est susceptible de biaiser les résultats (biais de sélection) (cf. point 6.2.1.) étant donné que cette exclusion peut ne pas être aléatoire (ex. corrélation avec le gradient d'observance). Ce biais peut être corrigé par des méthodes économétriques adéquates.

7. SECURITE

7.1. COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT

Il n'est pas prévu de nommer pour cette étude de comité de surveillance indépendant.

7.2. EFFET INDESIRABLE

La survenue d'un Effet Indésirable lié à la prise en charge du patient au cours du présent protocole donnera lieu à une déclaration dans le système de vigilance adéquat (pharmacovigilance, biovigilance, hémovigilance, matériovigilance, etc...).

8. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

8.1. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, l'organisme de rattachement de la personne responsable pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

8.2. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Cette recherche a fait l'objet d'une demande d'avis au CCTIRS et d'autorisation à la CNIL.

8.3. MONITORING DE L'ESSAI

Le monitoring sera assuré par l'Observatoire dédié au Cancer BPL. Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) vérifiera :

- 1) L'existence des patients inclus
- 2) la transmission de la lettre d'information, le recueil des consentements éclairés signés et leur archivage
- 3) Le respect des critères d'éligibilité (inclusion et non inclusion)
- 4) La présence du critère de jugement principal

Le plan de monitoring est défini en concertation entre l'équipe de recherche et l'établissement responsable en fonction des objectifs de l'étude.

8.4. CONSIDERATIONS ETHIQUES

8.4.1. Information du patient

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole (lettre d'information en annexe 1). Il remettra au patient un exemplaire de la lettre d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche.

8.4.2. Comité de Protection des Personnes – Autorité compétente

Le responsable de la recherche s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

Le CPP Ouest VI de Brest a émis un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche le 15 Juillet 2015.

La recherche a été déclarée à l'ANSM qui a donné le N° RCB : 2015-A00786-43.

8.5. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le responsable de la recherche pour avis au comité de protection des personnes concerné.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

La liste des investigateurs devra faire l'objet de modification si nécessaire.

8.6. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Une copie de la publication sera remise à l'ICO, responsable de la recherche de l'étude qui sera nécessairement cité. Les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus. En cas de litige, l'ordre des auteurs sera arbitré par l'Observatoire dédié au Cancer BPL et le GRANEM.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Billups SJ, Malone DC, Carter BL, *The relationship between drug therapy non compliance and the patient characteristics, health-related quality of life and health care costs*, 2000, *Pharmacotherapy*, 20, pp. 941-949.
2. Bowlin SJ., Xia F., Wang W., Robinson KD., E. Stanek J., Medco Research Institute, Bethesda surveillance of drug metabolizing enzyme and transportor-based drug-drug interaction potential in patients receiving oral antineoplastic agents, 2012; *md clinical pharmacology and therapeutics*; volume 91; supplement 1; march.
3. Cameron C. *Patient compliance: recognition of factors involved and suggestions for promoting compliance with therapeutic regimens*, 1996 ; *J Adv Nurs* 24 : 244-50.
4. Claxton AJ., Cramer J., Pierce C. *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance*, 2001; *Clin Ther* 23:1296-1310.
5. Currie CJ, Peyrot M., Poole CD, Jenkins-Jones S, Rubbin RR, Burton CM, Evans M, *The impact of treatment non compliance on mortality in people with type2*, 2012, *Diabetes cares*, 35(6), pp. 1279-1284.
6. Davis TC., Wolf MS., Bass PF. 3rd, Thompson JA., Tilson HH., Neuberger M., Parker RM. *Literacy and misunderstanding of prescription drug labels*, 2006; *Ann Intern Med*. 145(12):887-94.
7. Donovan JL. and Blake DR., *Patient non compliance : deviance or reasoned decision*, 2002, *Soc Sci Med*. 34 (5) march, pp. 507-513.
8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al : *Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma*. 2007; *N Engl J Med* 356:125-134
9. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al : *Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma*. 2007; *N Engl J Med* 356:2271–81.
10. Hughes DA, Bagust A, Haycox A., Walley T. *The Impact of Non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals : a review of the literature*, 2001, *Health Economics*, 10, pp. 601-615.
11. Kemp R., Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A, *Randomized controlled trial of compliance therapy*, 1998, *British Journal of Psychiatry*, 172, pp. 413-419.
12. Lamiraud K and Geoffard .Y. *Therapeutic non adherence: a rational behavior revealing patient preferences ?* (2006) *Health Economics*, vol 16(11), pp. 1185-1204.
13. Morisky DE., Green LW., Levine DM. *Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence*. 1986, *Med Care*. Jan;24(1):67-74.

14. Motzer RJ., Hutson TE., Tomczak P. et al : *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. 2007 N Engl J Med;356:115–24.
15. Motzer RJ., Escudier B., Oudard S. et al : *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial*. 2008 Lancet ;372 :449-456.
16. Rizzo JA., Abbott TA., Pashko S. *Labour productivity effects of prescribed medicines for chronically ill workers*. 1996 Health Economics, 5, pp. 249-265.
17. Robin DiMatteo M., Giordani PJ., Lepper H., Croghan T. *Patient Adherence and Medical Treatment Outcomes : A Meta-Analyses*. 2002 Medical Care, Vol 40, (6) september, pp. 794-811.
18. Sternberg CN., Davis ID., Mardiak J. et al. : *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. 2010 J Clin Oncol. Feb 20;28(6):1061-8. Epub Jan 25.
19. Stewart DO. and DeMarco JP. *Rational non compliance with prescribed medical treatment*. 2010 Kennedy Inst Ethics Journal, sept. 20 (3), pp. 277-90.
20. Sokol MC., Mc Guigan KA., Verbrugge RR., Epstein RS. *Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare cost*. 2005 Medical Care, Vol 43, (6) june,, pp. 521-530.
21. Urquhart J. *Patient non compliance with Drug regimens : measurement, clinical correlates, economic impact*, 1996 European Heart Journal, 17, pp. 8-15..
22. Van der Wal M., Jaarsma T., Van Veldhuisen DJ. *Non compliance in patients with Heart failure : how can we manage it ?* 2005, The European Journal of Heart Failure, 7, pp. 5-17.

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 : Lettre d'information TOPTACOS
- Annexe 2 : Formulaire de consentement TOPTACOS
- Annexe 3 : Formulaire d'inclusion
- Annexe 4 : Questionnaire 1^{er} entretien
- Annexe 5 : Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30
- Annexe 6 : Questionnaire de l'humeur PHQ-9
- Annexe 7 : Questionnaire entretien 2 à 4
- Annexe 8 : Feuillet à disposition des patients

ANNEXE 1 :
LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS



Investigateur coordinateur :
Dr Françoise Grudé
Pharmacien et Coordinatrice
de l'Observatoire dédié au Cancer B PL



LETTRE D'INFORMATION AUX PATIENTS

Etude TOPTACOS: Tolérance et Observance des Patients traités par Thérapies AntiCancéreuses *per OS*

MADAME, MONSIEUR,

Nous vous proposons de participer à l'étude TOPTACOS. Il s'agit d'une étude de soins courants dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications. Ce document a pour but de fournir les informations nécessaires à votre décision. Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez avant et pendant l'étude par écrit ou par oral au Dr.....

Votre médecin traitant sera informé de votre participation à l'étude si vous le souhaitez.

Prenez tout le temps que vous jugerez nécessaire pour nous faire part de votre décision de participation à cette étude.

Contexte :

Votre oncologue vous propose de recevoir un traitement **anticancéreux par voie orale** dans le cadre du cancer du rein pour lequel vous êtes suivi. Ce traitement peut être du Sutent® (sunitinib), du Nexavar® (sorafénib), de l'Afinitor® (everolimus), du Votrient® (pazopanib), ~~ou~~ de l'Inlyta® (axitinib) **ou du Cabometyx® (cabozantinib)**. Les traitements absorbés par voie orale se sont énormément développés au cours de ces dernières années (entre 20-25% des prescriptions) du fait de la meilleure compréhension de la maladie et de la préférence des patients facilitant ainsi la vie sociale et professionnelle normale (prise du traitement au domicile, plus grande facilité d'administration, non déplacement à l'hôpital, absence de cathéter,...).

L'observance se définit comme le bon suivi des doses et heures de prise du médicament prescrit. Cependant, le traitement pris au domicile peut nécessiter un accompagnement dans l'organisation de la prise par rapport à vos habitudes de vie. En d'autres termes, il est important d'échanger avec vous sur les éventuelles difficultés liées à la prise du traitement.

Objectif de l'étude :

Cette étude a donc pour objectif d'évaluer avec vous les difficultés que vous pourriez rencontrer dans la prise de votre traitement et à l'avenir de pouvoir proposer un accompagnement plus personnalisé aux futurs patients.

Déroulement de l'étude :

Votre traitement va être composé de plusieurs périodes parfois sans prise de comprimés.

- Lors de la consultation avec le cancérologue qui vous suit, il vous proposera de participer à l'étude de soins courants TOPTACOS et après un délai de réflexion suffisant et si vous êtes d'accord, vous signerez un formulaire de consentement.
- Un mois après cette inclusion, vous accueillerez à votre domicile un pharmacien ou un attaché de recherche clinique de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire à une date convenue avec vous. Il échangera avec vous sous la forme de questionnaire sur votre traitement et plus particulièrement sur vos prises, les effets secondaires que vous rencontrez, les contraintes sur votre mode de vie, les modifications de votre activité professionnelle et familiale, votre forme physique, morale, les autres traitements que vous prenez, les éventuelles dépenses parallèles non remboursées ; les autres difficultés que vous rencontrez... Les échanges resteront confidentiels entre le représentant de l'Observatoire du Cancer et vous.
- Au 4^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} mois (soit 3 questionnaires), le pharmacien ou l'attaché de recherche clinique de l'Observatoire dédié au Cancer vous contactera par téléphone à un moment qui vous convient afin de vous poser des questions similaires.
- Si vous changez de traitement pour une autre voie orale, nous poursuivrons nos entretiens.
- Si vous changez de traitement pour un protocole par voie intra-veineuse, votre participation à l'étude sera interrompue.
- Une fois votre participation à l'étude terminée, un attaché de recherche clinique de l'Observatoire du Cancer consultera votre dossier médical afin de relever l'historique de votre maladie et de vos traitements.

Bénéfices de l'étude :

Cette étude n'a pas pour objectif immédiat de modifier votre prise en charge médicale, mais d'évaluer l'observance de votre traitement par voie orale. Elle a pour but de contribuer plus généralement au développement des connaissances dans le domaine de votre maladie. Ses résultats peuvent ainsi déboucher, à l'avenir, sur de nouvelles méthodes de prise en charge pour les patients dans la même situation que vous.

Contraintes liées à l'étude :

Votre prise en charge par votre cancérologue et votre centre de soins ne sera aucunement modifiée. En participant à l'étude, vous vous engagez à recevoir un représentant de l'Observatoire dédié au Cancer BPL à votre domicile pendant 20 à 30 min au maximum pour le 1^{er} questionnaire. Pour les questionnaires suivants, vous vous engagez à répondre à un questionnaire plus court par téléphone (afin de vous déranger le moins possible).

Participation volontaire :

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Vous pourrez vous retirer à tout moment de l'étude sans justification et sans conséquence pour la suite de votre traitement ni sur la qualité des soins qui vous seront prodigués. Cette décision ne modifiera en rien vos relations avec votre médecin.

Interruption de votre participation à l'étude :

Le traitement à l'étude peut être interrompu à tout moment pour diverses raisons :

- du fait du promoteur, de l'investigateur ou des autorités de santé
- pour raisons médicales

Vous gardez, même après avoir signé l'attestation de consentement éclairé, le droit d'interrompre à tout moment votre participation à l'étude sans avoir à vous justifier et sans que cela ne change votre prise en charge, ni votre relation avec votre oncologue.

Protection des personnes :

La loi française nous demande de recueillir votre consentement, c'est pourquoi, si vous êtes d'accord pour participer, nous vous demandons de signer le consentement, ce qui n'enlève en aucun cas la responsabilité médicale des médecins qui vous soignent.

Les données qui vous concernent, ainsi que le présent accord, resteront strictement confidentielles. Vous n'autorisez leur consultation que par les personnes collaborant à cette étude, astreintes au secret professionnel et désignées par le promoteur, le médecin sus cité, ou par un représentant des Autorités de Santé.

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi "Informatique & Libertés" du 6 janvier 1978. Les données médicales vous concernant, ainsi que celles relatives à vos habitudes de vie, nécessaires compte tenu de l'objet de la recherche, font l'objet d'un traitement informatique et ne seront transmises qu'au promoteur ainsi que le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification et d'opposition, auprès du Dr Tél :, conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004 pendant toute la durée de la recherche.

Le promoteur de cet essai qui en assure la responsabilité et la gestion est l'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin, 15 rue André Boquel, CS 10 059, 49 055 Angers Cedex 02.

L'Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004 et ses décrets d'application. Cette recherche est conforme aux recommandations de la déclaration d'Helsinki (1964), à ses amendements et à la loi de santé publique du 9 août 2004.

Cette étude a été soumise au Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest VI de Brest qui a donné un avis favorable à sa mise en œuvre le 15/07/2015.

Selon les dispositions de la loi N°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informée, si vous le souhaitez, des résultats globaux de l'étude par le oncologue.

Toute information nouvelle survenant en cours d'essai et pouvant modifier la décision vous sera donnée.

Vous êtes libre d'accepter de participer ou non à cette étude, et vous pouvez demander à tout moment de vous en retirer sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui continueront à vous être prodigués.

Nom et signature du oncologue:

Date :

ANNEXE 2 :
FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT
TOPTACOS

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT TOPTACOS

Titre de l'étude: Tolérance et Observance des Patients traités par Thérapies
AntiCancéreuses *per OS*

Promoteur : ICO site Paul Papin - 15 rue André Boquel, CS 10 059, 49 055 Angers Cedex 02

Je, soussigné(e) (**Prénom et NOM**).....
demeurant à..... né(e) le,
certifie que j'ai bien reçu une information écrite et orale, que j'ai pu poser toutes les questions
que je souhaitais, que j'ai obtenu une réponse à chacune d'elles et que je pourrai demander tout
complément d'information, si nécessaire, au Docteur, au numéro de
téléphone suivant :

J'ai bien compris les objectifs et modalités de cette étude de recherche en soins courants
et je donne mon accord pour y participer. Mon autorisation ne décharge pas les organisateurs de
la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Les données qui me concernent, ainsi que le présent accord, resteront strictement
confidentielles. Je n'autorise leurs consultations que par les personnes collaborant à cette étude,
astreintes au secret professionnel et désignées par le promoteur, le médecin sus cité, ou par un
représentant des Autorités de Santé.

A l'occasion de cette étude, les données me concernant feront l'objet d'un traitement
informatisé par le promoteur. Le droit d'accès à l'information prévu par la loi "Informatique et
Liberté" du 06.01.1978 (Article 40) s'exerce à tout moment auprès du Docteur
..... Je pourrai exercer mon droit de rectification auprès de ce même médecin
pendant la durée de la recherche.

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

Le Comité de Protection des Personnes CPP Ouest VI de Brest a émis le XXX un avis
favorable à la mise en œuvre de cette étude.

Ce formulaire de consentement de participation est établi conformément à la directive
européenne 2001/20/CE.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette étude.

Signature du patient :

..... Date :

Nom et signature du cancérologue:

..... Date :

ANNEXE 3 :
SUPPORT D'INCLUSION

Support d'inclusion TOPTACOS

➤ **Remettre au (à la) patient(e) la lettre d'information et le consentement TOPTACOS**

Date de signature du consentement éclairé : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

➤ **Identité du patient**

Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Etablissement :

Nom de l'investigateur :Prénom.....

Initiales du patient : **Nom** : |_|_| **Prénom** : |_|
(2 premières lettres du Nom) (première lettre du prénom)

Date de naissance : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Genre : M F

Cancer du rein (au moment de l'inclusion) : Localement avancé Métastatique

Classification pronostic :
 Motzer Motzer modifié Heng autre, précisez :

Groupe pronostic :
 Bon Intermédiaire Mauvais

Traitement par voie orale initié :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Sutent [®] (sunitinib) | <input type="checkbox"/> Votrient [®] (pazopanib) |
| <input type="checkbox"/> Nexavar [®] (sorafénib) | <input type="checkbox"/> Inlyta [®] (axitinib) |
| <input type="checkbox"/> Afinitor [®] (everolimus) | <input checked="" type="checkbox"/> Cabometyx [®] (cabozantinib) |

Date de début de traitement prévue : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

ANNEXE 4 :
QUESTIONNAIRE (1^{ER} ENTRETIEN)

QUESTIONNAIRE (1ER ENTRETIEN)

Initiales Patient : |_|_| - |_|

Initiales ARC : |_| - |_|

Id. Patient : |_|_| |_|_|_|

Date d'enquête : |_|_| |_|_| 20|_|_|

QUESTIONNAIRE (Première vague)

Le 3^e plan Cancer a été publié en février 2014 ; il s'intéresse de près au vécu et à la qualité de vie des patients traités à leur domicile.

Nous travaillons étroitement avec les Agences Régionales et le Ministère de la Santé et nous leur communiquons des informations concrètes afin d'apporter toutes les améliorations nécessaires aux soins des patients.

A la fin de l'étude, votre médecin pourra vous communiquer les résultats de cette enquête si vous le souhaitez.

*L'objectif de ce questionnaire est de connaître votre ressenti à propos de votre maladie et de votre traitement **depuis le début des prises**.*

Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse. Les réponses au questionnaire sont strictement confidentielles.

Initiales (2 1 ^{ères} Nom + 1 ^{ère} Prénom)	Date de naissance (jj/mm/aaaa)	Lieu de naissance	Genre (H/F)	Situation familiale*

*Marié, en couple, divorcé, veuf, célibataire

1) Avez-vous des enfants, si oui combien?

.....

2) Vivez-vous seul ? Sinon, combien de personnes vivent actuellement sous votre toit (vous inclus) ?

.....

3) Quel est votre diplôme le plus élevé ?

- Aucun
- BEP
- CAP
- Brevet des collèges
- Baccalauréat
- Bac +2
- Bac +3
- Bac +5
- Doctorat

4) **Quel est le nom ou les noms de vos médicaments, anti-cancéreux ou non, actuels et quelles sont leur posologie et leur condition de prise (cycle en jour, moment de prise...)?**

.....
.....
.....

Pour l'enquêteur : Indiquer si

- Le patient connaît par cœur le nom du ou des médicaments
- Le patient a dû chercher sa ou ses boîtes de médicament ou son ordonnance
- Le patient a dû demander à une tierce personne (conjoint, enfant, etc.) le ou les noms de ses médicaments

5) **Qui prépare vos médicaments depuis le début du traitement (plusieurs réponses possibles)?**

- Vous-même
- Votre conjoint
- Vos enfants
- Autre (précisez) :

6) **De manière générale, vous est-il arrivé d'oublier de prendre votre médicament ?**

- Oui Non

7) **Avez-vous eu parfois du mal à vous rappeler de prendre votre médicament ?**

- Oui Non

8) **Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?**

- Oui Non

9) **Si vous vous êtes senti mieux, vous est-t-il arrivé d'arrêter de prendre votre traitement ?**

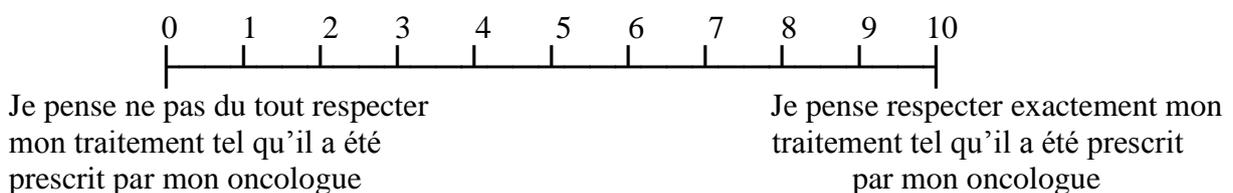
- Oui Non

10) **Si vous vous êtes senti moins bien lorsque vous avez pris votre traitement, avez-vous parfois arrêté de le prendre ?**

- Oui Non

11) **Indiquez sur l'échelle ci-dessous où vous vous situez concernant la prise de votre traitement**

L'enquêteur doit montrer l'échelle au patient.



12) En cas de difficultés rencontrées (effets secondaires, oubli d'une prise, etc.) avec votre traitement par voie orale, avez-vous pu en parler avec les personnes suivantes ?

Lorsque le patient répond oui, demander de préciser le type de difficultés rencontrées et s'il a trouvé la réponse satisfaisante.

	Oui	Non	Ne sait pas	Type de difficultés rencontrées	Satisfaisant
- Oncologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Médecin généraliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Infirmière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pharmacien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Autres (ex : Forum, Entourages)	Préciser :				<input type="checkbox"/>

13) Avez-vous mis en place une technique ou une astuce pour éviter ou limiter les oublis concernant votre traitement ?

Non Oui

Laquelle ou lesquelles :

14) Considérez-vous que les effets secondaires liés à votre traitement ont été ?

- Inexistants
- Peu importants
- Moyennement importants
- Assez importants
- Très importants

15) Citez les effets secondaires liés à votre traitement du plus gênant au moins gênant :

1.
 2.
 3.
 4.
 5.
- Etc.

16) Selon vous, le traitement oral est-il plus efficace ou moins efficace qu'un traitement anticancéreux classique (par intraveineuse) ?

- Plus efficace
- Aussi efficace
- Moins efficace
- Ne sait pas

17) Avez-vous eu la possibilité de choisir entre une chimiothérapie par intraveineuse ou votre traitement actuel (par voie orale) ?

Oui Non Ne veut pas répondre

En cas de non prise du traitement, comment vous êtes-vous senti ?

.....

18) En cas de non prise du traitement, avez-vous observé :

	Oui	Non	Ne sait pas	N'est pas concerné
Une diminution des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une augmentation des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une amélioration de votre état de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une dégradation de votre état de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20) En cas de retard dans la prise du traitement, avez-vous observé :

	Oui	Non	Ne sait pas
Une diminution des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une augmentation des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une amélioration de votre état de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une dégradation de votre état de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21) Votre traitement a-t-il eu un impact négatif sur :

	1	2	3	4	5
- Votre forme physique	<input type="checkbox"/>				
- Votre moral	<input type="checkbox"/>				
- Votre relation de couple	<input type="checkbox"/>				
- Vos relations avec vos enfants	<input type="checkbox"/>				
- Vos loisirs nécessitant une dépense d'énergie (bricolage, jardinage)	<input type="checkbox"/>				
- Votre alimentation	<input type="checkbox"/>				
- Votre éventuelle consommation de tabac	<input type="checkbox"/>				
- Votre éventuelle consommation de boissons alcoolisées (vins, bières, cidre, etc.)	<input type="checkbox"/>				

1. Pas du tout
2. Un peu
3. Assez
4. Beaucoup
5. Non réponse

22) Votre traitement médical a-t-il modifié votre activité professionnelle ?

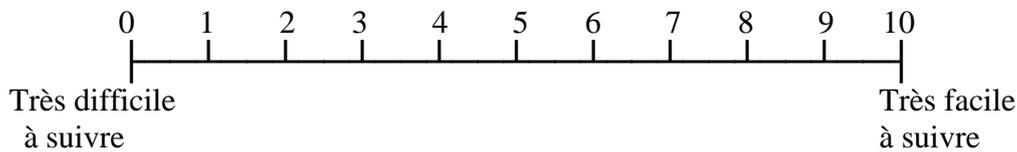
- Non réponse (car non concerné, inactif (retraités, femme au foyer, etc.))
- Ne veut pas répondre
- Non
- Oui
 - Réduction
 - Augmentation

23) La nécessité d'une rigueur dans la prise de votre traitement est-elle une contrainte pour votre vie quotidienne en ce qui concerne ?

	1	2	3	4	5
- Votre heure de réveil	<input type="checkbox"/>				
- Vos heures de repas	<input type="checkbox"/>				
- Votre prise éventuelle de boissons alcoolisées	<input type="checkbox"/>				
- Vos habitudes alimentaires	<input type="checkbox"/>				
- Vos sorties journalières	<input type="checkbox"/>				
- Vos éventuels déplacements (Week-end, Vacances,...)	<input type="checkbox"/>				

- 1. Pas du tout
- 2. Un peu
- 3. Assez
- 4. Beaucoup
- 5. Non réponse

24) Concernant votre traitement, vous considérez que ce dernier est actuellement :

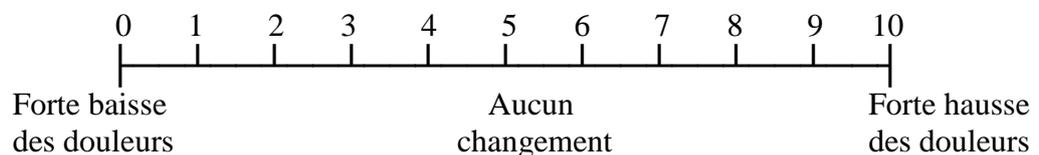


Ne veut pas répondre

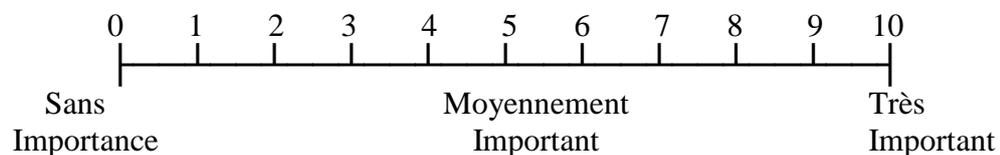
25) Concernant vos médicaments anti-cancéreux, les caractéristiques suivantes vous posent-elles problème ?

	Oui	Non	Ne sait pas	Non concerné
Goût	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Grosueur des gélules/ comprimés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nombre important de comprimés/jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respect des périodes de pause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prise à jeun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

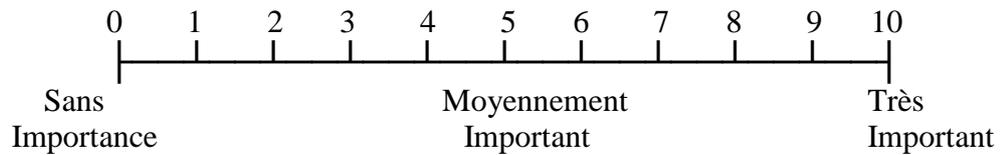
26) Concernant les éventuelles douleurs associées au cancer (hors effets secondaires du traitement), vous observez depuis le début du traitement



27) Actuellement, le fait de ne pas être hospitalisé grâce à un traitement par voie orale au lieu d'un traitement par intraveineuse est pour vous :



28) Actuellement, le fait que le traitement par voie orale évite ou diminue les déplacements associés au traitement de la maladie est pour vous :



29) En plus de votre traitement, avez-vous suivi d'autres « traitements » non prescrits par votre médecin généraliste ou spécialiste et/ou votre oncologue et si oui, selon quelle fréquence ?

	1	2	3	4
Phytothérapie (gélules, tisanes, teinture mère, réglisse, millepertuis, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magnétiseur, magnétothérapie (port de bijou)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Substance psychotrope (ex : cannabis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres. Précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Jamais
2. Ponctuellement(en cas de douleur)
3. Régulièrement
4. Ne veut pas répondre

NB : Est-ce que vous pouvez nous montrer vos boîtes ?

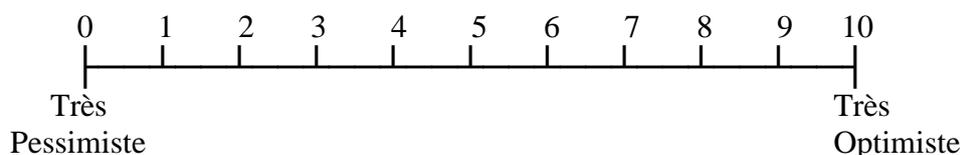
30) Actuellement, quel est le montant des dépenses engagées par mois pour ces traitement(s) complémentaire(s) ?

.....€ Ne sait pas

31) Depuis le début de votre traitement, avez-vous reçu la visite de proches (amis, membres de la famille, connaissances, collègues) pour vous aider ou vous soutenir moralement ?

- Jamais
- Une fois par mois
- Une fois par semaine
- Plusieurs fois par semaine
- Tous les jours
- Ne veut pas répondre

32) Concernant l'évolution de votre maladie, êtes-vous actuellement :



Vos caractéristiques socio-économiques...

33) Combien de temps vous faut-il actuellement pour vous rendre chez votre oncologue ?

.....

34) Quel est le moyen de transport utilisé pour vous rendre chez votre oncologue ?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ambulance | <input type="checkbox"/> Véhicule personnel |
| <input type="checkbox"/> Taxi | <input type="checkbox"/> VSL |
| <input type="checkbox"/> Transport en commun | <input type="checkbox"/> A pied |
| <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : | |

35) Avant votre maladie, quel était votre statut professionnel ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> En activité (1) | <input type="checkbox"/> Retraité |
| <input type="checkbox"/> Au foyer | <input type="checkbox"/> Chômeurs |
| <input type="checkbox"/> Arrêt maladie | <input type="checkbox"/> Handicapé recevant une allocation |
| <input type="checkbox"/> Etudiant ou en formation | |

(1) Si vous étiez en activité, quelle était votre profession ?

Note pour l'interviewer : il faut que la réponse soit la plus précise possible. Par exemple, si la personne répond « fonctionnaire », il faut lui demander de préciser dans quelle administration et à quel niveau ou à quel grade. Idem si elle répond « militaire », « employée », « enseignant », « ouvrier » etc.

.....

36) Depuis votre maladie, quel est votre statut professionnel?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> En activité | <input type="checkbox"/> Retraité |
| <input type="checkbox"/> Au foyer | <input type="checkbox"/> Chômeurs |
| <input type="checkbox"/> Arrêt maladie | <input type="checkbox"/> Handicapé recevant une allocation |
| <input type="checkbox"/> Etudiant ou en formation | |

37) Si vous êtes en arrêt maladie, à quelle date avez-vous cessé votre activité ? (jj/mm/aaaa)

.....

38) Du fait de votre maladie, votre ménage a-t-il subi une perte de revenu net mensuel?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
|------------------------------|------------------------------|

39) Avant le début du traitement, quel était votre revenu net mensuel de votre ménage (salaire, pension ...) ?

(En € par mois)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Moins de 600 | <input type="checkbox"/> [600 ; 1 250 [|
| <input type="checkbox"/> [1 250 ; 2 000 [| <input type="checkbox"/> [2 000 ; 3 300 [|
| <input type="checkbox"/> [3 300 ; 5 000 [| <input type="checkbox"/> 5 000 ou plus |
| <input type="checkbox"/> Ne veut pas répondre | <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

Pouvez-vous nous donner une indication plus précise de ce montant ? € / mois

ANNEXE 5 :
QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE (ENTRETIENS
1 A 4)

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

ANNEXE 6:
QUESTIONNAIRE DE L'HUMEUR PHQ-9
(ENTRETIENS 1 A 4)

Initiales Patient : |_|_| - |_|_| Id. Patient : |_|_| |_|_|_|_|
 Date : |_|_| |_|_| 20|_|_|

**QUESTIONNAIRE SUR LA SANTÉ DU PATIENT
 – 9
 (PHQ-9)**

Au cours des 2 dernières semaines, selon quelle fréquence
 avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ?
 (Veuillez cocher (✓) votre réponse)

	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses	0	1	2	3
2. Être triste, déprimé(e) ou désespéré(e)	0	1	2	3
3. Difficultés à s'endormir ou à rester endormi(e), ou domir trop	0	1	2	3
4. Se sentir fatigué(e) ou manquer d'énergie	0	1	2	3
5. Avoir peu d'appétit ou manger trop	0	1	2	3
6. Avoir une mauvaise opinion de soi-même, ou avoir le sentiment d'être nul(le), ou d'avoir déçu sa famille ou s'être déçu(e) soi-même	0	1	2	3
7. Avoir du mal à se concentrer, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
8. Bouger ou parler si lentement que les autres auraient pu le remarquer. Ou au contraire, être si agité(e) que vous avez eu du mal à tenir en place par rapport à d'habitude	0	1	2	3
9. Penser qu'il vaudrait mieux mourir ou envisager de vous faire du mal d'une manière ou d'une autre	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
 =Total Score: _____

Si vous avez coché au moins un des problèmes évoqués, à quel point ce(s) problème(s) a-t-il (ont-ils) rendu votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à vous entendre avec les autres difficile(s) ?

Pas du tout
difficile(s)

Assez
difficile(s)

Très
difficile(s)

Extrêmement
difficile(s)

ANNEXE 7 :
QUESTIONNAIRE (ENTRETIENS 2 A 4)

4) Depuis notre dernière interview, avez-vous eu parfois du mal à vous rappeler de prendre votre médicament ?

Oui Non

5) Depuis notre dernière interview, vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?

Oui Non

6) Depuis notre dernière interview, si vous vous êtes senti mieux, vous est-il arrivé d'arrêter de prendre votre traitement ?

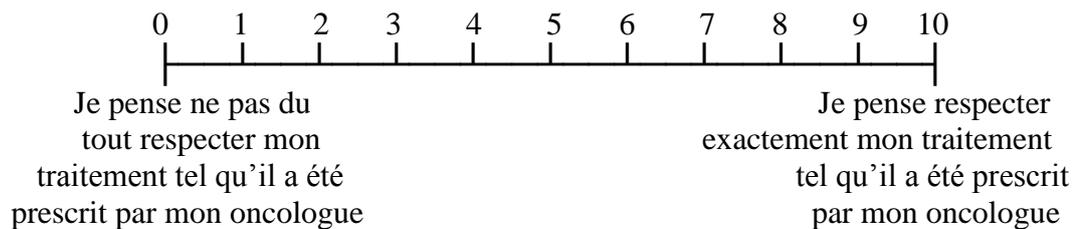
Oui Non

7) Depuis notre dernière interview, si vous vous êtes senti moins bien lorsque vous avez pris votre traitement, avez-vous parfois arrêté de le prendre ?

Oui Non

8) Indiquez sur une échelle de 0 à 10 où vous vous situez concernant la prise de votre traitement depuis notre dernière interview :

L'enquêteur dit au patient de prendre au préalable le feuillet n°1 prévu à cet effet. Il s'assure que le 0 pour le patient correspond bien à «Je ne pense pas du tout respecter mon traitement tel qu'il a été prescrit par mon oncologue» et que le 10 correspond bien à « Je pense respecter exactement mon traitement tel qu'il a été prescrit par mon oncologue] »



9) En cas de difficultés rencontrées (effets secondaires, oubli d'une prise, etc.) avec votre traitement par voie orale, avez-vous pu en parler avec les personnes suivantes ?

Lorsque le patient répond oui, demander de préciser le type de difficultés rencontrées et s'il a trouvé la réponse satisfaisante.

	Oui	Non	Ne sait pas	Type de difficultés rencontrées	Satisfaisant
- Oncologue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Médecin généraliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Infirmière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pharmacien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Autres (ex : Forum, Entourages)				Préciser :	<input type="checkbox"/>

10) Depuis notre dernière interview, avez-vous mis en place une technique ou une astuce pour éviter ou limiter les oublis concernant votre traitement ?

Non

Oui

Laquelle ou lesquelles :.....

11) Depuis notre dernière interview, considérez-vous que les effets secondaires liés à votre traitement ont été :

- Inexistants
- Peu importants
- Assez importants
- Très importants

12) Depuis notre dernière interview, citez les effets secondaires liés à votre traitement du plus gênant au moins gênant :

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- Etc.

13) Selon vous, le traitement oral est-il plus efficace ou moins efficace qu'un traitement anticancéreux classique (par intraveineuse) ?

- Plus efficace
- Moins efficace
- Aussi efficace
- Ne sait pas

14) En cas de non prise du traitement, comment vous êtes-vous senti ?

.....
.....
.....

15) En cas de non prise du traitement, avez-vous observé :

Oui Non Ne sait pas N'est pas concerné

- | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Une diminution des effets secondaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Une augmentation des effets secondaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Une amélioration de votre état de santé | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Une dégradation de votre état de santé | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

16) Depuis notre dernière interview, en cas de retard dans la prise du traitement, avez-vous observé :

	Oui	Non	Ne sait pas	N'est pas concerné
Une diminution des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une augmentation des effets secondaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une amélioration de votre état de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une dégradation de votre état de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17) Depuis notre dernière interview, votre traitement a-t-il eu un impact négatif sur :

	1	2	3	4	5
- Votre forme physique	<input type="checkbox"/>				
- Votre moral	<input type="checkbox"/>				
- Votre relation de couple	<input type="checkbox"/>				
- Vos relations avec vos enfants	<input type="checkbox"/>				
- Vos loisirs nécessitant une dépense d'énergie (bricolage, jardinage)	<input type="checkbox"/>				
- Votre alimentation	<input type="checkbox"/>				
- Votre éventuelle consommation de tabac	<input type="checkbox"/>				
- Votre éventuelle consommation de boissons alcoolisées (vins, bières, whisky, etc.)	<input type="checkbox"/>				

1. Pas du tout

2. Un peu

3. Assez

4. Beaucoup

5. Non réponse

18) Depuis notre dernière interview, votre traitement médical a-t-il modifié votre activité professionnelle ?

- Non réponse (car non concerné, inactif (retraités, femme au foyer, etc.))
 Ne veut pas répondre
 Non
 Oui

Réduction

Augmentation

19) La nécessité d'une rigueur dans la prise de votre traitement est-elle une contrainte pour votre vie quotidienne en ce qui concerne ?

	1	2	3	4	5
- Votre heure de réveil	<input type="checkbox"/>				
- Vos heures de repas	<input type="checkbox"/>				
- Votre prise éventuelle de boissons alcoolisées	<input type="checkbox"/>				
- Vos habitudes alimentaires	<input type="checkbox"/>				
- Vos sorties journalières	<input type="checkbox"/>				
- Vos éventuels déplacements (Week-end, Vacances,..)	<input type="checkbox"/>				

1. Pas du tout

2. Un peu

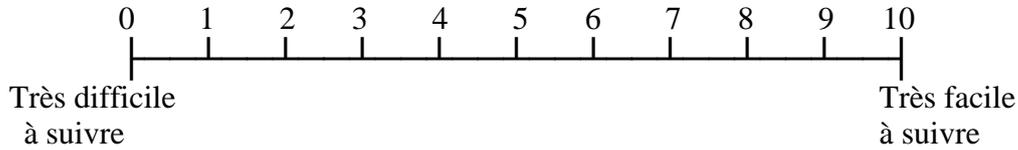
3. Assez

4. Beaucoup

5. Non réponse

20) Concernant votre traitement, vous considérez que ce dernier est actuellement :

L'enquêteur dit au patient de prendre au préalable le feuillet n°1 prévu à cet effet. Il s'assure que le 0 pour le patient correspond bien à «Très difficile à suivre » et que le 10 correspond à « Très facile à suivre ».



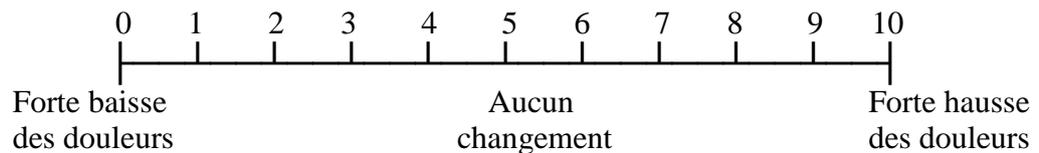
Ne veut pas répondre

21) Concernant vos médicaments anti-cancéreux, les caractéristiques suivantes vous ont-elles posé problème depuis notre dernière interview?

	Oui	Non	Ne sait pas	Non concerné
Goût	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Grosseur des gélules/ comprimés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nombre important de comprimés/jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respect des périodes de pause	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prise à jeun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

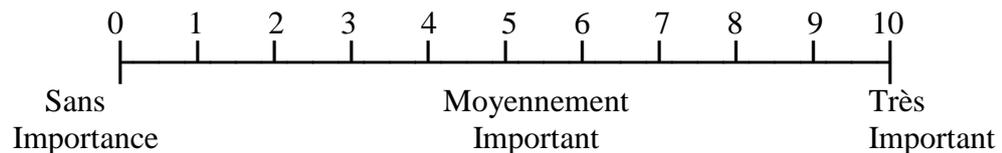
22) Concernant les éventuelles douleurs associées au cancer (hors effets secondaires du traitement), vous observez depuis notre dernière interview :

L'enquêteur dit au patient de prendre au préalable le feuillet n°1 prévu à cet effet. Il s'assure que le 0 pour le patient correspond bien à «Forte baisse des douleurs» et que le 10 correspond à « Forte hausse des douleurs».



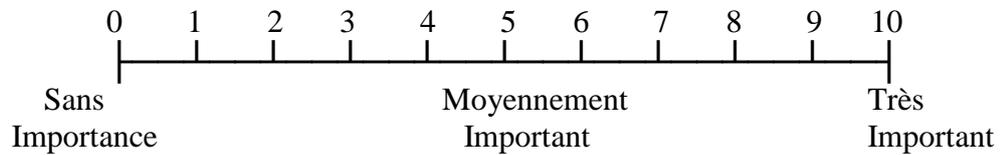
23) Actuellement, le fait de ne pas être hospitalisé grâce à un traitement par voie orale au lieu d'un traitement par intraveineuse est pour vous :

L'enquêteur dit au patient de prendre au préalable le feuillet n°1 prévu à cet effet. Il s'assure que le 0 pour le patient correspond bien à «Sans importance» et que le 10 correspond à « Très important».



24) Actuellement, le fait que le traitement par voie orale évite ou diminue les déplacements associés au traitement de la maladie est pour vous :

L'enquêteur dit au patient de prendre au préalable le feuillet n°1 prévu à cet effet. Il s'assure que le 0 pour le patient correspond bien à «Sans importance» et que le 10 correspond à « Très important».



25) Depuis notre dernière interview, en plus de votre traitement, avez-vous pris d'autres « traitements » non prescrits par votre médecin généraliste ou spécialiste et/ou votre oncologue et si oui, selon quelle fréquence ?

	1	2	3	4
Phytothérapie (gélules, tisanes, teinture mère, réglisse, millepertuis, ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magnétiseur, magnétothérapie (port de bijou)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Substance psychotrope (ex : cannabis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres. Précisez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Jamais
2. Ponctuellement(en cas de douleur)
3. Régulièrement
4. Ne veut pas répondre

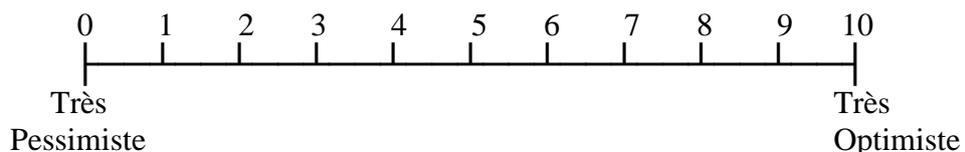
26) Actuellement, quel est le montant des dépenses engagées par mois pour ces traitement(s) complémentaire(s) ?

.....€ Ne sait pas

27) Depuis notre dernière interview, avez-vous reçu la visite de proches (amis, membres de la famille, connaissances, collègues) pour vous aider ou vous soutenir moralement ?

- Jamais
- Une fois par mois
- Une fois par semaine
- Plusieurs fois par semaine
- Tous les jours
- Ne veut pas répondre

28) Concernant l'évolution de votre maladie, êtes-vous actuellement :



L'enquêteur dit au patient de prendre au préalable le feuillet n°1 prévu à cet effet. Il s'assure que le 0 pour le patient correspond bien à «Très pessimiste» et que le 10 correspond à « Très optimiste».

Vos caractéristiques socio-économiques...

29) Combien de temps vous faut-il actuellement pour vous rendre chez votre oncologue ?

.....

30) Quel est le moyen de transport utilisé ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ambulance | <input type="checkbox"/> Véhicule personnel |
| <input type="checkbox"/> Taxi | <input type="checkbox"/> VSL |
| <input type="checkbox"/> Transport en commun | <input type="checkbox"/> A pied |
| <input type="checkbox"/> Autre (Préciser) : | |

31) Quel est votre statut professionnel actuel ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> En activité | <input type="checkbox"/> Retraité |
| <input type="checkbox"/> Au foyer | <input type="checkbox"/> Chômeurs |
| <input type="checkbox"/> Arrêt maladie | <input type="checkbox"/> Handicapé recevant une allocation |
| <input type="checkbox"/> Etudiant ou en formation | |

32) Si vous êtes actuellement en arrêt maladie, à quelle date avez-vous cessé votre activité ? (jj/mm/aaaa)

.....

33) Si vous étiez en arrêt maladie lors de la dernière interview et que vous avez repris votre activité professionnelle, à quelle date avez-vous repris votre activité ? (jj/mm/aaaa)

.....

34) Quel est actuellement votre revenu (salaire, indemnités journalières,...) net mensuel actuel de votre ménage?

(En € par mois)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Moins de 600 | <input type="checkbox"/> [3 300 ; 5 000 [|
| <input type="checkbox"/> [600 ; 1 250 [| <input type="checkbox"/> 5 000 ou plus |
| <input type="checkbox"/> [1 250 ; 2 000 [| <input type="checkbox"/> Ne veut pas répondre |
| <input type="checkbox"/> [2 000 ; 3 300 [| <input type="checkbox"/> Ne sait pas |

Pouvez-vous nous donner une indication plus précise de ce montant ?

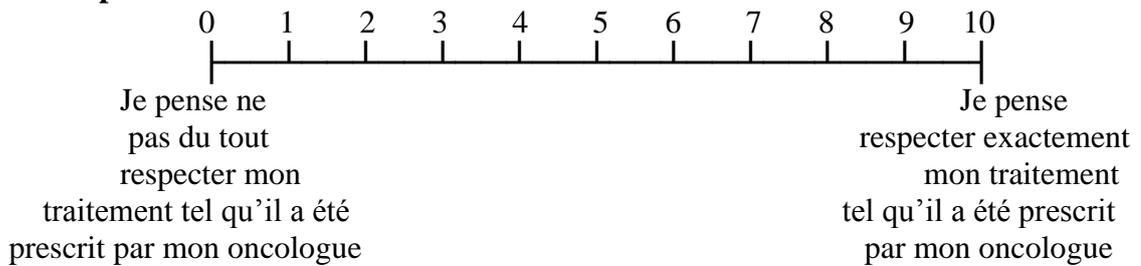
.....€/mois

ANNEXE 8 :
FEUILLET A DISPOSITION DES PATIENTS
(ENTRETIENS 1 A 4)

FEUILLET (MIS A DISPOSITION DES PATIENTS) :

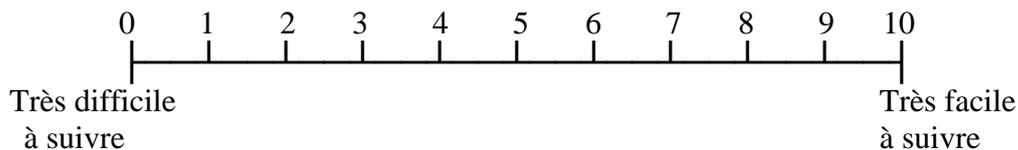
Question 11 :

Indiquez sur une échelle de 0 à 10 où vous vous situez concernant la prise de votre traitement depuis notre dernière interview



Question 24 :

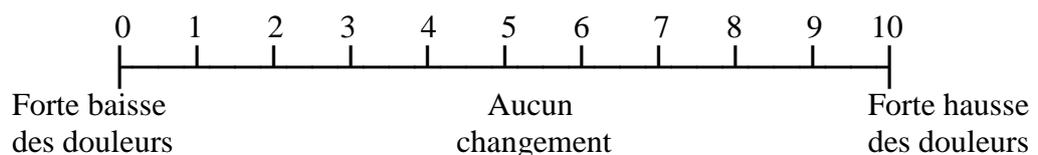
Concernant votre traitement, vous considérez que ce dernier est actuellement :



Ne veut pas répondre

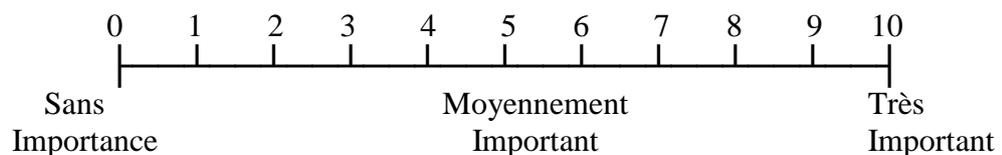
Question 26 :

Concernant les éventuelles douleurs associées au cancer (hors effets secondaires du traitement), vous observez depuis notre dernière interview :



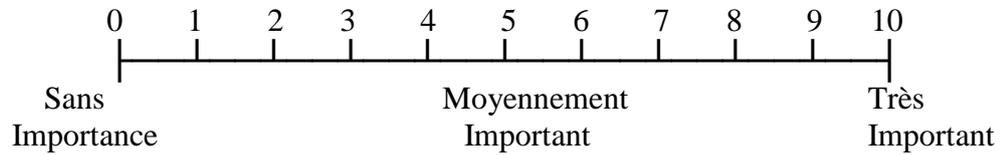
Question 27 :

Actuellement, le fait de ne pas être hospitalisé grâce à un traitement par voie orale au lieu d'un traitement par intraveineuse est pour vous :



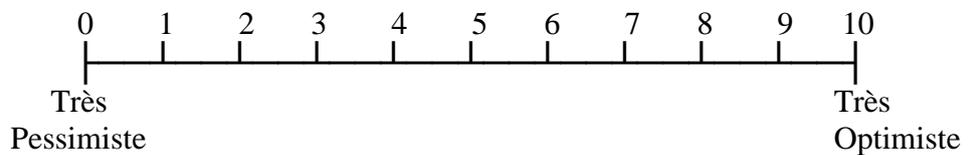
Question 28 :

Actuellement, le fait que le traitement par voie orale évite ou diminue les déplacements associés au traitement de la maladie est pour vous :



Question 32 :

Concernant l'évolution de votre maladie, êtes-vous actuellement :



Question 42 :

Comment considérez-vous votre niveau de vie actuel (revenus après impôts, prestations sociales, etc.) ?

