



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n°24-2019

M É M O I R E

Du Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

**Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de Thèse pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

Présenté et soutenu publiquement le 23 septembre 2019 par

M. COLLOMB Bastien

Né le 15 mars 1990 à Saint Claude (39)

SYMPTOMES RAPPORTES PAR LE PATIENT : MISE EN PLACE D'UN SUIVI PROSPECTIF EN PRATIQUE CLINIQUE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICANCEREUX ORAUX

JURY

Présidente : Mme **RIOUFOL Catherine**, Professeure

Membres : M. **DENIS Bernard**

Mme **DUBROMEL Amélie**, Docteure en Pharmacie et Directrice

M. **KARLIN Lionel**, Docteur en Médecine

M. **MICHEL Philippe**, Professeur

Mme **NERICH Virginie**, Maître de Conférences

Mme **PONT Emmanuelle**, Docteure en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
- Présidence du Conseil Académique
- Vice-Président du Conseil d'Administration
- Vice-Président de la Commission Recherche
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY
Hamda BEN HADID
Didier REVEL
Fabrice VALLEE
Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrices : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrices : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrices : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrices : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (Pr)
Madame Sarah PERIE-FREY (ATER)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

Madame Delphine HOEGY (AHU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU - enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)
Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU - PH)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Monsieur Olivier CATALA (Pr - enseignant contractuel temps partiel)
Madame Anne INIGO PILLET (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

Madame Camille LOURS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline
MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX
(PU - PH) Madame Emilie
BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH
(MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan
GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET
(MCU-HDR) Monsieur
Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique
MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie
SENTIS (MCU) Monsieur
Anthony FOURIER (AHU)
Monsieur Alexandre JANIN
(AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-
GOUTALAND (MCU) Monsieur Michel
PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine
BOLZINGER (Pr) Monsieur
Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS
(MCU) Madame Marie-
Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra
MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI
(MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU- enseignant contractuel
temps partiel) Madame Valérie VOIRON (MCU- enseignant
contractuel temps partiel)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

REMERCIEMENTS

Au **Professeur Catherine RIOUFOL**, pour votre accueil au sein de votre Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, et pour la confiance et le soutien que vous m'avez accordé tout au long de ce beau projet. C'est un honneur d'avoir pu collaborer avec vous.

Au **Docteur Amélie DUBROMEL**, pour ta collaboration, ta disponibilité et ta réactivité depuis le début. J'ai toujours pu compter sur toi, sur ta proactivité et ton sens de l'organisation. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi sur ce projet, en espérant qu'il soit prochainement diffusé à plus grande échelle ! Merci beaucoup. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites.

Au **Docteur Virginie NERICH**, de me faire l'honneur de juger ce travail. Mon intérêt pour la pharmacie, et en particulier pour la pharmacie clinique, s'est développé dans mes années de faculté à Besançon. Je vous remercie de m'accompagner dans l'aboutissement de mes études.

Au **Professeur Philippe MICHEL**, de me faire l'honneur de prendre part à ce jury. Votre expertise dans la qualité et la sécurité des soins sera d'une aide précieuse pour évaluer et approfondir ce travail.

Au **Professeur Bernard DENIS**, pour avoir accepté de juger ce travail centré sur la vision du patient. Il apparait essentiel de travailler avec les associations de patients pour développer de tels projets, votre vision ne pourra être que bénéfique dans l'intérêt du patient et de sa prise en charge.

Au **Docteur Lionel KARLIN**, pour votre accueil et votre disponibilité lors de mon semestre à Lyon Sud. Merci d'avoir accepté de juger ce travail qui je l'espère améliorera encore plus la collaboration entre les professionnels au sein de du CHLS mais également au-delà de l'hôpital.

Au **Docteur Emmanuelle PONT**, de me faire l'honneur de juger ce travail.

A **toute l'équipe de Lyon Sud**, à toute la team d'assistants, à Magali et Marie, à Florence et surtout à Laurence pour leur aide précieuse. Ce travail n'aurait été possible sans vous. Merci !

Au **pharmaciens et professionnels** que j'ai rencontrés au Vinatier, au CHUGA, à Annonay, aux HCL et chez MSD, qui m'ont encadré durant mon internat et m'ont fait grandir durant ces 4 riches et intenses années.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	18
PARTIE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	20
1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES – RATIONNEL	20
1.1. Épidémiologie du cancer	20
1.1.1. Incidence et mortalité	20
1.1.2. Évolution de l'incidence et de la mortalité depuis 1990.....	21
1.1.3. Prévalence	22
1.1.4. Hospitalisations et chimiothérapies.....	22
1.1.5. Les prédictions de 2019.....	23
1.1.6. Synthèse	23
1.2. La chronicisation du cancer	24
1.2.1. Le vieillissement de la population et l'émergence de l'oncogériatrie	24
1.2.2. Oncologie, polypathologie et polymédication	26
1.3. Le virage ambulatoire	28
1.3.1. Les anticancéreux oraux.....	28
1.3.2. Observance, adhésion et persistance aux anticancéreux oraux.....	30
1.4. Les programmes de modernisation des systèmes de santé	33
1.4.1. Le Plan Cancer 2014-2019	33
1.4.2. « Ma Santé 2022 ».....	34
1.4.3. Les programmes américains.....	36
1.5. Synthèse.....	37
2. LES PATIENT REPORTED OUTCOMES EN ONCOLOGIE	38
2.1. Définition du concept de Qualité de Vie Liée à la Santé (QVLS) ou <i>Health Related Quality of Life</i> (HRQoL).....	38
2.2. Émergence du concept de qualité de vie en oncologie.....	40
2.3. Les <i>Patient Reported Outcomes</i> (PRO)	42
2.3.1. Définition des <i>Patient Reported Outcomes</i>	42
2.3.2. Les <i>Patient Reported Outcomes – Adverse Events</i> (PRO-AEs).....	43
2.3.3. Les <i>Patient Reported Outcomes – Performance Measures</i> (PRO-PMs)	43

2.3.4.	L'émergence récente des PRO	45
2.4.	Les Patient Reported Outcome Measures (PROMs)	46
2.4.1.	Revue de la littérature sur l'utilisation des <i>Patient Reported Outcome Measures</i> (PROMs) en oncologie	46
2.4.2.	La <i>Patient Reported Outcomes - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (PRO-CTCAE)	48
2.4.3.	L' <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30</i> (EORTC QLQ-C30)	50
2.4.4.	La <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> (FACT-G).....	52
2.4.5.	Le <i>M.D. Anderson Symptom Inventory</i> (MDASI)	52
2.4.6.	Le système <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> (PROMIS) 53	
2.4.7.	Le questionnaire à 5 dimensions de l' <i>EuroQol</i> (EQ-5D)	53
2.4.8.	Le <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> (MOS SF-36)	54
2.4.9.	Le système <i>Revised Edmonton Symptom Assessment System</i> (ESAS-r).....	55
2.4.10.	Le système de surveillance <i>Advanced Symptom Management System</i> (ASyMS)...	55
2.5.	Les principaux acteurs institutionnels	57
2.5.1.	Les agences réglementaires nationales de santé.....	57
	▪ Aux USA	57
	▪ Au Canada	58
	▪ En Europe	58
2.5.2.	L' <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC)	59
2.5.3.	Le <i>Centre for Patient Reported Outcomes Research</i> (Birmingham University, UK)	59
2.5.4.	Le <i>John Ware Research Group</i> (Boston, US).....	60
2.6.	Les domaines d'utilisation	61
2.6.1.	Historique.....	61
2.6.2.	La Recherche Clinique	61
	▪ Évaluation de l'efficacité thérapeutique	61
	▪ Outil principal d'évaluation des soins palliatifs en oncologie	63
2.6.3.	Les <i>Patients Reported Outcomes</i> dans la pratique clinique « en vie réelle »	63
	▪ Améliorer la qualité des soins et l'observance	63
	▪ Pronostiquer un état de santé	64
	▪ Améliorer la satisfaction du patient, la relation praticien/patient	65
	▪ Un outil de surveillance des effets Indésirables liés aux traitements.....	65
2.6.4.	Évaluation des établissements de santé	66

2.7.	La digitalisation du suivi des patients traités par anticancéreux oraux	68
2.7.1.	La prise en charge du cancer 2.0.....	68
2.7.2.	Les recommandations pour l’application de l’e-santé en oncologie	69
2.7.3.	Les travaux réalisés sur l’e-santé en oncologie	71
2.8.	Synthèse.....	73
3.	CONTEXTE DE L’ETUDE	74
3.1.	Présentation du programme ONCORAL.....	74
3.1.1.	Critères d’inclusion.....	74
3.1.2.	Critères de non inclusion.....	75
3.1.3.	Sécurité informatique et protection des données de santé	76
3.1.4.	Procédure du programme ONCORAL.....	76
3.2.	Contexte et justification de l’étude expérimentale.....	77
3.3.	Objectifs de l’étude.....	78
3.4.	Méthodologie de l’étude.....	78
3.4.1.	Schéma	78
3.4.2.	Critères d’inclusion et d’exclusion	78
3.4.3.	Durée de l’étude.....	78
3.4.4.	Procédure	78
PARTIE 2 :	TRAVAIL EXPERIMENTAL.....	81
1.	ARTICLE SCIENTIFIQUE POUR PUBLICATION	81
2.	RESUME SCIENTIFIQUE SOUMIS POUR COMMUNICATIONS ORALES ET AFFICHEES.....	101
3.	RESULTATS COMPLEMENTAIRES	104
	DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	109
	CONCLUSIONS.....	113
	ANNEXES.....	115
	Annexe 1 : Liste des personnes ayant contribué à l’étude.....	115
	Annexe 2 : Summaries of the Methodologic Characteristics of the 34 articles included in the “PROMs/Neoplasms/Drug therapy” literature review	116
	Annexe 3 : extrait du livret de liaison ville-hôpital du programme d’éducation thérapeutique ONCORAL concernant l’autoévaluation et le suivi des PRO.....	122
	Annexe 4: Questionnaire de satisfaction	125
	Annexe 5 : gradation par l’échelle NCI-CTCAE des 15 symptômes PRO	126
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	130

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de malades traités par anticancéreux par voie orale en 2014 et 2015 (4)	29
Figure 2 : Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oral à domicile (19).....	34
Figure 3 : Modèle pour l'évaluation de la qualité des soins en oncologie (58)	44
Figure 4 : Organigramme d'inclusion des articles scientifiques pour revue	48
Figure 5 : classification des symptômes composant la PRO-CTCAE (63)	49
Figure 6 : Processus de l'étude.....	79
Figure 7 : Procédure de l'étude.....	80
Figure 8 : Histogrammes détaillés des symptômes rapportés.....	106
Figure 9 : Représentation schématique de la répartition des symptômes rapportées.....	107
Figure 10 : Histogrammes de la répartition des symptômes au cours des 12 semaines d'étude	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des symptômes rapportés par les patients par niveau	104
Tableau 2 : Moyenne, Médiane, Minimum et Maximum de symptômes par autoévaluation.....	104
Tableau 3 : Répartition détaillée des symptômes rapportés.....	105
Tableau 4 : Répartition des symptômes au cours des 12 semaines d'étude.....	108

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*

ASyMS: *Advanced Symptom Management System*

ATCO : Anticancéreux Oraux

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

Cnam : Caisse nationale de l'assurance maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPROR: *Centre for Patient Reported Outcomes Research*

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DM : Dispositif Médical

EGA : Évaluation Gériatrique Approfondie

EMA: *European Medicines Agency*

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30*

ePRO: *electronic Patient Reported Outcomes*

ETP : Education thérapeutiques

EVA : Échelle Visuelle Analogique

FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*

FDA: *Food and Drug Administration*

FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*

GHS : Groupes Homogènes de Séjours

HAS : Haute Autorité en Santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

HRQoL: *Health Related Quality of Life*

HPFB: *Canadian Health Products and Food Branch*

INCa : Institut National du Cancer

IV : Intraveineux

KPS: *Karnofsky Performance Status*

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LNH : Lymphomes Non Hodgkiniens

MID: *Minimum Important Difference*

MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

MeSH: *Medical Subject Headings*

MDASI: *M.D. Anderson Symptom Inventory*

MIG : Mission d'Intérêt Général

MM : Myélome Multiple

NCI *National Cancer Institute*

NHB: *Net health benefits*

NLM: *U.S. National Library of Medicine*

NTIC : nouvelles technologies de l'information et de la communication

PA : *Personne-Année*

PCORI: *Patient-Centered Outcomes Research Institute*

PIPAME : *Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques*

PRO: *Patient Reported Outcomes*

PRO-AEs: *Patient Reported Outcomes – Adverse Events*

PRO-CTCAE: *Patient Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events*

PRO-PMs: *Patient Reported Outcomes – Performance Measures*

PROMIS: *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*

PROMs: *Patient Reported Outcome Measures*

PUI : *Pharmacie à Usage Intérieur*

QALY: *Quality-Adjusted Life Year*

QVLS : *Qualité de Vie Liée à la Santé*

RGPD : *Règlement Général sur la Protection des Données*

ESAS-r: *Revised Edmonton Symptom Assessment System*

SISAQOL: *Setting International Standards in Analyzing Patient Reported Outcomes and Quality of Life*

SIOG: *International Society of Geriatric Oncology*

SoFOG : *Société Francophone d'Oncogériatrie*

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes constituent en France la première cause de mortalité, dépassant ainsi les maladies de l'appareil circulatoire. Bien que les taux d'incidence et de mortalité soient relativement stables ces dernières années, l'accroissement et le vieillissement de la population entraînent une augmentation du nombre de personnes atteintes de cancer.

La généralisation des mesures de prévention, les progrès diagnostiques, et l'avènement de stratégies thérapeutiques innovantes entraînent une évolution majeure dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer qui peuvent alors bénéficier d'une vie prolongée avec leur maladie.

Depuis plusieurs années, le nombre de patients recevant un ou plusieurs traitements anticancéreux par voie orale est en constante augmentation. Avec le développement de l'ambulatoire, la proportion des traitements oraux devrait passer de 25 % actuellement à 50 % d'ici 2025. Bien que la chimiothérapie conventionnelle, et plus récemment l'immunothérapie, restent des stratégies thérapeutiques de choix dans un grand nombre des cancers, les anticancéreux oraux offrent des alternatives sérieuses, parfois même privilégiées par rapport au traitement injectable. C'est le cas pour certains des cancers les plus fréquents en France, à savoir le cancer de la prostate, le cancer du sein et le cancer du poumon, mais aussi pour certaines hémopathies malignes comme la leucémie myéloïde chronique ou le myélome multiple.

Ces trois paramètres combinés conduisent à s'interroger sur l'accompagnement de ces patients de plus en plus âgés présentant souvent d'autres comorbidités ainsi qu'une polymédication associée. La prise en charge des symptômes liés à la maladie et des toxicités liées aux traitements représente un enjeu majeur dans la qualité des soins. La prise en charge des patients ne peut être uniquement hospitalo-centrée, mais doit nécessairement faire intervenir des équipes pluridisciplinaires et multisectorielles et encourager le lien ville-hôpital. Le parcours de santé des patients traités par anticancéreux oraux a pour aspiration à évoluer notamment sous l'impulsion du Plan cancer 2014-2019 et de la stratégie Ma Santé 2022.

Au cours de ces dernières années, la compréhension de la perception que les patients ont de leur cancer et du traitement qu'ils reçoivent est devenue d'une importance considérable, dans le but de promouvoir la décision médicale partagée et d'accompagner les patients dans une prise en charge la plus individualisée possible. La notion de qualité de vie, et plus précisément de qualité de vie liée à la santé, est également au centre des préoccupations des patients et de leurs proches, demandeurs

d'une prise en charge globale de leur état général, des symptômes, de la tolérance aux traitements, de leur satisfaction pour les soins et de leur bien-être général. Dans ce sens, les résultats rapportés par le patient, ou *Patient Reported Outcomes* (PRO), conçus pour refléter le point de vue des patients, sont devenus des données d'un grand intérêt en pratique clinique.

Les PRO sont des données rapportées directement par le patient, sans interprétation d'une tierce personne, et peuvent concerner des expériences de soins, comme les symptômes, l'état fonctionnel ou la qualité de vie. Les PRO ont initialement été développés et utilisés dans la recherche clinique pour le développement de médicaments et de dispositifs médicaux, le plus souvent en tant que critère de jugement secondaire. Sous l'impulsion des principales autorités sanitaires, ils apparaissent de façon croissante comme critère d'évaluation principal des essais cliniques.

Malgré cet engouement certain, l'implémentation des PRO en pratique clinique reste aujourd'hui modérée, principalement en raison d'un manque de consensus de la communauté scientifique sur leur utilisation. Dans ce contexte, le travail présenté ci-après a pour objectif de synthétiser les connaissances actuelles sur l'utilisation des PRO en pratique clinique et d'implémenter les PRO dans le suivi des patients atteints d'un cancer et traités en ambulatoire par anticancéreux oraux. Ce travail expérimental a été réalisé au sein de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique du Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon.

Ce mémoire aborde dans une première partie un rationnel sur le cancer et l'utilisation des PRO en oncologie. Cette première partie dresse tout d'abord un état des lieux du cancer, présente ensuite en détail les PRO, puis introduit le travail expérimental réalisé. La deuxième partie du mémoire expose ce travail expérimental sous la forme d'un article scientifique. Enfin, une discussion générale permet de clore ce mémoire et d'exposer les perspectives de ce travail.

PARTIE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

Cette première partie consacrée à l'état de l'art des données rapportées par le patient se divise en trois sections. Tout d'abord, pour introduire le sujet, la première section dresse un état des lieux du cancer, notamment des caractéristiques des patients atteints d'un cancer et de l'évolution de leur prise en charge. Ensuite, la deuxième section aborde en détail tous les éléments se rapportant aux données rapportées par les patients, leurs définitions, leurs outils de mesure, leurs domaines d'utilisation, et leur transformation au format numérique. Enfin, la troisième section contextualise le travail expérimental réalisé.

1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES – RATIONNEL

1.1. Épidémiologie du cancer

Cette revue épidémiologique du cancer traite, dans l'ordre énoncé, les données suivantes : incidence et mortalité en 2018 ; évolution de l'incidence et de la mortalité depuis 1990 ; prévalence ; chiffres liés aux hospitalisations et à la chimiothérapie ; et enfin prédictions pour l'année 2019.

1.1.1. Incidence et mortalité

En 2018, les projections de l'Institut National du Cancer (INCa) font état de 382000 nouveaux cas de cancer en France métropolitaine (204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme) et 157400 décès (89 600 chez l'homme et 67 800 chez la femme) (1).

Les cancers de la prostate, du poumon et colorectaux sont majoritairement représentés chez les hommes (respectivement 50 430, 31 231 et 23 216 cas estimés en 2018), tandis que le cancer du sein (58 459 cas) reste de loin le plus fréquent chez les femmes devant les cancers colorectaux et du poumon (respectivement 20 120 et 15 132 cas). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez les hommes et de 67 ans chez les femmes. Le taux d'incidence continue de diminuer en 2018 par rapport à 2017 et tend à se stabiliser entre 2010 et 2018 : baisse de 1,4 % par an chez l'homme liée à la baisse de l'incidence du cancer de la prostate, augmentation de 0,7 % par an chez la femme liée à l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon (1,2). En 2018, l'incidence tous cancers confondus

reste donc stable chez l'homme (+0,1 % par an) alors qu'elle s'accroît chez la femme (+1,1 % par an) reflétant une augmentation du risque de cancer (3).

Un certain nombre de cancers voient leur incidence augmenter, avec une mortalité qui elle aussi augmente ou reste stable. Les consommations excessives d'alcool et de tabac, la modification des comportements alimentaires et l'augmentation de l'obésité ou de l'hypertension artérielle pourraient contribuer à expliquer certaines de ces hausses. Ainsi, l'incidence du cancer du poumon augmente de 5,3 % par an chez la femme (la mortalité elle aussi progresse de 3,5 % par an). L'augmentation de l'incidence est également marquée pour le cancer du pancréas (+2,7 % par an chez l'homme et +3,8 % chez la femme), le cancer du foie (+1,6 % par an chez l'homme et +3,5 % chez la femme) et le cancer du rein (+1,7 % chez l'homme et +1,4 % par an chez la femme). Le mélanome cutané, lié aux expositions aux rayonnements ultraviolets (UV) naturels et artificiels, augmente de façon plus marquée chez l'homme (+4,0 % par an) que chez la femme (+2,7 %) depuis 1990. L'incidence devient pour la première fois en 2018 identique chez l'homme et la femme, la mortalité restant stable (3).

Le cancer du poumon se situe toujours en 2018 au premier rang des cancers les plus meurtriers chez l'homme (22 761 décès en 2018), le cancer du sein reste quant à lui le cancer le plus meurtrier chez la femme (12 146 décès), suivi de près par le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès). L'âge médian au décès est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme. Le taux de mortalité diminue entre 2010 et 2018 (baisse de 2,0 % par an chez l'homme et 0,7 % par an chez la femme), alors que le nombre de décès progresse quant à lui (157 400 décès estimés en 2018 contre 150 303 en 2017) (1).

Le constat est similaire d'un point de vue mondial. En 2012, on estime à environ 14,1 millions de nouveaux cas de cancers dans le monde. La survie nette standardisée sur l'âge a tendance à s'améliorer pour la plupart des tumeurs solides diagnostiquées entre 1989 et 2010 (à l'exception des cancers de la vessie et du col de l'utérus), notamment grâce à une plus grande précocité dans le diagnostic ainsi qu'aux progrès thérapeutiques (2).

1.1.2. Évolution de l'incidence et de la mortalité depuis 1990

Le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 65 % chez l'homme et 93 % chez la femme entre 1990 et 2018. Chez l'homme, cette augmentation est essentiellement due à l'augmentation (20 %) et au vieillissement (39 %) de la population, la part attribuable au cancer lui-

même n'étant que de 6 %. Le constat est différent chez la femme puisque l'augmentation de 93 % du nombre de cas est essentiellement due au risque de cancer (45 %), les parts attribuables à l'augmentation et au vieillissement de la population étant respectivement de 25 % et 23 % (3).

Chez l'homme, l'incidence « tous cancers » a régulièrement augmenté entre 1990 et 2005 (passant de 320,7 cas pour 100 000 personnes-années (PA) en 1990 à 402,1 en 2005), avant de suivre une inversion de tendance (362,6 cas pour 100 000 PA en 2012, 330,2 en 2018). Le constat est différent chez la femme puisque l'on n'observe pas d'inversion de tendance entre 2010 et 2018 (252,0 cas pour 100 000 PA en 2012, 274,0 en 2018) (3).

Le taux de mortalité a diminué de façon plus prononcée chez l'homme (-1,8 % par an) que chez la femme (-0,8 % par an) sur la période 1990-2018 (3).

1.1.3. Prévalence

La prévalence totale des cancers en 2017 est de l'ordre de 3,8 millions de personnes en France métropolitaine, un chiffre qui augmente consécutivement aux progrès des techniques et pratiques diagnostiques, ainsi que des pratiques thérapeutiques. Cependant, certaines localisations cancéreuses (poumon, pancréas, système nerveux central, ovaire, foie, œsophage, estomac, mésothéliome...) ne présentent cependant pas d'évolutions favorables en termes de survie. 40 % des cancers sont évitables et la qualité de vie reste dégradée cinq ans après un diagnostic de cancer (1,3).

1.1.4. Hospitalisations et chimiothérapies

En 2017, 1,2 million de personnes ont été hospitalisées dans les établissements de Médecine, Chirurgie, Obstétrique (MCO) en lien avec le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'un cancer, soit une augmentation de 10% par rapport à 2012, pour un coût estimé à 6 milliards d'euros (hors anticancéreux facturés en sus des groupes homogènes de séjours (GHS)). Près de 7,3 millions d'hospitalisations ont ainsi été réalisées en 2017, ce qui représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale (1).

Un total de 2 709 710 séances de chimiothérapies a été réalisé en 2017, ce qui représente une augmentation de 6,8 % par rapport à l'année 2016 et de 12,8 % par rapport à 2015. Deux milliards d'euros de dépenses ont été engagées pour les molécules anticancéreuses facturées en sus des GHS

(+ 0,2 % par rapport à 2016), qui représentent 56,4 % du coût total des molécules en sus des GHS dans le secteur public (1,2).

Il n'a donc pas été observé de diminution du nombre de séances et séjours de chimiothérapie malgré l'essor des anticancéreux oraux depuis le début des années 2010. Ce phénomène peut être expliqué au fait d'un certain nombre d'anticancéreux oraux s'administrent en combinaison et/ou de façon séquentielle avec les traitements injectables (4)

1.1.5. Les prédictions de 2019

Les prédictions européennes de 2019 faites par Malvezzi et ses collaborateurs tendent à confirmer ces données, avec une diminution du taux de mortalité standardisé de 5,9% chez les hommes et 3,6% chez les femmes par rapport à 2014, alors que le nombre de décès augmente quant à lui de 4,8% en raison du vieillissement et de l'accroissement de la population européenne (1 409 700 décès estimés en 2019 contre 1 345 680 en 2014). Les cancers sont la première cause de mortalité en France. Le cancer du poumon devrait devenir le cancer le plus meurtrier chez les femmes, et dépasser pour la première fois le cancer du sein. Le cancer du pancréas, quant à lui, est le principal cancer à ne pas montrer de tendance favorable (taux de mortalité standardisé stable chez l'homme, +1,6% chez la femme) (5).

1.1.6. Synthèse

Le taux d'incidence du cancer est relativement stable en France, alors que l'incidence brute, elle, augmente. Ce phénomène est en partie lié à l'accroissement de la population. De ce fait, la prévalence augmente elle aussi. La combinaison de trois facteurs (accroissement de la population ; vieillissement ; progrès médicaux) entraîne une diminution du taux de mortalité brut du cancer alors que le nombre de décès augmente. Le cancer colorectal et le cancer du sein sont de loin les cancers les plus fréquents en France, respectivement chez l'homme et chez la femme. Le cancer du poumon devrait en 2019 devenir le cancer le plus meurtrier chez l'homme et chez la femme, dépassant ainsi pour la femme et pour la première fois le cancer du sein.

1.2. La chronicisation du cancer

Ainsi, depuis 1980, une divergence est observée entre une augmentation du taux d'incidence et une diminution du taux de mortalité entraînant une augmentation progressive du nombre de personnes vivant avec un cancer. Cette perspective amène à s'interroger sur la manière d'appréhender le cancer et sa prise en charge puisqu'il est maintenant plus fréquent d'avoir un cancer et d'y survivre. L'avancée des connaissances, le développement dans la prévention et dans les techniques de diagnostic, et l'avènement de nouvelles stratégies thérapeutiques entraînent une chronicisation des pathologies tumorales avec des traitements pouvant être pris sur le long court.

1.2.1. Le vieillissement de la population et l'émergence de l'oncogériatrie

Le vieillissement de la population conduit également à une augmentation de personnes âgées vivant avec un cancer. En 2016, parmi les 7,1 millions d'hospitalisations en lien avec le cancer, on en dénombre 1 710 890, soit 24%, pour des personnes âgées de 75 ans et plus. Elles concernent 385 993 personnes, parmi lesquelles près d'un tiers ont 85 ans et plus.

Le cancer est devenu depuis 2006 en France la première cause de mortalité après l'âge de 60 ans. De même, environ 70% des décès par cancer surviennent chez des patients âgés de 65 ans et plus (6). L'incidence du cancer augmente avec l'âge, tout comme l'espérance de vie progresse dans les pays développés, si bien qu'à 86 ans, l'espérance de vie moyenne est de 5,8 ans pour les hommes et 6,7 ans pour les femmes. On vit plus longtemps et mieux. Pour autant, la prise en charge de patient âgé atteint d'un cancer ne se résume pas à la simple transposition de protocoles d'adultes, mais doit intégrer le patient dans sa globalité et ses dimensions médicales, psycho-cognitives et sociales (7). Les personnes âgées présentent divers profils en termes de comorbidités, de déficits fonctionnels ou d'accompagnement social, et sont rarement représentés dans les essais cliniques. Il est alors difficile pour les oncologues d'appliquer une médecine factuelle à ces patients, ce qui peut conduire à des traitements inadaptés et avoir un impact sur la morbidité et la mortalité des patients (8).

Le rapport de l'INCa de mai 2009 dresse pour la première fois un état des lieux sur les différents aspects de la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer et définit le concept d'oncogériatrie. La coordination des disciplines gériatrique et oncologique devient nécessaire afin d'organiser le parcours de santé de ces patients et d'améliorer leur état de santé. Des moyens spécifiques doivent être orientés dans ce sens et des programmes de recherche développés pour améliorer les connaissances fondamentales dans cette discipline. Il est par exemple recommandé de

« mener une recherche sur le moyen d’apprécier l’impact des interventions sur l’état de santé » ou de « prendre pour objectif l’amélioration de l’état de santé [...] lié à la qualité de vie ». La prise en charge à domicile est également un axe de développement de cette discipline (7).

Le domaine de l’oncogériatrie a aujourd’hui fortement évolué même s’il existe encore peu d’« oncogéiatres » ou de structures d’accueil spécialisées. On compte aujourd’hui en France 24 unités de coordination en oncogériatrie, auxquelles s’ajoutent 4 antennes d’oncogériatrie créées dans un objectif de réduction des inégalités de santé (9). Ces structures permettent de mettre en place une évaluation gériatrique approfondie (EGA), processus de diagnostic multidisciplinaire permettant de détecter des problèmes médicaux, fonctionnels et psychosociaux qui ne sont pas identifiés par une évaluation de routine, dans le but de proposer ensuite une prise en charge appropriée. L’EGA est maintenant préconisée par les principales sociétés savantes dont l’*International Society of Geriatric Oncology* (SIOG), l’*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et la Société Francophone d’Oncogériatrie (SoFOG) (8).

Bien que le temps dédié à l’EGA soit parfois perçu comme un fardeau par les soignants (8), certains travaux ont montré qu’il était possible d’intégrer cette activité dans la pratique courante (6). Hurria et ses collaborateurs ont élaboré une EGA spécifique au cancer, à la fois succincte et complète, principalement auto-administrée par le patient. En moyenne, 27 minutes étaient nécessaires pour effectuer l’autoévaluation gériatrique, alors qu’une évaluation standard réalisée par un gériatre peut nécessiter jusqu’à 2 heures (10). La SIOG recommande ainsi d’envoyer l’autoévaluation gériatrique par courrier afin que les patients puissent la remplir au domicile à leur guise (8).

Il apparaît alors essentiel que les oncologues soient formés aux principes de base de la gériatrie et que les géiatres soient avertis sur les spécificités du cancer pour que chaque partie prenante puisse tirer profit de l’autre, dans le but d’apporter une prise en charge personnalisée et adaptée à chaque patient.

Le processus de vieillissement est, dans un même temps, associé à l’augmentation des comorbidités et, par conséquent, à l’augmentation du nombre de médicaments prescrits. L’utilisation de multiples médicaments, ou polymédication, devient alors très répandue chez les personnes atteintes de cancer.

1.2.2. Oncologie, polypathologie et polymédication

Le vieillissement est associé à l'augmentation des comorbidités indépendantes du cancer et à l'augmentation du nombre de médicaments prescrits. Environ 60% des cancers sont diagnostiqués après l'âge de 65 ans, si bien qu'il n'est pas rare que les patients atteints d'une pathologie cancéreuse aient déjà un grand nombre de médicaments prescrits au moment du diagnostic et de l'annonce (11).

Le terme polymédication est régulièrement utilisé dans la littérature scientifique et prend alors de multiples définitions. Une revue de la littérature publiée en 2008 a identifié 24 définitions différentes de la polymédication, intégrant des notions comme l'utilisation d'un grand nombre de médicaments, la redondance des traitements, les traitements prescrits sans réelle indication, la prescription de 5 médicaments ou plus, l'utilisation de médicaments inappropriés ou la présence d'interactions médicamenteuses. Selon Bushardt *et al.*, la prévalence de la polymédication dans la population âgée de plus de 65 ans varie de 16 à 29 % selon la définition utilisée (12).

Bien que la polymédication ne soit pas systématiquement inappropriée (la présence de plusieurs comorbidités peut entraîner la prescription de multiples traitements), elle prend toujours une considération importante pour les personnes âgées atteintes de cancer. Elle a en effet été associée à des événements négatifs comme l'altération de la fonction physique, des toxicités de grade III ou IV, une fragilité, des chutes, ou une diminution de l'adhésion aux anticancéreux oraux (13). En raison des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge, les personnes âgées sont exposées à un risque accru d'effets indésirables de toxicité des médicaments. Ces modifications peuvent être exacerbées en cas de pathologie cancéreuse associée, en raison par exemple de la modification du volume de distribution lié aux œdèmes ou à une anémie. L'aggravation de la fragilité liée au cancer peut également provoquer une plus grande susceptibilité aux effets indésirables et aux toxicités des traitements. La réduction de l'espérance de vie peut aussi impacter négativement la gestion des maladies chroniques au profit des traitements symptomatiques (11).

De multiples outils ont été développés pour accompagner les praticiens dans l'identification des médicaments potentiellement inappropriés et dans le processus de déprescription, comme la liste de Beers ou les critères STOPP and START (14,15). La déprescription chez les patients atteints de cancer implique 6 étapes distinctes – 1) déterminer l'espérance de vie et les objectifs thérapeutiques, 2) analyser les prescriptions, 3) déterminer les médicaments appropriés, 4) identifier les médicaments pouvant être arrêtés, 5) créer un plan de déprescription, et 6) évaluer et suivre les conséquences (11).

Il a été montré que la polymédication augmente de manière prononcée 6 mois avant le diagnostic de cancer, en particulier concernant les médicaments analgésiques, antiacides et

antibiotiques, ce qui pourrait suggérer une augmentation de manifestations cliniques en lien avec le cancer avant même son diagnostic (16).

Notre système de santé, organisé autour de l'hôpital, complexe et parfois trop cloisonné, doit nécessairement évoluer à ce jour où la prise en charge d'une population vieillissante, polypathologique et polymédiquée devient une priorité. Le virage ambulatoire, initialement annoncé en 2015 dans le projet de loi de modernisation du système de santé français, doit permettre de passer d'un système centré sur l'hôpital à une médecine de parcours et de proximité. En oncologie, le développement de l'ambulatoire est permis grâce à l'essor de la chirurgie ambulatoire, de la radiothérapie devenue plus ciblée et moins invasive, mais également des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et des thérapies orales.

1.3. Le virage ambulatoire

L'ambulatoire, et par extension les thérapies orales, prennent en France une place croissante dans le traitement du cancer. Cela amène cependant à se questionner sur des problématiques qui jusque-là ne se présentaient pas, telles de l'adhésion à la stratégie thérapeutique et l'observance.

1.3.1. Les anticancéreux oraux

L'émergence de la chimiothérapie orale permet à un nombre croissant de patients de bénéficier d'un traitement à domicile. La plupart des patients préfèrent des traitements oraux plutôt que les thérapies intraveineuses lorsque l'efficacité et le profil d'effets indésirables restent similaires (17). Les patients ont alors un sentiment de contrôle plus important sur leur traitement et l'évolution de leur maladie (18).

En avril 2016, 77 anticancéreux oraux (ATCO) disposaient d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il s'agit majoritairement de thérapies ciblées (39%) et de chimiothérapies conventionnelles (38%). L'hormonothérapie, les analogues du thalidomide et les médicaments radiopharmaceutiques sont les 3 autres classes thérapeutiques disponibles. Parmi l'ensemble des nouveaux traitements anticancéreux autorisés depuis 2010, plus de la moitié sont administrés par voie orale. Par ailleurs, la grande majorité des ATCO qui ont été autorisés depuis 2001 sont des thérapies ciblées. Ces thérapies ciblées se distinguent des chimiothérapies conventionnelles par le mode de réponse souvent plus lent mais très prolongé justifiant une prise au long cours, parfois pendant plusieurs années, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance, alors que les cytotoxiques sont administrés le plus souvent au cours d'un nombre limité de cycles (quelques mois) (19). Cependant, même si l'essor de la chimiothérapie orale se confirme, il ne semble pas se faire au détriment de la chimiothérapie injectable, notamment en raison de l'arrivée sur le marché de nouvelles immunothérapies comme les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (ou inhibiteurs du checkpoint) (4).

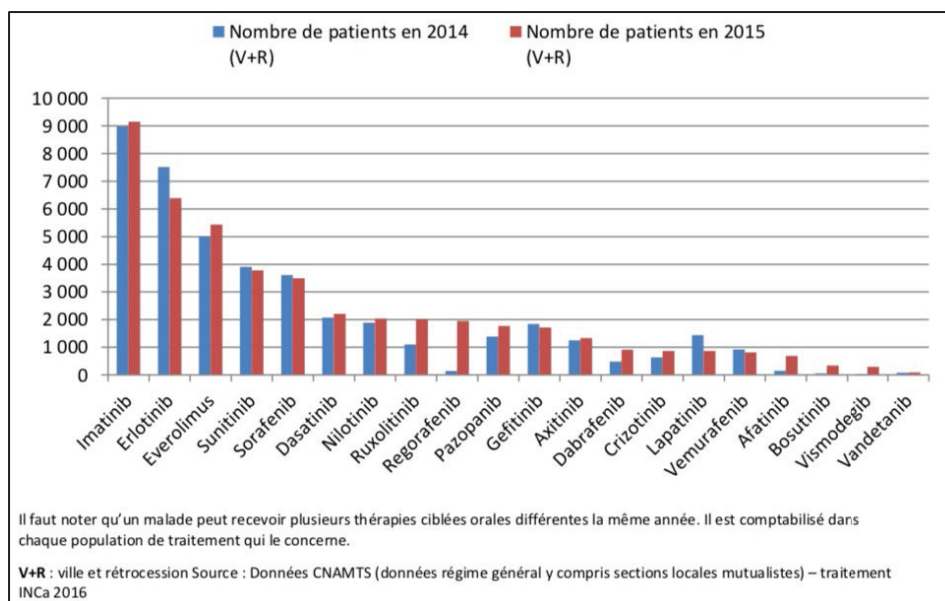


Figure 1 : Nombre de malades traités par anticancéreux par voie orale en 2014 et 2015 (4)

Le cancer du rein et la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) sont deux pathologies qui bénéficient d'un nombre conséquent de traitements oraux avec des taux de réponse significatifs et pouvant être utilisés à des stades précoces dans la stratégie thérapeutique. L'arrivée de l'imatinib (thérapie ciblée) en 2001 a par exemple révolutionné le traitement et la prise en charge de la Leucémie Myéloïde Chronique, et a permis sa chronicisation. Le constat est relativement similaire dans le cancer du sein, premier cancer en France en termes d'incidence, avec l'arrivée récente de thérapies ciblées, dont le palbociclib. Les traitements anticancéreux injectables restent tout de même incontournables dans le cancer du sein hormono-indépendant. Les traitements oraux sont plus régulièrement utilisés en association à des thérapies injectables dans le cadre du Myélome Multiple (MM) ou des Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) (4).

L'utilisation des anticancéreux oraux s'étend donc à tous les stades de la maladie, qu'il s'agisse d'une première ligne de traitement au stade précoce, ou d'une autre ligne à la suite d'un ou plusieurs échecs thérapeutiques. D'une manière générale, l'association concomitante d'anticancéreux de diverses classes (thérapies ciblées, immunothérapie, cytotoxiques) et de modalités d'administration différentes (orale, injectable), représente des stratégies thérapeutiques prometteuses, avec de très nombreux essais cliniques en cours sur ces combinaisons (4).

Les anticancéreux oraux offrent l'avantage de réduire le stress et l'inconfort associés aux traitements intraveineux (IV). Ils sont parfois perçus comme moins toxiques et apportent une meilleure

qualité de vie aux patients, notamment par la réduction du nombre de visites à l'hôpital. Ainsi, la commodité de prise et la capacité de recevoir un traitement à domicile sont les avantages les plus fréquemment invoqués par les patients, alors que la nécessité de rester debout, l'administration hors des repas et l'oubli de prise sont parmi les aspects négatifs cités. La programmation des cures de chimiothérapies IV et en particulier la durée du traitement IV sont les facteurs les plus fréquemment rapportés comme attribut positif associé aux traitements par voie injectable.

Il est tout de même important que noter que les patients ne sont généralement pas prêts à accepter une réduction de l'efficacité ou une toxicité thérapeutique supérieure au profil de la commodité du traitement. (20).

L'association de plusieurs facteurs cités précédemment, à savoir la chronicisation du cancer, le vieillissement de la population, la polymédication et le développement des ATCO, nécessite de s'intéresser à l'observance de ces patients traités à leur domicile. Les conséquences d'une inobservance dans le domaine de l'oncologie, comme la perte d'efficacité, la modification d'une stratégie thérapeutique, voire la diminution de la survie, sont en effet majeures.

1.3.2. Observance, adhésion et persistance aux anticancéreux oraux

A l'inverse des autres disciplines médicales, l'oncologie utilise majoritairement des thérapies intraveineuses, à l'instar des chimiothérapies. Cependant, depuis les années 1990, les chimiothérapies orales gagnent de plus en plus de terrain si bien qu'aujourd'hui, 25 à 30% des médicaments antinéoplasiques peuvent être administrés par voie orale. Cette proportion tend à augmenter puisque la moitié des nouveaux médicaments contre le cancer en développement concernent des anticancéreux oraux (21).

L'arrivée des traitements oraux contre le cancer soulève une nouvelle problématique qui, jusqu'à présent, était marginale dans ce domaine : l'observance thérapeutique et l'adhésion au traitement. En effet, le principal inconvénient du mode d'administration oral est lié à la gestion du traitement par le patient, avec un risque de non-observance et la difficulté de gestion des effets indésirables. Les causes de difficultés d'observance sont multiples, les objectifs thérapeutiques peuvent alors ne pas être atteints, ce qui provoque une perte de chance, un changement prématuré de traitement et un recours accru au système de soins (22).

L'observance médicamenteuse se définit comme le rapport entre le nombre de prises de médicaments effectives sur une période donnée et le nombre total de prises de médicaments prescrites sur cette même période. Un patient est considéré comme observant lors que ce rapport est de plus de 75 à 80% (23).

L'adhésion, ou *compliance* (de l'anglais *medication compliance*) apporte une définition plus complète par rapport à l'observance en intégrant des notions supplémentaires comme le moment de prise, le dosage et la fréquence de prise. L'adhésion peut être définie comme le degré de conformité de prise (intervalle et dose) dans un schéma posologique par rapport aux recommandations. Elle est mesurée sur un intervalle de temps donné, et est exprimé en pourcentage. La persistance désigne quant-à-elle la durée entre l'initiation et l'arrêt du traitement. Elle correspond au fait de se conformer à la poursuite d'un traitement pendant la durée prescrite, conformément aux recommandations. Elle peut être rapportée comme une variable quantitative continue (nombre de jour de traitement) ou comme une variable dichotomique mesurée à la fin d'une période définie (« persistant » ou « non persistant ») (24).

Les patients ont alors un rôle plus central dans leur parcours de soin et leur engagement dans la prise en charge thérapeutique. Cette situation est comparable à celles des patients atteints d'une maladie chronique nécessitant une indépendance et une autonomie vis-à-vis de leur traitement. Les patients doivent alors acquérir de nouvelles connaissances pour gérer eux-mêmes leur(s) anticancéreux oral(aux). Ils doivent comprendre et se rappeler des nombreuses instructions comme la posologie (au cours du repas pour le Palbociclib, chaque matin avant de manger pour le Cyclophosphamide), les modalités d'administration, les interruptions éventuelles de traitement (périodes sans prise), les aliments interdits (les graisses pour le Sorafénib ou le Régorafénib), les instructions en cas d'oubli ou de vomissement, la gestion des effets indésirables et des autres médicaments relatifs à la prescription des ATCO. L'éducation thérapeutique semble alors essentielle pour améliorer la compréhension et l'observance au traitement, notion clé dans l'efficacité d'une chimiothérapie (25).

Le nombre d'études sur l'adhésion reste cependant relativement faible. A titre d'exemple, très peu de données ont été publiées sur l'adhésion et la persistance aux thérapies ciblées dans les tumeurs solides (26). Une revue de la littérature publiée en 2016 (27) a estimé que l'adhésion aux ATCO variait significativement entre 46 et 100 % selon les études. Cette importante disparité était en partie due au manque de standardisation dans la définition de l'adhésion et de l'observance, mais également aux diverses méthodologies, parfois de faible niveau de preuve et souffrant d'importants biais (absence de randomisation, faible nombre de patients inclus, données manquantes...). Le taux d'observance de patients sous ATCO semble également dépendre de plusieurs paramètres : le profil des patients ; la pathologie tumorale ; et l'ATCO prescrit.

Il existe plusieurs leviers afin d'améliorer l'observance thérapeutique des patients, dont :

- L'amélioration de l'accès aux soins en facilitant la communication entre les patients et les professionnels de santé et en favorisant la coordination entre les professionnels de santé ;
- L'amélioration de la prise en charge médicamenteuse par la simplification des schémas d'administration ou l'utilisation de piluliers adaptés voire connectés ;
- La place de programmes d'éducation thérapeutique. Deux études ont par exemple démontré l'intérêt d'un programme de surveillance du traitement et d'un programme pluridisciplinaire impliquant des pharmaciens dans l'amélioration de l'adhésion aux ATCO (28,29) ;
- L'amélioration du compagnonnage des patients tout au long de leur parcours de santé (réalisation d'entretiens, prise de rendez-vous, rappels...) par le biais d'interlocuteurs privilégiés et identifiés.

De par les progrès médicaux, la prise en charge du cancer se chronicise dans une population vieillissante, évolue vers des soins moins invasifs et plus modernes, et s'organise autour d'une médecine de proximité et donc d'une moindre présence à l'hôpital. Ceci entraîne une évolution majeure dans le parcours de santé du patient. De nombreuses actions ont été ou sont actuellement développées pour accompagner les professionnels de santé dans cette évolution et garantir ainsi à chaque patient un parcours personnalisé, sécurisé et efficace.

1.4. Les programmes de modernisation des systèmes de santé

En France, l'organisation des soins en oncologie est à la charge de plusieurs Ministères, dont le Ministère des Solidarités et de la Santé et le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Les projets de loi de modernisation du système de santé et les Plans Cancer qui en découlent sont alors pilotés par diverses institutions réglementaires comme l'INCa et les Agences Régionales de Santé (ARS). Le Plan Cancer 2014-2019, et plus récemment la stratégie Ma Santé 2022, affirment de plus en plus la place stratégique qu'occupent les soins ambulatoires et la thérapie orale dans le parcours de santé des patients atteints d'un cancer.

1.4.1. Le Plan Cancer 2014-2019

Le Plan Cancer 2014-2019 est le troisième du nom et vient s'inscrire dans une lutte contre le cancer engagée il y a 10 ans. Il se positionne dans la continuité des deux précédents Plans mis en place pour les périodes 2003-2007 et 2009-2013.

Le Plan cancer 2014-2019 est divisé en 4 principaux axes : 1 – Guérir plus de personnes malades en surmontant au mieux les inégalités sociales et territoriales ; 2 – Préserver l'autonomie, la continuité et la qualité de vie pendant mais également après la période de traitement ; 3 – Investir dans la prévention et la recherche ; 4 – Optimiser le pilotage et les organisations de la lutte contre les cancers, en impliquant les patients et les usagés (30).

Le Plan cancer vise ainsi à passer d'un « parcours de soins », centré sur la prise en charge médicale du cancer, à un « parcours de santé », prenant en compte l'ensemble des besoins de la personne malade et de ses proches, sur le plan physique, psychologique et social. L'augmentation de l'utilisation des ATCO et de la prise en charge ambulatoire fait dès 2013 l'objet de recommandations dans le rapport du Pr Jean-Paul VERNANT : « L'élaboration d'un guide de bonnes pratiques pour les professionnels, d'un carnet de suivi pour le patient et de fiches d'information « voies orales » pour le malade, le médecin traitant et le pharmacien devraient être pris en charge au niveau national en tenant compte des expériences régionales ou interrégionales déjà engagées. » (22).

Dans le cadre du Plan cancer 2014-2019, et plus particulièrement de son action 3.2, l'accompagnement de l'essor des traitements par anticancéreux oraux est un des chantiers prioritaires, avec pour objectifs de faire évoluer l'évolution de l'organisation de l'offre de soins et d'adapter les modes de financement. A titre d'exemple, le recours à des programmes d'éducation thérapeutiques

(ETP) ainsi qu'à des conseils pharmaceutiques, plus particulièrement en cas de polymédication, sont des axes d'amélioration identifiés (19). C'est dans ce contexte qu'a été mis en place en 2016 une enveloppe de Mission d'Intérêt Général (MIG) par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) au profil des consultations de primo-prescription de chimiothérapies orales, ceci dans la volonté d'améliorer le financement des soins au regard des nouveaux enjeux liés aux évolutions de la prise en charge (31)

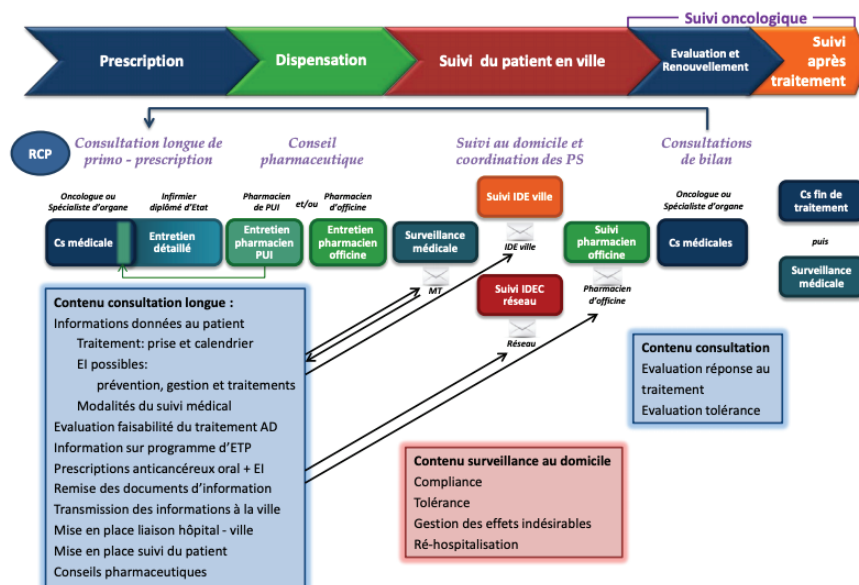


Figure 2 : Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oral à domicile (19)

1.4.2. « Ma Santé 2022 »

La satisfaction du patient apparaît également comme un indicateur essentiel dans la stratégie « Ma Santé 2022 » présentée par le président de la République en septembre 2018 et déployé par Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, en novembre 2018. La qualité des soins et la pertinence des actes, les modes de financement et le numérique sont trois des cinq chantiers de la stratégie de transformation du système de santé français pilotée par la Haute Autorité en Santé (HAS) et la caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) (32,33).

Les 3 engagements prioritaires du Pan sont ainsi : 1 – Placer le patient au cœur du système et faire de la qualité de sa prise en charge la boussole de la réforme ; 2 – Organiser l’articulation entre médecine de ville, médico-social et hôpital pour mieux répondre aux besoins de soins en proximité ; 3 – Repenser les métiers et la formation des professionnels de santé (33).

Recourir au numérique pour mieux soigner est l’un des objectifs majeurs de « Ma Santé 2022 ». La révolution numérique doit apporter de nouveaux services aux patients pour qu’ils disposent de leurs données personnelles et de l’information nécessaire pour être acteurs de leur santé. Chaque français bénéficiera d’un compte donnant accès à un portail personnalisé de services, qui a vocation à s’enrichir : dossier médical partagé, mais aussi applications de santé référencées, messagerie sécurisée vers les professionnels de santé, etc. Le programme e-Parcours, présenté le 23 mai 2019 par la Direction Générale de l’Offre de Soins, vient appuyer cet engagement en plaçant les outils numériques de coordination (cahier de liaison, gestion d’alerte, notification d’évènements) au cœur du parcours de soins (34).

La mesure d’indicateurs d’efficacité clinique et de résultats des parcours de soins (ou « *outcomes measures* ») va devenir systématique dans l’objectif d’améliorer la qualité et la pertinence des soins. A ces indicateurs s’ajouteront des indicateurs d’expérience patient visant à mesurer l’amélioration rapportée par le malade de son état de santé tout au long d’un parcours (33).

Ainsi, Les *Patient Reported Outcomes* (PRO) interviendront ainsi très certainement dans les prochaines années dans le financement des établissements de santé, comme le suggère la task-force (mission Aubert) de janvier 2019. Les résultats rapportés par les patients seraient un indicateur puissant, mais également un contrepoint essentiel à d’autres formes de financement (l’activité / l’acte), afin de s’assurer que les gains d’efficacité ne se fassent pas au détriment de la qualité des soins. Ce mode de financement est un objectif assumé par le projet de loi « Ma Santé 2022 » pour découpler le financement des établissements de santé au profil de la qualité, la pertinence, et la prise en compte de la patientèle (35). Une dotation portée à 300 millions d’euros sera par ailleurs attribuée dès 2019 aux établissements hospitaliers sur la base d’indicateurs de qualités transversaux.

La France n’est pas le seul pays à promouvoir les résultats rapportés par les patients. Certains pays outre-Atlantique, comme les États-Unis, encouragent depuis plusieurs années l’implémentation des PRO dans leur système de santé.

1.4.3. Les programmes américains

Plusieurs organisations américaines ont travaillé ces dernières années sur l'encadrement et l'organisation des soins en oncologie. En 2013, la *National Academy of Sciences* a publié son rapport intitulé *Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis*, recommandant d'axer les soins sur certaines notions-clé, notamment l'inclusion de patients engagés et informés dans leur maladie (36). En 2015, l'ASCO a également publié un travail similaire mettant l'accent sur les bénéfices cliniques, la toxicité et les coûts associés aux traitements. Ils reconnaissent la multitude de facteurs pouvant influencer la perception de la valeur d'un patient : l'efficacité du traitement, les effets secondaires, les dépenses personnelles, la qualité de vie et les dépenses indirectes.

Le 17 novembre 2016 s'est tenue la deuxième conférence annuelle sur les PRO en santé, financée par le *Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI)*, et réunissant de nombreux acteurs du système de soins américain dont les instances de santé, les organismes de financement, l'assurance maladie, des groupes de défense des droits des patients, des chercheurs et des cliniciens. L'ensemble des participants ont convenu qu'une standardisation des mesures des PRO est la priorité. Devant la multiplication des outils et des technologies de recueil et de stockage de données (phénomène « *big-data* »), il est également primordial de rationaliser ce recueil en définissant clairement les objectifs des programmes, mais également de donner un accès immédiat « en temps réel » aux données pour une prise de décision partagée la plus rapide et pertinente (37).

1.5. Synthèse

Ce rationnel dresse un état des lieux du cancer et de l'évolution de sa prise en charge ces dernières années. De multiples changements amènent à repenser le parcours de santé du patient atteint de cancer, initialement hospitalo-centré, et qui tend maintenant à se tourner vers une médecine ambulatoire, de proximité et pluridisciplinaire. Sous l'impulsion des gouvernements successifs, mais également des acteurs en santé et des patients eux-mêmes, ce parcours tend à s'organiser en renforçant le lien entre l'hôpital et la ville, mais aussi en renforçant la responsabilisation et l'autonomisation des patients vis-à-vis de leur pathologie. Le terme anglo-saxon *empowerment* prend à ce titre une importance considérable dans la littérature scientifique internationale. Dans ce contexte d'évolution dans l'organisation des soins, de repositionnement du patient au centre de son parcours, et de développement de la prise de décision médicale partagée, un autre terme anglo-saxon, à savoir le terme *Patient Reported Outcomes*, signifiant littéralement données rapportées par le patient, réunissant des notions telles que la qualité de vie liée à la santé, la satisfaction des patients aux soins, ou encore la gestion des symptômes, prend également une place centrale dans le domaine de l'oncologie.

2. LES *PATIENT REPORTED OUTCOMES* EN ONCOLOGIE

La discipline de l'oncologie fait de nos jours de plus en plus appel aux données issues des patients. Les raisons de cet engouement sont détaillées dans la première section ci-avant. Cette deuxième section aborde plus précisément ces données, tout d'abord en les contextualisant par rapport à un concept plus ancien, celui de Qualité de Vie Liée à la Santé. Les définitions des données rapportées par les patients sont par la suite détaillées. Les outils permettant la collecte et l'analyse de ces données ont fait l'objet d'une revue de la littérature présentée ci-après. Par ailleurs, sont présentés les principaux acteurs institutionnels encourageant le développement des données rapportées par le patient dans le domaine de l'oncologie, puis les différents domaines dans lesquels ces données sont utilisées. Enfin, cette section se conclue sur la digitalisation de ces données, et de manière plus large sur l'avènement de l'e-santé.

2.1. Définition du concept de Qualité de Vie Liée à la Santé (QVLS) ou *Health Related Quality of Life* (HRQoL)

La Qualité de Vie Liée à la Santé (QVLS) est un état de bien-être composé de deux éléments : la capacité d'effectuer des activités quotidiennes reflétant le bien-être physique, psychologique et social ; et la satisfaction du patient quant à l'évolution et le contrôle de sa maladie. C'est aussi l'écart entre les aspirations et les réalisations des patients : plus l'écart est faible, et plus la qualité de vie est élevée. Elle représente également les conséquences fonctionnelles d'une maladie et de la thérapie qui en découle sur le patient telles qu'elles sont perçues par le patient. Elle peut se définir comme la satisfaction générale d'un patient à l'égard de la vie et son sentiment général de bien-être personnel. Il peut enfin s'agir de l'évaluation des patients de leur satisfaction quant à leur niveau actuel de fonctionnement en comparaison à ce qu'ils perçoivent être possible ou idéal. (38).

En d'autres termes, le concept de QVLS est difficile à définir, en témoignent les multiples définitions qui lui sont apportées depuis de nombreuses années, ce qui provoque de la confusion auprès des chercheurs. L'inclusion de l'aspect social dans la QVLS n'a pas toujours été unanime. La QVLS est pour certains chercheurs une approche « intrinsèque » de l'état de santé (*within the skin*), les interactions sociales ne devraient alors pas être incluses dans la définition de la qualité de vie rapportée à la santé/maladie puisqu'elles se produisent plutôt de façon « extrinsèque » (*outside the skin*) (39).

Malgré ces difficultés, quelques aspects de sa conceptualisation font maintenant l'unanimité auprès de la communauté scientifique. La QVLS se définit aujourd'hui comme un concept multi-domaine représentant la perception subjective du patient de l'impact de sa maladie et de ses traitements sur sa vie quotidienne, son état physique, fonctionnel, psychologique, social, cognitif et son bien-être. La *Food and Drug Administration* (FDA), la *Health Products and Food Branch* (HPFB) canadienne et l'*European Medicines Agency* (EMA) proposent toutes la même définition de la QVLS (40).

La QVLS a connu un essor dans les années 1980 alors que les contraintes économiques dans les pays industrialisés commençaient à toucher le domaine des soins et de la santé. L'industrie pharmaceutique se devait à ce moment-là de développer des médicaments ou des traitements qui minimisent les dépenses de santé, tout en prodiguant les meilleurs soins pour les patients. L'évaluation des médicaments ou des traitements se basent alors sur des paramètres non seulement objectifs (survie, progression de la maladie) mais également subjectifs (qualité de vie) (41).

Cet essor qu'a connu la QVLS a dans un premier temps été multi-domaine, avant que n'apparaissent des spécificités pour chaque spécialité médicale, dont bien sûr l'oncologie.

2.2. Émergence du concept de qualité de vie en oncologie

Le concept de Qualité de Vie en oncologie apparaît pour la première fois dans la littérature scientifique en 1949 avec le *Karnofsky Performance Status* (KPS). Il est introduit par David A. Karnofsky et Joseph H. Burchenal dans un article initialement publié dans un chapitre du livre *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* (42). Ce livre résume les résultats d'un symposium tenu à New York en 1948, et n'est donc pas répertorié dans PubMed. Initialement intitulé *Performance Status*, le terme *Karnofsky Performance Status* a été inventé ultérieurement, renommé au nom de l'auteur. Dans leur article, les auteurs identifient comme critère d'évaluation l'amélioration subjective qui se définit de la façon suivante :

« L'amélioration subjective du patient est mesurée ou décrite par l'amélioration de son humeur et de son attitude, de son sentiment de bien-être général, de son activité, de son appétit et de la diminution des symptômes considérés comme pénibles, tels que la douleur, la fragilité et la dyspnée »

(“The patient’s subjective improvement is measured or described in terms of improvement in his mood and attitude, his general feelings of well-being, his activity, appetite, and the alleviation of distressing symptoms, such as pain, weakness and dyspnea”) (41).

Le KPS décrit l'état fonctionnel du patient selon une échelle de 11 points, corrélée à des pourcentages allant de 100% (aucun signe de maladie, aucun symptôme) à 0% (décès) (43).

L'intérêt grandissant en faveur du concept de qualité de vie en oncologie coïncide avec l'émergence de l'oncologie psychosociale au milieu des années 1970. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques, l'amélioration des conditions de vie et l'augmentation de l'espérance de vie entraînent une augmentation de la prévalence en oncologie. L'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer est devenue une priorité. A ce titre, les problèmes psycho-sociaux ont un impact majeur sur le bien-être physique et mental des patients. L'oncologie psychosociale, l'une des plus jeunes sous-spécialités de l'oncologie, s'intéresse aux conséquences psychologiques et sociales du cancer auprès des patients, de leurs familles et du personnel soignant. A partir de cette période, les patients sont plus enclins à parler de leurs expériences avec le cancer. Le mot « cancer », ainsi que la maladie mentale, se déstigmatisent (44,45). L'amélioration de la survie et une plus grande ouverture des patients à partager leurs expériences face à la maladie et aux traitements amènent les chercheurs à s'intéresser à la qualité de vie des personnes atteintes de cancer (41,45).

L'intérêt pour la qualité de vie en oncologie se poursuit dès 1984, lorsque le comité consultatif sur les médicaments en oncologie de la US FDA exigea que la qualité de vie des patients soit prise en compte pour l'évaluation de l'efficacité des nouveaux agents anticancéreux. Une telle exigence contribua directement au développement d'instruments de mesure fiables et valides, spécifiques au cancer. Ainsi, en 1986, l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) initia un programme de recherche visant à développer des outils permettant d'évaluer la qualité de vie des patients participant à des essais cliniques internationaux. Il existait à cette époque peu d'outils fiables, validés, reproductibles à l'échelle mondiale et spécifiques du cancer. L'EORTC publia en 1993 une étude validant le questionnaire EORTC QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire-Core 30*), un des outils les plus utilisés de nos jours (46). Au même moment, un groupe de chercheurs américains proposa pour sa part le *Functional Assessment of Cancer Therapy - General* (FACT-G) (47). L'EORTC QLQ-C30 et le FACT-G permettent tous deux une évaluation générale des dimensions physiques, psychologiques et sociales de la santé, non spécifique du site tumoral.

Les divergences rencontrées dans la caractérisation de la QVLS se sont également retrouvées dans la caractérisation de la qualité de vie propre à l'oncologie. En effet, les dimensions spirituelle et religieuse mériteraient pour certains chercheurs d'être considérées en plus des dimensions physique, fonctionnelle, psychologique et sociale, notamment en contexte de fin de vie où le bien-être spirituel peut être lié à la capacité de profiter de la vie dans des situations cliniques précaires (48).

Depuis les années 2000, le concept de QVLS s'inscrit au sein d'un environnement plus large appelé *Patient Reported Outcomes*, ou PRO.

2.3. Les *Patient Reported Outcomes* (PRO)

De nos jours, le terme *Patient Reported Outcomes* (PRO) est d'avantage utilisé en recherche clinique. Il permet de caractériser de façon appropriée l'impact des traitements sur la santé des patients, en englobant un ensemble de concepts comme la manifestation de divers symptômes, la présence de comorbidités, la QVLS, la perception de la satisfaction du patient pour les soins, la perception de la santé au sens large ainsi que l'adhésion aux traitements. Initialement développés dans le cadre d'essais cliniques, ils s'intègrent progressivement dans la pratique courante.

2.3.1. Définition des *Patient Reported Outcomes*

Les agences sanitaires américaine, canadienne et européenne proposent toutes une définition similaire des PRO :

- Selon l'agence américaine du médicament, la *Food and Drug Administration* (FDA), les PRO sont définis par toute mesure de l'état de santé du patient qui est rapportée directement par le patient, sans modification ni interprétation du médecin ou d'une tierce personne (49).
- De même pour l'organisme national canadien de réglementation des produits de santé (*Health Products and Food Branch of Health Canada*, HPFB), un PRO correspond à tout rapport sur l'état de santé d'un patient provenant directement du patient, sans interprétation de la réponse du patient par un clinicien ou toute autre personne (40).
- Pour l'*European Medicines Agency* (EMA), le terme PRO correspond à tout résultat évalué directement par le patient lui-même et basé sur sa perception de la maladie et de son traitement. Le terme PRO est un terme générique pouvant être uni ou multidimensionnelle en incluant des informations sur l'état de santé général, les symptômes, la qualité de vie liée à la santé, l'observance et/ou la satisfaction du traitement (50).

Il existe deux domaines principaux dans lesquels la mesure des PRO a été décrite : l'évaluation de la qualité des soins à l'aide de la mesure de la performance, ou *PRO Performance Measures* (PRO-PMs), et la notification d'effets indésirables, ou *PRO Adverse Events* (PRO-AEs). Ces deux domaines d'utilisation sont liés à l'émergence du concept récent de médecine centrée sur le patient et de la faisabilité croissante de la collecte de données à l'aide des technologies modernes. Il a par ailleurs été démontré que des professionnels de santé peuvent interpréter une même donnée de différentes manières. Les patients peuvent eux-mêmes fournir des données d'une grande précision, parfois plus cohérentes par rapport à celles obtenues par les professionnels de santé.

2.3.2. Les Patient Reported Outcomes – Adverse Events (PRO-AEs)

Les *Patient Reported Outcomes – Adverse Events* (PRO-AE) montrent une tendance à pouvoir détecter de potentiels symptômes de façon plus rapide que les cliniciens (51–54). Un événement indésirable doit être pertinent sur le plan clinique, doit avoir une temporalité, mais n'a pas forcément de lien causal avec un traitement. Un événement indésirable est défini comme un effet indésirable à partir du moment où ce lien causal est prouvé. Une méthode de mesure est appelée PRO-AEs à partir du moment où les événements indésirables sont collectés à l'aide d'un outil PRO. Les données obtenues à l'aide d'une méthode PRO-AEs peuvent être utilisées indépendamment des données recueillies par les cliniciens ou peuvent être combinées avec celles-ci. Les patients montrent un grand intérêt à la collecte de données de santé en ligne, comme en témoigne les faibles taux de non-participation (de 17 à 29%) dans les études (55–57).

2.3.3. Les Patient Reported Outcomes – Performance Measures (PRO-PMs)

Le concept de médecine centrée sur le patient s'est étendu dès le début du XIX^{ème} siècle dans le domaine de la recherche, ce qui a complexifié la collecte, le stockage et l'analyse de l'information scientifique. La qualité des soins et son évaluation, notamment en oncologie, devient alors une problématique majeure. La qualité des soins est évaluée par la capacité d'une prestation de soins à apporter à une population des résultats souhaités en termes de santé, en comparaison aux connaissances scientifiques et professionnelles. L'évaluation de la qualité des soins fait alors intervenir trois composantes : les structures de santé (ou les caractéristiques du système de santé), les processus de soins (mesures de prévention, de diagnostic, de traitement... ou parcours de santé), et les données de santé. Bien que souvent considérées comme accessoires, les PRO deviennent une composante

essentielle dans l'évaluation de la qualité des soins par leur caractère indépendant des autres composantes intervenant dans cette évaluation (58).

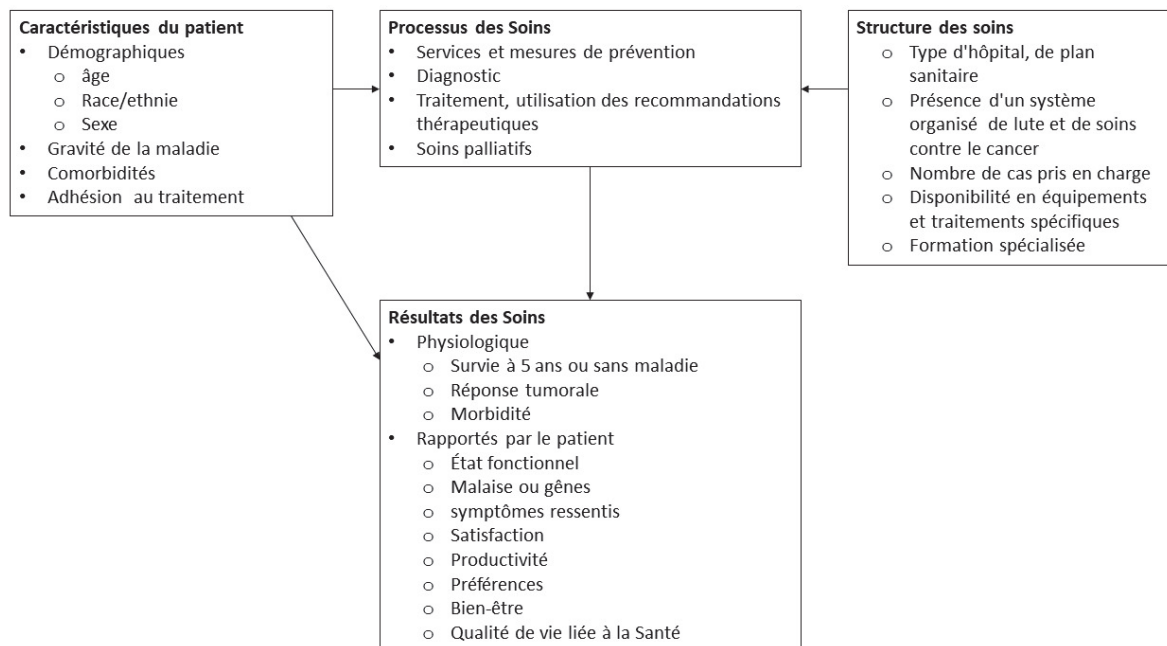


Figure 3 : Modèle pour l'évaluation de la qualité des soins en oncologie (58)

Les PRO représentent la voix unique du patient et son point de vue précieux, et devraient faire partie intégrante de la prise de décision médicale et de l'évaluation de l'efficacité du traitement. Ceci est particulièrement important dans le domaine de l'oncologie compte tenu des nombreuses options thérapeutiques qu'il existe certaines apportant un gain modeste en termes de survie et causant des toxicités considérables. Le développement de nouveaux traitements innovants, à l'instar des CAR-T, sont par ailleurs fortement susceptibles de modifier l'organisation des soins. L'approche traditionnelle consistant à utiliser des indicateurs de processus ou des données de santé comme la survie et la progression de la maladie ne répond plus de manière adéquate aux objectifs multidimensionnels des soins. Un modèle de mesure de la qualité des soins incluant les caractéristiques des patients, en plus des processus et des structures de soins est alors envisagé (58).

De nos jours, il existe encore un manque de connaissance et de compréhension de l'utilisation des PRO dans l'évaluation de la qualité des soins. La communauté scientifique est confrontée à plusieurs défis : méthodologie ; gestion ; et analyse des PRO. L'utilisation des PRO comme indicateur de performance doit impliquer une méthodologie rigoureuse, valide, fiable, sensible et reproductible pour apporter des données appropriées aux parties prenantes. Dans ce contexte, l'équipe d'Ethan

Basch a présenté en 2012, lors d'un symposium de l'ASCO, une synthèse des programmes existant qui utilisent les PRO dans l'évaluation de la qualité de soins. L'équipe a identifié par ce travail 13 programmes, 10 documents référençant les bonnes pratiques d'utilisation des PRO-PMs, ainsi que cinq objectifs concrets de l'utilisation des PRO-PMs : Les PRO peuvent par exemple évaluer la pertinence d'un traitement (prescription d'anti-nauséeux suite à l'administration d'une chimiothérapie émétisante), mais aussi l'impact clinique d'une prise en charge (manifestation de symptômes spécifiques d'une pathologie, comme des dyspnées chez un patient asthmatique) (59).

2.3.4. L'émergence récente des PRO

C'est au début du XXI^{ème} siècle qu'apparaît l'acronyme PRO dans la littérature scientifique (58). Plusieurs faits marquants durant les années 2000 ont conduit à son expansion, comme par exemple par la publication en 2006 par la FDA d'un guide à destination des industries pharmaceutiques quant à l'utilisation des PRO (49). La même année, Ethan Basch et ses collaborateurs ont publié leurs travaux sur les PRO, montrant qu'il est possible et justifié d'utiliser les PRO comme instruments de notification des événements indésirables dans le traitement du cancer génito-urinaire et du cancer du poumon (60). Cette publication a ainsi ouvert une nouvelle ère dans la collecte de données.

La prise en compte des besoins et des préférences des patients prend une place de plus en plus importante en santé, lié notamment à l'utilisation croissante des instruments de mesure de la QVLS depuis les années 1990. Au-delà de la notion de QVLS, les PRO permettent de prendre en compte le ressenti des patients sur leur vécu de la maladie, sur leur perception des effets secondaires, des traitements, et sur leur parcours de santé. Les données rapportées par les patients doivent être simples, modifiables dans le temps, importantes pour les patients et facile à signaler. La mesure des PRO fait intervenir des outils spécifiques appelés *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs).

2.4. Les Patient Reported Outcome Measures (PROMs)

Les PRO sont issus de questionnaires validés et standardisés appelés *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs) qui font l'objet de recommandations pour assurer leur utilisation adéquate. L'utilisation des PROMs a le potentiel d'intégrer systématiquement la vision des patients dans le but d'améliorer l'efficacité des soins.

Le terme PROMs, défini par la NLM (*U.S. National Library of Medicine*) comme l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des soins de santé, mesurées et directement rapportées par le patient, a été intégré en 2017 dans la base de données MeSH (*Medical Subject Headings*), thésaurus de vocabulaire contrôlé par la NLM et utilisé pour l'indexation d'articles dans les principales bases de données scientifiques, comme MEDLINE/PubMed. A noter que le terme MeSH *Patient Reported Outcome Measures* était de 2013 à 2016 indexé sous le terme *Patient Outcome Assessment*.

L'acceptabilité des PROMs varie d'une région à l'autre et selon les besoins de chaque pays. L'EMA s'appuie davantage sur des instruments validés par l'expérience et par des experts du domaine, tandis que la FDA insiste davantage sur l'évaluation directe des preuves de validation, qui relèvent généralement d'un programme de développement de médicaments individuel ou plus largement de programmes de qualification d'outils de développement de médicaments (50). Cet aspect sera plus largement abordé dans la partie concernant les domaines d'utilisation.

Les questionnaires utilisés peuvent être généralistes ou spécifiques d'une pathologie ou d'un traitement. Les PRO peuvent correspondre à des symptômes (comme la douleur ou la fatigue), à l'état physique ou psychologique, ou plus globalement à la qualité de vie liée à la santé. De nombreux PROMs sont utilisés en oncologie, certains d'entre eux étant spécifiques de cette discipline.

2.4.1. Revue de la littérature sur l'utilisation des *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs) en oncologie

Les principaux PROMs utilisés dans le domaine de l'oncologie sont détaillés ci-après. Ils ont été identifiés par une revue de la littérature sur la base de données MEDLINE/PubMed en associant les termes MeSH suivants : « *Neoplasms/drug therapy* » et « *Patient Reported Outcome Measures* ». La formule de recherche était alors la suivante : ("Neoplasms/drug therapy"[Mesh]) AND "Patient Reported Outcome Measures"[Mesh]. La période de publication n'a pas été spécifiée, c'est-à-dire que tous les articles publiés avant le processus de recherche pouvaient être inclus, du fait que le terme

MeSH *Patient Reported Outcome Measures* n'a été indexé qu'en 2017. Pour être inclus dans la revue, une étude devait impliquer des patients atteints d'un cancer, traités par anticancéreux (chimiothérapie et/ou immunothérapie et/ou thérapies ciblée), et dont l'objectif était d'évaluer des PRO. La recherche s'est limitée aux articles publiés dans les langues françaises et anglaises. Après identification des études potentiellement éligibles, une première analyse à partir des résumés scientifiques d'articles a été réalisée indépendamment par deux enquêteurs (un interne en pharmacie et un pharmacien assistant spécialiste). Les articles ont enfin été analysés par lecture critique pour inclusions dans la revue.

La recherche initiale a été réalisée le 22 décembre 2018, identifiant 71 articles publiés entre 2016 et 2018. Certains articles déjà indexés sous le terme MeSH PROMs en 2016 ont ainsi été identifiés par cette recherche. Une première analyse par lecture critique des résumés d'articles a permis de sélectionner 46 articles éligibles aux critères de recherche. Ce sont finalement 34 articles qui ont été inclus après lecture critique des articles dans leur intégralité. Les articles exclus de l'analyse finale correspondaient à des revues systématiques de la littérature, ne traitaient pas d'une activité précise de PRO, ou n'étaient pas disponibles dans les langues d'intérêt.

Les principaux éléments recherchés dans les articles inclus étaient : le(s) pays d'étude ; le(s) type(s) de cancer(s) concerné(s) ; le(s) outils PROMs utilisés ; la(les) méthode(s) utilisée(s) pour réaliser les autoévaluations ; le(s) support(s) utilisé(s) (numérique ou papier) ; et les résultats obtenus.

L'analyse détaillée des articles inclus dans cette revue de la littérature est résumée dans un tableau disponible en annexe de ce mémoire.

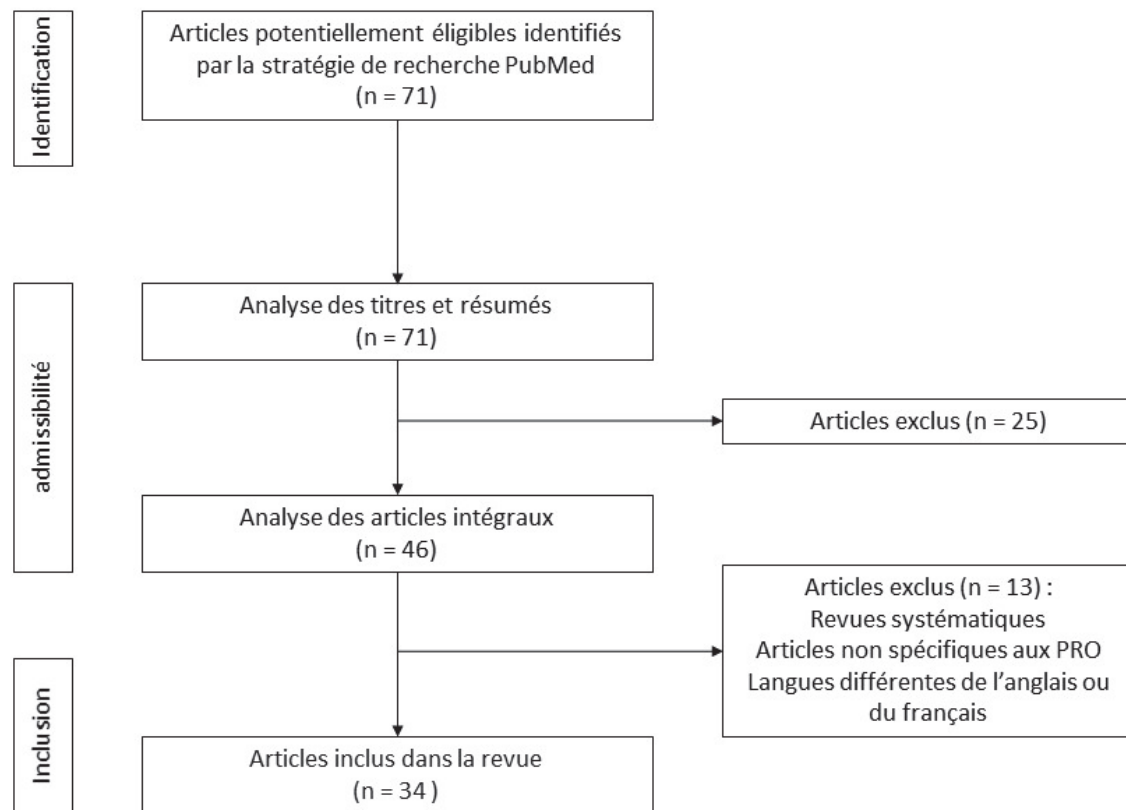


Figure 4 : Organigramme d’inclusion des articles scientifiques pour revue

Les principaux PROMs utilisés dans le domaine de l’oncologie, et identifiés à l’aide de cette revue de la littérature, sont ainsi détaillés ci-après.

2.4.2. La Patient Reported Outcomes - Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

En recherche clinique en oncologie, les événements indésirables sont dans la grande majorité des cas évalués et gradés selon une série d’items élaborée par le *National Cancer Institute* (NCI) et nommée *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). La CTCAE est composée de 790 effets secondaires gradés selon leur sévérité. Environ 10% des effets secondaires de la CTCAE sont des symptômes (ex : nausées, neuropathies périphériques…) rapportés par les investigateurs cliniques. Les événements indésirables sont gradés selon une échelle allant des 1 à 5, où le grade 5 correspond au décès et le grade 4 reflète les toxicités représentant un danger de mort et nécessitant une intervention

urgente. Les grades 1 à 3 représentent une aggravation progressive d’une toxicité ou une interférence avec les activités quotidiennes, et nécessitent une intervention clinique.

Pour améliorer la précision de ces données et donner au patient un rôle central dans sa prise en charge, le NCI a développé une autre série d’items pouvant être directement rapportée par le patient appelée *Patient Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)*. Sur les 790 effets secondaires de la CTCAE, le NCI a identifié 78 effets secondaires pouvant être rapportés par les patients eux-mêmes. Chacun d’entre eux peuvent refléter jusqu’à 3 des 5 indicateurs suivants : Fréquence ; Sévérité ; Interférence avec les activités de la vie quotidienne ; Quantité ; Présence/absence. Au total, 124 questions rassemblant 78 effets secondaires constituent la NCI PRO-CTCAE, traduite aujourd’hui dans 20 langues différentes (61).

Les symptômes issus de la PRO-CTCAE sont évalués selon une échelle allant de 0 à 4, le niveau 0 pouvant signifier « jamais » (fréquence) ou « aucune » (sévérité), et le niveau 4 « presque constamment » ou « très sévère ». Une récente étude a démontré que ces options de réponse sont bien comprises par les patients et que chaque choix permet de distinguer de façon significative les différents niveaux de symptômes (62).

PATIENT-REPORTED OUTCOMES VERSION OF THE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (PRO-CTCAE™) ITEM LIBRARY (Version 1.0)

Oral	Cardio/Circulatory	Neurological	Sleep/Wake	Sexual
Dry mouth S	Swelling FSI	Numbness & tingling SI	Insomnia SI	Achieve and maintain erection S
Difficulty swallowing S	Heart palpitations FS	Dizziness SI	Fatigue SI	Ejaculation F
Mouth/throat sores SI				Decreased libido S
Cracking at the corners of the mouth (cheilosis/cheilitis) S	Cutaneous	Visual/Perceptual	Mood	Delayed orgasm P
Voice quality changes P	Rash P	Blurred vision SI	Anxious FSI	Unable to have orgasm P
Hoarseness S	Skin dryness S	Flashing lights P	Discouraged FSI	Pain w/sexual intercourse S
	Acne S	Visual floaters P	Sad FSI	
	Hair loss A	Watery eyes SI		
	Itching S	Ringing in ears S		
Gastrointestinal	Hives P		Gynecologic/Urinary	Miscellaneous
Taste changes S	Hand-foot syndrome S	Attention/Memory	Irregular periods/vaginal bleeding P	Breast swelling and tenderness S
Decreased appetite SI	Nail loss P	Concentration SI	Missed expected menstrual period P	Bruising P
Nausea FS	Nail ridging P	Memory SI	Vaginal discharge A	Chills FS
Vomiting FS	Nail discoloration P		Vaginal dryness S	Increased sweating FS
Heartburn FS	Sensitivity to sunlight P	Pain	Painful urination S	Decreased sweating P
Gas P	Bed/pressure sores P	General pain FSI	Urinary urgency FI	Hot flashes FS
Bloating FS	Radiation skin reaction S	Headache FSI	Urinary frequency FI	Nosebleed FS
Hiccups FS	Skin darkening P	Muscle pain FSI	Change in usual urine color P	Pain and swelling at injection site P
Constipation S	Stretch marks P	Joint pain FSI	Urinary incontinence FI	Body odor S
Diarrhea F				
Abdominal pain FSI				
Fecal incontinence FI				
Respiratory				
Shortness of breath SI				
Cough SI				
Wheezing S				

Attributes	
F: Frequency	I: Interference
S: Severity	P: Presence/Absence
A: Amount	



Version date: 6/22/2018

Figure 5 : classification des symptômes composant la PRO-CTCAE (63)

Cette échelle a fourni ses preuves en termes de validité, de fiabilité et de faisabilité, bien que dans la plupart des études, une partie seulement des effets secondaires est présentée aux patients, et un seul des 3 critères pouvant décrire ces effets est testé (61). La fréquence standard d'autoévaluation par la PRO-CTCAE correspond à 1 autoévaluation par 7 jours. Une récente étude suggère que des fréquences d'autoévaluation plus longues (rappel de 2, 3 ou 4 semaines) sont associées à une erreur de mesure modérée mais progressivement croissante, qui doit être prise en compte si des périodes de rappel de plus de 1 semaine sont utilisées (64). L'utilisation de la PRO-CTCAE peut se faire sur différents supports, dont Internet, le serveur vocal interactive (SVI) et le papier, ce qui offre une grande flexibilité aux patients et au personnels soignants utilisant cet outil (65).

Force est de constater qu'il existe cependant une expérience limitée en matière d'analyse et d'interprétation des données déclarées par les patients. Des travaux sont en cours pour déterminer comment interpréter les scores PRO-CTCAE afin de leur attribuer une note CTCAE correspondante. Chaque partie prenante (cliniciens, experts en méthodologie et statistique, organismes réglementaires, patients) doit maintenant œuvrer d'une même voix afin de mettre au point une méthode standard permettant d'obtenir des données descriptives bien définies (66).

2.4.3. L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)

Le questionnaire d'autoévaluation de 30 questions de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) a initialement été développé en 1993 pour évaluer la qualité de vie des patients participants à des études de recherche clinique en oncologie (46). Il intègre dans sa 3^{ème} version actuellement utilisée cinq fonctions (cognitive, émotionnelle, physique, activités du quotidien, sociale), neuf symptômes généraux en oncologie (perte d'appétit, constipation, diarrhées, dyspnée, fatigue, insomnie, nausées/vomissements, douleur et difficultés financières) et l'état global de santé des patients. Chaque élément est évalué selon une échelle allant de 0 à 100. Un score élevé représente donc, selon l'élément correspondant, un bon niveau fonctionnel, une qualité de vie élevée, ou à l'inverse un niveau élevé de symptôme. La notation est basée (1) sur l'estimation de la moyenne des éléments qui constituent le questionnaire (score brut), ou (2) sur la transformation linéaire du score brut par formules mathématiques. Ce module principal a été traduit et validé dans plus de 110 langues, et est maintenant l'un des plus utilisés dans le monde en recherche clinique.

Il existe aujourd'hui, en plus de ce module principal, 29 questionnaires validés qui doivent être utilisés conjointement avec le module principal, ou peuvent être utilisés indépendamment de celui-ci. L'EORTC a développé de multiples modules spécifiques d'un site tumoral, d'une stratégie thérapeutique ou d'une dimension de qualité de vie. Ces modules sont à utiliser conjointement avec le questionnaire principal QLQ-C30. Ils sont conçus et validés pour être utilisés dans des essais cliniques sur le cancer. Les modules autonomes, quant à eux, sont des questionnaires conçus pour évaluer un ou plusieurs aspects de la qualité de vie chez les patients de manière individuelle ou dans un groupe spécifique de patients. Parmi ceux-ci, les plus couramment utilisés sont QLQ-BR23 (pour le cancer du sein, ou *Breast Cancer*), le QLQ-CIPN20 (pour les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie, ou *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*) et le QLQ-LC13 (pour le cancer du poumon, ou *Lung Cancer*). Trente-trois modules supplémentaires sont en cours de développement (38).

L'EORTC met à disposition de multiples documents afin de garantir le bon usage de leurs outils. Le guide de notation *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual* définit par exemple un processus standardisé de calcul du score de tous les modules QLQ, en prenant notamment en compte les données manquantes. Le guide de recommandations pour les essais cliniques (*QoL Clinical Trials Guideline*) et le manuel de procédures en pratique clinique (*Clinical Practice User Manual*) permettent d'accompagner les équipes dans l'utilisation des outils de l'EORTC dans les domaines cités (38).

L'évaluation d'un changement de score au cours du temps ou d'une différence entre deux groupes se fait à l'aide d'un indicateur appelé différence minimale cliniquement importante (DMCI) ou *minimally important difference* (MID). La MID est définie comme une différence de score suffisamment importante pour avoir des conséquences sur le traitement ou les soins du patient. Il a été historiquement défini que, selon le paramètre étudié, une MID de 5 à 10 points permet de conclure à une différence statistiquement significative entre plusieurs groupes. Certains récents travaux estiment cependant qu'un tel calcul demeure trop simpliste pour apporter une telle conclusion, les variations du score QLQ-C30 étant généralement faibles (67).

2.4.4. La Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)

La *Functional Assessment of Cancer Therapy – General* (FACT-G) est utilisée pour évaluer le bien-être physique (7 éléments), social (7 éléments), émotionnel (6 éléments) et fonctionnel (7 éléments). Chaque élément utilise une échelle d'évaluation en 5 points (0 = pas du tout ; 1 = un peu ; 2 = moyennement ; 3 = beaucoup ; et 4 = énormément). Chaque sous partie de la FACT-G peut être scorée individuellement en additionnant le total des réponses des éléments correspondants à cette sous partie. Des scores élevés indiquent un meilleur niveau fonctionnel (68).

Depuis le premier article validant le questionnaire FACT-G, publié en 1993 (47), plus de 90 autres questionnaires ont été mis au point, traduits et validés dans plus de 70 langues. Tous ces questionnaires sont regroupés sous le terme générique FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Évaluation Fonctionnelle du Traitement des Maladies Chroniques*). Ainsi, les questionnaires développés peuvent être spécifiques d'une pathologie (FACT-B pour le cancer du sein, FACT-Leu pour la leucémie, FACT-MM pour le myélome multiple) ou d'un traitement (FACT-EGFRI-18 pour les patients traités par inhibiteurs de l'EGFR, FACT-Taxane pour les patients traités par taxane, FACIT-TS-BTCSQ pour les patients ayant bénéficiés d'un greffe de cellules souches hématopoïétiques). Ils peuvent également être orientés sur des symptômes spécifiques d'une pathologie (FBSI pour le cancer du sein – *FACT-Breast Symptom Index*) ce qui constitue un sous-ensemble des questionnaires spécifiques de pathologies. D'autres questionnaires sont spécifiques d'un symptôme (FACT-Bone Pain pour les douleurs osseuses, FACT-An pour l'anémie, la fatigue...), ou sont à destination de la population pédiatrique, d'autres pathologies ou d'autres contextes cliniques (FAHI, *Functional Assessment of HIV Infection* pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine, FACIT-Pal pour les soins palliatifs, COST pour la mesure financière d'une toxicité) (69).

2.4.5. Le M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)

Le *M.D. Anderson Symptom Inventory* (MDASI) est utilisée pour évaluer la gravité des symptômes et la détresse liée à ces symptômes. Le MDASI est composée de 15 symptômes principaux (douleur, fatigue, nausées, trouble du sommeil, détresse, essoufflement, perte de mémoire, perte d'appétit, somnolence, sécheresse de la bouche, tristesse, vomissements, engourdissement ou fourmillements, diarrhées et constipation) qui sont notés en fonction de leur présence et de leur gravité. Chaque symptôme est noté sur une échelle de 11 points (0 à 10 ; 0 = absent et 10 = aussi mauvais que vous pouvez l'imaginer au cours des dernières 24 heures). Il inclut également six éléments pour évaluer les interférences avec la vie quotidienne (activité générale, humeur, travail, relations avec

les autres, marche et plaisir de la vie), également mesurés sur une échelle allant de 0 à 10 (0 = n'a pas interféré et 10 = a été complètement interféré) (70).

Le MDASI est traduite dans de nombreuses langues, et peut s'appliquer à de nombreux types de cancers et de traitements grâce aux modules spécifiques développés. On en compte aujourd'hui 14. A titre d'exemple, le module MDASI-AML/MDS destiné aux leucémies aiguës myéloïdes et aux syndromes myélodysplasiques possède certains items plus spécifiquement rencontrés dans ces pathologies (sensation de malaise, problèmes cutanés, faiblesse musculaire). Les douleurs osseuses et rash cutanés sont deux des 7 symptômes spécifiques complétant le module MDASI-MM (Myélome Multiple). De même, les difficultés à parler, à comprendre, le changement d'apparence et l'irritabilité sont parmi les 9 symptômes spécifiques du module MDASI-BT (*Brain Tumor*) (71).

2.4.6. Le système *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS)

Le *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) a été développé par le *National Institutes of Health* (NIH) dans le but d'informatiser les PRO chez des patients atteints de maladies chroniques et de faciliter l'utilisation des PRO en recherche clinique mais également en pratique courante. Le PROMIS évalue plus de 300 mesures de santé sur les plans physique, mentale et sociale aussi bien chez les adultes que les enfants. Plusieurs types de mesures peuvent être proposés, comme des version courtes de 4 à 10 items, ou des tests adaptatifs dans lesquels les items sont choisis de manière dynamique en fonction des réponses précédentes (72). Les MID de 5 domaines du système PROMIS ont été estimées dans une étude de 2012 menée par K.J. Yost et ses collègues. Ils sont de 3 à 5 points pour la fatigue (*Fatigue-17* et *Fatigue-7*), l'anxiété (*Anxiety-9*) et la dépression (*Depression-10*) et de 4 à 6 points pour la douleur (*PainInt-10*) et la fonction physique (*PhysFunc-10*) (73).

2.4.7. Le questionnaire à 5 dimensions de l'EuroQol (EQ-5D)

L'EQ-5D est un outil non spécifique (ou générique) de mesure de la QVLS, introduit en 1990 par le groupe EuroQol. Le cancer est l'un de ses principaux domaines d'utilisation de l'EQ-5Q (74). Ce questionnaire à 5 dimensions (mobilité ; capacité à se laver et s'habiller ; activités courantes ; gêne et douleur ; anxiété et dépression), aujourd'hui traduit dans plus de 160 langues, a été conçu pour être complété par les utilisateurs eux-mêmes, aussi bien sur supports papier que digital (ordinateur,

tablette, smartphone). Il contient également une échelle visuelle analogique (EVA) de 20 cm allant de 0 (pire état de santé imaginable) à 100 (meilleur état de santé imaginable) sur laquelle un individu évalue son état de santé actuel (75).

L'EQ-5D-3L (EQ-5D 3 level) comporte 3 niveaux de réponse : Aucun problème ; certains problèmes ; problèmes extrêmes. L'EQ-5D-5L (EQ-5D 5 level), introduit en 2009, apporte 3 évolutions principales par rapport à l'EQ-5D-3L. Premièrement, il intègre 5 niveaux de perception (aucun problème ; légers problèmes ; problèmes modérés ; sévères problèmes ; problèmes extrêmes), ce qui améliore sa sensibilité et réduit l'effet de plafonnement. Deuxièmement, le niveau le plus sévère concernant la mobilité a été modifié de « obligé(e) à rester alité(e) » à « incapable de marcher », ce qui améliore sa compréhension et augmente sa sensibilité. Et troisièmement, les instructions pour l'EVA ont été simplifiées, ce qui rend l'utilisation plus facile et intuitive (75).

Chaque niveau de perception peut être codé selon une échelle numérique allant de 1 (aucun problème) à 3 (problèmes extrêmes) dans le cas de l'utilisation de l'EQ-5D à 3 niveaux. Les données manquantes peuvent être codées avec le chiffre 9 (ou 999 pour l'EVA) (76). L'état de santé à 5 dimensions obtenu (ex : 11232) peut ensuite être converti en un indice continu unique (*index value*) où 1 représente le meilleur état de santé possible et 0 la mort. Certains états de santé peuvent être moins bien notés que la mort (<0). Cet indice peut être comparé à un indice de référence propre à chaque pays selon les exigences en santé dans la population générale dudit pays. Cette comparaison facilite le calcul des QALY (*Quality-Adjusted Life Year*, ou année de vie pondérée par la qualité) » régulièrement utilisés en évaluation médico-économique (77).

2.4.8. Le Medical Outcome Study Short Form 36 (MOS SF-36)

Le MOS SF-36 (dont le nom complet en anglais est : *Medical Outcome Study Short Form 36 item health survey*) évalue la santé physique et mentale d'un individu. Au total, 8 dimensions de la santé (activités physiques, activités sociales, résistance morale, physique et émotionnelle pour accomplir les tâches quotidiennes, douleur physique, santé mentale générale, vitalité, perception de l'état de santé en général) sont prises en compte et permettent d'élaborer un score allant de 0 à 100. La version 2 du SF-36 est destinée à être auto-administrée (78).

2.4.9. Le système Revised Edmonton Symptom Assessment System (ESAS-r)

Le système d'évaluation révisé *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS) contient une série de 10 éléments validés permettant d'évaluer 7 symptômes physiques, 2 symptômes émotionnels et le bien-être général. La version initiale, publiée en 1991, consistait en une échelle visuelle allant de 0 à 100 mm et évaluant deux fois par jour les 8 éléments suivants : la douleur, l'activité, les nausées, la dépression, l'anxiété, la somnolence, l'appétit et la sensation de bien-être (79). La version révisée (ESAS-r) apporte quelques brèves explications sur les symptômes, a modifié l' « appétit » en « manque d'appétit » et suggère l'incorporation de la constipation comme dixième élément. Le questionnaire est aujourd'hui traduit dans plus de 20 langues et est largement utilisé aussi bien en recherche clinique qu'en pratique courante chez les patients atteints de cancer à un stade avancé, en soins palliatifs, dans des disciplines autres que la cancérologie, en milieu hospitalier et en ambulatoire (80).

2.4.10. Le système de surveillance Advanced Symptom Management System (ASyMS)

Le système *Advanced Symptom Management System* (ASyMS) est un système de surveillance des toxicités des chimiothérapies à distance par téléphone mobile. Il contient un questionnaire d'autoévaluation (*Chemotherapy Toxicity Self-Assessment Questionnaire*, CTAQ) composé de 10 symptômes fréquemment rencontrés lors de traitements de chimiothérapie (sensation de malaise, diarrhées, constipation, maux de bouche et/ou gorge, paresthésies, syndrome mains/pieds, symptômes pseudo-grippaux/infection, fatigue, et douleur). Un module additionnel donne la possibilité au patient de signaler jusqu'à 6 autres symptômes. La première question porte sur la présence ou non du symptôme (oui/non), puis lorsque la réponse est « oui », il est demandé au patient d'évaluer la gravité de ce symptôme à l'aide d'une échelle à 3 niveaux définis par la CTCAE : légère, modérée ou sévère. Jusqu'à 3 dimensions de chaque symptôme peuvent être évaluées : la fréquence, la sévérité, et la gêne. En cas de déclaration de symptômes, les patients reçoivent automatiquement des conseils sur la gestion de ces symptômes. L'information est également transférée au clinicien selon deux niveaux d'urgence : le premier niveau concerne les symptômes pouvant devenir problématiques et pouvant nécessiter une intervention médicale, le deuxième niveau concerne les symptômes sévères ou pouvant engager le pronostic vital (81). Kearney et ses collègues ont montré dans un essai clinique randomisé que le système ASyMS reflète de manière plus précise la toxicité des chimiothérapies, offre un moyen efficace (en temps réel) de surveillance par rapport à une prise en charge standard, et peut réduire la morbidité liée aux traitements utilisés (82).

Le concept de PRO est né de la volonté de rassembler sous un même terme toutes les informations pouvant être fournies par le patient lui-même, dans le but d'améliorer les soins et le système de santé. Ce concept est aujourd'hui fortement utilisé dans le domaine de l'oncologie grâce à l'implication des équipes de chercheurs, des professionnels de santé et des patients, mais aussi grâce aux principales agences réglementaires de santé et à certaines organisations non gouvernementales.

2.5. Les principaux acteurs institutionnels

2.5.1. Les agences réglementaires nationales de santé

- Aux USA

Aux États-Unis, La FDA a publié en 2009 un guide à destination des industries pharmaceutiques dans le but d'améliorer l'utilisation des PRO et d'appuyer les demandes d'accès au marché (49). Dans ce guide, les PRO sont décrits comme la méthode de référence pour évaluer de manière subjective les événements déclarés par les patients, tel que les symptômes. Il est cependant précisé dans ce guide que les PRO doivent être utilisés uniquement pour évaluer des données d'efficacité ou de sécurité (sur la base de données comparatives), et non pour le dépistage d'effets indésirables. Les PRO pourrait ainsi être utilisés dans les essais de phase II pour détecter des effets inattendus, puis dans les essais de phase III pour suivre l'incidence et la gravité de ces effets (54). Les deux sources de données, auto-rapportées par les patients et documentées par les professionnels de santé, peuvent se compléter pour identifier des symptômes spécifiques et des groupes de patients dans le but de faciliter les inclusions dans les essais cliniques.

L'inclusion des patients dans le processus de développement des médicaments est également un élément majeur de l'*US Food and Drug Administration Safety and innovation Act*. Dans cette loi ratifiée par l'Administration Obama en juillet 2012, la FDA lance un programme de développement de médicaments axé sur le patient. Des ateliers invitent les patients à décrire les effets de leur maladie et quels sont pour eux les éléments importants dans les décisions thérapeutiques (83).

En 2014, le comité de gestion des symptômes et de la qualité de vie de l'Institut National du Cancer américain (*the National Cancer Institute's Symptom Management and Health-Related Quality of Life Steering Committee*) a identifié un ensemble de symptômes devant être évalués lors d'essais cliniques en oncologie afin de mieux comprendre l'efficacité et la toxicité des traitements et de faciliter les comparaisons entre études. Les 12 symptômes identifiés – fatigue, insomnie, douleur, anorexie (perte d'appétit), dyspnée, problèmes cognitifs, anxiété (nervosité), nausées, dépression (tristesse), neuropathies, constipation, diarrhées – furent validés à la suite d'une revue de la littérature et de l'analyse de 6 échelles validées dont la CTCAE, l'EORTC QLQ-C30, le MDASI, la PRO-CTCAE et la FACT-G (84).

L'ASCO encourage également l'utilisation des PRO en recherche clinique, trop peu utilisés selon le groupe de travail sur l'évaluation des traitements contre le cancer. Les essais cliniques qui démontrent une amélioration de l'observance, de la qualité de vie ou une réduction des symptômes

obtiennent des points supplémentaires dans le score NHB (*Net health benefits*). Le NHB est un indicateur utilisé en économie de la santé correspondant à la différence d'efficacité moyenne d'un nouveau traitement par rapport au traitement de référence, ajustée à la différence des coûts (85). Ces paramètres (observance, qualité de vie, symptômes) peuvent facilement être obtenus à partir de PRO. Le groupe de travail de l'ASCO estime que les PRO pourraient être un indicateur puissant s'ils étaient plus régulièrement utilisés dans les essais cliniques (86).

- Au Canada

L'organisme national canadien *Health Canada* n'a à ce jour formulé aucune recommandation officielle spécifique à l'utilisation des PRO et des PROMs dans l'évaluation des molécules en développement. Actuellement, au Canada, 39 molécules anticancéreuses permettent de traiter environ 108 indications, à la fois dans les cancers solides et les hémopathies malignes. Seulement 12 % de ces indications ont été approuvées en utilisant des données de qualité de vie rapportées par le patient, contre 33 % aux États-Unis. La plupart des essais cliniques canadiens ont utilisé l'échelle QLQ-C30 de l'EORTC. L'absence de directives de la part des instances canadiennes traduit directement cette différence avec leur voisin américain (87).

- En Europe

En Europe, les principales recommandations sur l'utilisation des PROMs en recherche clinique dans le domaine de la cancérologie, publiées par l'*European Medicines Agency* (EMA), sont issues de l'annexe 2 aux recommandations sur l'évaluation des médicaments anticancéreux chez l'homme. Cette annexe, publiée en avril 2016, aborde des notions tels que la mesure des symptômes PRO, de QVLS et du design des essais cliniques. L'objectif de cette annexe n'est pas de donner des directives spécifiques quant à la mise en place et l'utilisation des PRO, mais plutôt d'en définir les principes généraux (50).

L'EMA a récemment publié un document, « the EMA Regulatory Science to 2025 », qui vise à définir une stratégie commune des agences du médicament de l'Union Européenne dans le développement des médicaments. Le système réglementaire proposé, plus adaptatif, a pour objectif d'encourager l'innovation en santé, et plus précisément de coordonner l'approche des PRO au sein de l'Union en faisant évoluer les recommandations en recherche clinique. L'un des 5 objectifs affichés est de promouvoir l'accès au marché des médicaments par une approche centrée sur le patient (88,89).

2.5.2. L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

L'EORTC participe depuis de nombreuses années à la production de questionnaires sur la qualité de vie dans le domaine de l'oncologie. Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est de nos jours l'un des plus utilisés. Il a initialement été conçu pour être utilisés en recherche clinique, mais son utilisation est maintenant encouragée en pratique courante. Le projet SISAQOL (*Setting International Standards in Analyzing Patient Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data*), lancé en 2016, a pour but d'élaborer des normes internationales afin que les données recueillies à l'aide de PROMs puissent être mieux comparées et interprétées. Le consortium a identifié, après un an de recherche, 3 éléments majeurs limitant la fiabilité des PRO (90) :

- La formulation d'hypothèses : des objectifs de recherche clairs et la formulation d'hypothèses sont nécessaires avant toute analyse statistique. Seulement 50 % des articles identifiés dans une revue de la littérature formulaient des hypothèses spécifiques relatives aux objectifs. Les analyses statistiques sont ainsi régulièrement faites sans objectifs clairs vis-à-vis du recueil des PRO.
- Les méthodologies statistiques : il existe une variété considérable de méthodologies statistiques employées dans les études utilisant des PRO. Il est alors difficile de comparer les résultats entre eux et de généraliser des conclusions.
- Les données manquantes : les données manques sont un problème courant dans l'analyse des PRO en recherche clinique. Le traitement des données manquantes dans l'analyse doit être spécifié pour limiter au maximum le risque de biais.

2.5.3. Le Centre for Patient Reported Outcomes Research (Birmingham University, UK)

Le *Centre for Patient Reported Outcomes Research* (CPROR) étudie les moyens d'optimiser l'utilisation des PROMs dans les essais cliniques, la recherche appliquée et la pratique courante à partir des guides de recommandations disponibles pour les cliniciens et les investigateurs. Le CPROR a ainsi participé à l'élaboration, en étroite collaboration avec des représentants de patients, des directives CONSORT-PRO et SPIRIT-PRO, extensions des directives CONSORT et SPIRIT fournissant des recommandations sur la rigueur méthodologique et la transparence à adopter dans les essais cliniques (91).

2.5.4. Le John Ware Research Group (Boston, US)

Le groupe de recherche John Ware a pour objectif de standardiser les PROMs afin de pouvoir comparer les données issues des études, des patients et des populations au sens large, et ainsi rendre des informations plus pertinentes. Le fondateur, John Ware, a mis au point le SF-36 et a récemment développé de nouveaux outils pour standardiser le contenu des PROMs mais aussi pour adapter des paramètres relatifs aux maladies chroniques à certaines pathologies cancéreuses (91).

La connaissance des définitions des PRO, de leurs principaux outils d'évaluation, et des stratégies que souhaitent adopter les agences réglementaires quant à leur application, permet maintenant de décrire plus en détail leurs domaines d'utilisation.

2.6. Les domaines d'utilisation

2.6.1. Historique

Les PRO ont initialement été développés dans le cadre d'essais cliniques, comme critère de jugement secondaire dans la comparaison de plusieurs prises en charge. Ils sont aujourd'hui largement utilisés, en particulier dans des contextes de fin de vie ou d'alternatives thérapeutiques limitées. Trowbridge et al furent en 1997 parmi les premiers à publier une étude évaluant la douleur rapportée par les patients atteints d'un cancer (92), tandis d'en 2000 fut publiée la première étude proposant de rapporter des données sur la qualité de vie à l'aide un outil informatique. Dans cette dernière étude, les patients inclus dans le bras expérimental étaient invités à remplir une version informatique du QLQ-C30 avant leur visite médicale auprès de leur oncologue (93).

Ainsi, trois domaines d'utilisation se distinguent nettement : tout d'abord la recherche clinique, puis la pratique clinique « en vie réelle », et enfin l'évaluation des établissements de santé.

2.6.2. La Recherche Clinique

- Évaluation de l'efficacité thérapeutique

Les critères d'efficacité et de sécurité (*Efficacy and Safety*) sont traditionnellement utilisés par les instances réglementaires pour évaluer la balance bénéfique/risque d'une nouvelle molécule. Il est parfois difficile de distinguer les symptômes relatifs à la maladie de ceux relatifs au traitement, plus particulièrement lorsqu'ils proviennent tous d'une même et unique source et qu'ils ont été évalués selon une seule méthode. Le développement de nouveaux médicaments devient alors de plus en plus centré sur le patient pour déterminer avec plus de précision, en utilisant différentes sources d'informations, les profils de sécurité et de tolérance de ces nouveaux produits. Les régulateurs et les pouvoirs publics sont par conséquent intéressés par des méthodes précises et bien définies pour saisir de manière rigoureuse la perspective des patients tout au long du processus de développement du médicament.

Malgré certaines initiatives nationales ou régionales, il n'existe aucun accord international clair sur les objectifs, les outils de mesure, l'analyse et l'interprétation des PRO utilisés dans les essais cliniques en oncologie. Les diverses méthodes de mesure et d'analyse rendent difficile la comparaison

des résultats entre les essais et compliquent les prises de décisions dans les politiques de santé et dans l'élaboration de recommandations. Les organismes de régulation des États-Unis, du Canada et de l'Europe soutiennent l'initiative menée par l'EORTC portant sur la mise en place de standard internationaux dans l'analyse des résultats rapportés par les patients et des données sur la qualité de vie dans les essais cliniques randomisés (*the SISAQOL initiative ; Setting International Standards in Analysing Patient- Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data initiative*) (90,94).

Une revue de la littérature, publiée en février 2019 dans la revue spécialisée *Value in Health*, a comparé les méthodes utilisées d'un côté par la FDA et de l'autre par l'EMA pour évaluer les PRO dans les études cliniques. Au cours de la période d'analyse (de 2012 à 2016), 49 médicaments anticancéreux ont été approuvés par la FDA et l'EMA, pour un total de 64 indications. Dans 70,3 % (n = 45) des cas, les PRO étaient utilisés pour constituer le dossier de soumission aux instances réglementaires en vue d'obtenir une autorisation. Les PRO ont ensuite été intégrés aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) pour 46,7 % (n = 21) des indications. Les PROMs les plus utilisés étaient l'EQ-5D de l'EuroQol, le QLQ-C30 de l'EORTC et le FACT-G du système FACIT. Aucune autorisation de mise sur le marché n'a cependant été attribuée par la FDA en utilisant les PRO comme paramètre d'évaluation, malgré les initiatives lancées depuis 2009 pour promouvoir l'utilisation de ces données centrées sur le patient. À l'inverse, l'EMA s'est servi des PRO pour l'attribution des autorisations dans un tiers (32,8 %) des demandes. L'EMA est plus susceptible d'accepter des données issues d'études ouvertes ou des concepts généraux tel que la QVLS. La FDA est quant à elle plus prudente, s'appuyant plus facilement sur des symptômes qu'elle considère comme fiables, et dont le niveau de preuve est plus facile à garantir. La FDA considère certains PROMs comme obsolètes, inadaptés aux essais cliniques contemporains dans le domaine de l'oncologie (95). Ces résultats sont en cohérence avec une précédente étude publiée en 2012 dans la même revue *Value In Health*, précisant que 24 % des médicaments approuvés par la FDA entre 2006 et 2010 utilisaient des PRO comme critère principal, mais qu'aucun de ces médicaments n'était du domaine de l'oncologie (96). Il est néanmoins possible que la FDA ait adopté une stratégie plus pragmatique et flexible au cours de ces dernières années, puisque 3 nouvelles autorisations ont été accordées en 2017 à l'aide de PRO obtenus au cours d'études ouvertes.

- Outil principal d'évaluation des soins palliatifs en oncologie

Les PRO sont régulièrement utilisés dans les essais cliniques randomisés pour évaluer l'apport des soins palliatifs dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Dans ces contextes cliniques où les traitements sont lourds et agressifs, l'intégration précoce des soins palliatifs permet un gain non seulement en terme de qualité de vie mais également en survie globale (97,98). Des outils spécifiques de données patients-reportées ont ainsi été développés pour évaluer le bénéfice des soins palliatifs, comme le FACIT-Pal (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative care*) (99).

2.6.3. Les Patients Reported Outcomes dans la pratique clinique « en vie réelle »

La mesure des PRO peut également améliorer la qualité des soins, mais cette pratique n'est pas encore couramment utilisée.

- Améliorer la qualité des soins et l'observance

Une mauvaise estimation des symptômes est l'un des principaux facteurs prédictifs d'une mauvaise prise en charge des effets indésirables, notamment de la douleur, très étudiée dans la littérature (100,101). De nombreux travaux montrent que les professionnels de santé ont tendance à sous-estimer la fréquence et l'intensité des symptômes par rapport à ce que déclarent les patients. Les symptômes majoritairement concernés sont ceux considérés comme les plus « subjectifs », qui n'impacteraient pas directement la poursuite du traitement (diminution de l'appétit, tristesse, perte des cheveux), qui ne nécessiteraient pas de soins supplémentaires (fatigue), les symptômes déjà présents avant l'initiation du traitement, ou ceux de gravité légère (102). Les symptômes les plus invalidants, comme les bouffées de chaleur ou les vomissements, sont aussi fréquemment mentionnés (103). Ainsi, ce constat concerne 10 % des patients dans l'étude de Laugsand *et al.* (104). Les travaux de Pakhomov *et al.* montrent une discordance de 31 à 45 % entre les symptômes (douleur, toux, dyspnée) documentés par auto-évaluation des patients et ceux réellement mentionnés dans le dossier médical par les professionnels de santé (105). L'utilisation des PRO pourrait avoir un bénéfice individuel sur la prise en charge des patients, sur la qualité et la sécurité des soins et la qualité de vie liée à la santé.

Partant de ce constat largement décrit dans la littérature, il existe ces dernières années un intérêt grandissant dans l'utilisation des PRO dans le but d'améliorer la surveillance des symptômes et

le suivi des patients. Cependant, les preuves d'un réel impact clinique de ces programmes en vie réelle sont limitées (106). L'équipe d'Ethan Basch a montré en 2016, dans une étude publiée dans le *Journal Of Clinical Oncology*, que l'utilisation des PRO permettait de ralentir significativement la diminution de la QVLS chez les patients atteints d'un cancer solide à un stade avancé (perte de 1,4 contre 7,1 points du score de qualité de vie). Ces derniers étaient moins fréquemment admis dans un service d'urgences (34 % contre 41 % ; $p = 0,02$), moins fréquemment hospitalisés (45 % contre 49 % ; $p = 0,08$), et étaient plus longtemps traités par chimiothérapie (8,2 contre 6,3 mois ; $p = 0,002$). La survie à un an était significativement meilleure chez les patients dans le groupe PRO que dans le groupe de référence (75 % contre 69 % ; $p = 0,002$), de même que pour la survie ajustée à la qualité de vie (8,7 contre 8,0 mois ; $p = 0,004$) (107). Basch *et al.* ont confirmé leurs résultats une année plus tard, en 2017, en actualisant leurs données sur la survie globale (survie globale médiane de 31,2 mois dans le groupe PRO contre 26,0 mois dans le groupe contrôle ; différence de 5 mois ; $p = 0,03$) (108).

La question de l'observance est également primordiale, notamment dans le cadre de pathologies dont la prise en charge se chronicise avec des patients traités la plupart du temps hors de l'hôpital. Les comportements d'inobservance peuvent être favorisés lorsque les événements indésirables liés aux traitements ne sont pas pris en compte, ce qui peut avoir pour conséquence une perte de chance pour les patients (liée à une inefficacité thérapeutique), mais aussi des conséquences économiques négatives (par le mésusage de thérapies ciblées coûteuses et un recours accru au système de soins). Les PRO apporteraient une meilleure prise en charge, plus précoce et individualisée, des événements indésirables liés aux traitements, ce qui aurait un impact positif sur l'observance et l'adhésion des patients, sur l'efficacité thérapeutique, sur la qualité des soins et sur leur suivi des patients tout au long de leur parcours de santé.

- Pronostiquer un état de santé

Dans un autre registre, les données issues des PRO peuvent fournir des informations pronostiques individuelles de l'état de santé des patients. Il a été montré par exemple que la douleur et la dysphagie rapportées initialement par les patients atteints d'un cancer bronchique non à petite cellule fournissaient des informations pronostiques indépendantes de la pathologie (109). Plus généralement, il a été montré dans de nombreuses études que l'évaluation initiale de la qualité de vie liée à la santé, par le questionnaire EORTC QLQ-C30 par exemple, fournit des informations pronostiques majeures en terme de survie globale (110,111), et pourraient orienter les cliniciens dans leurs choix en terme de stratégie thérapeutique.

- Améliorer la satisfaction du patient, la relation praticien/patient

Les PRO peuvent non seulement améliorer la relation entre praticien et patient et ainsi mieux comprendre les symptômes ressentis par les patients, mais également encourager la prise de décision partagée. Leur utilisation régulière peut faire gagner du temps dans la prise en charge globale des patients : ceux ayant déjà répondu à des questions définies par voie électronique ou en salle d'attente ne seront pas réinterrogés lors de la consultation. Ainsi, le médecin peut se concentrer sur l'examen du patient, explorer de manière plus approfondie et ciblée certains symptômes et communiquer plus longuement sur les stratégies thérapeutiques. Les PRO permettent également de faciliter des conversations qui n'auraient peut-être pas eu lieu si certaines questions sensibles n'étaient pas posées de manière systématique grâce aux PROMs. A titre d'exemple, les radiooncologues ont rapporté que les PRO avaient encouragé des conversations sincères sur le dysfonctionnement sexuel, l'incontinence et les saignements rectaux chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, alors que ces sujets n'étaient jusque-là pas systématiquement abordés (112).

Ainsi, l'utilisation des PRO améliore la satisfaction des patients mais également des médecins, améliorent les relations médecin-patient, augmente la productivité et permet d'engager des conversations délicates. Les PRO pourraient enfin s'avérer bénéfiques pour prévenir l'épuisement professionnel associé à des erreurs médicales, à une moins grande satisfaction des patients et à une moins grande adhésion aux traitements (112,113).

- Un outil de surveillance des effets Indésirables liés aux traitements

Il peut également être nécessaire d'utiliser les deux sources d'information (patient-rapportées et documentées par les professionnels de santé) pour des applications telles que la surveillance de la sécurité des médicaments après la commercialisation, dans les cas où il peut s'avérer nécessaire de détecter des tendances alarmantes des symptômes afin de prévenir des réactions indésirables plus graves aux médicaments (105).

2.6.4. Évaluation des établissements de santé

L'utilisation du dossier médical partagé (DMP), accessible et utilisable par tous les professionnels de santé pourraient faciliter et rationaliser les soins (105).

Le concept de mesure des performances par les PRO, ou *Patient Reported Outcomes – Performance Measures* (PRO-PM), est progressivement apparu alors que l'évaluation des performances des établissements de santé était traditionnellement axée sur des indicateurs cliniques tels que les durées d'hospitalisations, les taux de réadmission, les infections associées aux soins, la survie, ou les données biologiques. L'utilisation des PRO dans cet objectif nécessite cependant de disposer de connaissances suffisantes dans les méthodologies de mesure de performance. L'équipe d'Ethan Basch a identifié en 2015 (59) des bonnes pratiques permettant une utilisation optimale des PRO-PM, dont :

- La description et la justification de l'utilisation de la mesure
- La description et la justification des conditions d'utilisation
- La mesure doit être suffisamment élaborée dans les conditions d'utilisation envisagées, et doit être suffisamment importante et pertinente pour les patients
- Un travail préliminaire utilisant la mesure dans les conditions d'utilisation prévues doit être envisagé afin de démontrer qu'elle est sensible selon l'état clinique
- L'élaboration d'une stratégie de mise en place de la mesure dans les conditions d'utilisation prévues
- L'élaboration d'un plan d'analyse, comprenant un ajustement des risques, un calcul de puissance et la gestion des données manquantes
- L'élaboration d'un cadre pour l'interprétation des résultats, incluant une ou plusieurs unités d'analyse et les seuils de scores significatifs
- La description d'une approche de communication et de diffusion des résultats
- La description d'une approche pour évaluer l'impact de la mise en place de cette mesure (avant/après)

L'utilisation des PRO permet de répondre à de multiples objectifs modernes dans le domaine de l'oncologie. Initialement développés par des équipes de chercheurs pour répondre aux besoins des patients, les PRO ont rapidement suscité l'intérêt des principaux organismes réglementaires qui tendent maintenant à accompagner leurs applications, leurs utilisations et leurs interprétations. L'avènement des PRO en oncologie s'accompagne d'un phénomène sociétal majeur, à savoir la l'informatisation et la digitalisation. Ce phénomène apporte des perspectives majeures pour notre système de santé. L'intégration de dispositifs e-santé innovants dans une organisation de soins existante doit cependant répondre à certains prérequis présentés ci-après.

2.7. La digitalisation du suivi des patients traités par anticancéreux oraux

L'essor que connaissent les anticancéreux oraux représente une évolution majeure pour les patients en leur procurant une meilleure qualité de vie : la prise en charge initialement hospitalière tend à s'étendre vers la ville, les patients restent la plupart du temps au domicile et peuvent conserver leurs habitudes de vie familiales et sociales, ainsi que leur activité professionnelle. Ce virage ambulatoire complexifie le parcours de santé des patients du fait notamment d'un suivi partagé entre l'hôpital et la ville. Les interlocuteurs se multiplient, d'où la nécessité d'assurer une coordination entre les professionnels de santé entre eux, et entre les professionnels de santé et les patients. Certains ATCO pris au long court, comme les thérapies ciblées, conduisent à une chronicisation de certains cancers. La prise en charge des toxicités et des interactions médicamenteuses devient un enjeu dans la qualité et la sécurité des soins, tout comme les risques liés à l'inobservance.

La cancérologie des dix prochaines années ira vers des soins moins invasifs, plus sophistiqués et une moindre présence du patient à l'hôpital, le développement de la télémédecine, le renforcement du rôle du patient et la progression de la e-santé, selon Unicancer (114).

2.7.1. La prise en charge du cancer 2.0

Dans ce contexte, l'avènement de l'e-santé et le développement des outils connectés entraîne une mutation dans la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux en contribuant au suivi personnalisé en continu à distance et en promouvant l'autonomisation des patients. Des initiatives innovantes basées sur l'usage des nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) se développent partout dans le monde. Les dispositifs e-santé sont de plus en plus utilisés dans les établissements de santé. Ils renforcent l'autonomisation du patient et le placent au cœur du dispositif de coordination.

À l'horizon 2025, le patient sera encore plus actif et souhaitera se positionner en "partenaire" pour participer à l'amélioration de sa prise en charge, par exemple en transmettant aux équipes soignantes, au jour le jour grâce à des applications mobile, l'évolution de ses symptômes et de ses effets secondaires, très utile pour ajuster les traitements (114). Une enquête Odoxa pour Unicancer publiée en octobre 2017 a montrée de 8 Français sur 10 (81 %) accepteraient d'être équipés d'objets connectés dans le cadre du suivi de leur maladie chronique. Ils sont tout aussi nombreux à penser que la santé connectée constitue une opportunité pour la prévention (82 %) et même pour la qualité des

soins (76 %). L'ambulatoire est largement plébiscité, surtout en cas de cancer puisque 8 Français sur 10 (79 %) préféreraient être soignés chez eux et ne se rendre que de temps en temps à l'hôpital (115).

Une étude pilotée en 2015 par le Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (PIPAME) présente cependant un paradoxe dans notre pays concernant l'e-santé : malgré les bénéfices abondamment présentés dans la littérature, l'usage réel de l'e-santé est timide et les perspectives restent incertaines, à l'inverse d'autres pays comme le Royaume-Unis, les États-Unis, le Japon ou encore la Corée du Sud. Par ailleurs, les patients expriment dans cette étude leur inquiétude quant à la sécurité de leurs données de santé. Les recommandations portées par cette étude portent sur un rassemblement des efforts, une constance dans la politique publique, une communication claire et sans ambiguïté et une mise en visibilité du bénéfice rendu à la population (116).

2.7.2. Les recommandations pour l'application de l'e-santé en oncologie

Afin de répondre aux exigences de chaque partie prenante, l'Agence Nationale d'Appui à la Performance (ANAP) a publié en 2018 un guide de bonnes pratiques et recommandations pour mettre œuvre le télésuivi des patients traités par ATCO (117). L'ANAP propose dans ce guide un modèle organisationnel pour l'implémentation des dispositifs e-santé :

- La performance technique du dispositif e-santé doit répondre aux exigences des patients et des professionnels de santé ;
- La coordination de tous les acteurs doit être assurée pour éviter des ruptures ou des discontinuités dans le continuum de soins, en particulier quand le processus ne peut être numérisé à tout point de vue ;
- L'éducation du patient et sa sensibilisation à l'observance représente un prérequis indispensable. Le télésuivi s'inscrit dans une complémentarité des recommandations professionnelles de prise en charge standard comprenant la primo-consultation par l'oncologue, la consultation infirmière, et la consultation pharmaceutique ;
- Le dispositif e-santé doit répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé pour assurer un suivi efficace et garantir une adhésion des patients mais aussi des différents acteurs de santé ;

Les dispositifs e-santé doivent répondre à un certain nombre de fonctions et fournir des informations conditionnant l'efficacité du télésuivi :

- Pour les patients, le dispositif doit permettre le reporting des symptômes et/ou des évènements indésirables. Les questionnaires doivent être adaptés à chaque molécule, et les informations fournies doivent générer un alerte des équipes hospitalières par messagerie sécurisée. Les patients doivent pouvoir poser des questions pour évaluer la gravité et la fréquence de leurs symptômes, et doivent avoir accès aux fiches d'informations sur les médicaments. Un plan de traitement personnalisé doit être disponible, intégrant le cas échéant une fonction de rappel de prise et la conduite à tenir en cas d'oubli de prise. Le dispositif e-santé doit permettre l'accès à des sites d'information référencés et validés, à un calendrier des rendez-vous médicaux et à un annuaire des professionnels de santé.
- Pour les professionnels de santé, le dispositif doit permettre le recueil de l'information du patient pour faciliter un monitoring par les équipes soignantes à l'aide d'un algorithme d'aide à la décision validé. Cet algorithme doit permettre de grader les informations apportées par le patient. Une toxicité de bas grade (grade 1) peut être prise en charge en structure extrahospitalière. Une toxicité de grade > 1 nécessite une prise en charge hospitalière. Le dispositif doit donner accès pour les professionnels libéraux aux fiches d'information sur les médicaments, aux protocoles de conduite à tenir face aux principaux évènements indésirables et aux coordonnées téléphoniques des équipes hospitalières. Un reporting des professionnels libéraux à destination des équipes hospitalières doit également être possible.

La protection, la sécurité et la confidentialité des données doivent relèvent d'une importance essentielle dans la mise en place d'un dispositif e-santé. Un ensemble de mesures doivent être prises dès l'initiation du projet pour assurer la sécurité informatique du dispositif et la protection des données de santé. Le traitement des données à caractère personnel doit respecter le récent règlement européen sur la protection des données, dit Règlement Général sur la Protection des Données, ou RGPD (118), et doit faire l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Pour éviter toute perte, vol ou piratage de données, les données personnelles doivent être hébergées par un prestataire agréé. Les applications mobiles destinées à devenir un dispositif médical (DM) connecté doivent au préalable obtenir un marquage CE. Pour obtenir le statut de DM, un logiciel ou une application mobile doit répondre à la définition d'un DM, en permettant par exemple l'aide au diagnostic ou au traitement.

2.7.3. Les travaux réalisés sur l'e-santé en oncologie

De multiples travaux sur la digitalisation des PRO sont en cours, certains se sont déjà même révélés être prometteurs. Une étude portant le recueil de PRO à l'aide d'une montre connectée a été présentée par Carrie A. Thompson et ses collègues au congrès 2018 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). L'évaluation de l'humeur à l'aide d'émoticônes ou *emoji*, directement relayée à l'aide de la montre connectée, était significativement similaire à l'outil de référence PROMIS (119).

L'équipe du Dr Fabrice Denis, de l'Institut Inter-régional de Cancérologie Jean Bernard (Le Mans), a développé en 2013 une application permettant d'effectuer une autosurveillance hebdomadaire chez des patients atteints d'un cancer du poumon. Les chercheurs se sont basés sur le principe que 90 % des récurrences du cancer sont attachées à des symptômes, mais que ces récurrences surviennent rarement le jour d'une visite de surveillance, mais plutôt entre deux visites programmées à 3 et 6 mois d'intervalle. Une première étude pilote non randomisée menée chez 43 patients a démontré la faisabilité de l'autosurveillance de 6 paramètres cliniques (poids, fatigue, perte d'appétit, douleur, essoufflement, toux) et a permis de détecter des rechutes du cancer environ 6 semaines plus tôt par rapport à une prise en charge classique (120). Chaque symptôme était évalué par le patient lui-même selon une échelle allant de 0 à 3. Une deuxième publication a confirmé ces résultats et a montré une bonne compliance à l'autosurveillance (79 % et 94 % pour l'autosurveillance hebdomadaire et mensuelle, respectivement) (121). Enfin, une étude multicentrique de phase 3 menée chez 122 patients a montré une survie (overall survival) à 1 an supérieure de 26 % dans le groupe suivi par l'application, par rapport au groupe bénéficiant d'une prise en charge standard (122). Le nombre de paramètres cliniques suivis a aujourd'hui été étendu à 12, le programme apporte ses preuves d'un point de vue médico-économique, et le dispositif digital de suivi a obtenu un marquage CE classe I en tant que dispositif médical.

Un programme de télésurveillance de patients bénéficiant d'une chimiothérapie et/ou d'une thérapie ciblée administrée par voie orale a été mis en place par Maya Gutierrez et ses collègues, de l'Institut Curie (Paris). L'Appli Chimio a pour objectif de détecter les toxicités du patient plus tôt, dès le grade 1 ou 2, afin d'anticiper et d'éviter la survenue de toxicités de grade 3 ou 4. Les patients peuvent effectuer leur auto-évaluation quotidiennement sur leur smartphone selon un questionnaire spécifique à leur traitement. Des fonctions « tout va bien » et « comme hier » permettent d'effectuer très rapidement l'autoévaluation. Un système de notation selon un code couleur a été mis en place : vert pour « pas d'alerte, maintien au domicile » ; orange pour « alerte réseau et hôpital, contact avec un professionnel » ; et rouge pour « alerte hôpital, hospitalisation si besoin ». Un algorithme médical, validé par une étude clinique, déclenche des alertes et précise la conduite à tenir en cas d'alerte orange ou rouge. Le dispositif fonctionne 24h/24 avec un mode jour, un mode nuit et un mode WE et jours fériés. Au-delà de la mise en relation entre patients et professionnels de santé, le programme apporte des règles hygiéno-diététiques et permet d'améliorer l'observance en notifiant par exemple les patients et les aidants en cas d'oubli de prise (117,123).

D'autres dispositifs, comme la plateforme Cancérologie Parcours de soins Région Ile-de-France (CAPRI) (124) ou l'outil de sécurisation et de traçabilité de la prise des ATCO de l'institut Paoli-Calmettes (125) sont également en utilisation. Tous ces dispositifs font l'objet d'évaluations sur les aspects cliniques et scientifiques, médico-économiques, et sur la satisfaction des utilisateurs.

2.8. Synthèse

C'est dans ce contexte de développement de soins centrés sur le patient et d'évolution du parcours de santé des patients atteints de cancer qu'est apparu le concept de *Patient Reported Outcomes* (PRO), ou données rapportées par les patients. Ces données de santé issues directement des patients, et n'ayant subi aucune tierce interprétation, permettent de répondre à de multiples objectifs sociétaux et sanitaires modernes. Les PRO, entre autres, répondent aux exigences des autorités sanitaires dans le développement de nouvelles thérapies, renforcent le souhait de responsabilisation des patients quant à leur prise en charge, et améliorent l'efficacité des soins et des systèmes de santé. De multiples outils de mesure appelés *Patient Reported Outcome Measures* (PROMs) ont ainsi été développés dans le but de les intégrer dans l'offre de soins, communément en format papier. La digitalisation de la société et par extension du système de santé amène à repenser les pratiques en mettant des dispositifs e-santé à disposition des patients et des équipes soignantes.

Le Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon, acteur majeur dans l'organisation des soins oncologiques de la région Auvergne-Rhône-Alpes, a pour vocation de répondre aux multiples enjeux cités précédemment. C'est donc dans ce sens qu'une réflexion s'est engagée autour de la mise en œuvre d'un suivi des symptômes des patients traités par anticancéreux oraux en utilisant les PRO.

3. CONTEXTE DE L'ETUDE

Le Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon (HCL) est un acteur majeur dans l'organisation des soins oncologiques de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Il réunit de multiples professionnels de santé au sein d'un Institut de Cancérologie et permet la prise en charge de tous types de cancers à tous les stades. Il a pour vocation de prévenir le cancer, de soigner et d'innover par la recherche clinique.

Comme décrit précédemment, un nombre croissant de patients atteints d'un cancer se voient proposer une prise en charge ambulatoire avec des traitements anticancéreux pris par voie orale. Afin de répondre aux enjeux relatifs à la prise en charge de ces patients, un programme d'éducation thérapeutique (ETP), nommé ONCORAL et coordonné par l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique (UCPO), a été mis en place. L'étude réalisée dans le cadre de ce mémoire a été conduite dans le cadre de ce programme d'ETP.

Après avoir présenté le programme d'ETP ONCORAL seront détaillés les justifications, les objectifs et la méthodologie de l'étude expérimentale réalisée.

3.1. Présentation du programme ONCORAL

Le programme d'ETP ONCORAL est un programme de sécurisation de la prescription de médicaments anticancéreux oraux chez des patients ambulatoires atteint d'un cancer et suivis au Groupement Hospitalier Sud des HCL. Ce programme pluridisciplinaire fait intervenir une équipe de pharmaciens et d'infirmières d'éducation thérapeutique intégrés au sein de l'Unité de Pharmacie Clinique Oncologique du CHLS. La population cible correspond aux patients adultes ambulatoires traités par ATCO et présentant des facteurs de risque d'iatrogénie médicamenteuse.

3.1.1. Critères d'inclusion

Les patients éligibles à l'inclusion dans le programme d'ETP ONCORAL sont des patients :

- Adultes âgés de plus de 18 ans ;
- Atteints de cancer ;

- Ambulatoires (non hospitalisés pour la prise en charge et le traitement de leur cancer) ;
- Suivis dans les services suivants : Hématologie, Oncologie médicale ; Pneumologie ; Dermatologie ; Hépto-gastro-Entérologie ;
- Pour lesquels une initiation ou un changement d'ATCO est prescrit selon l'Autorisation de Mise sur le marché (AMM) ;
- Considérés par le cancérologue comme étant à risque d'iatrogénie médicamenteuse ou présentant ≥ 3 facteurs de risque de développer une iatrogène médicamenteuse parmi les facteurs de risque suivants : ≥ 2 ATCO ; ≥ 2 lignes de traitement, association à une chimiothérapie injectable, rythme de prise discontinu de l'anticancéreux oral ; ≥ 2 pathologies chroniques associées ; ≥ 5 médicaments prescrits associés à une maladie chronique, dont l'ATCO ; Clairance de la créatinine ≤ 60 ml/min ; fragilité et conditions psycho-sociales à risque (patient isolé, étranger, ayant une autonomie limitée) ;
- Sans troubles cognitifs psychiatriques majeurs susceptibles d'entraver le programme ONCORAL ;
- En autonomie suffisante pour gérer leur traitement au domicile ;
- Ayant signé un consentement éclairé de participation relatif à l'utilisation des données à caractère personnel conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 06 janvier 1978 (modifiée par la loi 2018-473 du 20 juin 2018) relative à la protection des données à caractère personnel, dite loi « Informatique et Liberté ».
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale ou assimilé.

3.1.2. Critères de non inclusion

Les patients non éligibles à l'inclusion dans le programme d'ETP ONCORAL sont des patients :

- Traités par ATCO dans le cadre d'un essai clinique ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation ;

- Dont la gestion du traitement au domicile se fait exclusivement par un aidant ;
- N'ayant pas déclaré de médecin traitant ou de pharmacie de ville habituelle, ou déclarant ≥ 2 pharmacies de ville habituelles ;
- En institution ou sous tutelle, majeurs protégés par la Loi ;
- Inclus dans un essai clinique pouvant modifier les coûts de prise en charge

3.1.3. Sécurité informatique et protection des données de santé

Afin de garantir la protection, la sécurité et la confidentialité des données personnelles des patients, et conformément au Règlement européen Général sur la Protection des Données, dit RGPD, Le programme d'ETP ONCORAL a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL sous le numéro 15-122 depuis le 4 novembre 2015.

3.1.4. Procédure du programme ONCORAL

Le programme ONCORAL repose sur l'intervention pluridisciplinaire cancérologue-pharmacien-infirmière, et comporte 7 séances d'information et d'éducation personnalisées sur la prise du médicament et la gestion des effets indésirables avec mises en situation pratiques, ainsi qu'un suivi téléphonique selon les besoins du patient. Le relais de l'information est structuré avec le médecin traitant et le pharmacien de ville dans le cadre d'une liaison ville-hôpital.

Les éléments cités ci-après relèvent de l'étude expérimentale réalisée dans le cadre de ce mémoire.

3.2. Contexte et justification de l'étude expérimentale

Les anticancéreux oraux (ATCO) rendent le virage ambulatoire possible en oncologie, évitant ainsi des hospitalisations liées à la chimiothérapie injectable tout en améliorant l'autonomie et la responsabilisation des patients. Cette évolution entraîne néanmoins plusieurs problématiques qui n'étaient jusqu'à maintenant que marginales, comme la multiplication des interlocuteurs pour le patient complexifiant ainsi les interactions, l'inobservance aux ATCO pouvant être source d'inefficacité thérapeutique, et la polymédication pouvant entraîner de l'iatrogénie médicamenteuse. Cette complexification peut alors desservir le patient et devenir source de surconsommation des soins.

La sécurisation de la prise en charge des patients traités par ATCO représente un enjeu majeur et conduit les acteurs du système de santé français à développer des programmes d'accompagnement et de suivi des patients sous ATCO tout au long de leur parcours de santé, en réponse aux objectifs du troisième Plan Cancer 2014-2019 et plus récemment de la stratégie Ma Santé 2022.

Le développement des outils de mesure de la qualité de vie liée à la santé, et d'une manière générale des données issues des patients (ou *Patient Reported Outcomes*, PRO), permet de répondre aux attentes des professionnels de santé, des patients, et des institutions. Cependant, ces outils, appelés PROMs (*Patient Reported Outcome Measures*), ont initialement été développés et utilisés en recherche clinique, mais ne sont pas encore généralisés en pratique clinique en oncologie.

Cette étude constitue la première étape de la mise en place d'un suivi des symptômes des patients ambulatoires et traités par ATCO à l'aide des PRO. Les résultats de cette étude contribueront à une réflexion générale sur la pertinence de ce suivi et la nécessité, auquel cas, de le développer, le pérenniser et le généraliser à une plus grande échelle.

3.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de mettre en œuvre un suivi systématique des patients ambulatoires traités par anticancéreux oraux à l'aide des résultats rapportés pour les patients, ou PRO.

Les objectifs secondaires sont : 1) d'évaluer les symptômes des patients et d'améliorer la qualité des soins en fournissant des conseils adaptés, et 2) d'évaluer l'adhésion et la satisfaction des patients à ce suivi.

3.4. Méthodologie de l'étude

3.4.1. Schéma

Cette étude est une étude expérimentale, prospective, monocentrique (Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon).

3.4.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tout patient inclus dans le programme d'ETP ONCORAL et bénéficiant d'une instauration ou d'un changement de ligne de traitement par anticancéreux oral(aux) est éligible pour inclusion dans cette étude. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils changeaient de traitement ou si le traitement oral était définitivement arrêté.

3.4.3. Durée de l'étude

La durée de la période d'inclusion était de 24 semaines, et la durée de suivi pour chaque patient de 12 semaines. L'étude s'est déroulée sur une période totale de 36 semaines.

3.4.4. Procédure

À partir d'une analyse de la littérature scientifique, un questionnaire d'autoévaluation de 15 symptômes fréquemment rencontrés chez les patients atteints d'un cancer a été élaboré. Ces 15 symptômes étaient issus de la NCI PRO-CTCAE v1.0 et évalués par le patient selon une échelle à 5

niveaux (de 0 à 4) de sévérité (s) ou de fréquence (f). Aucune / Légère / Modérée / Sévère / Très sévère correspondent aux 5 niveaux de sévérité. Jamais / Rarement / Occasionnellement / Fréquemment / Presque constamment correspondent aux 5 niveaux de fréquence.

Les 15 symptômes évalués étaient les suivants : Douleurs générales (s) ; Fatigue, lassitude, manque d'énergie (s) ; Constipation (s) ; Diminution de l'appétit (s) ; Éruptions cutanée (s) ; Insomnies, difficultés pour dormir (s) ; Troubles de la mémoire, de la concentration (s) ; Anxiété, découragement, tristesse (s) ; Engourdissement, fourmillement dans les mains et les pieds (s) ; Toux, difficultés pour respirer (s) ; Troubles de la vision (s) ; Douleurs urinaires (s) ; Nausées (f) ; Vomissements (f) ; Diarrhées (f). Le choix des symptômes s'est appuyé sur une revue de la littérature et une analyse rétrospective des données du programme d'éducation thérapeutique relatives aux évènements indésirables.

L'autoévaluation a été effectuée au moyen d'un questionnaire au format papier intégré dans un carnet de liaison ville/hôpital. Au moment de l'inclusion, une équipe d'éducation thérapeutique composée d'une infirmière et d'un pharmacien a formé le patient à la gestion du traitement, conformément au programme ONCORAL et a présenté le programme d'autoévaluation. Une évaluation initiale était réalisée lors cette consultation. Les patients étaient encouragés à effectuer leur autoévaluation une fois par semaine dans le premier mois suivant l'initiation du traitement, puis aux deuxième et au troisième mois (initiation ; S1 ; S2 ; S3 ; S4 ; S8 ; S12). Les patients pouvaient au besoin réaliser leur autoévaluation à tout autre moment tout au long de l'étude. Un contact avec une infirmière ou un pharmacien d'éducation thérapeutique devait être entrepris si le patient rapportait au moins 1 symptôme de niveau 3 ou 4, ou s'il rapportait 3 ou plus de 3 symptômes de niveau 1 ou 2.

La satisfaction des patients quant à ce programme de suivi des symptômes par autoévaluation a été évaluée à l'aide d'un questionnaire délivré à la fin de la période de suivi.

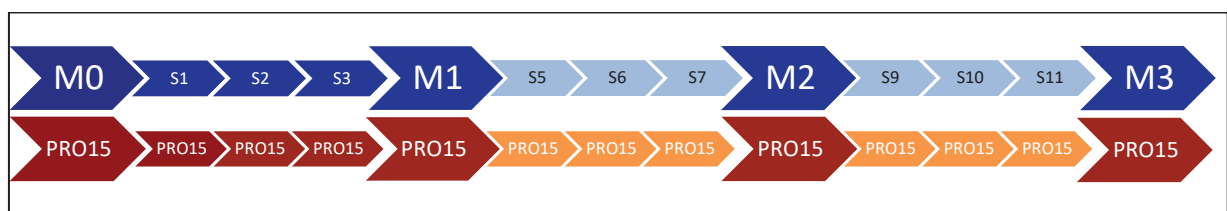


Figure 6 : Processus de l'étude

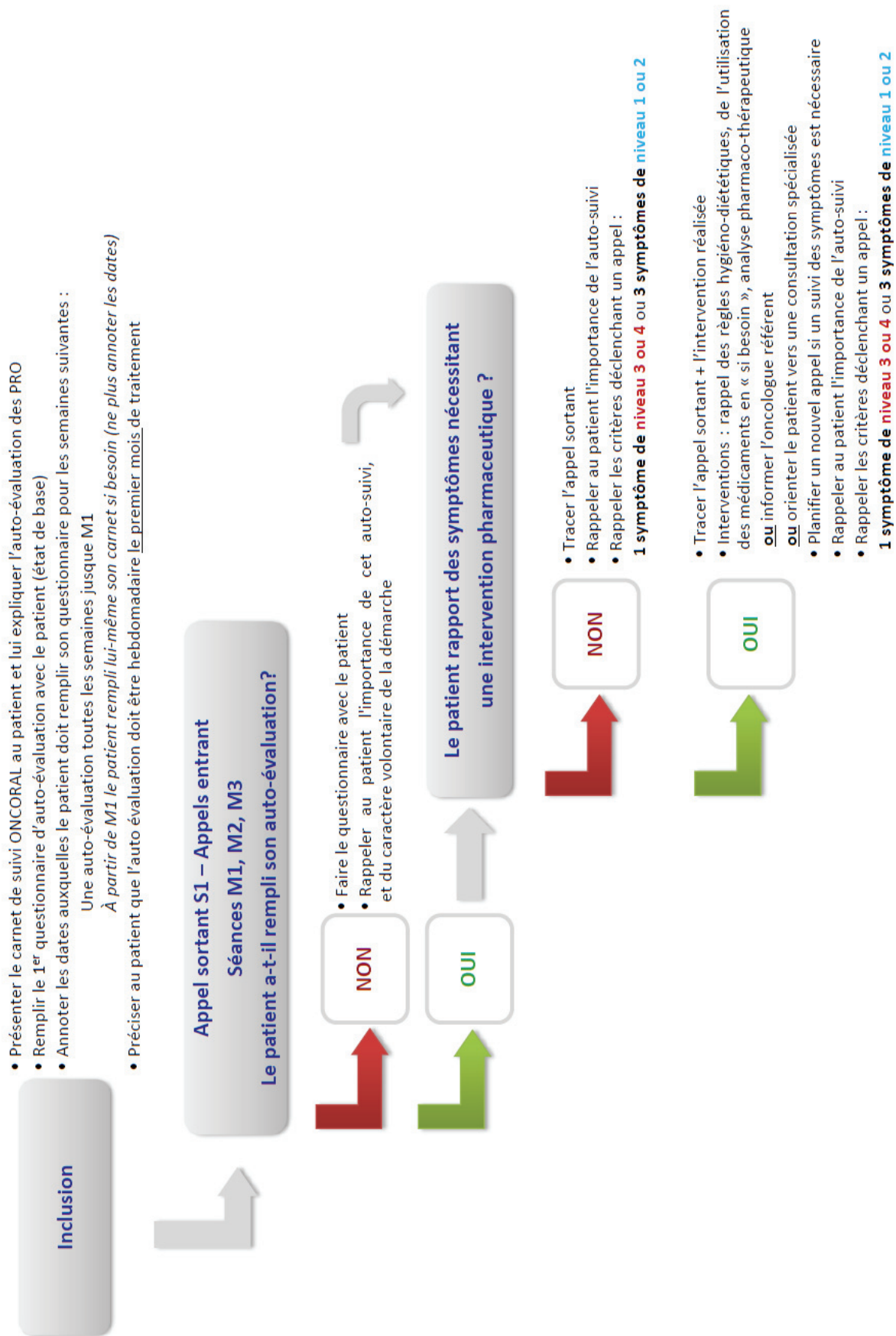


Figure 7 : Procédure de l'étude

PARTIE 2 : TRAVAIL EXPERIMENTAL

L'étude expérimentale qui a été réalisée est présentée ci-après au format d'un article scientifique rédigé en anglais pour publication dans une revue scientifique internationale.

1. ARTICLE SCIENTIFIQUE POUR PUBLICATION

Title: Symptoms assessment of outpatients treated by oral oncolytic agent using Patient Reported Outcomes into a therapy education program practice

Abbreviation

CA-CCI: Combined Age Charlson Comorbidity Index

NCI: National Cancer Institute

NPIs: Nurse and Pharmaceutical Interventions

OOA: Oral Oncolytic Agent

PRO-CTCAE: Patient Reported Outcomes version of Common Terminology Criteria for Adverse Events

PRO: Patient Reported Outcomes

PROMs: Patient Reported Outcomes Measures

Keywords

Patient Reported Outcomes (PRO)

Patient Reported Outcomes Measures (PROMs)

Symptoms assessment

Ambulatory care

Oral Oncolytic Agent (OOA)

Clinical decision support

Authors

Bastien COLLOMB¹

Amélie DUBROMEL¹

Anne Gaëlle CAFFIN-RUIZ¹

Chloé HERLEDAN¹

Laurence COUTURIER¹

Magali MAIRE¹

Florence RANCHON^{1,2}

Catherine RIOUFOL^{1,2}

- 1 Centre Hospitalier Lyon-Sud, Clinical Oncology Pharmacy Unit, Hospices Civils de Lyon, Pierre Benite, Lyon, France.
- 2 Université Claude Bernard Lyon 1, EMR UCBL/HCL 3738, Université de Lyon, Lyon, France.

Abstract

Introduction

Cancer chronicization and patient-centered care trend to transform care pathway of cancer patients. Patient Reported Outcomes (PRO) appear to be data of great interest. The objectives of this study are to implement routine follow-up of outpatients treated by oral oncolytic agents (OOA) using PRO, assess symptoms to improve quality of care by providing adapted advices and assessed patients' adherence and satisfaction to this follow-up.

Methods

During this 3-months follow-up study, 15 symptoms issued from the National Cancer Institute PRO Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI PRO-CTCAE) were assessed using a 5-point scale relative to severity or frequency by patients initiated OOA. Patients should alert a referral nurse or pharmacist when they self-assessed high-level (i.e. levels 3 and 4) symptoms.

Results

A total of 407 self-assessments representing 2,333 PRO were made by 63 patients. Over three-quarters (76.6%) of patients have reported at least one high-level symptom. In total, 80 nurse or pharmacist interventions (NPIs) were carried out, mostly for patients who experienced the most of high-level symptoms ($p \leq 0.02$). A decrease between the first-month and the second-and-third-months follow-up assessments was observed for symptoms which caused most NPIs ($p \leq 0.05$). Study participation rate was 78.7%. The questionnaire was easy to understand and use (100%). The self-assessment improved patient disease follow-up (79%) and dialog with healthcare professionals (95%).

Conclusion

PRO appear essential to encourage patient empowerment and to improve quality of care. This study is the first step for integrating the patient's perspective into a digital e-health device in routine oncology care.

Introduction

Cancer is the second leading cause of death globally and is expected to be the most important barrier to increasing life expectancy worldwide (1). Global cancer incidence is rapidly increasing, mainly due to population growth, aging and variation of cancer risk factors' prevalence (ref). At the opposite, mortality rate has been decreasing because of advances in early detection and treatment (2). Developing and surviving to a cancer is progressively becoming common, especially in economically developed countries with easy healthcare access. Cancer chronicization results in a prolonged use of anticancer drugs, which become long-term treatments.

Emergence of oral oncolytic agents (OOA) represents a major improvement for patients who can be treated in an outpatient setting. Hospital care tends to shift to local medical care, healthcare tends to shift from hospital to community, offering patients a better quality of life by maintaining their family and social lifestyle, as well as their professional activity (3).

Symptoms and treatment-related toxicities among patients receiving OOA, traditionally reported by physicians, have shifted to be assessed by patients themselves in the past decade (4). Firstly, medical staff may miss or underestimate the severity of symptoms, in comparison with patient perception (5–8). Secondly, understanding patients' perceptions has taken a considerable importance to improve cancer care management (9). One approach to facilitate patient-centered care is using Patient Reported Outcomes (PRO) in clinical practice. PRO are defined by the US Food and Drugs Administration (FDA) as a *“measurement based on a report that comes directly from the patient (i.e., study subject) about the status of a patient's health condition, without amendment or interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else”* (10). PRO assessment was initially developed in clinical trials, as a standard data source to capture patient's subjective experience, usually as a secondary endpoint (11). It is now currently used as a primary endpoint, most often in palliative oncology care (12,13).

In this move towards a patient-centered care, integration of PRO into clinical practice has become a subject of growing interest for stakeholders. The potential benefits of PRO have been previously described and may include: better patient-provider communication and clinical decision-making, timely reporting and management of symptoms; less patient anxiety; fewer preventable emergency room and office visits or calls; greater patient adherence to advice; greater satisfaction with care; less litigation; more effective self-management; and more efficient use of resources (14,15).

PRO collection included standardized, validated, generic or disease-specific tools named Patient Reported Outcomes Measures (PROMs). Several tools have been developed, the most widely used being the first version of the U.S. National Cancer Institute (NCI) Patient Reported Outcomes version of Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE v1.0) (16), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life questionnaires Core 30 (QLQ-C30) (17), and the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) modules (18).

Evidence demonstrating the clinical benefit of self-assessment of symptoms in routine practice are limited. In 2017, Basch and colleagues showed an increase in overall survival with a patient-reported symptom monitoring of patients with metastatic cancer compared to usual care (19). However it is still unclear whether the introduction of a system for reporting and assessing PRO brings sufficient benefits in relation to the additional costs incurred and the burden on health professionals due to supplementary workload (20). To our knowledge, limited research has specifically focused on the routine assessment of PRO in outpatients treated by OOA.

The primary objective of this study is to implement routine follow-up of outpatients treated by OOA using PRO. The secondary objectives are: 1) to assess patient's symptoms and improve quality of care by providing adapted advices; and 2) to assess patients' adherence and satisfaction to this follow-up.

Methods

- Trial Design and Participants

Patients treated for cancer receiving ambulatory care at Lyon sud hospital center (Hospices civils de Lyon, Lyon, France) and starting treatment by an OOA were enrolled in an experimental prospective study to evaluate the implementation of a self-reported symptoms follow-up using patient reported outcomes.

Eligible patients were included in the ONCORAL program, a multidisciplinary therapy education program involving pharmacists and nurses. Patients aged less than 18 years old, who could not speak and read French language, or presenting cognitive disorders were ineligible. Patients were identified at OOA initiation visit. Baseline characteristics, including age, sex, cancer type, OOA, polypharmacy and comorbidity, were assessed at inclusion. Polypharmacy is most commonly defined as the use of five or more medications daily (21). Patients comorbidity was scored by the Combined Age Charlson Comorbidity Index (CA-CCI), which predict 10-years survival (relative risk of death) from prognostic clinical covariates (22). Higher scores indicate a greater comorbidity and patients with scores of >5 have almost a 100% mortality risk over 10 years.

All patients provided written informed consent to the processing of their personal data, in accordance with the provisions of the law n°78-17 of January 06, 1978 (as modified by the law 2018-473 of June 20, 2018) on the protection of personal data, known as “*Informatique et Liberté*” law.

- Period

This study was conducted from September 17, 2018 to May 26, 2019, with an inclusion period of 24 weeks. Each patient was prospectively followed for a total of 12 weeks.

- Symptom questionnaire

The symptom questionnaire used to collect PRO was issued from the NCI PRO-CTCAE v1.0 item library (16). The PRO-CTCAE was developed to characterize the frequency, severity and interference of 78 symptomatic treatment toxicities in adults undergoing outpatient chemotherapy or radiotherapy. Each item is assessed using a 5-point scale relative to one or more distinct attributes, including frequency (f), severity (s), interference with usual or daily activities (i), and/or presence/absence (p). Severity 5-levels responses are as follows (from 0 to 4): None / Mild / Moderate / Severe / Very severe. Frequency 5-levels responses are as follows (from 0 to 4): Never / Rarely / Occasionally / Frequently / Almost constantly.

The study questionnaire included 15 symptoms and their associated assessment scale: General pain (s); Fatigue (s); Constipation (s); Decreased appetite (s); Rash (s); Insomnia (s); Memory or Concentration (s); Anxious or Discouraged or Sad (s); Numbness & tingling (s); Cough or Shortness of breath (s); Blurred vision (s); Painful urination (s); Nausea (f); Vomiting (f); Diarrhea (f). The selection of those symptoms was based on a synthesis between 1) a review of scientific literature on outcomes commonly used in PROMs designed for cancer patient; and 2) an analysis of the therapy education program retrospective data on adverse events. Patients could assess a sixteenth symptom by using an additional empty line at the end of the questionnaire.

- Patients follow-up

Home self-reporting was conducted via a paper-pencil questionnaire included in a patient follow-up diary and written to be completed as briefly and easily as possible.

At initiation visit, a therapy education team consisting of a nurse and a pharmacist trained patients about treatment and side effects management, introduced them to the self-reporting program and facilitated the completion of a baseline self-report.

Patients were encouraged to self-report their symptoms during the time between visits; once a week for the first month following treatment initiation; then at the end of second and third month (baseline; weeks 1; 2, 3; 4; 8; 12).

Patients could perform additional self-assessment at any other time during the study. Patients were asked to alert a referral nurse or pharmacist, by phone or e-mail, whenever a patient-reported symptom reached absolute levels 3 or 4, or if they reported more than 2 levels-1-or-2-symptoms.

- Outcome Measures and intervention

Symptom type and distribution throughout the study period was assessed by calculating the proportion of each symptom reported at each self-reporting time. The mean number of symptoms reported by self-assessment between baseline and post-baseline evaluations were compared using two group Student t test. The same mean comparison was made between the 1st month and the 2nd & 3rd month evaluations.

Nurse and Pharmacist interventions (NPIs) were retrieved by analyzing patient reports. NPIs could be health and nutrition advice,

symptom management, medication review, care coordination between healthcare professionals, or facilitation of compliance with customized medication plan.

NPIs were compared to patient high-level-self-reported symptoms.

Two-sided P value of less than .05 was considered to indicate statistical significance.

- Adherence and satisfaction

Adherence with the self-reporting program was assessed by calculating the proportion of participants having completed the questionnaires at each week of the study.

Following the last scheduled medical visit, patient satisfaction regarding symptom follow-up was assessed on a sample of patients using a satisfaction survey which included content feasibility, reliability, and perceived impact on medical care.

Results

- Baseline Characteristics

Between September 17, 2018 and March 3, 2019, 94 patients were potentially eligible to the present study. Out of these 94 patients, 16 refused to participate and 15 were evaluated at baseline but completed any self-assessment at home. The remaining 63 patients were included; 57 completed the study, 6 were lost to follow-up during the 3-months follow-up (**Figure 1**).

Patient baseline characteristics are summarized in **Table 1**. Mean age of enrolled patients was 71 ± 11 years; 49 (77.8%) were elderly patients over 65 years old, and almost half (47.6%) were over 75 years old. Female represented 56.1% of patients. The median CA-CCI was 3. Polypharmacy impacted 56.1% of patients at OOA initiation.

Most patients (n=41) were treated for hematological malignancies (multiple myeloma, 22.2%; chronic lymphoid leukemia, 15.9%; lymphoma, 7.9%; other, 19.0%), the others (n=21) for solid cancers (breast cancer, 11.1%; ovarian cancer, 9.5%; melanoma, 6.3%; other, 7.9%).

There were 24 different treatment regimens. Most patients were receiving a single OOA (ibrutinib, 20.6%; lenalidomide, 12.7%; palbociclib, 11.1%; niraparib, 6.3%; melphalan 4.8%; other, 27.0%) whereas 10 patients had 2 OOA prescribed (dabrafenib/trametinib, 6.3%; ixazomib/lenalidomide, 4.8%; other, 6.3%).

- Reported symptoms

During the study period, 407 self-reported questionnaires were completed, representing 6,189 patient-reported items. A total of 2,333 symptoms were reported. Symptoms most commonly experienced were fatigue (13.2%), memory and concentration impairments (10.1%), anxiety, discouragement or sadness (9.9%), general pain (9.4%) and insomnia (8.6%), whereas gastrointestinal symptoms (diarrhea, 3.9%; nausea, 3.4%; vomiting, 0.9%), painful urination (2.1%) and rash (2.7%) were the less experienced symptoms. Patients reported 89 additional symptoms; most were specific pains (i.e. articular pains, n=17), hot

flashes (n=12), cutaneous disorders (i.e. hematomas, bleedings, n=11), cramps (n=6), or heartburns (n=5).

Overall, 52.7% of symptoms were categorized as level 1 (mild or rarely), 29.4% as level 2 (moderate or occasionally) and 17.9% as high-level 3 or 4 (severe to very severe or frequently to almost constantly) (**Figure 2**).

A mean of 5.7 symptoms were reported per patient at each self-report (min=0; max=13).

No significant difference was observed in mean self-reported symptoms per patient between baseline and post baseline assessments, except for level-4 symptoms (p=0.04) (**Table 2**). Moreover, we observed a trend towards decrease of symptom assessments between the first month follow-up compared to the second and third-month follow-up. This trend was statistically significant when considering all symptoms (p=0.01) and when focusing on high-level symptoms (p=0.05) (**Table 3**).

Almost half (42.5%) of self-reports included at least one high-level symptom. There were 76.6% of patients who experienced high-level symptoms during the study period. Vision troubles and blurred vision were reported as the most severe symptoms, assessed in one out of four cases at a high level.

- Nurse and Pharmacist interventions (NPIs)

In view of the initial instructions provided to patients on when to contact the ONCORAL team (whenever experiencing at least 1 symptom of level 3 or 4; or at least 3 symptoms of level 1 or 2), 349 (85.7%) of self-assessments should have engaged a contact from the patient to the therapeutic education team. During the study period, 317 patient/professional exchanges were collected (telephone call, 56.8%; consultation 38.8%; e-mail, 4.4%), including 264 NPIs (medication review, 31.1%; symptom management, 30.3%; care coordination, 23.5%; therapeutic compliance training, 14.4%, missing data, 0.8%).

Only 80 NPIs included at least one patient-reported symptom. Most important symptoms resulting in NPIs were general pain (19.0%), fatigue (14.3%), nausea (8.2%), diarrhea

(7.5%), rash (6.8%), constipation (4.8%) and insomnia (4.8%). Symptoms rarely reported by patients during this study cause several NPIs (i.e. nausea, diarrhea and rash represented 10.1% of patient-reported symptoms and 22.4% of NPIs). On the contrary, frequent patient-reported symptoms did not systematically cause NPIs (anxiety/discouragement/sadness and memory/concentration impairments represented 20.0% of patient-reported symptoms but only 2.7% of NPIs) (**Figure 3**). The symptoms which caused most of NPIs (general pain, fatigue, diarrhea, insomnia constipation) were those for which we observed a significant decrease between the first-month-follow-up and the second-and-third-months-follow-up ($p \leq 0.05$). In addition, patients who experienced the greatest number of high-level symptoms were also the ones who benefited most of the program and get most NPIs ($p \leq 0.02$) (**Table 4**).

- Self-reporting program adherence and patient satisfaction

Study participation rate was 78.7%, with 18 patients had a full adherence to follow-up during the 3-month study period.

A total of 19 patients has composed the sample to assess surveillance program satisfaction. These Patients appeared to be strongly satisfied by this follow-up program (**Figure 4**). Regarding content, all patients (100%) felt the questionnaire was easy to use and was appropriate for describing symptom experiences. Regarding feasibility, all patients felt it was easy to complete (100%) and most felt the follow-up frequency was appropriate (84%). Regarding perceived impact on medical care, most patients felt the follow-up improved their disease follow-up (79%) and dialog with healthcare providers (95%). Feedbacks about willingness to continue the survey were more divided as 42% of patients indicated they would not continue the survey. Among them, 5 explained they did not need to continue because they did not experienced symptoms during the study period.

Discussion

To our knowledge, very few studies already tried to assess symptoms experienced by outpatients specifically treated by OOA using Patient Reported Outcomes. In 2017, Mackler and colleagues conducted this PRO assessment using the revised Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS-r) (23). Patients with OOA had a substantial symptom burden, showing that quality of care improvement should pass through focusing provider attention on the symptoms that affect patients' quality of life (24–26). In the present study, the patient cohort appeared to be diversified and representative to the oncological activities at Lyon Sud Hospital Centre. The patients included are older patients with high comorbidity levels.

Although most patient-reported symptoms were evaluated at a mild or moderate level (1 or 2), 17,9% were evaluated at a high or very high level (3 or 4). Almost half of the questionnaires reported at least one high level symptom and 3 out of 4 patients included in this study reported at least one high level symptom. Contact instructions provided to patient should be more specific, only addressing patients to the hospital team in case of high-level symptoms. Ambulatory health professionals could manage mild or moderate level. Most common symptoms reported in the scientific literature, i.e. fatigue, general pain, or anxiety/discouragement/sadness, appeared to be also the most frequent for included patients in this study (25). High prevalence of memory and concentration impairments might be linked to the mean age of the patients included.

Less frequently reported symptoms were also less serious. In this study, OOA were frequently targeted therapies, which are generally less toxic and more comfortable to patients compared to injectable chemotherapies. Some side effects, such as gastrointestinal symptoms, are usually mild or absent (27).

Vision-related symptoms such as blurred vision appeared to be more serious compared to other symptoms. These symptoms were associated to patients presenting comorbidities, such as cataracts or ophthalmic

zoster (shingles), which could have deteriorated their health condition.

Under-reporting of symptoms by physicians compared to patient reporting has been described in several studies. Nevertheless, concordance of symptom reporting rates between patients and physicians may be greater for observable symptoms than for subjective symptoms (5,6,28,29). Although several NPIs were made during the study period, only 80 stemmed from symptoms assessed by patients, while we should observe 349. Moreover, several symptoms deemed relevant by patients (i.e. anxiety/discouragement/sadness or memory/concentration impairments) were not the most frequently reported symptoms by healthcare professionals. Nevertheless, symptoms that generated the most NPIs were those for which a decrease in severity was observed between the first month of follow-up and the following two months ($p < 0.05$). In addition, NPIs were most often conducted for the benefit of patients who experienced great number of high-level symptoms ($p < 0.02$).

This study assessed symptoms reported to the therapeutic education program's team but did not assess those reported to clinical nurses or physicians. Integration of each healthcare professionals in this program should improve patient symptoms collection and enhance care coordination. A taskforce has begun the redaction of a specific guidance document to harmonizing practices on which actions to take in response to patients' alerts between clinical nurses or physicians and therapy education nurses and pharmacists.

Furthermore, paper-based PRO assessment is limited by its lack of timeliness in generating clinically meaningful interpretations (30). Translation on a digital interface could overcome these difficulties, encourage dialogue between patients and healthcare professionals, provide a link between hospital and community nurses, pharmacists and physicians. Some local emerging initiatives experiment digital systems for management of patients specifically treated by OOA (31–34).

Several studies showed that routine collection of PRO enhances patient empowerment,

patient/provider communication, patient care satisfaction, and improve treatment monitoring, detection of unrecognized problems, symptom management and treatment adherence (35–43). Moreover, medical consultations and hospitalizations can be avoided with a better follow-up (44). PRO collection should take part in a global patient-centered care framework, which includes each provider.

This study had several limitations. It was monocentered, only involved French speakers and did not include patients with cognitive disorders, which could interfere with the program understanding. Moreover, the use of paper tools for data collection could have had an impact on patient adherence to follow-up and participation.

One of the major challenges of integrating patient self-reporting systems into clinical practice is to engage healthcare professionals. Even if most agree that capturing the patient voice is necessary, it is less clear how best to integrate patient self-reporting into existing

clinical care workflow without overburdening existing staff (45). Moreover, there was little evidence to suggest their use substantially changed patient management or improved health outcomes and performance of healthcare systems. A formal economic evaluation should be performed to provide evidence about the benefits of PRO assessment in oncology clinical practice.

Conclusion

In view of the evolution towards patient-centered care, the use of PRO appears essential to enhance clinical decision-making. This initiative is the first step into implementation of symptoms assessment of patients treated by OOA using PRO. To incorporate this program into a digital interface may be useful for patients and providers, could encourage report of symptoms, enhance communication between patients and healthcare professionals, and improve identification of symptom burden and quality of care.

Figure 1. Patient selection Flowchart

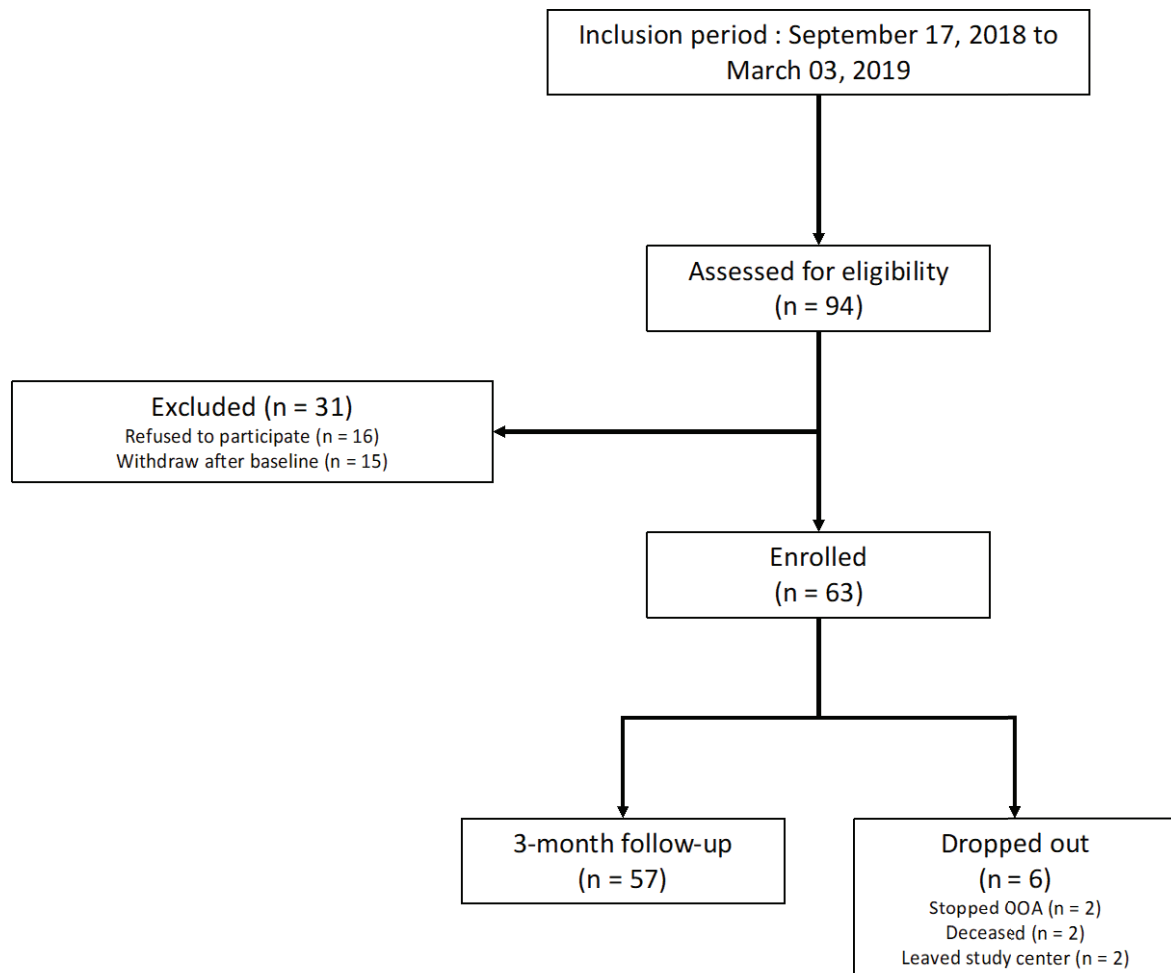


Table 1. Patient Baseline Characteristics		
Characteristic	All patients (n = 63)	
Age		
Mean (range), years	71	(41-89)
≥ 65 years, n (%)	49	(77.0%)
≥ 75 years, n (%)	30	(47.6%)
Female sex, n (%)	36	(57.1%)
Cancer type, n (%)		
Hematological malignancy	41	(65.1%)
Multiple Myeloma	14	(22.2%)
Chronic Lymphoid Leukemia	10	(15.9%)
Lymphoma	5	(7.9%)
Other	12	(19%)
Solid cancer	22	(34.9%)
Breast cancer	7	(11.1%)
Ovarian cancer	6	(9.5%)
Melanoma	4	(6.3%)
Other	5	(7.9%)
Oral Oncolytic Agent, n (%)		
One-agent treatment regimen	52	(82.5%)
Ibrutinib	13	(20.6%)
Lenalidomide	8	(12.7%)
Palbociclib	7	(11.1%)
Niraparib	4	(6.3%)
Other	20	(31.7%)
Two-agents treatment regimen	11	(17.5%)
Dabrafenib + Trametinib	4	(6.3%)
Ixazomib + Lenalidomide	3	(4.8%)
Other	4	(6.3%)
Polypharmacy at oral oncolytic agent initiation		
≥ 5 daily medications, %	56.1%	
Mean daily medications (range)	5	(1-11)
Combined Age Charlson Comorbidity Index (CA-CCI) at oral oncolytic agent initiation		
Median, points (range)	3	(0-7)
≤ 1 point CA-CCI, n (estimated 10-years survival)	9	(> 96%)
2 points CA-CCI, n (estimated 10-years survival)	10	(90%)
3 points CA-CCI, n (estimated 10-years survival)	18	(77%)
4 points CA-CCI, n (estimated 10-years survival)	13	(53%)
≥ 5 points CA-CCI, n (estimated 10-years survival)	11	(< 21%)
Missing data, n	2	

Figure 2. Symptom type & severity reported

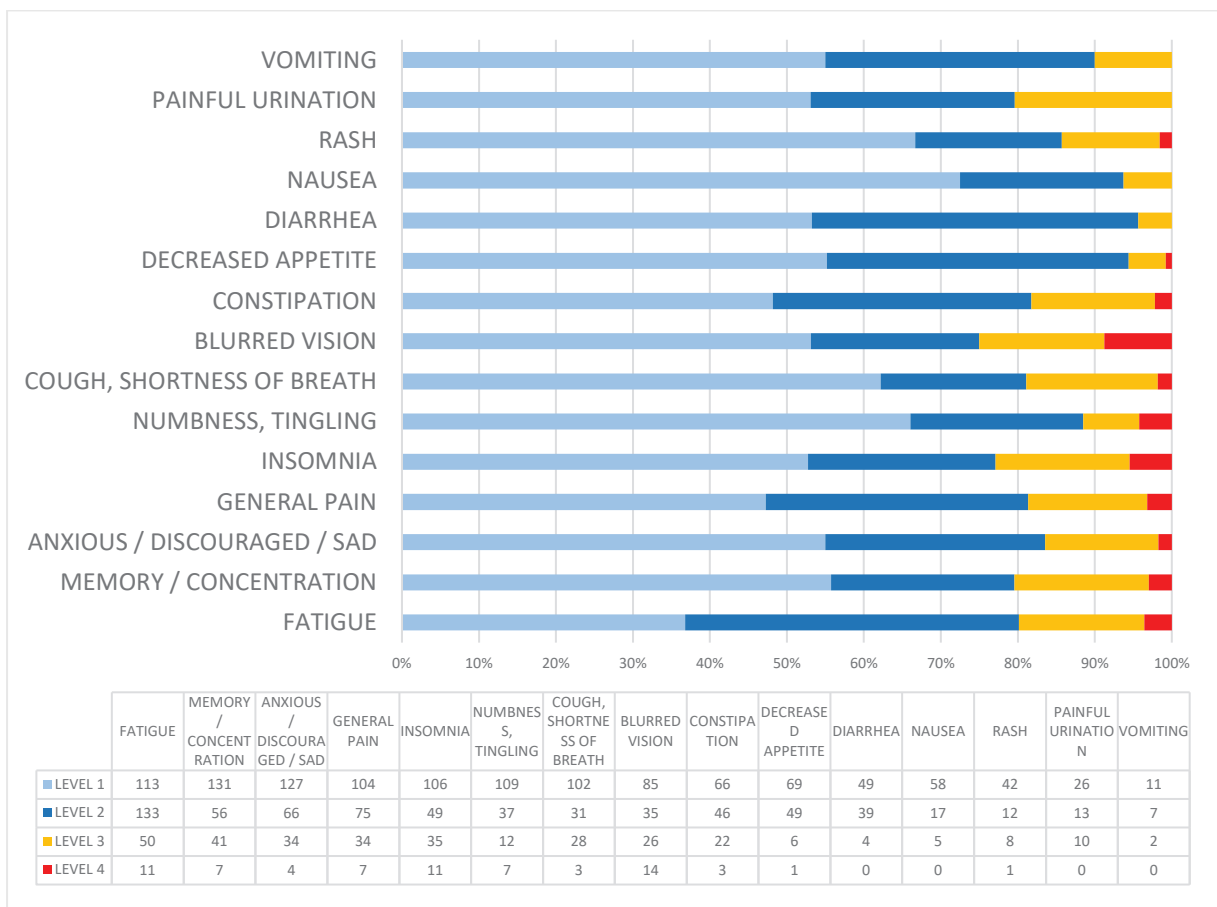


Table 2. Mean number of symptoms assessed per questionnaire between baseline and post-baseline				
Symptom level	Baseline (n=63 questionnaires)	Post-baseline (n=344 questionnaires)	t _{obs}	Significant difference (p value)
Level 1	2.94 (2.75;3.13)	3.04 (2.85;3.23)	0.377	No
Level 2	1.70 (1.57;1.83)	1.68 (1.51;1.85)	0.077	No
Level 3	0.94 (0.83;1.05)	0.83 (0.70;0.96)	0.551	No
Level 4	0.28 (0.21;0.35)	0.16 (0.11;0.21)	1.783	Yes (p=0,04)
All levels	5.86 (5.62;6.10)	5.71 (5.42;6.00)	0.373	No
Level 1&2	4.63 (4.43;4.83)	4.71 (4.45;4.97)	0.237	No
Level 3&4	1.23 (1.09;1.37)	1.00 (0.84;1.16)	1.043	No
NOTE. Data presented as mean (95 % CI)				

Table 3. Mean number of symptoms assessed per questionnaire between 1st month and 2nd & 3rd months

Symptom	1st month (n=286 questionnaires)	2nd & 3rd months (n=121 questionnaires)	t _{obs}	Significant difference (p value)
All levels	5.94 (5.67;6.21)	5.24 (4.95;5.53)	2.245	Yes (p=0,01)
Level 1&2	4.82 (4.58;5.06)	4.42 (4.15;4.69)	1.459	No
Level 3&4	1.12 (0.96;1.28)	0.82 (0.66;0.98)	1.700	Yes (p=0,05)
General pain	1.11 (1.00;1.22)	0.55 (0.46;0.64)	5.055	Yes (p<0,001)
Fatigue	1.48 (1.38;1.58)	1.25 (0.14;1.36)	1.969	Yes (p=0,02)
Constipation	0.65 (0.55;0.75)	0.42 (0.34;0.50)	2.220	Yes (p=0,01)
Decreased appetite	0.50 (0.42;0.58)	0.39 (0.33;0.45)	1.278	No
Rash	0.25 (0.19;0.31)	0.19 (0.14;0.24)	0.864	No
Insomnia	0.93 (0.82;1.04)	0.73 (0.63;0.83)	1.682	Yes (p=0,05)
Memory / Concentration	0.99 (0.89;1.09)	0.92 (0.82;1.02)	0.628	No
Anxious Discouraged Sad	0.93 (0.83;1.03)	0.93 (0.84;1.02)	0.009	No
nausea	0.29 (0.23;0.35)	0.20 (0.15;0.25)	1.430	No
Vomiting	0.09 (0.05;0.13)	0.04 (0.02;0.06)	1.247	No
Diarrhea	0.38 (0.31;0.45)	0.24 (0.18;0.30)	1.945	Yes (p=0,03)
Cough Shortness of breath	0.64 (0.55;0.73)	0.63 (0.54;0.72)	0.149	No
Numbness Tingling	0.65 (0.56;0.74)	0.50 (0.43;0.57)	1.626	No
Painful urination	0.21 (0.15;0.27)	0.17 (0.11;0.23)	0.599	No
Blurred vision	0.72 (0.61;0.83)	0.68 (0.58;0.78)	0.391	No

NOTE. Data presented as mean (95 % CI)

Figure 3. Nurse and Pharmacist Interventions (NPIs) distribution per symptoms

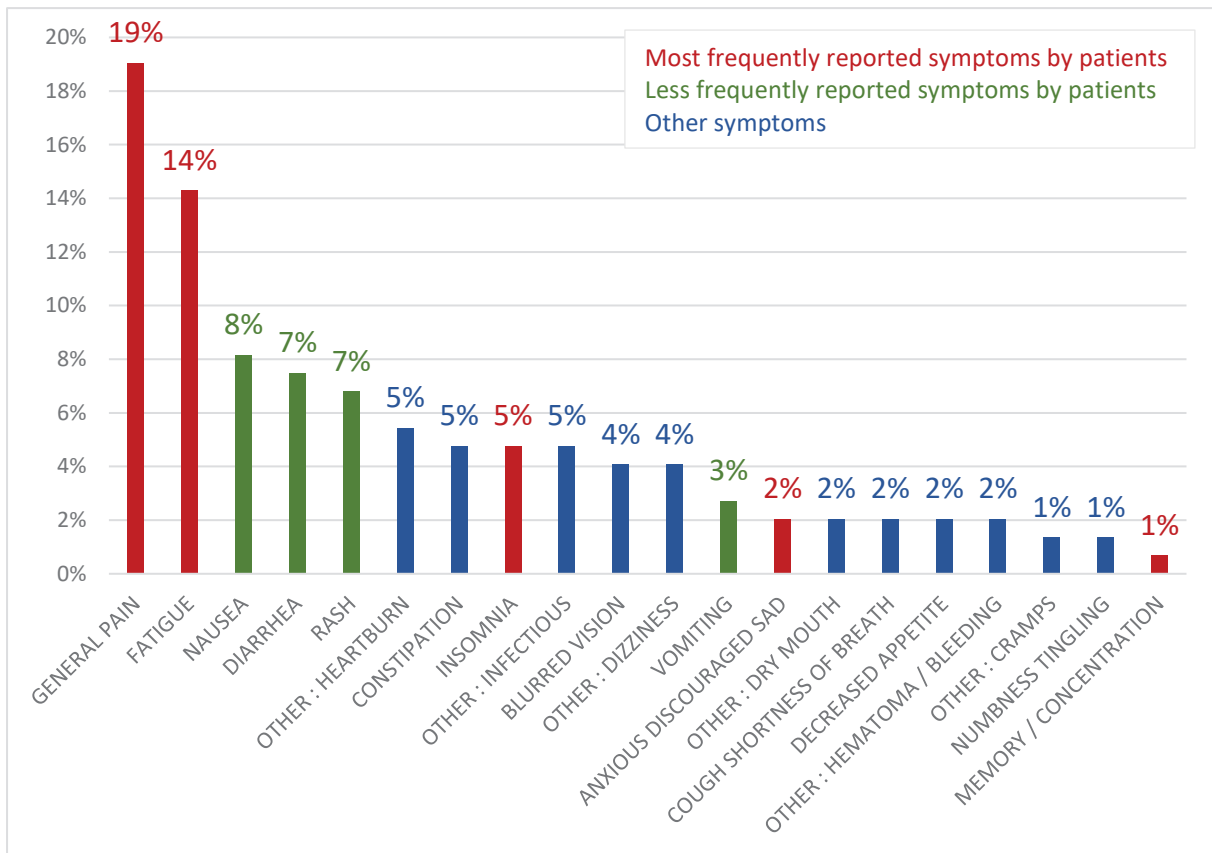
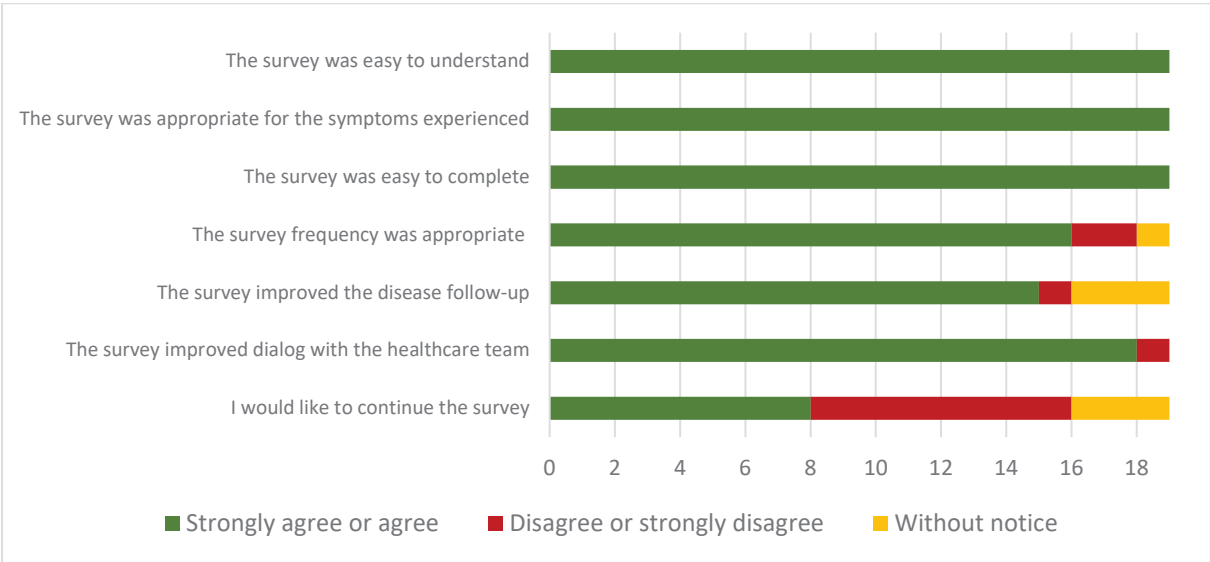


Table 4. Mean number of NPIs delivered according to levels 3&4 symptoms experienced				
	n	Median (range)	t _{obs}	p value
Levels 3&4 symptoms experienced	418	3 (0-35)		
NPIs	317	4 (0-20)		
Levels 3&4 symptoms experienced	< 3 (n=29)	≥ 3 (n=34)	2.336	0,01
Mean NPIs	3.8 (2.3-4.8)	6.1 (4.7-7.5)		
NOTE. Data presented as mean (95 % CI)				
Abbreviation: NPIs, Nurse and Pharmaceutical Interventions				

Figure 4. Patient satisfaction survey responses



Bibliography

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
3. VERNANT J-P. Recommandations pour le 3e plan cancer/ Rapport à la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé et à la Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé; 2013. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations-pour-le-3e-plan-cancer.pdf>
4. LeBlanc TW, Abernethy AP. Patient-reported outcomes in cancer care - hearing the patient voice at greater volume. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Dec;14(12):763–72.
5. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh Y-C, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Sep 1;22(17):3485–90.
6. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Mar 10;33(8):910–5.
7. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Nov 10;25(32):5121–7.
8. Pakhomov SV, Jacobsen SJ, Chute CG, Roger VL. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care.* 2008 Aug;14(8):530–9.
9. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med.* 2010 Mar 11;362(10):865–9.
10. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [Internet]. US Food and Drugs Administration; 2009 Dec p. 43. Available from: <https://www.fda.gov/media/77832/download>
11. Lipscomb J, Reeve BB, Clauser SB, Abrams JS, Bruner DW, Burke LB, et al. Patient-reported outcomes assessment in cancer trials: taking stock, moving forward. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Nov 10;25(32):5133–40.
12. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):733–42.
13. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2014 May 17;383(9930):1721–30.
14. Donaldson MS. Taking PROs and patient-centered care seriously: incremental and disruptive ideas for incorporating PROs in oncology practice. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2008 Dec;17(10):1323–30.
15. Gilbert A, Sebag-Montefiore D, Davidson S, Velikova G. Use of patient-reported outcomes to measure symptoms and health related quality of life in the clinic. *Gynecol Oncol.* 2015 Mar;136(3):429–39.
16. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol.* 2015 Nov;1(8):1051–9.

17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365–76.
18. Cella DF, Tulskey DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1993 Mar;11(3):570–9.
19. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017 11;318(2):197–8.
20. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2008 Mar;17(2):179–93.
21. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr [Internet].* 2017 Oct 10 [cited 2019 Aug 22];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC5635569/>
22. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245–51.
23. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care.* 1991;7(2):6–9.
24. Nachar VR, Farris K, Beekman K, Griggs J, Hough S, Mackler E. Clinician Report of Oral Oncolytic Symptoms and Adherence Obtained via a Patient-Reported Outcome Measure (PROM). *JCO Clin Cancer Inform.* 2019 May;3:1–6.
25. Mackler E, Petersen L, Severson J, Blayney DW, Benitez LL, Early CR, et al. Implementing a Method for Evaluating Patient-Reported Outcomes Associated With Oral Oncolytic Therapy. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):e395–400.
26. McNamara E, Redoutey L, Mackler E, Severson JA, Petersen L, Mahmood T. Improving Oral Oncolytic Patient Self-Management. *J Oncol Pract.* 2016 Aug 16;12(9):e864–9.
27. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care Lond Engl.* 2017 14;21(1):89.
28. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* 2006 Nov;7(11):903–9.
29. Petersen MA, Larsen H, Pedersen L, Sonne N, Groenvold M. Assessing health-related quality of life in palliative care: comparing patient and physician assessments. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2006 May;42(8):1159–66.
30. Taenzer P, Bultz BD, Carlson LE, Specia M, DeGagne T, Olson K, et al. Impact of computerized quality of life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients. *Psychooncology.* 2000 Jun;9(3):203–13.
31. Institut Curie. Appli Chimio - Télésuivi des chimiothérapies orales [Internet]. Appli Chimio. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://applichimio.com/>
32. Gustave Roussy. Cancérologie Parcours de soins Région Ile-de-France (CAPRI) | Gustave Roussy [Internet]. [cited 2019 Aug 9]. Available from: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/capri>
33. Denis F, Yossi S, Septans A-L, Charron A, Voog E, Dupuis O, et al. Improving Survival

- in Patients Treated for a Lung Cancer Using Self-Evaluated Symptoms Reported Through a Web Application. *Am J Clin Oncol*. 2017 Oct;40(5):464–9.
34. Institut Paoli-Calmettes. Se connecter avec l'hôpital ? Déjà une réalité à l'IPC: Institut Paoli-Calmettes [Internet]. [cited 2019 Aug 9]. Available from: <http://www.institutpaolicalmettes.fr/institut/actualites/actualite/article/se-connecter-avec-lhopital-deja-une-realite-a-lipc/>
 35. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LDV, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):3027–34.
 36. Greenhalgh J, Meadows K. The effectiveness of the use of patient-based measures of health in routine practice in improving the process and outcomes of patient care: a literature review. *J Eval Clin Pract*. 1999 Nov;5(4):401–16.
 37. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013 Jun 11;13:211.
 38. Snyder CF, Blackford AL, Wolff AC, Carducci MA, Herman JM, Wu AW. Feasibility and value of PatientViewpoint: a web system for patient-reported outcomes assessment in clinical practice. *Psychooncology*. 2013;22(4):895–901.
 39. Judson TJ, Bennett AV, Rogak LJ, Sit L, Barz A, Kris MG, et al. Feasibility of Long-Term Patient Self-Reporting of Toxicities From Home via the Internet During Routine Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 3;31(20):2580–5.
 40. Fallowfield L, Payne H, Jenkins V. Patient-reported outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(10):643–50.
 41. Basch E. Patient-Reported Outcomes - Harnessing Patients' Voices to Improve Clinical Care. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):105–8.
 42. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):557–65.
 43. Kelleher SA, Somers TJ, Locklear T, Crosswell AD, Abernethy AP. Using Patient Reported Outcomes in Oncology Clinical Practice. *Scand J Pain*. 2016;13:6–11.
 44. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2683–8.
 45. Basch E, Abernethy AP. Supporting clinical practice decisions with real-time patient-reported outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):954–6.

2. RESUME SCIENTIFIQUE SOUMIS POUR COMMUNICATIONS ORALES ET AFFICHEES

Un résumé scientifique a été déposé dans le cadre de l'appel à communications orales et affichées des XIIèmes Journées Nationales d'Actualités en Oncologie 2019, organisées par la Société Française de Pharmacie Oncologie du 09 au 11 octobre 2019. Les données énoncées dans ce résumé sont des données partielles par rapport au travail final présenté dans ce mémoire, issues des 50 premiers patients ayant terminé le programme d'autoévaluation.

RESUME 357

Symptômes rapportés par le patient : retour d'expérience d'un programme d'éducation thérapeutique pour les patients sous anticancéreux oraux

Auteur(s) :

Collomb Bastien (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Dubromel Amélie (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Caffin-Ruiz Anne Gaelle (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Couturier Laurence (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Peyrol Céline (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Briot Thomas (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Baudouin Amandine (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Doucey Pauline (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Ranchon Florence (Larbre Virginie)

Larbre Virginie (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Rioufol Catherine (PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon)

Présentateur(s) : Caffin-Ruiz Anne Gaelle

Thématique: **Pharmacie clinique**

Mots clés: symptômes rapportés par le patient, éducation thérapeutique, anticancéreux oraux, lien ville hospital

Introduction

Les symptômes rapportés par le patient ou *Patient Reported Outcomes* (PRO) sont des données d'intérêt dans l'accompagnement des patients qui permettent d'améliorer la qualité des soins à domicile. L'objectif de ce travail est de formaliser le recueil et d'assurer le suivi des PRO des patients traités par anticancéreux oraux et inclus dans le suivi pluridisciplinaire ville-hôpital ONCORAL, des Hospices Civils de Lyon.

Méthode

Une étude prospective incluant les patients initiant un anticancéreux oral sur une période d'inclusion de 5 mois a été menée. Une évaluation initiale des symptômes était réalisée par le pharmacien, puis les patients devaient s'autoévaluer une fois par semaine au cours du premier mois de traitement, et avant la consultation aux deuxième et troisième mois. Un auto-questionnaire papier de 15 symptômes (troubles de l'état général, neuropsychiatriques, gastro-intestinaux, cutanés, génito-urinaires, respiratoires et visuels) dérivé de la NCI PRO-CTCAE a été créé. Chaque symptôme a été défini selon une échelle de sévérité ou fréquence allant de 0 à 4 (0 = absence de symptôme ; 4 = très sévère ou presque constant). La présence de 3 symptômes de niveau 1 et 2, ou 1 symptôme de niveau 3 ou 4, devait déclencher un appel par le patient à l'équipe ONCORAL. Les PRO étaient aussi gradés par le pharmacien selon la CTCAE v5.0.

Résultats

De septembre à février 2019, 50 patients ont été inclus (âge moyen $72,2 \pm 10,1$ ans, sexe ratio de 1,38). 60% des patients étaient atteints d'une hémopathie maligne. Les ATCO les plus prescrits sont l'ibrutinib (20%), le lénalidomide (14%), le palbociclib (12%) et l'association dabrafénib/tramétinib (8%). 273 autoévaluations et 1514 PRO ont été rapportés (52,4%, 29,7%, 15,0% et 2,9% respectivement de niveau 1, 2, 3 et 4) soit en moyenne 40 PRO (3-105) par patient.

La fatigue (13%), l'anxiété et la tristesse (11%), les troubles de la mémoire et de la concentration (10%), les douleurs (8%) et l'insomnie (8%) sont les 5 symptômes représentant la moitié des déclarations. Les nausées, diarrhées, vomissements et diminution de l'appétit sont parmi les symptômes les moins fréquemment rapportés, et les moins sévères (3 à 8 % de symptômes de niveaux 3 et

4). 72,5% des patients ont déclaré au moins une fois un PRO de niveau 3 ou 4, soit un total de 271 PRO de niveaux 3 et 4. Parmi eux, 75% ont été rétrogradés par le pharmacien conduisant à 69 interventions pharmaceutiques (conseil, relais d'information au médecin, orientation vers une consultation spécialisée).

Conclusion

Cette étude sur l'utilisation des PRO en pratique courante a permis d'améliorer la prise en charge des patients. Une standardisation de la conduite à tenir selon le symptôme et l'anticancéreux concerné est en cours avec les équipes médicales. Elle constitue les fondations pour le développement futur d'un outil numérique.

3. RESULTATS COMPLEMENTAIRES

Tableau 1 : Répartition des symptômes rapportés par les patients par niveau						
	Niveau 0	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Total
TOTAL, n	3856	1230	685	346	72	6189
PROPORTIONS, %	62,3%	19,9%	11,1%	5,6%	1,2%	100,0%

Tableau 2 : Moyenne, Médiane, Minimum et Maximum de symptômes par autoévaluation					
TOTAL DES SYMPTÔMES, n	2333				
	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Total
PROPORTION, %	52,7%	29,4%	14,8%	3,1%	100,0%
MOYENNE par autoévaluation, n	3,0	1,7	0,9	0,2	5,7
MIN par autoévaluation, n	0	0	0	0	0
MAX par autoévaluation, n	9	9	6	4	13

Tableau 3 : Répartition détaillée des symptômes rapportés

Symptômes	Niveau 0	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4	Total	Total des symptômes (= niveau 0 exclu)	Proportion des symptômes
Fatigue	100	113	133	50	11	407	307	13,2%
Mémoire, Concentration	172	131	56	41	7	407	235	10,1%
Anxiété, Découragement, Tristesse	176	127	66	34	4	407	231	9,9%
Douleurs générales	187	104	75	34	7	407	220	9,4%
Insomnie	206	106	49	35	11	407	201	8,6%
Engourdissement, Fourmillement dans les mains et les pieds	242	109	37	12	7	407	165	7,1%
Toux, Difficultés pour respirer	243	102	31	28	3	407	164	7,0%
Troubles de la vision	247	85	35	26	14	407	160	6,9%
Constipation	270	66	46	22	3	407	137	5,9%
Diminution de l'appétit	282	69	49	6	1	407	125	5,4%
Diarrhées	315	49	39	4	0	407	92	3,9%
Autres symptômes	0	32	20	29	3	84	84	3,6%
Nausées	327	58	17	5	0	407	80	3,4%
Rash	344	42	12	8	1	407	63	2,7%
Douleurs du tractus urinaire	358	26	13	10	0	407	49	2,1%
Vomissements	387	11	7	2	0	407	20	0,9%

Figure 8 : Histogrammes détaillés des symptômes rapportés

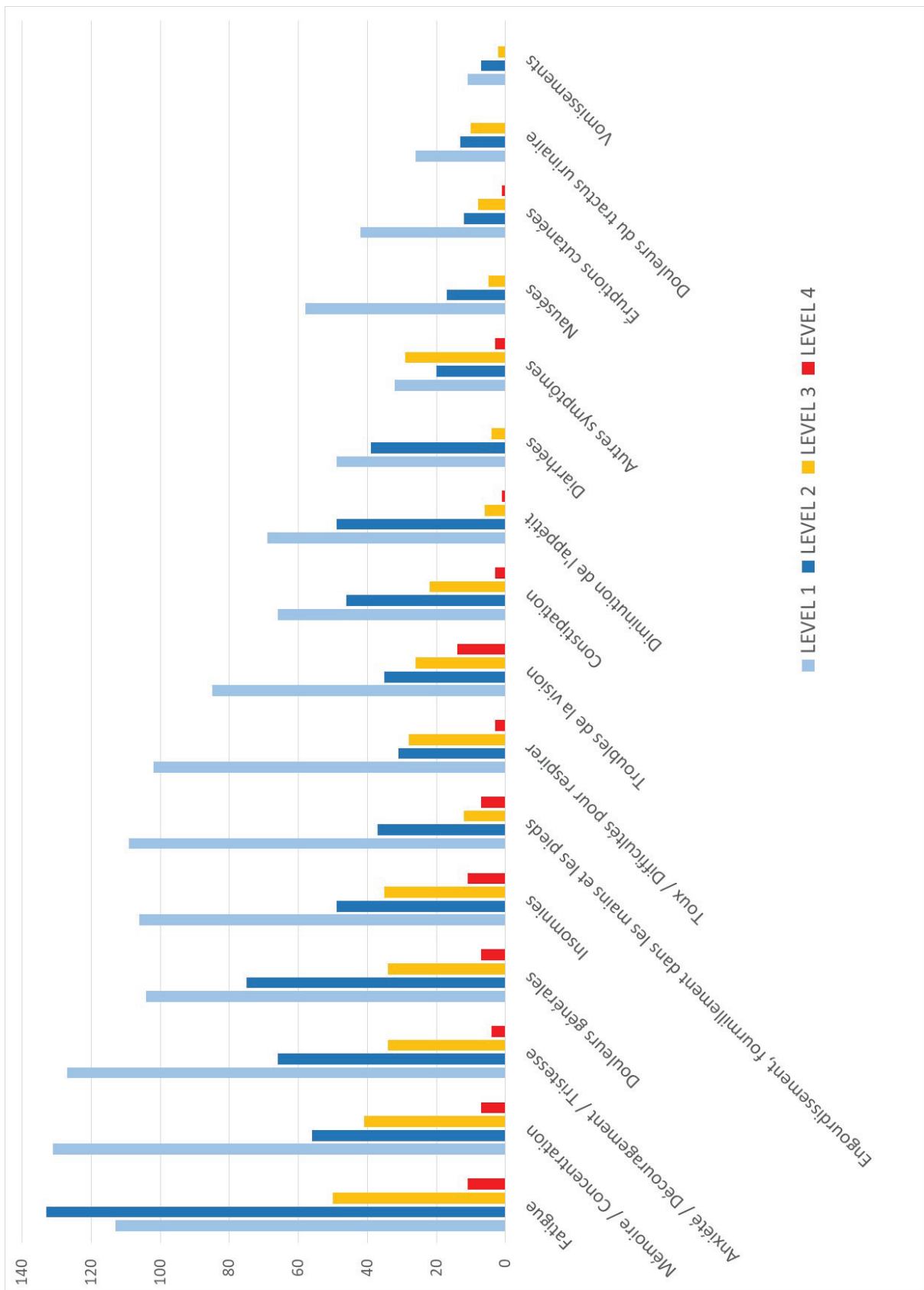


Figure 9 : Représentation schématique de la répartition des symptômes rapportés

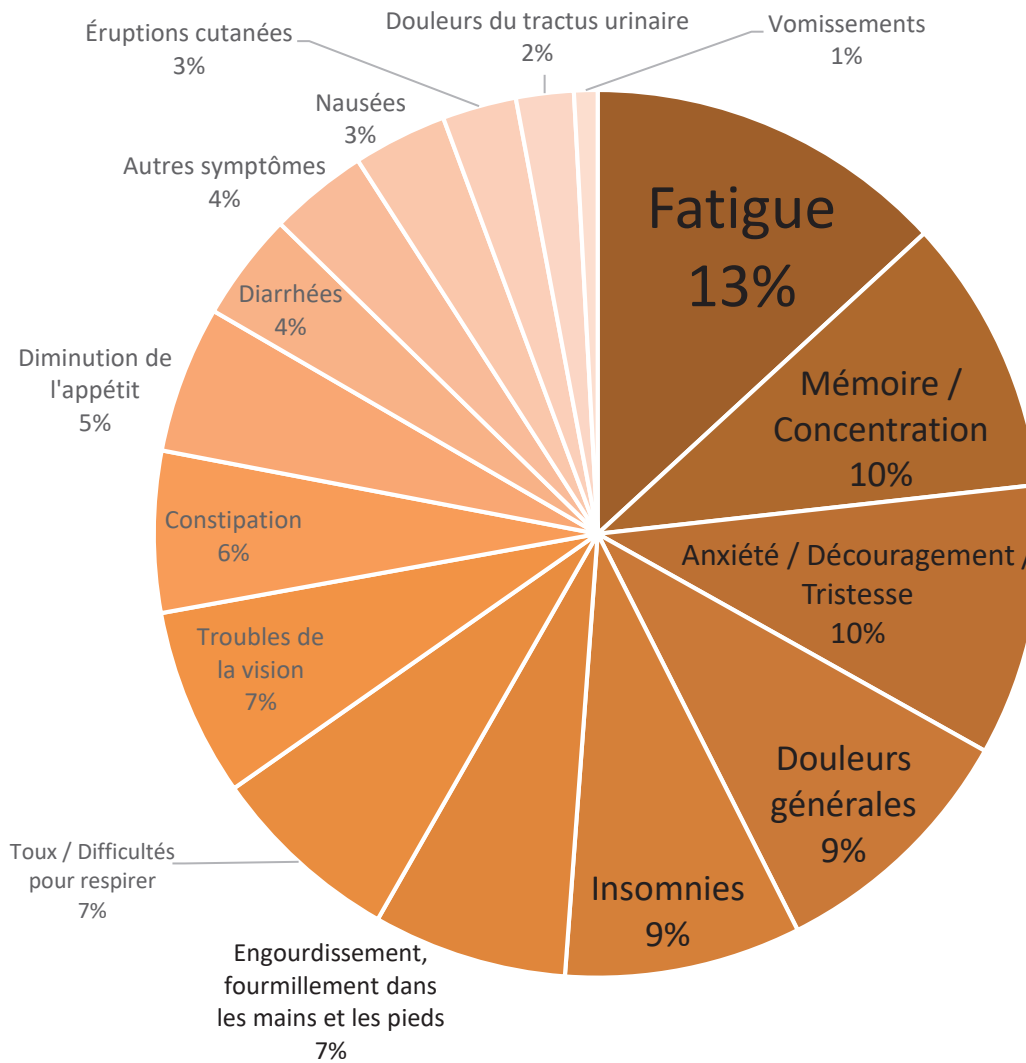
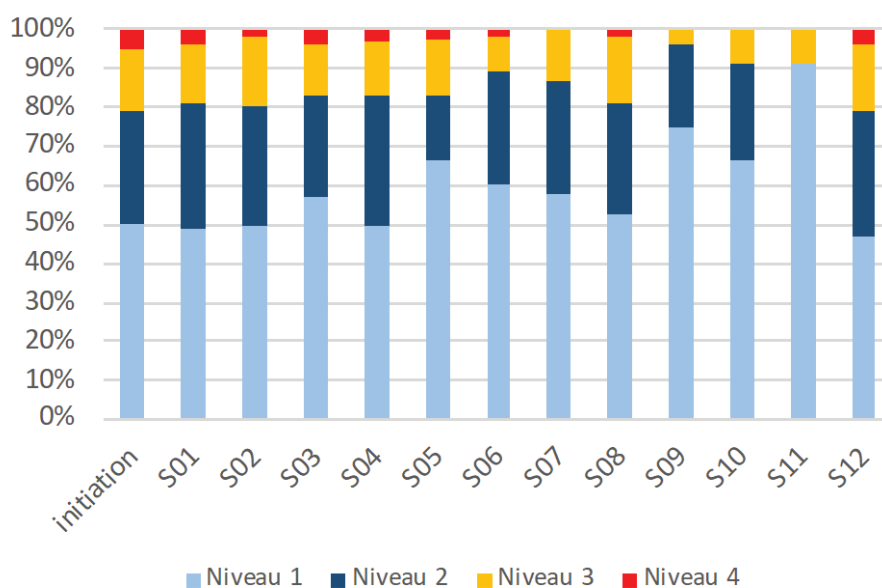


Tableau 4 : Répartition des symptômes au cours des 12 semaines d'étude					
Période	Niveau 0	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Niveau 4
Initiation	583	185	107	59	18
Semaine 1	541	181	120	56	15
Semaine 2	526	168	104	61	6
Semaine 3	493	178	80	41	11
Semaine 4	496	153	104	42	10
Semaine 5	146	55	14	12	2
Semaine 6	197	66	31	10	2
Semaine 7	109	34	17	8	0
Semaine 8	283	84	46	27	3
Semaine 9	95	21	6	1	0
Semaine 10	93	30	11	4	0
Semaine 11	51	10	0	1	0
Semaine 12	243	65	45	24	5

Figure 10 : Histogrammes de la répartition des symptômes au cours des 12 semaines d'étude



DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les résultats rapportés par le patient, ou PRO, ont été à ce jour principalement utilisés à des fins de recherche, dans le développement de nouveaux médicaments et de dispositifs médicaux, ou dans l'évaluation de stratégies thérapeutiques. Force est de constater qu'il existe aujourd'hui un réel engouement quant à l'utilisation des PRO en pratique clinique. Cet engouement est tripartite :

- Premièrement de la part des professionnels de santé afin de promouvoir la décision médicale partagée et accompagner la prise en charge personnalisée : un patient = un cancer = un traitement.
- Deuxièmement de la part des patients, demandeurs à être impliqués et responsabilisés sur leur pathologie et leur prise en charge, leur qualité de vie liée à la santé étant devenue primordiale. A titre d'exemple, certains scores de qualité de vie peuvent être négatifs, représentant pour les patients un état de santé pire que la mort. En regard de notre société actuelle, il est nécessaire de répondre aux attentes de patients plus curieux et concernés en termes de qualité des soins, mais aussi plus connectés. A l'heure de l'avènement des nouvelles technologies et de l'information de masse, il est nécessaire de donner aux patients, sans les desservir, des outils robustes, fiables, dans lesquels ils ont confiance, qui répondent à leurs attentes, permettent de lutter contre la désinformation et l'infox, et dans lesquels ils trouvent la satisfaction à leurs besoins en termes de santé.
- Et troisièmement de la part des instances de santé, des gouvernances et des organismes payeurs : ces acteurs en santé ont l'ambition d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins en impliquant chaque partie prenante dans les processus décisionnels. Chaque parcours de santé se doit d'être le plus pertinent possible. En France, le financement du système de santé de demain ne sera plus basé uniquement sur l'activité, qui a comme effet néfaste de valoriser le volume des actes plutôt que la qualité des soins, mais se tournera vers un système à deux vitesses, avec d'un côté le paiement à l'acte, et de l'autre le paiement à la qualité et à la pertinence des soins. Les structures de soins seront financièrement valorisées en proposant des méthodes de prises en charge innovantes qui mettront en avant l'expérience du patient et sa satisfaction dans les soins. Le développement d'indicateurs patients-centrés, comme les Patient Reported Outcome Measures, auront une place centrale dans le système de santé français. L'utilisation des PROMs dans

l'évaluation de la qualité des soins est identifiée par la *Task Force* « Réforme du Financement du système de santé » publiée par Jean Marc Aubert en janvier 2019 (35) et dans la création du « *Health Data Hub* », la plateforme de gestion des données de santé créée au premier trimestre 2019 à l'initiative du ministère de la santé (126). D'autres initiatives de ce type apparaissent à l'international, notamment de la part du système de santé anglais, ou *National Health Service* (NHS) (127).

Un certain nombre de revues systématiques de la littérature ont été menées dans le but d'évaluer l'impact de l'utilisation des PRO en pratique clinique (128–131) et une revue Cochrane est en cours d'élaboration (132). Il a été identifié par ces revues qu'une prise en charge centrée sur les résultats apportés par les patients facilite l'évaluation globale du patient par le clinicien, permet une détection précoce de symptômes et d'évènements inattendus, améliore la communication entre le clinicien et le patient, encourage l'autonomisation et la responsabilisation du patient, et facilite l'adhésion et l'observance du patient à la stratégie thérapeutique. Certains travaux suggèrent par ailleurs qu'une meilleure formation des patients et de leurs aidants à la gestion de leurs symptômes, et un meilleur accompagnement des équipes soignantes (par la mise en place de processus facilitant la communication et les échanges patients/cliniciens par exemple) permettraient de réduire les coûts liés aux consultations non prévues et aux visites en service d'urgence (133). Les auteurs de ces revues mettent cependant en évidence un manque de consensus et de standardisation dans l'utilisation des PRO et des PROMs dans les études retenues, impactant de ce fait l'identification d'indicateurs pertinents pour évaluer les paramètres rapportés par les patients. De plus, plusieurs études suggèrent qu'une plus grande attention doit être accordée à la formation des cliniciens et des professionnels de santé dans l'utilisation des PROMs, l'interprétation des données et la conduite à tenir en cas de variation dans les scores rapportés. Des limites méthodologiques en termes de conception et d'analyse ont aussi été fréquemment rapportées. Ces limites méthodologiques sont également rapportées dans l'une des revues les plus citées dans la littérature, non spécifique au domaine de l'oncologie, publiée en mars 2008 par Valderas et ses collègues (134).

L'absence depuis de nombreuses années de consensus et de recommandations est un frein certain à l'implémentation des PRO en pratique clinique. Cet écueil semble avoir été identifié de la part des principales instances réglementaires. Des guides de préconisations, de bonnes pratiques et de compagnonnage apparaissent progressivement comme par exemple celui de l'ISOQOL (117,135,136).

Comme identifié dans la littérature scientifique, l'implémentation des PRO dans la prise en charge des patients doit se faire dans une stratégie globale de continuité des soins, de formation et d'éducation du patient quant à la gestion de son traitement (137). La force de ce travail est d'avoir été dès sa mise en place associé à un programme d'éducation thérapeutique de sécurisation de la prescription des anticancéreux oraux. Les interventions sont adaptées et personnalisées pour chaque patient ; elles s'intègrent aux séances éducatives sur l'observance, le schéma thérapeutique, la gestion des effets indésirables avec les médicaments en « si besoin » et à l'analyse pharmaco thérapeutique y compris des thérapies alternatives et complémentaires (TAC) ; elles contribuent à la coordination entre les professionnels de ville dont les pharmaciens d'officine et les infirmiers libéraux, et les professionnels hospitaliers.

Ce travail présentait trois principales limites :

- Dans un premier temps l'utilisation d'un format papier présente plusieurs contraintes : il peut être un frein à l'adhésion et la participation des patients au programme, la prise de contact avec l'équipe soignante se faisant à l'initiative du patient ; il génère des données manquantes, les patients ne rapportant pas systématiquement leur livret ville-hôpital lors des consultations de suivi, ou n'étant pas revu pendant la période d'étude ; il peut être source d'erreurs lors de la transposition des données vers un format informatique ; les données ne sont parfois pas rapportées en temps réel, générant ainsi des interventions moins pertinentes quand elles sont réalisées à distance de l'évènement ; la collecte des autoévaluations et l'archivage dans le dossier médical demande un investissement humain non négligeable, pouvant être perçu comme un fardeau pour les professionnels de santé.
- Dans un second temps, cette étude n'incluait pas l'ensemble des acteurs du parcours de santé du patient, comme les médecins traitants et les pharmaciens d'officine. Les patients ont de multiples interlocuteurs pour la gestion des symptômes et des effets indésirables liés aux traitements ce qui peut créer de la confusion, notamment si les professionnels ne tiennent pas un discours uniforme face à une même situation. Dans ce sens, un document de standardisation de la gestion des symptômes et évènements indésirables est en cours d'élaboration.
- Dans un troisième temps, l'autoévaluation proposée aux patients était une autoévaluation générique et ne prenait pas en compte les spécificités de chaque patient, notamment les pathologies rencontrées et les thérapies utilisées. Bien qu'un outil générique facilite la

comparaison de données entre elles, un outil spécifique apporte une meilleure sensibilité et permet de détecter de petits changements d'un état de santé. De plus, un outil spécifique à chaque pathologie et/ou chaque thérapie serait plus en accord avec la volonté de proposer à tout patient une prise en charge personnalisée.

L'implémentation d'un dispositif électronique ePRO (*electronic Patient Reported Outcomes*) permettrait d'outrepasser une majorité des points cités précédemment. Un tel dispositif a l'avantage d'être plus pratique à utiliser pour des patients de plus en plus adeptes des nouvelles technologies, et d'être même préféré par rapport au format papier. Il permet d'économiser du temps et de la main d'œuvre pour les professionnels de santé (138). Il met en relation de manière intuitive les acteurs en santé, renforce le lien ville-hôpital et améliore la continuité des soins. Il facilite enfin la dispensation de conseils médicaux-pharmaceutiques pertinents en temps réel.

La mise en place d'un outil numérique robuste nécessite tout de même un certain nombre de prérequis. Il est primordial d'identifier les besoins des patients et des professionnels de santé, pour proposer un outil adapté à tous, fiable, ergonomique et sécurisé. Un soutien institutionnel et financier permettrait de garantir la pérennité d'un tel dispositif. La conception doit être coordonnée par l'ensemble des acteurs pour garantir l'adhésion au dispositif et la pertinence clinique des informations fournies : la mise en place d'algorithmes décisionnels et la standardisation des interventions (comme un plan de gestion des urgences et des demandes de nuit, weekends et jours fériés) est l'une des étapes clés d'un tel projet.

Devant la multitude des projets et des initiatives de mise en place de dispositifs e-santé en France et à l'étranger, l'enjeu est également de parvenir à collaborer avec les équipes pionnières pour tirer profit des travaux déjà réalisés et éviter les redondances.

CONCLUSIONS

MÉMOIRE SOUTENU PAR **M. COLLOMB Bastien**

Le suivi des patients traités par anticancéreux oraux représente un enjeu majeur dans le sens où leur prise en charge évolue vers une moindre présence à l'hôpital au profit d'une médecine ambulatoire et de proximité. Ce changement amène à repenser l'organisation d'un parcours de santé complexe, en améliorant la coordination entre les acteurs en santé tout en renforçant le rôle du patient en tant que partenaire dans la décision médicale. Ainsi, les années à venir offrent un potentiel passionnant quant à l'utilisation des données rapportées par le patient en pratique clinique oncologique.


L'objectif de ce travail était de mettre en place un suivi des symptômes et des effets indésirables liés aux traitements chez des patients traités en soins ambulatoires par anticancéreux oraux. Cet objectif a été atteint. Les patients nouvellement inclus dans le programme d'éducation thérapeutique ONCORAL des Hospices Civils de Lyon bénéficient maintenant d'un suivi formalisé de leurs symptômes à l'aide d'un questionnaire d'autoévaluation. Le niveau de participation des patients à cette étude montre qu'il existe un réel intérêt quant à l'utilisation des données rapportées par les patients en pratique clinique. Par ailleurs, les patients ayant rapporté le plus grand nombre de symptômes de niveau élevé sont ceux ayant eu le plus recours au programme. Enfin, les symptômes pour lesquels le plus d'interventions ont été réalisées de la part du binôme d'éducation thérapeutique infirmier/pharmacien sont également ceux pour lesquels une diminution du niveau de déclaration a été observée au cours de l'étude. Les patients ont en majorité exprimé leur satisfaction à cet auto-suivi en termes de pertinence clinique, de faisabilité et de perception de l'amélioration des soins.

La technologie joue un rôle de plus en plus important dans notre société et notre système de santé. À l'heure de l'avènement des nouvelles technologies, ce dispositif, initialement en format

papier, doit prendre le virage du numérique et accompagner l'évolution du parcours de santé des patients bénéficiant de soins ambulatoires et traités par anticancéreux oraux. L'implication de l'ensemble des acteurs, y compris des patients, est un prérequis indispensable dans la conception d'un tel outil afin de garantir son intégration dans l'offre de soins existante. La sécurisation et la protection des données personnelles doit également être l'une des priorités lors de cette étape de conception. Par ailleurs, il apparaît essentiel que chaque professionnel de santé amené à utiliser ce dispositif soit formé à la compréhension et l'interprétation des données rapportées par le patient.

Les dispositifs e-santé ont le potentiel d'améliorer la communication et la coordination entre les professionnels de santé et le lien entre l'hôpital et la ville, sécuriser la prise en charge des patients tout au long de leur parcours, et renforcer le rôle des patients en tant que partenaire dans la décision médicale partagée. De plus, les dispositifs e-santé permettant de recueillir la perception du patient seront dans les prochaines années valorisés en vertu du récent programme de modernisation et de financement de notre système de santé qui s'oriente vers un modèle de paiement à la qualité, à la pertinence et à la structuration des soins.

La présidente du jury, Professeure Catherine RIOUFOL



Pr Catherine RIOUFOL
Pharmacien PU-PH
Chef de Service
PUI GH Sud – HCL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 11.09.19

VU, La directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon

Pour le Président de l'Université Claude Bernard

Professeure Christine VINCIGUERRA



ANNEXES

Annexe 1 : Liste des personnes ayant contribué à l'étude

Dr Amélie DUBROMEL, Pharmacien, Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Anne-Gaëlle CAFFIN-RUIZ, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Laurence COUTURIER, Infirmière d'Éducation Thérapeutique, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Magali MAIRE, Chargée d'Étude, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Marie MATRAY, Assistante de Recherche Clinique, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Ariane CERUTTI, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Céline PEYROL, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Thomas BRIOT, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Amandine BAUDOIN, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Pauline DOUCEY, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Virginie LARBRE, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Chloé HERLADAN, Pharmacien, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Florence RANCHON, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Pr Catherine RIOUFOL, Professeure des Universités – Praticien Hospitalier, PUI, Unité de Pharmacie Clinique Oncologique, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

Annexe 2 : Summaries of the Methodologic Characteristics of the 34 articles included in the “PROMs/Neoplasms/Drug therapy” literature review

Investigator	Country	Cancer type	Treatment	PROMs tool	Intervention	Study design	PROMs Support	Arms	Results
Afaf Girgis et al. 2018 (139)	Australia	NA	NA	Distress Thermometer (DT) and associated checklist Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) Supportive Care Needs Survey-Screening Tool 9 (SCNS-ST9)	Monthly for a minimum of four months	Multicenter (4)	Electronic device	2	Emergency Department (ED) presentations Time on chemotherapy Referral to allied health services Feedback on system usability
Jennifer K. Litton et al. 2018 (140)	USA/Germany/ France/South Korea/Spain	Advanced Breast Cancers and germline mutations in BRCA1 and BRCA2	Talazoparib (1 mg once daily) VS standard single-agent therapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, vinorelbine in continuous 21-day cycles)	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-BR23	Baseline; at beginning of each treatment cycle and end of treatment	Multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial	Paper	2	significant improvement estimated overall mean change from baseline in the global health status–quality-of-life scale on the EORTC QLQ-C30 in the talazoparib group, as compared with a significant deterioration in the standard-therapy group (3.0 [95% CI, 1.2 to 4.8] vs. –5.4 [95% CI, –8.8 to –2.0]; P<0.001).
Emily M. Webster et al. 2018 (141)	USA	Ovarian, Uterine, and Cervical cancers	NA	NCI PRO-CTCAE : 12 Basch core symptoms + 12 symptoms associated with lower QoL or treatment-toxicity	PRO questionnaire : Baseline ; V1 ; V2 Satisfaction questionnaire : after V2	Prospective single arm	Paper, electronically or via telephone	1	Most common symptoms : fatigue (77,89%), general pain (64,74%), sadness (62,72%) Most common severe symptoms : hair loss (26,30%), joint pain (26,30%), general pain (22,25%), fatigue (22,25%)
Woo Kyun Bae et al. 2018 (142)	South Korea	Breast, Colon and Rectum, and Stomach Cancers	Neoadjuvant, Adjuvant and Palliative CT	Nine CT-related symptomatic AEs : vomiting, fatigue, diarrhea, constipation, anorexia, fever, mucositis, neuropathy, and hand or foot reaction/skin rashes	during 2 cycles of CT (or 4 weeks)	Multicenter, prospective clinical trial	Smartphone	2	One-hundred patients used PRO-SMART at least once 64.2% of patients found it useful and 83% found it easy to use
Ehab Atallah et al. 2018 (143)	USA	Chronic Myeloid Leukemia	TKi (imatinib, dasatinib, nilotinib, or bosutinib)	PROMIS measures (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) EORTC QLQ-CML	Monthly for the first 6 months, an additional assessment at 8 months, and then every 6 months until study end	Non-randomized, prospective, multicenter, single-group longitudinal study	primarily electronically (REDCap platform on an iPad). Then by email (link to the REDCap platform) ; by phone ; by paper	1	Promising approach Any results in this 2018 publication
Dong-Wook Kim et al. 2018 (144)	NA	Chronic Myeloid Leukemia	TKi (Imatinib VS Dasatinib)	EORTC QLQ-C30 MDASI Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)	Baseline ; at scheduled times throughout the study	Multicenter, open-label, phase IV study	Paper	1	most common imatinib-related AE = muscle spasm (n=22). Next Facial edema (n = 10) and rash (n = 10). 34 (87%) patients experienced a dasatinib-related AE : headache (33%), pleural effusion (26%), fatigue (23%), rash (23%), diarrhea (21%), and dyspnea (21%). Improvements in core symptom severity (the first 13 symptom items of the MDASI) and symptom interference were observed as early as 2 weeks after

Investigator	Country	Cancer type	Treatment	PROMs tool	Intervention	Study design	PROMs Support	Arms	Results
									switching to dasatinib, decreased further at 4 weeks, and improvements were maintained throughout the course of the study. Improvements in both emotional and social functioning were reported (QLQ-C30). Reductions in activity impairment (assessed by the WPAI questionnaire) also improved
Carissa A Low <i>et al.</i> 2017 (145)	USA	Esophageal, Colorectal, Gastric, Pancreatic, and Biliary cancers	NA	AWARE framework Fitbit MDASI	Daily during a 4 week study	Prospective single arm	Android phone (Motorola Droid Turb) Fitbit Charge HR device	1	Passive sensor data (mobile phone accelerometer and usage and Fitbit-assessed activity and sleep) were related to daily symptom burden during chemotherapy. Liked between passive data and daily symptom burden scored by MDASI
Madeleine T. King <i>et al.</i> 2018 (146)	Australia/NZ/UK/Canada/USA/Ireland/France/Germany/Japan/Italy/Sweden	Ovarian Cancers	CT	Measure of Ovarian Symptoms and Treatment concerns (MOST) EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-OV28 FACT-O FOSI	Baseline ; before cycle 3 of CT	Prospective, observational , cohort study	Paper	1	903 assessment at baseline, 685 at pre-C3. Most participants (86%) reported one or more symptoms as moderate or severe. Most common and severe symptoms were abdominal, fatigue, anorexia, and anxiety.
Yi-Long Wu <i>et al.</i> 2018 (147)	China	Non- Small-Cell Lung Cancers with tumors harboring common EGFR mutations	Afatinib 40mg VS Chemotherapy (cisplatin 75 mg/m ₂ + pemetrexed 500 mg/m ₂ every 21 days or gemcitabine 1000 mg/m ₂ day 1 and day 8 plus cisplatin 75 mg/m ₂ day 1 every 21 days)	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	Every 3 weeks until progression	RCT	Paper	2	afatinib statistically improved symptoms and GHS/QoL
Takuya Kawahara <i>et al.</i> 2018 (148)	Japan	HER2-Negative and Endocrine Treatment-Resistant Breast Cancers with Metastasis or Recurrence after Surgery	S-1 (oral 5-FU agent) VS Taxane	EORTC QLQ-C30 Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)	Baseline ; 3 ; 6 and 12 months	Multicenter, open-label RCT	Paper	2	386 patients on 592 completed at least 1 QLQ-C30 scale or 1 item of the PNQ. 86,9% response rate at 12 months.
Hurtz <i>et al.</i> 2017 (149)	Germany	Early Breast Cancers	(neo)adjuvant systemic therapy Taxane based 60,7% Epirubicine/Doxo + cyclophosphamide +++ Endoc therapy	Specific design questionnaire based in the CTCAE validated in a small pilot study	4 weeks ; 6 months ; 18 months ; 3 years after start of treatment	Multicenter, ongoing, open, longitudinal, observational , prospective cohort	Mail ; 2 reminders 2 and 4 weeks after	1	smell, taste an appetite alteration after 3 years. memory impairment 78% ; muscle pain 73% ; pain at the operated site 67% ; paraesthesia 57%.

Investigator	Country	Cancer type	Treatment	PROMs tool	Intervention	Study design	PROMs Support	Arms	Results
			(aromatase inhibitors or anti-oestrogen) 62,9%						
Roma Maguire et al. 2017 (81)	UK/Belgium/Greece/Norway/Scotland	Breast, Colorectal, and Haematological Cancers	NA	ASyMS symptom questionnaire	Each CT cycles (up to a maximum of six cycles) and at 3, 6, 9 and 12 months after completion of the sixth cycle of CT	multicenter RCT	Mobile phone	2	NA
Robert Knoerl et al. 2017 (150)	USA	Breast Cancers	Paclitaxel (72%) ; dDocetaxel (24%) ; Carboplatin (4%)	paper/pencil EORTC QLQ-CIPN20 Electronically administered NCI PRO CTCAE Electronically administered EORTC QLQ-CIPN20 Electronically administered Neuropathy Screening Question (NSQ)	At scheduled outpatient provider visit : paper one At the third and final study visit : electronically assessment	Descriptive, cross-sectional design	Web-based cancer care planning system (Carevive®) with tablet computer	1	23 of the patients completed all the requested survey. PRO-CTCAE neuropathy severity and interference items correlated well with the QLQ-CIPN20 electronic and paper/pencil sensory. validity of the electronically administered PRO-CTCAE neuropathy items, NSQ, and QLQ-CIPN20 for neuropathy screening in clinical practice.
Tito R. Mendoza et al. 2017 (64)	USA	Solid Tumors or Haematologic Malignancies	CT or RT	27 NCI PRO CTCAE items representing 14 symptomatic adverse events	Daily for 28 days, then weekly over 4 weeks using 1-, 2-, 3- or 4-week recall periods Recall with an automated telephone interactive voice response system	NA	Electronically	1	1-week recall corresponds best to daily reporting. small but progressively larger differences between daily and longer recall periods at 2, 3, and 4 weeks.
Kunal C. Kadakia et al. 2017 (151)	USA	Early Breast Cancers	Aromatase Inhibitor (AI) plus Exemestrane 25mg daily or Letrozole 2,5mg daily	Visual Analog Scale [VAS] Modified Health Assessment Questionnaire [HAQ] EuroQOL VAS Center for Epidemiologic Studies–Depression [CESD] Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS-A] Six separate symptom clusters (musculoskeletal, mood, vasomotor, cognitive, weight/body image, and	Baseline; months 1 ; 3; and 6 Those that discontinued for intolerance were offered protocol-directed crossover to the other AI after a washout period.	Prospective study	Paper	2	a subset of patients intolerant to one AI report improved PROs with a different one.

Investigator	Country	Cancer type	Treatment	PROMs tool	Intervention	Study design	PROMs Support	Arms	Results
				vulvovaginal) from the Breast Cancer Prevention Trial Symptom Checklist.					
Anna Ryden et al. 2017 (152)	UK/USA/South Korea/Spain	Non- Small-Cell Lung Cancers with tumors harboring common EGFR mutations	NA	Concept Elicitation Interview Guides	4–6 weeks after treatment initiation and again after approximately 4 months of treatment	Phase I/II AURA clinical trial	Phone (about 30min interview)	1	during the initial interview, 662 expressions of symptoms/side effects were reported by 23 patients. 573 during the second interview. Coughing, itching, tiredness (each reported by 56.5% of patients), and rash (43.5%) during the first interview. Shortness of breath and diarrhea were reported by more patients (57.1 and 38.1%, respectively; both increased from 34.8%); tiredness remained predominant (42.9%); and itching (38.1%), coughing (38.1%), and rash (14.3%) were reported by fewer patients.
Shivaani Kummur et al. 2017 (153)	USA	Fibromatosis	PF-03084014 150 mg orally twice a day in 3-week cycles	MDASI	Baseline and at every restaging visit	Phase II trial	Paper	1	PRO confirmed clinician reporting that the investigational agent was well tolerated.
Qian Jiang et al. 2017 (154)	People's Republic of China	Chronic Myeloid Leukemia	TKi : Imatinib (80%)	physical and mental components of the SF-36 38 TKI-therapy-related symptoms	NA	NA	Internet and hard copy	NA	819 HRQoL questionnaires. certain important social-economic and clinical variables are significantly associated with PROs in persons with CML receiving TKI-therapy : importance of identifying variables associated PROs in clinical practice which may influence disease management, identify persons at increased risk of non-compliance, and improve health care quality.
Emily Mackle et al. 2017 (155)	USA	NA	NA	Revised Edmonton SymptomAssessment Scale(ESAS-r) = 10 ESAS symptoms and addition of diarrhea, tingling or numbness and mouth sores	Paper at time of check-in to the clinic, next scanned into the electronic medical record (EMR) Oncologist alerted if moderate or severe symptoms	Multicenter	Paper	1	1235 assessments collected : 82,5% mild, 11,9% moderate, 5,6 severe. capecitabine 19,2% lenalidomide 17,5% erlotinib 9,8% enzalutamide 8,3% regorafenib 7,1% nilotinib 5,7%. 55,5% of assessments contained at least one symptom to which health care provider would be alerted : most frequently well-being, fatigue and pain. 23% of assessments had ≥ 4 moderate or severe symptoms .
Thomas M. Atkinson et al. 2017 (156)	USA	Metastatic Uveal Cancers and Melanoma	Selumetinib 75mg twice daily VS CT	FACT-M (that include all the FACT-G items)	Baseline ; after 1 month ; and end of treatment	Multicenter phase II trial	Paper	2	94% had a CTCAE grade ≥1 for at least one treatment-associated AE. Mean HRQoL scores did not significantly differ at each of the three time points.
Kaori Tane et al. 2017 (157)	Japan	Breast Cancers	Anastrozole	Vasomotor symptoms, Joint symptoms, and Mood changes	Baseline ; 3 ; 6 ; 9 ; 12 months	Prospective cohort study	Paper	2	PRO from 94% of recruited patients. Hot flashes, night sweats, and cold sweats at baseline reported by 20.5%, 15.1%, and 8.2 % of the patients, respectively, and new appearance or worsening of symptoms in comparison with baseline by 38.4%, 29.3%, and 28.7 %, respectively.
Shirin M. Shallwani et al. 2016 (158)	Canada	Non- Small-Cell Lung Cancers	Platinum-based doublets (89,4%) or single agent	SF-36 Lung Cancer Subscale (LCS) Schwartz Cancer Fatigue	pre- and post- CT	Longitudinal observational study	paper	1	weight loss (23%). reduced nutritional intake (40%). significant deterioration in the SF-36 (-6.5 ± 16.7, p = 0.01).

Investigator	Country	Cancer type	Treatment	PROMs tool	Intervention	Study design	PROMs Support	Arms	Results
		(stage IIIa, IIIb or IV)		Scale (SCFS) Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)					
Peter Hillmen et al. 2016 (159)	UK	Chronic Lymphocytic Leukemia	Ofatumumab plus Chlorambucil versus Chlorambucil monotherapy	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-CLL16	Screening; every 3 month (Day 1 of Cycles 4, 7, and 10) At withdrawal visit and scheduled follow-up visits (1, 3, 6, 9, and 12 months)	Randomised, prospective	Paper	2	96% completed at least one HRQoL assessment. No statistically difference between the 2 arms in the treatment period (improvement of the HRQoL, decrease of the fatigue scale). Significant improvements from baseline in the emotional functioning score of the EORTC QLQ-C30, the infection score of the EORTC QLQ-CLL16, and the B-symptom score observed in the O + CHL arm. Questionnaire completion rate (%) after treatment : 83-71% at M1 ; 73-58% at M12 (O+CHL arm - CHL arm).
Abigail T. Berman et al. 2016 (160)	USA	Primary Lung Cancer	CT, RT or surgical intervention	NA	NA	NA	LIVESTRONG Care Plans (Internet-based program)	1	Neurocognitive symptoms (eg, fatigue, cognitive changes) were the most common (48.8%), especially among those receiving chemotherapy, followed by musculoskeletal/dermatologic symptoms (14.1%) and thoracic symptoms (13.5%).
N. Harbeck et al. 2016 (161)	Germany/USA/UK/France/Australia/Canada/Japan	HER2-Negative and Endocrine Treatment-Resistant Breast Cancers with Metastasis or Recurrence after Surgery	Palbociclib 125mg/day for 3 weeks followed by 1 week off plus Fulvestran 500mg VS placebo + Fulvestran	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-BR23	Day 1 of cycles 1-4 and other subsequent cycle strating with cycle 6 (6;8;10;etc) and at the end-of-treatment visit	RCT	Paper	2	High questionnaire completion rates (≥95.8% at baseline). Significantly greater improvement from baseline in pain was also observed in palbociclib group. No significant differences were observed for other QLQ-BR23 functioning domains.
Kunal C. Kadakia et al. 2016 (162)	USA	HER2-Negative and Endocrine Treatment-Resistant Breast Cancers with Metastasis or Recurrence after Surgery	AI + exemestane VS letrozole	EuroQOL Visual Analog Scale [VAS] 47-items symptoms, from the Breast Cancer Prevention Trial Symptom Checklist (BCPT-SCL)	Baseline ; month 1 ; 3 ; 6 ; 12 and 24	Prospective randomized trial	Paper	2	247+243 PRO measures at baseline ; 155+123 PRO measures at 24 months. Changes in PROs early during AI therapy were associated with treatment discontinuation.
Ethan Basch et al. 2016 (163)	USA	Lung Cancers	NA	13 symptomatic toxicities derived from the NCI CTCAE and Karnofsky Performance Status : alopecia, anorexia, cough, dyspnea, epiphora, epistaxis, fatigue, hoarseness, mucositis, myalgia, nausea, pain, and sensory neuropathy	In waiting areas immediately preceding sheduled visits : clinicians could agree or reassign grades Clinician actions with severe PRO (3/4 grades) measured Up to 6 cycles	Phase 2 treatment trial	Electronic tablet devices	2	Clinicians will frequently agree with patient-reported symptoms : agreement of clinician-reported grades with patient-reported grades was 93% all across the 13 symptoms. In contrast, in the non-shared reporting group, overall agreement was lower at 56%. When considering Grade 3 toxicities specifically, most of the patient-reported events consisted of fatigue, pain, and dyspnea, and the majority of these were downgraded by clinicians. In the shared rating group, 126/187 (67%) of patient-reported severe toxicities were associated with clinical

Investigator	Country	Cancer type	Treatment	PROMs tool	Intervention	Study design	PROMs Support	Arms	Results
					Versus parallel cohort without sharing of the PRO with clinicians.				actions. In the non-shared group, 22/51 (44%) of patient-reported severe toxicities were associated with clinical actions. In both groups, the most frequent severe toxicities were fatigue, pain, and dyspnea; the most frequent clinical actions were treatment-held and supportive medications prescribed.
Kim N Chi et al. 2018 (164)	34 countries (Europe, Africa, South America, Canada, Mexico, and the Asia-Pacific region)	Metastatic Castration-Naive Prostate Cancers	Androgene deprivation therapy (ADT) + Abiraterone + Prednisone VS ADT + prednisone	Brief Pain Inventory— Short Form (BPI-SF) Brief Fatigue Inventory (BFI) FACT-P EuroQol EQ-5D-5L	Baseline ; day 1 of cycles 1-3 ; monthly during cycles 4-13 ; every 2 months until the end of treatment	Multicenters, international, randomised, double-blind, phase 3 trial	Electronic tablet devices	2	Median follow up 30,4 months. Compliance 90% for al PRO measurement tools. longer median time to worst pain intensity progression, worst fatigue intensity progression, functional deterioration status as assessed by the FACT-P, physical wellbeing. Median time to deterioration of functional, emotional, and social and family wellbeing did not differ significantly. ADT plus abiraterone acetate and prednisone could be considered a new option for standard of care.

**AUTO-ÉVALUATION et SUIVI
des symptômes liés à la maladie et aux traitements**

Madame, Monsieur,

Vous trouverez ci-dessous une liste de questions permettant d'évaluer par vous-même certains symptômes liés à votre maladie et au(x) traitement(s) correspondant(s). Cette évaluation vous permet de suivre vos symptômes au quotidien et de connaître la conduite à tenir en conséquence.

Chaque symptôme possède 5 niveaux de sévérité ou de fréquence, allant de « aucune » à « très sévère », et de « jamais » à « presque constamment ». La réponse est personnelle, il s'agit de répondre au mieux selon votre ressenti.

Selon le degré de sévérité ou la fréquence de ces symptômes, nous vous transmettrons notre avis pharmaceutique ou nous vous orienterons vers un autre professionnel de santé.

L'auto-évaluation de vos symptômes, pour qu'elle soit la plus pertinente possible, doit se faire toutes les semaines lors du premier mois de traitement, et avant chaque consultation de suivi. Il est tout autant important de connaître la persistance d'un symptôme de faible intensité qu'une manifestation isolée d'un symptôme de forte intensité.

L'objectif de cet auto-suivi est de prévenir les effets indésirables sévères en les détectant plus tôt, et d'améliorer votre prise en charge, en devant acteur de votre propre maladie.

Afin de mener à bien cette auto-évaluation, nous vous demandons de rapporter, lors de chaque consultation de suivi, les questionnaires des précédentes semaines. Toutes les réponses, assemblées les unes aux autres, permettront d'avoir le plus de pertinence possible pour adapter votre suivi.

Vous trouverez ci-dessous la notation des symptômes en fonction de leur sévérité ou de leur fréquence :

Sévérité	Fréquence
0) Aucune	0) Jamais
1) Légère	1) Rarement
2) Modérée	2) Occasionnellement
3) Sévère	3) Fréquemment
4) Très sévère	4) Presque constamment

Vous devez contacter un membre de l'équipe ONCORAL (pharmacien ou infirmière) si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- 1) Vous rapportez un ou plusieurs symptômes de sévérité ou de fréquence de **niveau 3** ou de **niveau 4**.
- 2) Vous rapportez trois ou plus de trois symptômes de sévérité ou de fréquence de **niveau 1** ou de **niveau 2**.

Vous pouvez également transmettre chaque semaine votre évaluation complétée à l'adresse mail ONCORAL. Un pharmacien ou une infirmière de l'hôpital vous répondra dans les plus brefs délais.

Téléphone ONCORAL (ligne directe) : **04.78.86.28.92**

Adresse mail ONCORAL : **ls.oncoral@chu-lyon.fr**






Instauration du traitement / Date de l'auto-évaluation : _____

Au cours des 7 derniers jours, quelle a été la sévérité ou la fréquence des symptômes suivants (entourez votre réponse) :

Symptômes ressentis au cours de la dernière semaine	Sévérité du symptôme				
	Aucune				Très sévère
1) Douleurs	0	1	2	3	4
2) Fatigue, lassitude, manque d'énergie	0	1	2	3	4
3) Constipation	0	1	2	3	4
4) Diminution de l'appétit	0	1	2	3	4
5) Éruptions cutanées	0	1	2	3	4
6) Insomnie / Difficulté pour dormir	0	1	2	3	4
7) Troubles de la mémoire / concentration	0	1	2	3	4
8) Anxiété / Découragement / Tristesse	0	1	2	3	4
9) Engourdissement / Fourmillement dans les mains et les pieds	0	1	2	3	4
10) Toux / Difficultés pour respirer	0	1	2	3	4
11) Troubles de la visions	0	1	2	3	4
12) Douleurs urinaires	0	1	2	3	4
	Fréquence du symptôme				
	Jamais				Presque constamment
13) Nausées	0	1	2	3	4
14) Vomissements	0	1	2	3	4
15) Diarrhées	0	1	2	3	4
Autre : _____	0	1	2	3	4

Contactez l'équipe ONCORAL si vous avez au moins :
1 symptôme de **niveau 3 ou 4** ; **3** symptômes de **niveau 1 ou 2**.

Annexe 4: Questionnaire de satisfaction

<p align="center"><u>Vous êtes ...</u> <u>avec les phrases ci-dessous</u></p>	<p align="center">Entièrement d'accord</p> 	<p align="center">Plutôt d'accord</p> 	<p align="center">Sans avis</p> 	<p align="center">Plutôt pas d'accord</p> 	<p align="center">Pas du tout d'accord</p> 
<p>Le questionnaire est facile à comprendre :</p>	○	○	○	○	○
<p>Le questionnaire est adapté pour l'ensemble des symptômes que j'ai pu manifester :</p>	○	○	○	○	○
<p>Le questionnaire est facile à remplir :</p>	○	○	○	○	○
<p>La fréquence de remplissage est appropriée Une fois par semaine le premier mois de traitement puis avant chaque consultation et en cas de besoin</p>	○	○	○	○	○
<p>Cet auto-suivi améliore le suivi de ma maladie :</p>	○	○	○	○	○
<p>Cet auto-suivi améliore le dialogue avec l'équipe soignante :</p>	○	○	○	○	○
<p>Je souhaite continuer de compléter mon livret :</p>	○	○	○	○	○

Annexe 5 : gradation par l'échelle NCI-CTCAE des 15 symptômes PRO

	Terme CTCAE	Définition	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
1	Douleur	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée, de détresse ou d'agonie.	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
2	Fatigue	Trouble caractérisé par un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne.	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
3	Constipation	Trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émoulinants fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
4	Diminution de l'appétit	Trouble caractérisé par une perte de l'appétit.	Perte d'appétit mais sans modification des habitudes alimentaires	Altération de la prise alimentaire sans perte de poids significative ni malnutrition ; nécessitant une supplémentation nutritionnelle orale	Associée à une perte de poids significative ou à une malnutrition (ex : apport calorique ou liquidien par voie orale insuffisant) ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
5	Éruption maculopapuleuse	Trouble caractérisé par la présence de macules (plates) et papules (surélevées). Également connu sous le nom de rash morbilliforme. C'est l'un des effets	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur)	Macules/papules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-

		indésirables cutanés les plus fréquents, touchant fréquemment le haut du tronc, s'étendant de manière centripète et associé à un prurit.					
6	Insomnie	Trouble caractérisé par des difficultés à s'endormir et/ou à rester endormi.	Difficulté légère à l'endormissement ou au maintien du sommeil ou réveil précoce	Difficulté modérée à l'endormissement ou au maintien du sommeil ou réveil précoce	Difficulté sévère à l'endormissement ou au maintien du sommeil ou réveil précoce	-	-
7	Atteinte de la mémoire	Trouble caractérisé par une détérioration des fonctions de mémoire.	Troubles de la mémoire légers	Troubles de la mémoire modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Troubles de la mémoire sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
	Altération de la concentration	Trouble caractérisé par une détérioration des capacités de concentration.	Légère inattention ou diminution du niveau de concentration	Inattention ou diminution du niveau de concentration modérées ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Inattention ou diminution du niveau de concentration sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
8	Anxiété	Trouble caractérisé par une appréhension du danger et une sensation de terreur accompagnés par une agitation, une tension, une tachycardie et une dyspnée sans lien avec un stimulus clairement identifié.	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; pas d'hospitalisation requise	Mise en jeu du pronostic vital ; hospitalisation requise	Décès
9	Neuropathie motrice périphérique	Trouble caractérisé par une inflammation ou une dégénérescence des nerfs moteurs périphériques.	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; dispositif d'aide requis	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

	Neuropathie périphérique sensitive	Trouble caractérisé par une inflammation ou une dégénérescence des nerfs sensitifs périphériques.	Asymptomatique ; Perte des réflexes tendineux profonds ou paresthésie	Symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
10	Toux	Trouble caractérisé par des contractions brutales, souvent répétées, spasmodiques de la cavité thoracique, conduisant à une libération violente d'air des poumons et généralement accompagnés d'un son particulier.	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
	Dyspnée	Trouble caractérisé par une sensation désagréable de difficultés respiratoires.	Essoufflement lors d'un effort modéré	Essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
11	Vision trouble	Trouble caractérisé par une perception visuelle d'images floues, non distinctes.	Ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
	Douleur oculaire	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau de l'œil.	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
12	Douleur du tractus urinaire	Trouble caractérisé par une sensation de gêne marquée au niveau du tractus urinaire.	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
13	Nausées	Trouble caractérisé par une sensation d'écœurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une	-	-

					nutrition parentérale totale ou une hospitalisation		
14	Vomissement	Trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.	1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	>= 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
15	Diarrhées	Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Institut national du cancer (INCa). Cancers en France, l'essentiel des faits et chiffres/Edition 2019 [Internet]. INCa; 2019. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
2. Institut national du cancer (INCa). Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données [Internet]. INCa; 2018 Apr [cited 2019 Mar 13]. Available from: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
3. InVS, Institut national du cancer (INCa), Registre des cancers Francim, Hospices Civils de Lyon. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides / 2019 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-Tumeurs-solides>
4. Institut national du cancer (INCa). Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes, Collection Etats des lieux et des connaissances [Internet]. INCa; 2016 [cited 2019 Apr 23]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Developpement-des-anticancereux-oraux-Projections-a-court-moyen-et-long-termes>
5. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Mar 19;
6. Magnuson A, Dale W, Mohile S. Models of Care in Geriatric Oncology. *Curr Geriatr Rep*. 2014 Sep;3(3):182–9.
7. Institut national du cancer (INCa). État des lieux et perspectives en oncogériatrie [Internet]. 2009 May [cited 2019 Jul 15]. Available from: <http://m.rohlim.fr/sites/default/files/files/Oncogeriatric/RAPONCOGER09.pdf>
8. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, et al. What Every Oncologist Should Know About Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer: Young International Society of Geriatric Oncology Position Paper. *J Oncol Pract*. 2018 Feb;14(2):85–94.
9. Institut national du cancer (INCa). Les unités de coordination et antennes d'oncogériatrie - Oncogériatrie [Internet]. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatric/Les-unites-de-coordination-et-antennes-d-oncogeriatric>
10. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: A feasibility study. *Cancer*. 2005 Nov 1;104(9):1998–2005.

11. Turner JP, Shakib S, Bell JS. Is my older cancer patient on too many medications? *J Geriatr Oncol.* 2017;8(2):77–81.
12. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):383–9.
13. Chen L-C, Chen T-C, Huang Y-B, Chang C-S. Disease acceptance and adherence to imatinib in Taiwanese chronic myeloid leukaemia outpatients. *Int J Clin Pharm.* 2014 Feb;36(1):120–7.
14. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):674–94.
15. O’Mahony D, O’Sullivan D, Byrne S, O’Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213–8.
16. Jorgensen TL, Herrstedt J, Friis S, Hallas J. Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006. *J Geriatr Oncol.* 2012 Jan 1;3(1):33–40.
17. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2002 Feb;38(3):349–58.
18. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):110–5.
19. Institut national du cancer (INCa). Parcours de soins d’un patient traité par anticancéreux oraux, réponse saisine [Internet]. 2016 Oct. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine>
20. Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2006 Nov;42(16):2738–43.
21. Given BA, Spoelstra SL, Grant M. The challenges of oral agents as antineoplastic treatments. *Semin Oncol Nurs.* 2011 May;27(2):93–103.
22. VERNANT J-P. Recommandations pour le 3e plan cancer/ Rapport à la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé et à la Ministre de l’Enseignement Supérieur et de la Recherche [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé; 2013. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Recommandations-pour-le-3e-plan-cancer.pdf>
23. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. [Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants]. *Ann Pharm Fr.* 2012 Jan;70(1):15–25.

24. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008 Feb;11(1):44–7.
25. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2014 Jan;23(1):22–35.
26. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;80(6):1289–302.
27. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The Oncologist.* 2016 Mar;21(3):354–76.
28. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer.* 2011 Jul;19(7):1009–18.
29. Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, Russo P, Ferrà F, Tralongo P, et al. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2013 Jul;14(4):390–8.
30. Institut national du cancer (INCa). Plan cancer 2014 - 2019 / Synthèse [Internet]. INCa; 2015. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
31. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, ET DE LA SANTÉ. Circulaire no DGOS/R1/2016-407 du 23 décembre 2016 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2016 des établissements de santé [Internet]. Dec 23, 2016. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-01/ste_20170001_0000_0065.pdf
32. Ordre national des pharmaciens. Système de santé : une transformation avec les pharmaciens. *Rev Tous Pharm.* 2019 Apr;9:22–6.
33. Ministère des Solidarités et de la Santé. Ma Santé 2022, un engagement collectif [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé; 2018 [cited 2019 May 4]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ma_sante_2022_pages_vdef_.pdf
34. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Recourir au numérique pour mieux soigner [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cited 2019 Jul 16]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/ma-sante-2022-un-engagement-collectif/article/recourir-au-numerique-pour-mieux-soigner>
35. Aubert J-M. Task Force « Réforme du Financement du système de santé ». Réformes des modes de financement et de régulation : Vers un modèle de paiement combiné [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé; 2019 Jan [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-reforme-des-modes-de-financement-et-de-regulation>
36. Medicine I of. Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in

Crisis [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 16]. Available from:
<https://www.nap.edu/catalog/18359/delivering-high-quality-cancer-care-charting-a-new-course-for>

37. Squitieri L, Bozic KJ, Pusic AL. The Role of Patient-Reported Outcome Measures in Value-Based Payment Reform. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2017;20(6):834–6.
38. EORTC Quality of Life website | EORTC Quality of Life Group website [Internet]. EORTC – Quality of Life. [cited 2019 May 23]. Available from: <https://qol.eortc.org/>
39. Feeny D, Furlong W, Boyle M, Torrance GW. Multi-attribute health status classification systems. *Health Utilities Index. Pharmacoeconomics.* 1995 Jun;7(6):490–502.
40. Kluetz PG, O'Connor DJ, Soltys K. Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):e267–74.
41. Trudel JG, Leduc N, Dumont S. Évolution du concept de qualité de vie en oncologie et de sa mesure à travers le temps. *Psycho-Oncol.* 2012 Dec 1;6(4):201–8.
42. Karnofsky D, Burchenal J. Evaluation of chemotherapeutic agents. In: *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer.* MacLeod CM. New York: Columbia University Press; 1949. p. 191–205.
43. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013 Jul 19;13:72.
44. Lang-Rollin I, Berberich G. Psycho-oncology. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018 Mar;20(1):13–22.
45. Holland JC. History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosom Med.* 2002 Apr;64(2):206–21.
46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):365–76.
47. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1993 Mar;11(3):570–9.
48. Brady MJ, Peterman AH, Fitchett G, Mo M, Cella D. A case for including spirituality in quality of life measurement in oncology. *Psychooncology.* 1999 Oct;8(5):417–28.
49. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [Internet]. US Food and Drugs Administration; 2009 Dec p. 43. Available from: <https://www.fda.gov/media/77832/download>
50. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man : The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies [Internet]. European Medicines Agency (EMA); 2016. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf

51. Egberts TC, Smulders M, de Koning FH, Meyboom RH, Leufkens HG. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ*. 1996 Aug 31;313(7056):530–1.
52. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009 Dec 2;101(23):1624–32.
53. Basch E, Bennett A, Pietanza MC. Use of patient-reported outcomes to improve the predictive accuracy of clinician-reported adverse events. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 21;103(24):1808–10.
54. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med*. 2010 Mar 11;362(10):865–9.
55. Snyder CF, Blackford AL, Wolff AC, Carducci MA, Herman JM, Wu AW. Feasibility and value of PatientViewpoint: a web system for patient-reported outcomes assessment in clinical practice. *Psychooncology*. 2013;22(4):895–901.
56. Judson TJ, Bennett AV, Rogak LJ, Sit L, Barz A, Kris MG, et al. Feasibility of Long-Term Patient Self-Reporting of Toxicities From Home via the Internet During Routine Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 3;31(20):2580–5.
57. Basch E, Iasonos A, Barz A, Culkin A, Kris MG, Artz D, et al. Long-Term Toxicity Monitoring via Electronic Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5374–80.
58. The Role of Patient-Reported Outcomes in Evaluating the Quality of Oncology Care [Internet]. [cited 2019 Jul 20]. Available from: <https://www.ajmc.com/journals/supplement/2002/2002-12-vol8-n18suppl/dec02-76ps580-s586>
59. Basch E, Spertus J, Dudley RA, Wu A, Chuahan C, Cohen P, et al. Methods for Developing Patient-Reported Outcome-Based Performance Measures (PRO-PMs). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015 Jun;18(4):493–504.
60. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006 Nov;7(11):903–9.
61. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute’s Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol*. 2015 Nov;1(8):1051–9.
62. Atkinson TM, Hay JL, Dueck AC, Mitchell SA, Mendoza TR, Rogak LJ, et al. What Do “None,” “Mild,” “Moderate,” “Severe,” and “Very Severe” Mean to Patients With Cancer? Content Validity of PRO-CTCAE™ Response Scales. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(3):e3–6.

63. National Cancer Institute. The PRO-CTCAE Measurement System [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/measurement.html>
64. Mendoza TR, Dueck AC, Bennett AV, Mitchell SA, Reeve BB, Atkinson TM, et al. Evaluation of different recall periods for the US National Cancer Institute's PRO-CTCAE. *Clin Trials Lond Engl*. 2017 Jun;14(3):255–63.
65. Bennett AV, Dueck AC, Mitchell SA, Mendoza TR, Reeve BB, Atkinson TM, et al. Mode equivalence and acceptability of tablet computer-, interactive voice response system-, and paper-based administration of the U.S. National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Feb 19;14:24.
66. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2016;35:67–73.
67. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012 Jul;48(11):1713–21.
68. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.
69. FACIT.org Home [Internet]. [cited 2019 May 22]. Available from: <https://www.facit.org/FACITOrg>
70. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1634–46.
71. MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) [Internet]. MD Anderson Cancer Center. [cited 2019 Jul 17]. Available from: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/md-anderson-symptom-inventory.html>
72. Hays RD, Bjorner JB, Revicki DA, Spritzer KL, Cella D. Development of physical and mental health summary scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2009 Sep;18(7):873–80.
73. Yost KJ, Eton DT, Garcia SF, Cella D. Minimally important differences were estimated for six Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-Cancer scales in advanced-stage cancer patients. *J Clin Epidemiol*. 2011 May;64(5):507–16.
74. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365–84.

75. EuroQol. EQ-5D© 2019 EuroQol Research Foundation [Internet]. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://euroqol.org/>
76. EuroQol Research Foundation 2018. EQ-5D-3L User Guide, 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://euroqol.org/docs/EQ-5D-3L-User-Guide.pdf>
77. Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Springer Netherlands; 2014 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9789400775954>
78. Leplège A. Le questionnaire MOS SF-36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Paris: Editions ESTEM; 2001.
79. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6–9.
80. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present, and Future Developments. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):630–43.
81. Maguire R, Fox PA, McCann L, Miaskowski C, Kotronoulas G, Miller M, et al. The eSMART study protocol: a randomised controlled trial to evaluate electronic symptom management using the advanced symptom management system (ASyMS) remote technology for patients with cancer. *BMJ Open*. 2017 06;7(5):e015016.
82. Kearney N, McCann L, Norrie J, Taylor L, Gray P, McGee-Lennon M, et al. Evaluation of a mobile phone-based, advanced symptom management system (ASyMS) in the management of chemotherapy-related toxicity. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2009 Apr;17(4):437–44.
83. Commissioner O of the. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) [Internet]. FDA. 2019 [cited 2019 May 11]. Available from: </regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia>
84. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jul;106(7).
85. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 10;33(23):2563–77.
86. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J Clin Oncol*. 2016 May 31;34(24):2925–34.
87. M. Sasseville. Health Canada's vision on PRO [Internet]. 5th EORTC Quality of Life in Cancer Clinical Trials Conference; 2019 May 16 [cited 2019 Jul 20]. Available from: <https://eortc.meta-dcr.com/qol2019/crs/health-canadas-vision-on-pro>

88. D. O'Connor. A European vision on PRO - Where are we now? [Internet]. 2019 May 16 [cited 2019 Jul 25]; 5th EORTC Quality of Life in Cancer Clinical Trials Conference. Available from: <https://eortc.meta-dcr.com/qol2019/crs/a-european-vision-on-pro-where-are-we-now>
89. GLANVILLE D. Regulatory Science to 2025 – launch of six-month public consultation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/regulatory-science-2025-launch-six-month-public-consultation>
90. Bottomley A, Pe M, Sloan J, Basch E, Bonnetain F, Calvert M, et al. Moving forward toward standardizing analysis of quality of life data in randomized cancer clinical trials. *Clin Trials Lond Engl*. 2018 Dec;15(6):624–30.
91. Team CW. PROMs put patients at the heart of research and care [Internet]. Cancerworld. 2018 [cited 2019 Jul 25]. Available from: <https://cancerworld.net/featured/proms-put-patients-at-the-heart-of-research-and-care/>
92. Trowbridge R, Dugan W, Jay SJ, Littrell D, Casebeer LL, Edgerton S, et al. Determining the effectiveness of a clinical-practice intervention in improving the control of pain in outpatients with cancer. *Acad Med J Assoc Am Med Coll*. 1997 Sep;72(9):798–800.
93. Taenzer P, Bultz BD, Carlson LE, Specia M, DeGagne T, Olson K, et al. Impact of computerized quality of life screening on physician behaviour and patient satisfaction in lung cancer outpatients. *Psychooncology*. 2000 Jun;9(3):203–13.
94. Bottomley A, Pe M, Sloan J, Basch E, Bonnetain F, Calvert M, et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):e510–4.
95. Gnanasakthy A, Barrett A, Evans E, D'Alessio D, Romano CD. A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016). *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2019;22(2):203–9.
96. Gnanasakthy A, Mordin M, Clark M, DeMuro C, Fehnel S, Copley-Merriman C. A Review of Patient-Reported Outcome Labels in the United States: 2006 to 2010. *Value Health*. 2012 May 1;15(3):437–42.
97. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1438–45.
98. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 May 17;383(9930):1721–30.
99. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care (FACIT-Pal) scale. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jan;37(1):23–32.

100. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1994 Mar 3;330(9):592–6.
101. Nekolaichuk CL, Bruera E, Spachynski K, MacEachern T, Hanson J, Maguire TO. A comparison of patient and proxy symptom assessments in advanced cancer patients. *Palliat Med*. 1999 Jul;13(4):311–23.
102. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):910–5.
103. Macquart-Moulin G, Viens P, Bouscary ML, Genre D, Resbeut M, Gravis G, et al. Discordance between physicians' estimations and breast cancer patients' self-assessment of side-effects of chemotherapy: an issue for quality of care. *Br J Cancer*. 1997;76(12):1640–5.
104. Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Sep 21;8:104.
105. Pakhomov SV, Jacobsen SJ, Chute CG, Roger VL. Agreement between patient-reported symptoms and their documentation in the medical record. *Am J Manag Care*. 2008 Aug;14(8):530–9.
106. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1480–501.
107. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):557–65.
108. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017 11;318(2):197–8.
109. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 Nov;17(11):1698–704.
110. Park SH, Cho MS, Kim YS, Hong J, Nam E, Park J, et al. Self-reported health-related quality of life predicts survival for patients with advanced gastric cancer treated with first-line chemotherapy. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2008 Mar;17(2):207–14.
111. Chiarion-Sileni V, Del Bianco P, De Salvo GL, Lo Re G, Romanini A, Labianca R, et al. Quality of life evaluation in a randomised trial of chemotherapy versus bio-chemotherapy in advanced melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003 Jul;39(11):1577–85.
112. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making Patients and Doctors Happier - The Potential

of Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1309–12.

113. Fiteni F, Cuenant A, Favier M, Cousin C, Houede N. Clinical Relevance of Routine Monitoring of Patient-reported Outcomes Versus Clinician-reported Outcomes in Oncology. *Vivo Athens Greece*. 2019 Feb;33(1):17–21.

114. UNICANCER - Etude prospective - La cancérologie en 2025 : un patient et des soins connectés [Internet]. [cited 2019 Jul 26]. Available from: <http://www.unicancer.fr/cancerologie-2025>

115. UNICANCER. Patients, comme vous avez changé ! [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 20]. Available from: <http://www.unicancer.fr/actualites/groupe/patients-comme-vous-avez-change>

116. Pôle interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations économiques (Pipame). E-santé : faire émerger l'offre française en répondant aux besoins présents et futurs des acteurs de santé [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 21]. Available from: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/Numerique/2016-02-Pipame-e-sante-synthese.pdf

117. Agence Nationale d'Appui à la Performance (ANAP). Dispositifs e-santé pour le télésuivi des patients sous anticancéreux oraux Bonnes pratiques, préconisations [Internet]. 2018 Jul. Available from: <https://www.anap.fr/ressources/publications/detail/actualites/dispositifs-e-sante-pour-le-tele-suivi-des-patients-sous-anticancereux-oraux-bonnes-pratiques-preconisations/>

118. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). RGPD : par où commencer | CNIL [Internet]. [cited 2019 Aug 13]. Available from: <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-par-ou-commencer>

119. Patient-reported outcomes, emoji, and activity measured on the Apple Watch in cancer patients. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cited 2019 Jul 26]. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6501

120. Denis F, Viger L, Charron A, Voog E, Letellier C. Detecting lung cancer relapse using self-evaluation forms weekly filled at home: the sentinel follow-up. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2014 Jan;22(1):79–85.

121. Denis F, Viger L, Charron A, Voog E, Dupuis O, Pointreau Y, et al. Detection of lung cancer relapse using self-reported symptoms transmitted via an internet web-application: pilot study of the sentinel follow-up. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2014 Jun;22(6):1467–73.

122. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017 01;109(9).

123. Institut Curie. Appli Chimio - Télésuivi des chimiothérapies orales [Internet]. Appli Chimio. [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://applichimio.com/>

124. Gustave Roussy. Cancérologie Parcours de soins Région Ile-de-France (CAPRI) | Gustave Roussy [Internet]. [cited 2019 Aug 9]. Available from: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/capri>

125. Institut Paoli-Calmettes. Se connecter avec l'hôpital ? Déjà une réalité à l'IPC: Institut Paoli-

Calmettes [Internet]. [cited 2019 Aug 9]. Available from:
<http://www.institutpaolicalmettes.fr/linstitut/actualites/actualite/article/se-connecter-avec-lhopital-deja-une-realite-a-lipc/>

126. Health Data Hub - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cited 2019 Aug 16]. Available from: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/acces-aux-donnees-de-sante/article/health-data-hub>

127. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f167.

128. Greenhalgh J, Meadows K. The effectiveness of the use of patient-based measures of health in routine practice in improving the process and outcomes of patient care: a literature review. *J Eval Clin Pract*. 1999 Nov;5(4):401–16.

129. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013 Jun 11;13:211.

130. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, Green E, Orchard K, Wang K, et al. Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors. *Ann Oncol*. 2015 Sep 1;26(9):1846–58.

131. Alsaleh K. Routine administration of standardized questionnaires that assess aspects of patients' quality of life in medical oncology clinics: a systematic review. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2013 Jun;25(2):63–70.

132. Bradley DCG, Gibbons C, Ricci-Cabello I, Bobrovitz NJ, Gibbons EJ, Kotzeva A, et al. Routine provision of information on patient-reported outcome measures to healthcare providers and patients in clinical practice. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 15];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011589/full>

133. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2683–8.

134. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2008 Mar;17(2):179–93.

135. International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) (prepared by Aaronson N, Elliott T, Greenhalgh J, Halyard M, Hess R, Miller D, Reeve B, Santana M, Snyder C). *User's Guide to Implementing Patient-Reported Outcomes Assessment in Clinical Practice, Version 2: January 2015* [Internet]. 2015 Jan. Available from: <http://www.isoqol.org/UserFiles/2015UsersGuide-Version2.pdf>

136. Chan EKH, Edwards TC, Haywood K, Mikles SP, Newton L. Implementing patient-reported outcome measures in clinical practice: a companion guide to the ISOQOL user's guide. *Qual Life Res*. 2019 Mar 1;28(3):621–7.

137. Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2013 Mar;9(2 Suppl):5s–13s.
138. Campbell N, Ali F, Finlay AY, Salek SS. Equivalence of electronic and paper-based patient-reported outcome measures. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2015 Aug;24(8):1949–61.
139. Girgis A, Durcinoska I, Gerges M, Kaadan N, Arnold A, Descallar J, et al. Study protocol for a controlled trial of an eHealth system utilising patient reported outcome measures for personalised treatment and care: PROMPT-Care 2.0. *BMC Cancer*. 2018 Aug 23;18(1):845.
140. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018 23;379(8):753–63.
141. Webster EM, Burke WM, Ware HM, Jones BA, Vattakalam R, Tergas AI, et al. Patient reported outcomes in evaluation of chemotherapy toxicity in women with gynecologic malignancies: A pilot study. *Gynecol Oncol*. 2018;150(3):487–93.
142. Bae WK, Kwon J, Lee HW, Lee S-C, Song E-K, Shim H, et al. Feasibility and accessibility of electronic patient-reported outcome measures using a smartphone during routine chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2018 Nov;26(11):3721–8.
143. Atallah E, Schiffer CA, Weinfurt KP, Zhang M-J, Radich JP, Oehler VG, et al. Design and rationale for the life after stopping tyrosine kinase inhibitors (LAST) study, a prospective, single-group longitudinal study in patients with chronic myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2018 02;18(1):359.
144. Kim D-W, Saussele S, Williams LA, Mohamed H, Rong Y, Zyczynski T, et al. Outcomes of switching to dasatinib after imatinib-related low-grade adverse events in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: the DASPERSE study. *Ann Hematol*. 2018 Aug;97(8):1357–67.
145. Low CA, Dey AK, Ferreira D, Kamarck T, Sun W, Bae S, et al. Estimation of Symptom Severity During Chemotherapy From Passively Sensed Data: Exploratory Study. *J Med Internet Res*. 2017 19;19(12):e420.
146. King MT, Stockler MR, O’Connell RL, Buizen L, Joly F, Lanceley A, et al. Measuring what matters MOST: validation of the Measure of Ovarian Symptoms and Treatment, a patient-reported outcome measure of symptom burden and impact of chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2018;27(1):59–74.
147. Wu Y-L, Hirsh V, Sequist LV, Hu C-P, Feng J, Lu S, et al. Does EGFR Mutation Type Influence Patient-Reported Outcomes in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer? Analysis of Two Large, Phase III Studies Comparing Afatinib with Chemotherapy (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6). *The Patient*. 2018;11(1):131–41.
148. Kawahara T, Shimozuma K, Shirowa T, Hagiwara Y, Uemura Y, Watanabe T, et al. Patient-Reported Outcome Results from the Open-Label Randomized Phase III SELECT BC Trial Evaluating First-Line S-1 Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Oncology*. 2018;94(2):107–15.

149. Hurtz H-J, Tesch H, Göhler T, Hutzschenreuter U, Harde J, Kruggel L, et al. Persistent impairments 3 years after (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from the MaTox project. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct;165(3):721–31.
150. Knoerl R, Gray E, Stricker C, Mitchell SA, Kippe K, Smith G, et al. Electronic versus paper-pencil methods for assessing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2017;25(11):3437–46.
151. Kadakia KC, Kidwell KM, Seewald NJ, Snyder CF, Storniolo AM, Otte JL, et al. Prospective assessment of patient-reported outcomes and estradiol and drug concentrations in patients experiencing toxicity from adjuvant aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(2):411–9.
152. Rydén A, Blackhall F, Kim HR, Pillai RN, Braam L, Martin ML, et al. Patient Experience of Symptoms and Side Effects when Treated with Osimertinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Qualitative Interview Substudy. *The Patient*. 2017;10(5):593–603.
153. Kummar S, O’Sullivan Coyne G, Do KT, Turkbey B, Meltzer PS, Polley E, et al. Clinical Activity of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 May 10;35(14):1561–9.
154. Jiang Q, Wang H-B, Yu L, Gale RP. Variables associated with patient-reported outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jun;143(6):1013–22.
155. Mackler E, Petersen L, Severson J, Blayney DW, Benitez LL, Early CR, et al. Implementing a Method for Evaluating Patient-Reported Outcomes Associated With Oral Oncolytic Therapy. *J Oncol Pract*. 2017;13(4):e395–400.
156. Atkinson TM, Hay JL, Shoushtari A, Li Y, Paucar DJ, Smith SC, et al. Relationship between physician-adjudicated adverse events and patient-reported health-related quality of life in a phase II clinical trial (NCT01143402) of patients with metastatic uveal melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Mar;143(3):439–45.
157. Tane K, Egawa C, Takao S, Yamagami K, Miyashita M, Baba M, et al. Body mass index and menopausal disorders during menopause affect vasomotor symptoms of postmenopausal Japanese breast cancer patients treated with anastrozole: a prospective multicenter cohort study of patient-reported outcomes. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2017 Jul;24(4):528–34.
158. Shallwani SM, Simmonds MJ, Kasymjanova G, Spahija J. Quality of life, symptom status and physical performance in patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing chemotherapy: an exploratory analysis of secondary data. *Lung Cancer*. 2016 Sep 1;99:69–75.
159. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 May 9;385(9980):1873–83.
160. Berman AT, DeCesaris CM, Simone CB, Vachani C, DiLullo G, Hampshire MK, et al. Use of

Survivorship Care Plans and Analysis of Patient-Reported Outcomes in Multinational Patients With Lung Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(5):e527-535.

161. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(6):1047–54.

162. Kadakia KC, Snyder CF, Kidwell KM, Seewald NJ, Flockhart DA, Skaar TC, et al. Patient-Reported Outcomes and Early Discontinuation in Aromatase Inhibitor-Treated Postmenopausal Women With Early Stage Breast Cancer. *The Oncologist*. 2016;21(5):539–46.

163. Basch E, Wood WA, Schrag D, Sima CS, Shaw M, Rogak LJ, et al. Feasibility and clinical impact of sharing patient-reported symptom toxicities and performance status with clinical investigators during a phase 2 cancer treatment trial. *Clin Trials Lond Engl*. 2016;13(3):331–7.

164. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):194–206.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant et du Président du jury

ISPB FACULTE DE PHARMACIE



**SYMPTOMES RAPPORTES PAR LE PATIENT : MISE EN PLACE D'UN SUIVI PROSPECTIF EN PRATIQUE CLINIQUE
CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR ANTICANCEREUX ORAUX**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2019, 146 p.

RÉSUMÉ

Les récentes évolutions dans le domaine de l'oncologie amènent à repenser la prise en charge des patients atteints d'un cancer, qui évolue vers une moindre présence à l'hôpital au profit d'une médecine ambulatoire et de proximité. Les symptômes rapportés par le patient ou *Patient Reported Outcomes* (PRO) sont des données d'intérêt dans l'accompagnement de ces patients tout au long de leur parcours de santé. L'objectif de ce travail est de formaliser le suivi des symptômes des patients traités par anticancéreux oraux à l'aide des PRO.

Les patients suivis par le programme d'éducation thérapeutique ONCORAL des Hospices Civils de Lyon et bénéficiant d'une initiation de traitement par anticancéreux oraux ont été inclus dans une étude prospective de suivi de leurs symptômes à l'aide des PRO. Les patients devaient réaliser leur autoévaluation une fois par semaine au cours du 1^{er} mois de traitement et avant chaque consultation au 2^e et 3^e mois à l'aide d'un questionnaire papier de 15 symptômes issus de la PRO *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE) et défini selon une échelle de sévérité ou de fréquence allant de 0 à 4. La présence de 3 symptômes de niveau 1 ou 2 (faible ou modéré), ou 1 symptôme de niveau 3 ou 4 (élevé ou très élevé), devait déclencher une prise de contact du patient à l'équipe ONCORAL (binôme infirmier/pharmacien) qui réalisait alors des interventions relatives à ces symptômes (rappel des mesures hygiéno-diététiques, prises de médicaments symptomatiques, relais au médecin référent, etc.). L'adhésion et la satisfaction des patients à ce suivi a été évaluée.

Au total, 63 patients ont été inclus, dont 65,1% étaient atteints d'une hémopathie maligne. Un total de 407 autoévaluations et 2333 PRO ont été recueillis. Trois quarts (76,6%) des patients ont rapporté à au moins une reprise un symptôme de niveau 3 ou 4. Sur la période de suivi, 80 interventions concernant un PRO ont été réalisées. Les patients ayant rapporté le plus grand nombre de symptômes de niveau 3 ou 4 sont ceux ayant eu le plus recours au programme ($p \leq 0.02$). Les symptômes pour lesquels le plus d'interventions ont été réalisées sont également ceux pour lesquels une diminution du niveau de déclaration a été observée au cours de l'étude ($p \leq 0.05$). La participation était de 78.7%. Selon les patients, le questionnaire était pertinent, facile à comprendre et à utiliser (100%). La fréquence des autoévaluations était appropriée (84%), le suivi améliorait la communication avec le personnel soignant (95%) ainsi que leur prise en charge (79%).

Dans le contexte d'évolution des soins centrés sur le patient, l'utilisation des PRO s'avère essentielle pour améliorer l'autonomisation et la satisfaction des patients aux soins, faciliter la décision médicale partagée et anticiper la détection et la gestion d'événements indésirables liés à la pathologie et aux traitements. De même, ils répondent au projet de modernisation du financement de notre système de santé qui s'oriente vers un modèle de paiement à la qualité, à la pertinence et à la structuration des soins. Cette étude constitue les fondations pour l'intégration du point de vue du patient dans l'offre de soins via un dispositif numérique e-santé.

MOTS CLÉS : Symptômes rapportés par le patient ; *Patient Reported Outcome Measures* ; Aide à la décision clinique ; Anticancéreux oraux

JURY

Présidente : Mme **RIOUFOL Catherine**, Professeure
 Membres : M. **DENIS Bernard**
 Mme **DUBROMEL Amélie**, Docteure en Pharmacie et Directrice
 M. **KARLIN Lionel**, Docteur en Médecine
 M. **MICHEL Philippe**, Professeur
 Mme **NERICH Virginie**, Maître de Conférences
 Mme **PONT Emmanuelle**, Docteure en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : lundi 23 septembre 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR : 16, Rue Paul Gauguin – 39170 Saint-Lupicin