



OMIT Bretagne Pays de la Loire

Pertinence d'une thérapeutique anticancéreuse hors hormonothérapie **PALLIACHIM **Etude prospective multicentrique****

Numéro Afssaps : 2009-A00936-51

Promoteur : Centre Paul Papin
2 rue Moll
49933 Angers Cedex 9

Investigateurs principaux: Dr Hugues Bourgeois h.bourgeois@cjb72.org
Oncologue Médical, clinique Victor Hugo
18 rue Victor Hugo 72000 Le Mans 02 43 47 94 93

Dr Marie Maurin m.maurin@cjb72.org
Médecin soins palliatifs, clinique Victor Hugo
18 rue Victor Hugo. 72000 Le Mans 02 43 47 94 93

Dr Françoise Grudé f.grude@angers.fnclcc.fr
Pharmacien OMIT Bretagne Pays de Loire
Centre Paul Papin 2 rue Moll 49933 Angers Cedex 9

Comité de rédaction :
Clinique :

Dr Hugues Bourgeois 02 43 47 94 93
Dr Françoise Grudé 02 41 35 28 68 / 06 64 29 85 42
Pr Erick Gamelin

Statistique :

Pierre Ingrand pierre.ingrand@univ-poitiers.fr Epidémiologie et
biostatistique; INSERM CIC-P 0802; Registre des cancers Poitou-
Charentes
CHU de Poitiers 2, rue de la Milétrie 86021 Poitiers Cedex
Sory Traoré straore2001@yahoo.fr INSERM U892
Centre Paul Papin 2 rue Moll 49933 Angers Cedex 9

Attachés de Recherche Clinique : ARC inter régional OMIT Bretagne Pays de la Loire

Sommaire

A. Synopsis	p 3
B. Introduction	p 11
C. Rationnel	p 12
C-1 Les thérapeutiques palliatives spécifiques en fin de vie : revue de la littérature	
C-2 L'expérience de l'équipe de Porto	
C-3 Le score pronostique de l'équipe australienne de Paul Glare	
C-4 Mais que dit l'oncologue au patient de son pronostic ?	
C-5 Etude de Pierre Ingrand et Pascale Mussault	
C-6 Le projet PALLIACHIM	
D. Méthodologie	p 18
D-1 Description de l'étude	
D-2 Population cible	
D-3 Validation du score pronostique : PRONOPALL	
D-4 Evaluation de l'impact de la grille d'aide à la décision : PALLIACHIM	
E. Analyses	p 21
E-1 Analyses des facteurs pronostiques	
E-2 Impact de l'outil d'aide à la décision	
E-3 Nombre de sujets pour l'évaluation de l'impact	
F. Calendrier prévisionnel	p 22
G. Conclusion	p 23
H. Bibliographie	p 24
I. Annexes	p.25
Annexe 1 : Formulaire 1 : Formulaire d'inclusion PRONOPALL	
Annexe 2 : Formulaire 2 : Formulaire d'inclusion PALLIACHIM	
Annexe 3 : Lettre d'information et consentement d'utilisation de résultats d'analyses biologiques PRONOPALL	
Annexe 4 : Lettre d'information et consentement éclairé PALLIACHIM	
Annexe 5 : Correspondance Indice de Karnofsky/ ECOG	

A. Synopsis

N° AFSSAPS	2009-A00936-51
Titre	Pertinence d'une thérapeutique anticancéreuse hors hormonothérapie PALLIACHIM Etude prospective multicentrique
Promoteur	Centre Paul Papin Angers
Objectif principal	Evaluer la réduction d'indications de thérapeutiques palliatives anticancéreuses non pertinentes à l'aide d'un score pronostique.
Objectifs secondaires	Confirmation de la performance du score pronostique lors de la première phase PRONOPALL Evaluation de l'évolution de la démarche palliative Evaluation de l'impact médico-économique associé à la réduction des prescriptions thérapeutiques palliatives anticancéreuses jugées non pertinentes
Caractéristiques de l'essai	Etude observationnelle prospective. Etude de soins courants.
Rationnel	<p>Le plan cancer a contribué à améliorer de nombreux aspects dans la prise en charge du patient : dispositif d'annonce, intégration des soins de support dans le parcours quotidien du patient. Cependant, malgré tous les efforts de prise en charge, malgré le développement de nouveaux médicaments anticancéreux, beaucoup de patients décèdent de leurs cancers. La thérapeutique anticancéreuse palliative est un exercice médical difficile, surtout dans les phases avancées de la maladie où il n'existe aucun référentiel. La pertinence thérapeutique palliative anti-cancéreuse chez un patient demeure à ce jour une pratique récurrente qui questionne les oncologues médicaux.</p> <p>Une approche récente de cette évaluation des pratiques professionnelles à été menée à la clinique Victor Hugo et au centre Jean Bernard (Le Mans) dans le cadre de la préparation de la certification V2 : Pourquoi prescrire cette dernière ligne de thérapeutique anticancéreuse palliative ? L'analyse a porté sur 62 patients décédés en décembre 2007, dont 33 patients traités par une thérapeutique palliative anticancéreuse et a révélé que la moitié des patients décédaient dans les 60 jours après le traitement avec une médiane de 22 jours et que des réductions posologiques de plus de 10% étaient fréquentes en terme de nombre de patients (37%) et de nombre de prescriptions (40%). Il a donc été proposé aux oncologues un outil d'aide à la décision répondant à leurs attentes : une grille qui permet d'établir, à un moment donné, un score pronostique basé sur les travaux de Pierre Ingrand et Pascale Mussault (1) et un processus décisionnel intégrant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les objectifs thérapeutiques de l'oncologue, - le bénéfice des thérapeutiques anticancéreuses antérieures, - les échanges entre le patient et l'oncologue : rapport bénéfice/risque - le mode de décision médicale - l'implication des soins de support <p>Ces résultats ont conduit l'Observatoire des Médicaments et des Innovations des régions Bretagne et Pays de la Loire, à mener une étude prospective multicentrique sur cet outil d'aide à la décision pour les praticiens.</p> <p>La bibliographie est détaillée dans le rationnel du protocole <i>in extenso</i> : elle est axée sur les</p>

	<p>notions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les thérapeutiques palliatives spécifiques en fin de vie (2-6) - les erreurs d'estimation de l'espérance de vie en phase avancée (7-8) - les scores pronostiques en fin de vie (1,7) - les échanges oncologue-patient sur la notion de pronostic (9) <p>Il s'agit de mobiliser un nombre conséquent de professionnels afin d'apporter une réponse réfléchie, éthique et consensuelle sur cette véritable problématique médico-économique.</p> <p>Une réflexion collégiale fédérant différents acteurs d'établissements publics et privés de l'inter-région est un atout supplémentaire pour renforcer la crédibilité des résultats et assurer une validation de cet outil d'aide à la décision. Cette grille permettra au praticien de contribuer à l'efficacité médico-économique des thérapeutiques anticancéreuses palliatives et d'intégrer au mieux la démarche palliative.</p>
<p>Description de l'étude</p> <p>2 phases</p>	<p>L'analyse se déroulera en 2 phases :</p> <p>Phase 1 : PRONOPALL</p> <p>Calcul de la proportion de patients traités par thérapeutique palliative anticancéreuse.</p> <p>Validation sur une population témoin des 4 facteurs pronostiques selon l'article de Pierre Ingrand et Pascale Mussault (1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indice de performance ECOG (cf annexe 5) • Nombre de sites métastatiques : 0, 1, 2 ou ≥ 2 • Lactate déshydrogénase LDH : taux $<$ à 600 UI/l ou $>$ à 600 UI/l • Albuminémie (dosage sanguin spécifique) : taux $<$ à 33 g/l ou $>$ à 33 g/l <p>Ces dosages seront réalisés à l'induction (score initial) de la ligne thérapeutique qui déclenche l'inclusion.</p> <p>Calcul de la survie : il sera établi :</p> <ul style="list-style-type: none"> Entre la date du diagnostic de cancer métastatique et la date de décès Entre la date de début de la thérapeutique palliative et la date de décès Entre la date de fin de la thérapeutique palliative et la date de décès Entre la date de calcul du score pronostique initial et la date de décès <p>Phase 2 : PALLIACHIM</p> <p>Calcul de la proportion de patients traités par une thérapeutique anticancéreuse palliative .</p> <p>Amélioration de la pertinence de l'indication d'une thérapeutique anticancéreuse palliative.</p> <p>Evaluation de l'impact de l'outil sur la décision du clinicien incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ le niveau de doute de l'oncologue relatif à la pertinence de l'indication thérapeutique ▪ les objectifs thérapeutiques de l'oncologue ▪ le bénéfice des thérapeutiques antérieures ▪ une évaluation de l'information donnée et reçue sur le pronostic et rapport bénéfice/risque ▪ l'implication des soins de support de l'établissement. ▪ souhaits du patient (des thérapeutiques les plus actives aux thérapeutiques

	<p>palliatives)</p> <p>L'approche des coûts des traitements sera évaluée dans les 2 phases.</p>
<p>Population étudiée</p>	<p>Le profil des populations étudiées sera le même pour les 2 phases.</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients âgés de plus de 18 ans ▪ Patients ne pouvant relever d'une chirurgie ou d'une radiothérapie curative ▪ Patient relevant d'une thérapeutique médicale palliative, quelle qu'en soit la ligne : <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie +/- anticorps monoclonal - inhibiteur de tyrosine kinase - anticorps monoclonal monothérapie ▪ Patient suivis pour l'un des cancers suivants : <ul style="list-style-type: none"> - cancer colorectal métastatique - cancer du sein métastatique - cancer pulmonaire métastatique ou localement avancé - cancer du pancréas métastatique ou localement avancé - cancer ovarien en rechute - cancer prostatique métastatique en phase d'hormonorésistance - cancer du rein métastatique ▪ Patient avec au moins l'un des trois critères suivant : <ul style="list-style-type: none"> - ECOG \geq 2 - Espérance de vie estimée par l'oncologue < 6 mois - Réfractaire à la thérapeutique précédente, c'est à dire progression sans aucune réponse objective pendant la ligne thérapeutique précédente chez un patient en cours de traitement ▪ Patient accessible à la compréhension d'une lettre d'information et à la signature d'un consentement éclairé <p>PRONOPALL : lettre d'information et consentement d'utilisation de résultats d'analyses biologiques</p> <p>PALLIACHIM : lettre d'information et consentement éclairé, daté et signé.</p>
<p>Formulaire PRONOPALL à remplir</p>	<p style="text-align: center;">Formulaire d'inclusion PRONOPALL (A remplir par l'investigateur)</p> <p>➤ Remettre au (à la) patient(e) la lettre d'information et le consentement PRONOPALL</p> <p>Date de signature du consentement éclairé : _ _ / _ _ / _ _ _ _ </p> <p>➤ Identité du patient</p> <p>Etablissement :</p> <p>Nom de l'investigateur :Prénom.....</p> <p>Initiales du patient : Nom : _ _ Prénom : _ (2 premières lettres du Nom) (première lettre du prénom)</p> <p>Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _ _ </p> <p>Genre : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p> <p>Localisation de la tumeur primitive :</p> <p><input type="checkbox"/> colorectal <input type="checkbox"/> poumon <input type="checkbox"/> sein <input type="checkbox"/> prostate <input type="checkbox"/> rein <input type="checkbox"/> pancréas <input type="checkbox"/> ovaire</p> <p>➤ Critères d'inclusion</p> <p>Le patient doit présenter au minimum l'un de ces trois critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG \geq 2 <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON ▪ Espérance de vie estimée par l'oncologue < 6 mois <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON ▪ Progression pendant la ligne thérapeutique précédente <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <p>➤ Si patient incluable, prévoir les dosages de LDH et albuminémie</p> <p style="text-align: center;">A RETOURNER A L'OMIT BRETAGNE PAYS DE LA LOIRE (puis à classer dans le classeur investigateur) Fax : 02 41 48 31 90 (A l'attention de F Grudé)</p>

Mail : f.grude@unimedia.fr
Poste (photocopie) : Françoise Grudé, Centre Paul Papin
2 rue Moll, 44933 ANGERS Cedex 9
PARTIE COMPLETEE PAR L'OMIT BPL
Numéro d'inclusion du patient : |_|_|-|_|_|_|
Date de confirmation d'inclusion : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|
 L'ARC OMIT prendra rendez-vous avec votre établissement pour compléter les données cliniques de ce patient

Formulaire PALLIACHIM à remplir

Formulaire d'inclusion PALLIACHIM
(A remplir par l'investigateur en deux temps)

TEMPS 1 – SITUATION AVANT REMPLISSAGE DE LA GRILLE

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

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

➤ Identité du patient
 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
 Localisation de la tumeur primitive :
 colorectal poumon sein prostate rein pancréas ovaire

➤ **Critères d'inclusion**

Le patient doit présenter au minimum l'un de ces trois critères :

- ECOG ≥ 2 OUI NON
- Espérance de vie estimée par l'oncologue < 6 mois OUI NON
- Réfractaire à la ligne thérapeutique précédente OUI NON

➤ **Faire les dosages de LDH et albuminémie** (inutiles si dosés il y a moins de 2 semaines)

➤ **Traitement choisi/conviction**

• **Quel traitement souhaitez-vous instaurer** (Cochez la ou les réponses) ?

- Thérapeutique anticancéreuse, laquelle :
- chimiothérapie IV
 - chimiothérapie IV et anticorps monoclonal
 - anticorps monoclonal en monothérapie
 - chimiothérapie orale
 - TKi
 - autre, lequel :

• **Quel est votre degré de conviction personnelle sur la pertinence de l'indication de cette thérapeutique palliative anticancéreuse** (Entourez le chiffre) ?

Faut-il vraiment la faire ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il faut la faire !

TEMPS 2 – Après résultats des taux de LDH et Albumine, remplissage de la grille

Après résultats des taux de LDH et Albumine, remplissage de la grille

	Score du patient
ECOG : <input type="checkbox"/> 0-1 : score = 0 <input type="checkbox"/> 2-3 : score = 2 <input type="checkbox"/> 4 : score = 4	= / 4
Nombre de sites métastatiques : <input type="checkbox"/> ≤1 : score = 0 <input type="checkbox"/> ≥ 2 : score = 2	= / 2
LDH : <input type="checkbox"/> < 600 ui/l : score = 0 <input type="checkbox"/> ≥ 600 ui/l : score = 1	= / 1
Albumine : <input type="checkbox"/> ≥ 33 g/l : score = 0 <input type="checkbox"/> < 33 g/l : score = 3	= / 3

groupe A : score 8 à 10 : Survie à 2 mois 18% Médiane de survie : 15 jours [7-23]
 groupe B : score 4 à 7 : Survie à 2 mois 60% Médiane de survie : 75 jours [53-97]
 groupe C : score 0 à 3 : Survie à 2 mois 87% Médiane de survie : 306 jours [195-417]

♦ **Meilleure évaluation de la dernière ligne thérapeutique :**
 réponse stabilité progression non applicable (non traité auparavant, arrêt prématuré du traitement) non évalué

• **Indications** de la nouvelle ligne thérapeutique (une ou plusieurs réponses):
 Antalgique Amélioration physique/qualité de vie Psychologique
 Allongement de la survie

• **Que pensez-vous avoir transmis à votre patient concernant son pronostic** (Entourez le chiffre) ?
 Le minimum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Le maximum

Comment évaluez-vous la perception par votre patient de votre information pronostique (Entourez le chiffre) ?
 Nullement perçue 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalemnt perçue

• **Discussion du rapport bénéfices / risques** (Entourez le chiffre)
 Non abordé 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalemnt abordé

• **Mode de décision** (Cochez la ou les réponses) :
 RCP : OUI NON
 Réunion d'oncologues hors RCP : OUI NON
 Echange avec un collègue OUI NON
 Forum OMIT : OUI NON
 Autre (texte libre) :

• **Consultation IDE envisagée :** OUI NON

• **Contact d'un réseau de soins palliatifs :** OUI NON

• **Que souhaite votre patient** (Cochez la ou les réponses) ?
 continuer la chimiothérapie
 arrêter certains traitements et privilégier les traitements contre les symptômes (la douleur, l'angoisse ...)
 bénéficier d'un soutien
 non abordé

♦ **DECISION FINALE**

Quel traitement allez-vous instaurer (Cochez la ou les réponses) ?

thérapeutique anticancéreuse, si oui laquelle : chimiothérapie IV
 chimiothérapie IV et anticorps monoclonal
 anticorps monoclonal en monothérapie
 chimiothérapie orale
 TKi
 abstention de thérapeutique anticancéreuse
 soins de support exclusifs
 autre, lequel :

Quel a été l'impact du score pronostique sur votre décision (Entourez le chiffre) ?
 Nul 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ma décision a changé du tout au tout (dans un sens comme dans l'autre)

A RETOURNER A L'OMIT BRETAGNE PAYS DE LA LOIRE
(puis à classer dans le classeur investigateur)
Fax : 02 41 48 31 90 (A l'attention de F Grudé)
Mail : f.grude@angers.fnclcc.fr
Poste (photocopie) : Françoise Grudé, Centre Paul Papin
2 rue Moll, 44933 ANGERS Cedex 9
PARTIE COMPLETEE PAR L'OMIT BPL

Numéro d'inclusion du patient : |_|_|-|_|_|_|_|
Date de confirmation d'inclusion : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|_|

Considérations statistiques.

A. **L'objectif principal : PALLIACHIM**

Nombre de sujets	<p>Cette étude se propose d'évaluer l'impact d'un nouvel outil d'aide à la décision en comparant le pourcentage de patients traités par une thérapeutique anticancéreuse au sein d'une population de patients traités selon la pratique habituelle (population Témoin PRONOPALL P1, estimée à 85%) et le pourcentage de patients traités au sein d'une population de patients dont la décision de traitement utilise le nouvel outil d'aide à la décision (population PALLIACHIM P2).</p> <p>Pour cela, en partant des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de différence D de 10% (P2=75% dans le groupe intervention) de la fréquence des prescriptions non pertinentes (différence minimale à mettre en évidence pour convaincre de l'utilité de l'outil d'aide à la décision : $D=P1-P2$) - d'un risque d'erreur de première espèce α de 5 % de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas. - d'un risque d'erreur de deuxième espèce β de 20 % de conclure à l'absence de différence alors qu'elle existe (autrement dit une puissance 80 %) <p>600 patients sont requis au total, soit 300 patients lors de chaque phase (patients évaluable, à augmenter des perdus de vue éventuels).</p> <p>La simulation du nombre nécessaire de sujets est réalisée avec SAS V9.</p> <p><u>B. Validation des facteurs pronostiques : PRONOPALL</u></p> <p>Validation des facteurs pronostiques : concordance entre le score et la survie des patients. La méthode de Kaplan – Meier sera utilisée pour estimer les probabilités de survie dans le temps. Le modèle de Cox sera utilisé pour évaluer la valeur pronostique des facteurs déjà identifiés. Les mesures de risques (hazard-ratio) seront assorties d'un intervalle de confiance à 95 %. Toutefois d'autres variables recueillies significatives à $p = 0.05$ seront incluses.</p> <p><u>C. Impact médico-économique de l'outil d'aide à la décision :</u></p> <p>Coûts évités de ces traitements non pertinents (médicaments, hospitalisations, transport, ambulatoire, toxicité)</p> <p>Ces deux quantités sont obtenues par la mesure de la différence entre le nombre et le coût de traitements selon la pratique habituelle (sans application de l'outil) et le nombre et le coût de traitements basés sur l'utilisation du nouvel outil d'aide à la décision, respectivement.</p> <p>Un test de χ^2 sera utilisé pour comparer les proportions (poursuite ou non du traitement), un test exact de Fisher dans le cas échéant. La méthode d'analyse des données de coûts médicaux de Lin <i>et al.</i> (10) sera utilisée dans l'analyse de coût.</p>
-------------------------	---

Calendrier de l'étude	<u>Février 2009/Avril 2009</u> : inscription des oncologues participants
	<u>Mai/Juin 2009</u> : soumission au Comité de Protection des Personnes (CPP Angers) et à la CNIL
	A partir d' <u>octobre 2009</u> :activation de PRONOPALL
	<u>Octobre 2009/Avril 2011</u> : recueil des données cliniques des patients et remplissage des grilles pour phase de validation de l'outil
	<u>Avril 2011</u> : résultats et validation de la grille, analyse statistique, coût des traitements
	<u>Mai 2011</u> : activation de PALLIACHIM
	<u>Mai 2011/Juin 2014</u> : recueil des grilles et données de patients
	<u>Juin 2014</u> : résultats : impact de l'outil sur la décision médicale, analyse statistique, analyse médico-économique

B. Introduction

Le plan Cancer a contribué à améliorer de nombreux aspects dans la prise en charge du patient : dispositif d'annonce, intégration des soins de support dans le parcours quotidien du patient. Cependant, malgré tous les efforts de prise en charge, malgré le développement de nouveaux médicaments anticancéreux, trop de patients décèdent de leurs cancers. La thérapeutique anticancéreuse palliative est un exercice médical difficile, surtout dans les phases avancées de la maladie où il n'existe aucun référentiel. La pertinence d'une thérapeutique anticancéreuse palliative chez un patient demeure à ce jour une pratique récurrente qui questionne les oncologues médicaux.

Une approche récente de cette évaluation des pratiques professionnelles a été menée dans le centre libéral de cancérologie Jean Bernard / clinique V. Hugo (Le Mans) dans le cadre de la préparation de la certification V2 de la Haute Autorité de Santé (HAS) : pourquoi prescrire cette dernière ligne de thérapeutique palliative? L'analyse a porté sur les 62 patients décédés en décembre 2007, parmi lesquels 33 ont été traités par une thérapeutique palliative. Cette analyse a révélé que la moitié des patients étaient décédés dans les 60 jours après la dernière perfusion de chimiothérapie avec une médiane de 22 jours et des extrêmes allant de 2 à 60 jours, et que des réductions posologiques de plus de 10% étaient fréquentes en terme de nombre de patients (37%) et de nombre de prescriptions (40%). Par ailleurs, 8 patients n'avaient reçu qu'une seule et unique cure de chimiothérapie, ce qui pose le problème de l'erreur d'estimation du pronostic.

Ces résultats ont fait l'objet d'une communication aux Journées Internationales de la Qualité Hospitalière en décembre 2008.

Il a donc été proposé aux oncologues, sur la base de la littérature, un outil d'aide à la décision répondant à leurs attentes :

- une grille qui permet d'établir, à un moment donné, un score pronostique basé sur les travaux de P Mussault (1)
- un processus décisionnel intégrant :
 - ❶ les objectifs de l'oncologue
 - ❷ le bénéfice des chimiothérapies antérieures
 - ❸ le mode de décision médicale (en RCP, en réunion ou partagée avec un collègue)
 - ❹ une évaluation de l'information donnée et reçue sur le rapport bénéfice/risque
 - ❺ l'implication des équipes soignantes et des soins de support de l'établissement.
 - ❻ souhaits du patient (thérapeutiques palliatives à très actives)

Ces résultats ont conduit l'observatoire des Médicaments et des Innovations des régions Bretagne et Pays de la Loire, à mener une étude prospective multicentrique sur cet outil d'aide à la décision pour les praticiens. L'analyse se déroulera en 2 temps :

- Validation du score pronostique de Pierre Ingrand et Pascale Mussault (1) à grande échelle : PRONOPALL, approche clinique et biologique du patient
- Amélioration de la pertinence d'une thérapeutique anticancéreuse palliative : évaluation de l'impact de l'outil sur la décision du clinicien : PALLIACHIM, approche psychologique du patient, communication entre le médecin et le patient sur la thérapie la plus appropriée.

Le coût des traitements sera calculé dans les 2 phases afin d'évaluer l'incidence médico-économique de cet outil.

Il s'agit de mobiliser un nombre conséquent de professionnels afin d'apporter une réponse réfléchie, éthique et consensuelle sur cette véritable problématique médico-économique.

Une réflexion collégiale fédérant différents acteurs d'établissements publics et privés de l'inter région est un atout supplémentaire pour renforcer la crédibilité des résultats et assurer une validation de cet outil d'aide à la décision. Il semble majeur, dans le contexte d'une croissance galopante du coût des molécules hors GHS, d'élaborer des outils de décision éthiques et pertinents afin de sauvegarder l'équité et l'accès aux soins pour tous.

C. Rationnel

C-1 Les thérapeutiques anticancéreuses en fin de vie : revue de la littérature (2)

L'équipe de Craig C. Earle a fait une revue de la littérature sur le sujet de l'agressivité thérapeutique en fin de vie.

Une analyse sur les années 1991 à 2000, au travers de la base de données américaine SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), a ciblé 215 484 patients de plus de 65 ans décédés d'un cancer : on retrouve par exemple une augmentation du nombre d'indication de chimiothérapie palliative dans les 14 derniers jours de vie, passant de 9,7% à 11,6% entre 1993 et 1999. Cette tendance est encore plus marquée au sein d'une population de 18 812 patients de moins de 65 ans, avec 17,1% de patients en cours de chimiothérapie palliative dans les 14 derniers jours de leurs vies sur la période 1991-2003. Les facteurs prédisposant aux indications de chimiothérapie palliative en extrême fin de vie sont l'âge jeune, la prise en charge par un oncologue médical, la prise en charge en centre hospitalier universitaire ou centre de lutte contre le cancer. L'efficacité des traitements pourrait expliquer cette augmentation des indications, cependant, la durée du dernier traitement institué est stable, de l'ordre de 60 jours. Une étude détaillée de l'US Medicare retrouve que le principal déterminant de l'indication d'une chimiothérapie palliative est d'ordre médical (3). Cependant, les patients sont souvent peu informés de leur pronostic, ils ont aussi un espoir irréaliste dans les progrès de la médecine et sont donc très souvent demandeurs d'une thérapeutique quelconque pour être dans l'action (4), même si le bénéfice est minime (5).

C-2 – Equipe de Porto, Portugal

Sur le thème précis du délai entre la fin de la chimiothérapie palliative et le décès, une équipe de Porto (6) a publié ses résultats sur la base de la totalité de leurs décès en 2002 : 1064 patients adultes sont décédés d'une tumeur solide en 2002. L'âge médian est de 69 ans [extrêmes 23-99 ans]. 410 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative, soit 39% des patients. **Le délai médian entre la dernière perfusion de chimiothérapie et le décès est de 168 jours [extrêmes 1 - 8 715 jours]**. L'intervalle de temps entre la dernière perfusion de chimiothérapie palliative et le décès a été analysé et détaillé : < 7 jours : 3%, 8 à 30 jours : 10%, 31 à 90 jours : 23% pour les patients < 65 ans, 11% pour les patients >65 ans, 91 à 180 jours : 20%, > 180 j : 44% pour les patients < 65 ans, 55% pour les patients >65 ans. La chimiothérapie palliative était de première ligne pour 272 patients (66%), de seconde ligne pour 94 patients (23%), de troisième ligne pour 32 patients (8%), et au-delà pour 12 patients (3%). **36 patients (9%) n'ont reçu qu'un seul cycle de chimiothérapie palliative**. 29 patients (7%) ont bénéficié d'une période de moins 30 jours de chimiothérapie, 101 patients (25%) de 2-3 mois, 97 patients (24%) de 3-6 mois, 147 patients (36%) de plus de 6 mois. En analyse multivariée, l'âge > 65 ans, les comorbidités limitaient le recours à la chimiothérapie palliative ; par contre l'âge < 65 ans, les cancers du sein et les cancers bronchiques augmentaient le recours à une chimiothérapie palliative. Ces résultats portugais laissent supposer que le recours à la chimiothérapie palliative semble moindre que dans notre étude.

C-3 Le score pronostique de l'équipe australienne de Paul Glare (9)

Le développement des scores pronostiques remontent au milieu des années 90, avec notamment le PAPs. Il s'agit de la sélection de 36 items cliniques et 19 items biologiques, jugés statistiquement significatifs en analyse multivariée.

Les probabilités de survie à 30 jours des populations A, B et C sont respectivement supérieures à 70%, comprise entre 30 et 70%, et inférieure à 30%. Ce type de score pronostique n'est que trop peu utilisé en Europe. Cependant, une équipe italienne (11) a testé le PAPs dans une population de 173 patients. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer l'espérance de vie par le score pronostique, selon la localisation tumorale (objectif principal), et sur l'action palliative de la chimiothérapie (objectif secondaire). Il s'agit d'une étude prospective multicentrique (7 sites investigateurs italiens) incluant tous les patients de plus de 18 ans **ayant signé un consentement**, déjà traités par une première ligne de chimiothérapie et candidats à une chimiothérapie de seconde/troisième ligne. Seuls les patients suivis pour cancers bronchiques non à petites cellules ou cancers digestifs, métastatiques, et ne présentant pas de métastases cérébrales étaient éligibles. La survie des

patients était calculée à partir de la date d'inclusion. L'action palliative de la chimiothérapie était évaluée par l'Edmonton Symptom Assessment System (ESAS). La population était composée de 173 patients : 93 cancers colorectaux, 58 cancers bronchiques, 12 cancers gastriques, 10 cancers pancréatiques, hépatiques ou des voies biliaires. Un seul site métastatique : 58 patients, deux sites métastatiques : 96 patients, trois sites métastatiques et plus : 19 patients. Une ligne de chimiothérapie : 101 patients, deux lignes : 57 patients, trois lignes et plus : 15 patients. Tous les patients ont reçu la ligne de chimiothérapie prévue à l'entrée de l'étude, mais aucune thérapeutique ciblée. En terme de score pronostique, 150 patients (87%) appartenaient à la population A, 23 patients (13%) à la population B, aucun patient n'appartenait à la population C. La médiane de survie globale des 173 patients est de 26 semaines, celle des patients de la population A de 32 semaines, celle de la population B de 8 semaines ($p < 0,0001$). La probabilité de survie à deux mois de la population A est de 75%, celle de la population B de 52%. La médiane de survie des cancers bronchiques est de 20 semaines, avec 25 semaines pour la population A et 5 semaines pour la population B ($p < 0,001$). La médiane de survie des cancers coliques est de 34 semaines, avec 40 semaines pour la population A et 14 semaines pour la population B ($p < 0,001$). Les facteurs pronostiques indépendants sont le score pronostique, le cancer colique, l'indice de Karnofsky. Le score permet par ailleurs d'affiner la médiane de survie des patients avec indice de Karnofsky > 50% : 32 semaines pour la population A et 11 semaines pour la population B ($p < 0,0001$). En ce qui concerne l'objectif secondaire, la chimiothérapie palliative avait un impact positif statistiquement significatif sur la douleur, l'anxiété et l'activité. Mais les données sont à prendre avec prudence du fait d'un pourcentage élevé de données manquantes, surtout dans la population B.

Il est donc intéressant de voir qu'avec cette étude, le score pronostique PAPS sort comme un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée.

C-4 Mais que dit l'oncologue au patient de son pronostic (12)?

L'université de Bristol est à l'origine du projet ASPECTS, A Study of Patients' Experiences of Treatments, dont les trois axes sont le vécu des patients, le vécu des proches, le vécu des oncologues. C'est ce dernier thème qui est abordé dans cet article. La plupart des patients sont demandeurs de plus d'informations sur leurs cancers et leurs traitements, et la communication patients-oncologues est au cœur des préoccupations du National Health Service. Le fossé qui sépare les connaissances de l'oncologue et les espoirs du patient est le lieu d'un compromis flou entre les propositions de l'un et les demandes de l'autre, sans que le pronostic et les réels bénéfices de la chimiothérapie palliative ne soient vraiment abordés. Loin d'asséner un « pronostic numérique », une information raisonnée et délivrée « au rythme du patient » permettrait d'éclairer cette alliance

thérapeutique. Les patients sont sélectionnés sur la base des cancers bronchiques, colo-rectaux et pancréatiques. Ils sont repérés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et ne sont sélectionnés que s'ils ont un rendez-vous de consultation d'oncologie. Les patients ont déjà été informés d'un diagnostic de cancer avancé et de l'absence de curabilité. Les patients sont alors contactés par les qualitiens afin de leur proposer l'étude et de leur laisser un consentement éclairé. Les patients sont revus par le qualitiens pour la signature. Les qualitiens vont rencontrer les patients avant le rendez-vous avec l'oncologue, vont assister passivement à la consultation d'oncologie médicale qui sera enregistrée, leur présence permettra d'analyser la communication non verbale, puis ils vont rencontrer à nouveau les patients. 90 patients ont été présélectionnés. Seuls 45 patients vont rentrer dans l'étude (délais trop courts entre RCP et consultation d'oncologie, N=16, refus des patients ou des proches, N=20, raisons médicales liées à l'âge, N=9). Neuf oncologues ont été impliqués au cours de 37 consultations (4 patients n'iront pas jusqu'à l'étape de la consultation, 2 enregistrements ne seront pas utilisables, 2 consultations sortent *in fine* du champ de l'étude). L'absence de curabilité est abordée à chaque fois en début de consultation, les objectifs de la chimiothérapie palliative sont explicités en terme de contrôle de la maladie « ...réduction de volume, ralentissement de croissance, stabilisation... », et en terme de contrôle des symptômes et d'amélioration de la qualité de vie « ...être le mieux possible, le plus longtemps possible... ». L'oncologue explicite les effets secondaires de la chimiothérapie. Puis, si le patient accepte la chimiothérapie, il signe un consentement qui permet à l'oncologue de faire la prescription. Bien que la guérison soit un pré-requis éliminé, le pronostic est peu discuté : 26 consultations n'évoquent le pronostic qu'en termes vagues ou inexistantes. 6 consultations sont l'objet d'un pronostic numérique : « ...quatre semaines... ». Il est intéressant de noter que le même oncologue peut faire le grand écart entre un pronostic numérique et un silence abyssal. L'information pronostique peut aider le patient à justifier son refus de chimiothérapie vis à vis de ses proches. De même, l'oncologue qui formule un pronostic à court terme se justifie *de facto* de ne pas proposer une chimiothérapie. Parfois, la proposition d'une chimiothérapie palliative est une amorce à une discussion approfondie, mais parfois cette proposition agit comme un obstacle à la communication sur le pronostic : « ...de toute façon je refuse toute chimiothérapie... ». De même, l'oncologue qui ne propose pas de chimiothérapie peut réorienter la discussion vers les soins de support.

Cette étude nous transporte dans le monde, très différent du nôtre, celui de l'oncologie anglo-saxonne : le patient est clairement informé qu'il rencontre un oncologue, qui traite le cancer, et qui proposera une chimiothérapie dans un but palliatif. Ce que l'on peut en retenir correspond surtout à la population de patients à qui l'oncologue évoque un vague pronostic, et qui accepteront la chimiothérapie palliative. La question de l'information exacte du pronostic prend ici tout son sens : **« Si je sais que cette chimiothérapie palliative ne m'apporte que quelques semaines de survie de plus, quelle est alors ma décision ? »**

C-5 Etude de Pierre Ingrand et Pascale Mussault (1)

Les décisions thérapeutiques sont particulièrement difficiles dans la phase avancée mais non terminale de la maladie cancéreuse où la poursuite de thérapeutiques parfois lourdes peut s'apparenter à de l'obstination déraisonnable. Ces équipes de Poitiers et de Niort proposent de créer un score pronostique de survie, simple d'utilisation et valable pour tout type de cancer solide, qui permette d'aider le clinicien dans sa réflexion quant au projet de soin le plus adapté.

C-5-1 Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur 6 mois auprès de 177 patients atteints de tumeur solide, en phase palliative et dont l'espérance de vie estimée était inférieure à 6 mois. Cette équipe étudie le lien entre la survie et divers critères pronostiques cliniques, biologiques reconnus dans la littérature (10) : nombre de sites métastatiques, présence de métastases cérébrales, index de Karnofsky, pourcentage de perte de poids, anorexie, oedèmes, dyspnée de repos, confusion, taux d'hémoglobine, de leucocytes, de lymphocytes T, taux de LDH et d'albumine.

La demande du patient quant aux thérapeutiques (d'exclusivement palliatives à très actives) est aussi analysée par un simple questionnaire de même que le souhait du médecin référent de transférer le patient en réanimation en cas de problème aigu. Pour chaque variable un biais d'information est recherché conduisant à l'élimination de la variable le cas échéant. Une analyse univariée et multivariée est réalisée et la distribution de la survie en fonction des scores pronostiques obtenus est analysée pour obtenir des groupes de probabilité de survie distincte.

C-5-2 Résultats

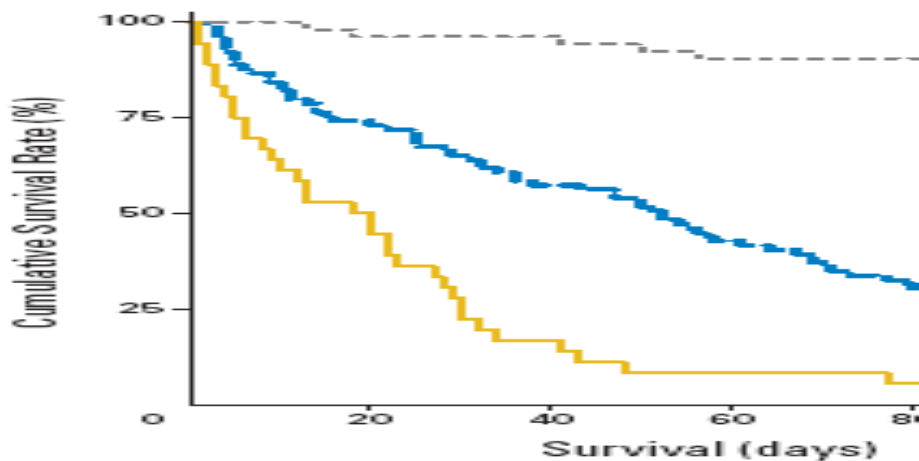
En analyse multivariée, 4 facteurs sont statistiquement associés à une diminution de la survie : le fait d'avoir 2 sites métastatiques ou plus, un index de Karnofsky bas, un taux d'albumine inférieur à 33 g/l et un taux de LDH supérieur à 600 UI/l.

En analyse univariée, s'ajoutent la présence de métastases cérébrales, l'hyperleucocytose supérieure à 8500/mm³, la dyspnée de repos, l'anorexie, la confusion et les oedèmes.

Les patients privilégiant une prise en charge palliative exclusive avaient une médiane de survie de 22 jours versus 54 jours pour ceux demandeurs de thérapeutiques très actives.

Une valeur numérique entière de -3 à +4 a été attribuée à chaque classe des 4 facteurs déterminés en analyse multivariée, en fonction de son coefficient dans le modèle de régression. Est ainsi défini un score de 0 à 10, un score élevé étant associé à un pronostic défavorable. Les valeurs des scores se distribuent pour constituer 3 groupes de patients de pronostic distinct : leur taux de survie à deux mois est de :

- 8,3% pour un score de 8 à 10
- 42,7% entre 4 et 7
- 92,2 % entre 0 et 3 (voir courbe 1)



Courbe 1 : courbe de survie

La médiane de survie des patients ne relevant pas d'un transfert en réanimation est de 43 jours contre 146 jours. De même, celle des patients demandeurs de thérapeutiques très actives (dont les essais thérapeutiques) est supérieure à celle des patients privilégiant une attitude très palliative : 126 jours versus 22 jours. Cependant, seuls 2 patients "choisissent" une prise en charge exclusivement palliative. Les patients, même en phase avancée, restent demandeurs de traitement spécifique actif et l'on retrouve ici cette nécessité de cohabitation entre une information loyale et le maintien de l'espoir.

Cette étude est conduite avec une grande rigueur méthodologique et très instructive. Elle permet d'établir un score pronostique extrêmement simple à réaliser en pratique courante : des facteurs biologiques rarement dosés en phase avancée comme la Protéine C Réactive CRP, la bilirubinémie, le taux de vitamine B12 et de pseudocholinestérase sont ainsi exclus malgré leur valeur pronostique. Les auteurs précisent bien que ce score n'a qu'une valeur d'aide à la décision mais permet de corriger la survie trop souvent surestimée par les oncologues. La mise en évidence d'un lien entre la survie et la demande du patient de thérapeutiques actives est novatrice, intéressante et mérite d'être confirmée. Cela incite l'oncologue à évaluer plus systématiquement cette demande afin d'être au plus près du désir de la personne malade mais aussi en cohérence avec une réalité physique. Ce score est un élément de réflexion dans ces situations toujours complexes où une évaluation globale est nécessaire. Ce travail ouvre tout un champ de perspectives de réflexion autour du mode de décision en phase palliative et rappelle l'importance de l'interdisciplinarité.

Il est intéressant de noter que l'équipe française du GEFCAPI (Groupe d'Etude Français des Cancers de Primitifs Inconnus) a publié ses résultats en 2002 (13), avec uniquement deux paramètres dans le calcul de son facteur pronostique : l'indice de performance et le taux de LDH.

C- 6 Le projet PALLIACHIM (déjà écrit dans p 11-12)

Ces résultats ont conduit l'observatoire des Médicaments et des Innovations des régions Bretagne et Pays de la Loire, à mener une étude prospective multicentrique sur cet outil d'aide à la décision pour les praticiens

Il s'agit de mobiliser un nombre conséquent de professionnels afin d'apporter une réponse réfléchie, éthique et consensuelle sur cette véritable problématique médico-économique.

Une réflexion collégiale fédérant différents acteurs d'établissements publics et privés de l'inter région est un atout supplémentaire pour renforcer la crédibilité des résultats et assurer une validation de cet outil d'aide à la décision. Il semble majeur, dans le contexte d'une croissance galopante du coût des molécules hors GHS, d'élaborer des outils de décision éthiques et pertinents afin de sauvegarder l'équité et l'accès aux soins pour tous.

D. Méthodologie

D-1 – Description de l'étude

L'analyse se déroulera en 2 phases :

Phase 1 : PRONOPALL

Calcul de la proportion de patients traités par thérapeutique palliative anticancéreuse.

Validation sur une population témoin des 4 facteurs pronostiques selon l'article de Pierre Ingrand et Pascale Mussault (1) :

- Indice de performance ECOG (cf annexe 5)
- Nombre de sites métastatiques : 0, 1, 2 ou > 2
- Lactate déshydrogénase LDH : taux < à 600 UI/l ou > à 600 UI/l
- Albuminémie (dosage sanguin spécifique) : taux < à 33 g/l ou > à 33 g/l

Ces dosages seront réalisés à l'induction (score initial) de la ligne thérapeutique qui déclenche l'inclusion.

Calcul de la survie : il sera établi :

- Entre la date du diagnostic de cancer métastatique et la date de décès
- Entre la date de début de la thérapeutique palliative et la date de décès
- Entre la date de fin de la thérapeutique palliative et la date de décès
- Entre la date de calcul du score pronostique initial et la date de décès

Phase 2 : PALLIACHIM

Calcul de la proportion de patients traités par une thérapeutique palliative anticancéreuse.

Amélioration de la pertinence de l'indication d'une thérapeutique anticancéreuse palliative.

Evaluation de l'impact de l'outil sur la décision du clinicien incluant :

- le niveau de doute de l'oncologue relatif à la pertinence de l'indication thérapeutique

- les objectifs thérapeutiques de l'oncologue
- le bénéfice des thérapeutiques antérieures
- une évaluation de l'information donnée et reçue sur le pronostic et rapport bénéfice/risque
- l'implication des soins de support de l'établissement.
- souhaits du patient (des thérapeutiques les plus actives aux thérapeutiques palliatives)

L'approche des coûts des traitements sera évaluée dans les 2 phases.

D-2 Population cible

Le profil de population sera le même pour les 2 phases :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Patients **ne pouvant relever d'une chirurgie curative**, d'une radiothérapie curative
- Patient relevant **d'une thérapeutique médicale palliative, quelle qu'en soit la ligne** :
 - chimiothérapie +/- anticorps monoclonal
 - inhibiteur de tyrosine kinase
 - anticorps monoclonal en monothérapie
- Patient suivis pour **l'un des cancers suivants** :
 - cancer colorectal métastatique
 - cancer du sein métastatique
 - cancer pulmonaire métastatique ou localement avancé
 - cancer du pancréas métastatique ou localement avancé
 - cancer ovarien en rechute
 - cancer prostatique métastatique en phase d'hormonorésistance
 - cancer du rein métastatique
- Patient **présentant au moins l'un des trois critères suivants** :
 - ECOG \geq 2
 - Espérance de vie estimée par l'oncologue < 6mois
 - Réfractaire à la thérapeutique précédente, c'est à dire progression sans aucune réponse objective pendant la ligne thérapeutique précédente chez un patient déjà traité
- Patient **accessible à la compréhension d'une lettre d'information et à la signature d'un consentement éclairé**

Il est important de préciser que la situation palliative est identifiée dès le début de la maladie métastatique et qu'elle s'achève par le décès du patient.

Un patient ne sera inclus qu'une seule fois.

D-3 Validation du score pronostique : PRNOPALL

Il sera remis à chaque patient(e) une lettre d'information ainsi qu'un consentement d'utilisation de résultats d'analyses biologiques à faire signer permettant l'utilisation des prélèvements sanguins pour calculer le score pronostique de cette étude (annexe 3). L'albuminémie et la LDH seront dosées. Les facteurs pronostiques recherchés sont :

- ECOG
- Nombre de sites métastatiques
- Lactate déshydrogénase LDH, dosage sanguin
- Albumine (albuminémie et non pas électrophorèse des protéines plasmatiques).

Chaque clinicien inclut ses patients en remplissant le **formulaire PRNOPALL** (annexe 1) puis l'envoi à l'**OMIT**.

Une **Attachée de Recherche** OMIT Bretagne/Pays de Loire dédiée à cette analyse assurera le remplissage des cahiers d'observation dans la mesure où l'oncologue pourrait être influencé dans sa décision en fonction du score obtenu.

Une analyse en temps réel des inclusions par localisations sera effectuée par l'OMIT et l'équipe de bio-statistique qui détermineront la date d'arrêt des inclusions et qui informeront les investigateurs des résultats entre le score pronostique et l'espérance de vie des patients.

D-4 Evaluation de l'impact de la grille d'aide à la décision : PALLIACHIM

Il sera remis à chaque patient(e) une lettre d'information pour l'autorisation d'utilisation de ses prélèvements sanguins, l'établissement d'un score pronostique, et l'utilisation d'une aide à la décision. Il sera demandé au patient de signer un consentement éclairé (annexes 4).

Le praticien gardera alors son libre-arbitre pour appliquer ou non sa décision en fonction du score obtenu. Chaque grille PALLIACHIM sera retournée au siège médical de l'OMIT.

L'impact de l'outil sur la décision du praticien sera évalué en terme :

- d'aide pour la décision la plus appropriée au patient (soins palliatifs, soins de support, chimiothérapie palliative.....)
- d'incidence sur la prescription des chimiothérapies au profit d'une démarche palliative optimale.

E. Analyses des résultats

E-1 Analyses des facteurs pronostiques :

Dans l'objectif de se caler aux différents scores pronostiques publiés dans la littérature, certains items cliniques (métastases cérébrales, confusion, œdème des membres inférieurs, dyspnée de repos, perte de poids) et biologiques (leucocytes, taux d'hémoglobine) seront collectés.

Calcul de la survie

- Entre la date du diagnostic de cancer métastatique et la date de décès
- Entre la date de début de la thérapeutique palliative et la date de décès
- Entre la date de fin de la thérapeutique palliative et la date de décès
- Entre la date de calcul du score pronostique initial et la date de décès
- Entre la date de calcul de score pronostique final et la date de décès

Validation des facteurs pronostiques : concordance entre le score et la survie des patients.

La méthode de Kaplan – Meier sera utilisée pour estimer les probabilités de survie dans le temps. Le modèle de Cox sera utilisé pour évaluer la valeur pronostique des facteurs déjà identifiés. Les mesures de risques (hazard-ratio) seront assorties d'un intervalle de confiance à 95 %. Toutefois d'autres variables recueillies significatives à $p = 0.05$ seront incluses.

E-2 Impact de l'outil d'aide à la décision :

- Nombre de traitements non pertinents non retenus
- Coût de ces traitements non pertinents (médicaments, hospitalisations, transport, ambulatoire, toxicité) lors de la validation de la grille et lors de l'impact de l'outil sur la décision médicale.

Ces deux quantités sont obtenues par la mesure de la différence entre le nombre et le coût de traitements selon la pratique habituelle (sans application de l'outil) et le nombre et le coût de traitements basés sur l'utilisation du nouvel outil d'aide à la décision, respectivement.

Un test de χ^2 sera utilisé pour comparer les proportions (poursuite ou non du traitement), un test exact de Fisher dans le cas échéant. La méthode d'analyse des données de coûts médicaux de Lin *et al.* (10) sera utilisé dans l'analyse de coût. Le logiciel SPSS Version 10 sera utilisé pour l'analyse statistique.

E-3 Nombre de sujets pour l'évaluation de l'impact (deuxième volet) :

Cette étude se propose d'évaluer l'impact du nouvel outil en comparant une population de patients traités selon la pratique habituelle (population Témoin PRONOPALL P1, estimée à 85%) et une population de patients dont la décision de traitement utilise le nouvel outil (population PALLIACHIM P2).

Pour cela, en partant des hypothèses suivantes :

- de différence D de 10% (P2=75% dans le groupe intervention) de la fréquence des prescriptions non pertinentes (différence minimale à mettre en évidence pour convaincre de l'utilité de la grille : $D=P1-P2$)
- d'un risque d'erreur de première espèce α de 5 % de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas
- d'un risque d'erreur de deuxième espèce β de 20 % de conclure à l'absence de différence alors qu'elle existe (autrement dit une puissance 80 %)

600 patients sont requis soit 300 patients lors de chaque phase (patients évaluables, à augmenter des perdus de vue éventuels).

La simulation du nombre nécessaire de sujets est réalisée avec SAS V9

F. Calendrier prévisionnel

Février 2009/Avril 2009 : inscription des oncologues participants

Mai/Juin 2009 : soumission au Comité de Protection des Personnes (CPP Angers) et à la CNIL

A partir d'octobre 2009 : activation de PRONOPALL

Octobre 2009/Avril 2011 : recueil des données cliniques des patients et remplissage des grilles pour phase de validation de l'outil

Avril 2011 : résultats et validation de la grille, analyse statistique, coût des traitements

Mai 2011 : activation de PALLIACHIM

Mai 2011/Juin 2014 : recueil des grilles et données de patients

Juin 2014 : résultats : impact de l'outil sur la décision médicale, analyse statistique, analyse médico-économique

G. Conclusion

La pertinence d'une thérapeutique anticancéreuse palliative chez un patient reste, à ce jour, une décision très difficile pour l'oncologue médical et un problème majeur de santé publique. Des indicateurs éthiques et pertinents sont attendus par les professionnels.

La validation de cette grille d'aide à la décision permet de :

- D'évaluer le pronostic du patient
- De réfléchir sur l'indication, et de la pondérer
- De partager la décision avec des collègues
- D'associer les soignants des soins de support
- D'anticiper l'accompagnement de fin de vie
- D'avoir un projet de soins cohérents pour le patient et ses proches.

Cette étude prospective multicentrique menée sur une population importante s'interroge sur une problématique nationale de la pertinence de la thérapeutique anticancéreuse palliative chez un patient et représente un véritable enjeu de santé publique.

H Bibliographie

- 1- Barbot AC, Mussault P, Ingrand P and al. Assessing 2-Month Clinical Prognosis in Hospitalized Patients With Advanced Solid Tumors J Clin Oncol, 26 : 2538-2543, 2008
- 2- Craig C, Earle, Landrum MB, Jeffrey M, Souza and al. Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life : is it a Quality-of-Care Issue ? J Clin Oncol, 26 : 3860- 3866, 2008.
- 3- Barnato AE, Herndon MB, Anthony DL and al. Are regional variations in end-of-life care intensity explained by patients preferences ? A study of the US Medicare population. Med Care, 45 : 386-393, 2007.
- 4- Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ and al. Relationship between cancer patients' prediction of prognosis and their treatment preferences. JAMA, 279 : 1709-1714, 1998.
- 5- Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why do patients choose chemotherapy near the end of life ? J Clin Oncol, 24 : 3490-3496, 2006.
- 6- Jose Ferraz Goncalvez, Carmen Goyanas and al. Use of chemotherapy at the end of the life in a portugese oncology center. Support Care Cancer, 16 : 321-327, 2008.
- 7- Gripp S, Moeller S, Bölke E and al : Survival Prediction in terminally Ill Cancer Patients by Clinical Estimates, Laboratory Tests, and Self Related Anxiety and Depression. J Clin Oncol, 25 : 3313-3320, 2007.
- 8- Glare et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. BMJ 2003.
- 9- Glare PA, Eychmueller S, McMahon P and al. Diagnostic accuracy of the palliative prognosis score in hospitalized patients with Advanced cancer. J Clin Oncol 22 : 4823-4828, 2004.
- 10- Lin, D. Y., Feuer, E. J., Etzioni, R., Wax, Y. (1997). Estimating medical costs from incomplete follow-up data. Biometrics 53, 419-434, 1997.
- 11- Tassinari D, Montanari L, Maltoni M and al : The palliative prognostic score and survival in patients with advanced solid tumors receiving chemotherapy. Support Care Cancer, 16 : 359-370, 2008
- 12- Suzann e Audrey, Julian Abel, Jane M Blazeby, Stephen Falk and Rona Campbell. What oncologists tell patients about survival benefits of palliative chemotherapy and implications for informed consent : qualitative study. BMJ, 337 : 741- 752, 2008.
- 13- Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Lortholary A and al : Development and Validation of a Prognostic Model to Predict the Length of Survival in Patients With Carcinomas of an Unknown Primary Site. J Clin Oncol, 20 : 4679-4683, 2002.

I Annexes

Annexe 1

Formulaire d'inclusion PRONOPALL

(A remplir par l'investigateur)

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

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

- **Identité du patient**

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

Localisation de la tumeur primitive :

colorectal poumon sein prostate rein pancréas ovaire

- **Critères d'inclusion**

Le patient doit présenter au minimum l'un de ces trois critères :

ECOG ≥ 2	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Espérance de vie estimée par l'oncologue < 6 mois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Progression pendant la ligne thérapeutique précédente	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

- **Si patient incluable, prévoir les dosages de LDH et albuminémie**

**A RETOURNER A L'OMIT BRETAGNE PAYS DE LA LOIRE
(puis à classer dans le classeur investigateur)**

Fax : 02 41 48 31 90 (A l'attention de F Grudé)

Mail : f.grude@unimedia.fr

**Poste (photocopie) : Françoise Grudé, Centre Paul Papin
2 rue Moll, 44933 ANGERS Cedex 9**

PARTIE COMPLETEE PAR L'OMIT BPL

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

Date de confirmation d'inclusion : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

L'ARC OMIT prendra rendez-vous avec votre établissement pour compléter les données cliniques de ce patient

Annexe 2

FORMULAIRE D'INCLUSION PALLIACHIM

• TEMPS 1 – SITUATION AVANT REMPLISSAGE DE LA GRILLE •

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

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

➤ **Identité du patient**

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

Localisation de la tumeur primitive :

sein poumon colorectal pancréas ovaire prostate rein

➤ **Critères d'inclusion**

Le patient doit présenter au minimum l'un de ces trois critères :

ECOG ≥ 2	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Espérance de vie estimée par l'oncologue < 6 mois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Réfractaire à la ligne thérapeutique précédente	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

➤ **Faire les dosages de LDH et albuminémie** (inutiles si dosés il y a moins de 2 semaines)

➤ **Traitement choisi / Conviction**

- **Quel traitement souhaitez-vous instaurer** (Cochez la réponse) ?

Thérapeutique anticancéreuse, laquelle :

<input type="checkbox"/> chimiothérapie IV
<input type="checkbox"/> chimiothérapie IV et anticorps monoclonal
<input type="checkbox"/> anticorps monoclonal en monothérapie
<input type="checkbox"/> TKi
<input type="checkbox"/> chimiothérapie orale
<input type="checkbox"/> autre, lequel :

- **Quel est votre degré de conviction personnelle sur la pertinence de l'indication de cette thérapeutique palliative anticancéreuse** (Entourez le chiffre) ?

Faut-il vraiment la faire ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il faut la faire !

• TEMPS 2 – Après résultats des taux de LDH et Albumine, remplissage de la grille •

Score des facteurs pronostiques

ECOG :	<input type="checkbox"/> 0-1 : score = 0	<input type="checkbox"/> 2-3 : score = 2	<input type="checkbox"/> 4 : score = 4	Score du patient
				= / 4
Nombre de sites métastatiques :	<input type="checkbox"/> ≤1 : score = 0	<input type="checkbox"/> ≥ 2 : score = 2		= / 2
LDH :	<input type="checkbox"/> < 600 ui/l : score = 0	<input type="checkbox"/> ≥ 600 ui/l : score = 1		= / 1
Albumine :	<input type="checkbox"/> ≥ 33 g/l : score = 0	<input type="checkbox"/> < 33 g/l : score = 3		= / 3
Total :				= / 10

Groupe A :	Score 8 à 10 :	Survie à 2	18%	Médiane de	15 jours [7-23]
Groupe B :	Score 4 à 7 :	mois =	60%	survie =	75 jours [53-97]
Groupe C :	Score 0 à 3 :		87%		306 jours [195-417]

➤ TSVP

Meilleure évaluation de la dernière ligne thérapeutique

réponse stabilité progression non applicable (non traité auparavant, arrêt prématuré du traitement) non évalué

Indications de la nouvelle ligne lors de l'inclusion (une ou plusieurs réponses)

Antalgique Amélioration physique / qualité de vie Psychologique Allongement de la survie

Que pensez-vous avoir transmis à votre patient concernant son pronostic (Entourez le chiffre) ?

Le minimum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Le maximum Ne sait pas

Comment évaluez-vous la perception par votre patient de votre information pronostique (Entourez le chiffre) ?

Nullement perçue 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalemnt perçue Ne sait pas

Discussion du rapport bénéfices / risques (Entourez le chiffre)

Non abordé 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Totalemnt abordé

Mode de décision (Cochez la ou les réponses) :

RCP : oui non
Réunion d'oncologues hors RCP : oui non
Echange avec un collègue : oui non
Forum OMIT : oui non
Autre (texte libre) : _____

Consultation IDE envisagée : oui non

Contact d'un réseau de soins palliatifs : oui non

Que souhaite votre patient (Cochez la ou les réponses) ?

continuer la chimiothérapie
 arrêter certains traitements et privilégier les traitements contre les symptômes (la douleur, l'angoisse...)
 bénéficier d'un soutien
 non abordé

DECISION FINALE

Quel traitement allez-vous instaurer (Cochez la ou les réponses) ?

thérapeutique anticancéreuse, si oui laquelle : chimiothérapie IV Anticorps monoclonal en monothérapie
 chimiothérapie IV et anticorps monoclonal TKi
 chimiothérapie orale
 abstention de thérapeutique anticancéreuse
 soins de support exclusifs
 autre, lequel :

Quel a été l'impact du score pronostique sur votre décision (Entourez le chiffre) ?

Nul 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Ma décision a changé du tout au tout (dans un sens comme dans l'autre)

A RETOURNER A L'OMIT BRETAGNE PAYS DE LA LOIRE (puis à classer dans le classeur investigateur)
Fax : 02 41 48 31 90 (A l'attention de F Grudé)- Mail : f.grude@angers.fnclcc.fr

PARTIE COMPLETEE PAR L'OMIT BPL

Numéro d'inclusion du patient : |_|_|-|_|_|_|_|
Date de confirmation d'inclusion : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|_|

Annexe 3

Lettre d'information PRONOPALL

Titre du protocole : Pertinence d'une thérapeutique anti-cancéreuse hors hormonothérapie - Palliachim - Etude prospective multicentrique

N° Afssaps : 2009-A00936-51

Promoteur : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Papin - 2 rue Moll,
49933 Angers Cedex 9

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Dans le cadre de cette étude, nous utiliserons les résultats de vos analyses sanguines afin de mettre au point une grille pronostique de votre traitement.

Buts de l'étude

Cette étude, organisée par l'Observatoire du Médicament et des Innovations Thérapeutiques (OMIT) étudie dans les régions Bretagne et Pays de la Loire, les facteurs pronostiques de la thérapeutique anticancéreuse afin de pouvoir améliorer dans un futur proche les décisions médicales concernant les patient(e)s.

Ces améliorations pourraient servir non seulement aux patient(e)s eux mêmes, mais aussi à leurs proches, dans le souci d'une prise en charge globale.

Déroulement de l'étude

Dans un premier temps, le médecin investigateur recherche les facteurs biologiques suivants nécessaires à l'étude avant votre chimiothérapie :

- Taux d'albumine
- Taux de LDH (lactate déshydrogénase)

Les résultats de ces facteurs sont analysés à grande échelle, sur un nombre important de patient(e)s afin de déterminer le bénéfice d'une thérapeutique anticancéreuse pour les patient(e)s futur(e)s.

Confidentialité

Nous collectons de façon **anonyme** les données des patient(e)s qui auront donné leur accord. Les données recueillies seront analysées par informatique. Conformément à la Loi Informatique et Liberté (CNIL modifiée par la Loi 2004-801 du 6 août 2004), vous pourrez exercer un droit de regard.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que par le médecin et l'équipe hospitalière qui vous soignent sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les Autorités de Santé et par les personnes autorisées par le promoteur de la recherche (Centre Paul Papin). Les personnes mandatées par le promoteur seront soumises au secret professionnel.

Cette étude relève des soins courants et la déclaration auprès de la CNIL a été effectuée le 04 mai 2009.

Protections des Personnes

Le promoteur de cette étude, le Centre Paul Papin, a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des participants (Code de la Santé Publique, titre II, livre 1er, relatif aux recherches médicales). Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité de Protection des Personnes CPP Ouest II Angers, qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et l'ensemble de vos droits ont été respectées.

Ce Comité a donné son avis favorable le 27 août 2009.

Vos droits

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Dans l'hypothèse où vous acceptez, vous pourrez vous en retirer à tout moment sans avoir à vous justifier.

Votre refus de participer n'aura aucun effet sur vos relations avec votre médecin, ni sur la qualité de votre traitement. De même, vos relations avec l'équipe soignante ne seront aucunement modifiées quelle que soit votre décision.

Si vous acceptez de participer à cette étude, les résultats de vos facteurs biologiques recherchés seront intégrés anonymement dans l'étude.

Les résultats de cette étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Vous êtes invité à discuter de votre éventuelle participation à cette Recherche avec vos proches et votre médecin traitant si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions concernant cette étude, n'hésitez pas à les poser à votre médecin (téléphone :)

Date

Nom et prénom du médecin investigateur :

Signature du médecin investigateur :

Consentement d'utilisation de résultats d'analyses biologiques PRONOPALL

Titre du protocole : Pertinence d'une thérapeutique anti-cancéreuse hors hormonothérapie - Palliachim - Etude prospective multicentrique

N° Afssaps : 2009-A00936-51

Promoteur : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Papin –
2 rue Moll, 49933 Angers Cedex 9

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

Demeurant à.....né(e) le

J'atteste 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 :

J'ai bien compris que cette évaluation concerne les soins courants et j'accepte que les résultats de mes analyses sanguines soient utilisés pour cette étude PRONOPALL afin de mettre au point une grille pronostique de mon traitement. 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 confidentiels; je n'autorise leur consultation que par les personnes collaborant à cette étude, astreintes au secret professionnel et désignées par le promoteur, le Médecin sus cité, ou par un représentant des Autorités de Santé. A l'occasion de cette étude, les données me concernant feront l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur. Le droit d'accès à l'information prévu par la loi "Informatique et Liberté" du 06.01.1978 (Article 40) s'exerce à tout moment auprès du DocteurJe 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 II Angers a émis le 27 août 2009 un avis favorable à la mise en œuvre de cette étude.

Ce formulaire de consentement de participation est établi conformément à la loi de santé publique 2004-806 du 9 août 2004.

Signature du patient :Date:

Nom, prénom et signature du médecin investigateur:Date :

lettre d'information PALLIACHIM

Titre du protocole : Pertinence d'une thérapeutique anti-cancéreuse hors hormonothérapie - Palliachim - Etude prospective multicentrique

N° Afssaps : 2009-A00936-51

Promoteur : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Papin - 2 rue Moll, 49933 Angers Cedex 9

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Il vous est proposé de participer à une étude intitulée « Pertinence d'une thérapeutique anti-cancéreuse – étude prospective multicentrique » pour déterminer le meilleur traitement adapté à votre situation.

Avant de donner votre réponse, vous devez être informé de l'objectif de cette étude, des contraintes, du bénéfice ainsi que des risques éventuels liés à votre participation. Aussi, vous ne devez prendre votre décision qu'après avoir lu et compris les explications qui suivent. Votre médecin se tient à votre disposition pour vous fournir toutes les informations complémentaires souhaitées. Si vous décidez de participer à cette étude, il vous est demandé de dater et de signer le consentement dont un exemplaire vous sera alors remis.

Nous vous remercions du temps que vous prendrez pour lire cette lettre d'information.

Buts de l'étude

Cette étude, organisée par l'Observatoire du Médicament et des Innovations Thérapeutiques (OMIT) étudie dans les régions Bretagne et Pays de la Loire, les facteurs pronostiques de la thérapeutique anticancéreuse afin de pouvoir améliorer dans un futur proche les décisions médicales concernant les patient(e)s.

Ces améliorations pourraient servir non seulement aux patient(e)s eux mêmes, mais aussi à leurs proches, dans le souci d'une prise en charge globale.

Déroulement de l'étude

Dans un premier temps, le médecin investigateur recherche les facteurs biologiques suivants nécessaires à l'étude avant votre chimiothérapie :

- Taux d'albumine
- Taux de LDH (lactate déshydrogénase)

Puis, lorsque les dosages seront effectués, le médecin remplira une grille d'aide à la décision afin de choisir le traitement le mieux adapté à votre situation qui sera alors discuté à nouveau avec VOUS.

Confidentialité

Nous collectons de façon **anonyme** les données des patients qui auront donné leur accord. Les données recueillies seront analysées par informatique. Conformément à la Loi Informatique et Liberté (CNIL modifiée par la Loi 2004-801 du 6 août 2004), vous pourrez exercer un droit de regard.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que par le médecin et l'équipe hospitalière qui vous soignent ainsi que par les Autorités de Santé et par les personnes autorisées par le promoteur de la recherche (Centre Paul Papin). Les personnes mandatées par le promoteur seront soumises au secret professionnel.

Cette étude relève des soins courants et la déclaration auprès de la CNIL a été effectuée le 4 mai 2009.

Protections des Personnes

Le promoteur de cette étude, le Centre Paul Papin, a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des participants (Code de la Santé Publique, titre II, livre 1er, relatif aux recherches médicales). Les modalités de ce protocole ont été soumises à l'examen du Comité de Protection des Personnes CPP Ouest II Angers, qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et l'ensemble de vos droits ont été respectées.

Ce Comité a donné son avis favorable le 27 août 2009.

Vos droits

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Dans l'hypothèse où vous acceptez, vous pourrez vous en retirer à tout moment sans avoir à vous justifier.

Votre refus de participer n'aura aucun effet sur vos relations avec votre médecin, ni sur la qualité de votre traitement. De même, vos relations avec l'équipe soignante ne seront aucunement modifiées quelle que soit votre décision.

Si vous acceptez de participer à cette étude, votre médecin utilisera cet outil d'aide à chaque consultation.

Les résultats de cette étude pourront vous être communiqués si vous le souhaitez.

Vous êtes invité à discuter de votre éventuelle participation à cette Recherche avec vos proches et votre médecin traitant si vous le souhaitez.

Si vous avez des questions concernant cette étude, n'hésitez pas à les poser à votre médecin (téléphone :)

Date

Nom et prénom du médecin investigateur :.....

Signature du médecin investigateur :.....

Consentement de participation PALLIACHIM

Titre du protocole : Pertinence d'une thérapeutique anti-cancéreuse hors hormonothérapie - Palliachim - Etude prospective multicentrique

N° Afssaps : 2009-A00936-51

Promoteur : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Papin –
2 rue Moll, 49933 Angers Cedex 9

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

Demeurant à.....né(e) le

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

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

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

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

Le Comité de Protection des Personnes CPP Ouest II Angers a émis le 27 août 2009 un avis favorable à la mise en œuvre de cette étude.

Ce formulaire de consentement de participation est établi conformément à la loi de santé publique 2004-806 du 9 août 2004.

Signature du patient :Date:

Nom, prénom et signature du médecin investigateur :Date :

.....

Annexe 5 : Correspondance indice de Karnofsky ECOG

OMS - ECOG	Caractéristiques	Karnofsky (%)
0	Activité normale sans restriction	100
1	Capable d'un travail léger mais efforts impossibles	90 80
2	Debout et actif > 50% du temps de veille Ambulatoire et autonome Mais incapable de travailler	70 60
3	Debout et actif < 50% du temps de veille Besoin d'une aide partielle	50 40
4	Confiné au lit ou à la chaise Besoin d'une aide permanente	30 20 10