HAL
open science

Impact d'une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux : CHIMORAL, une étude comparative

Christophe Maritaz, Nathalie Gault, Carine Roy, Florence Tubach, Sylvie Burnel, Jean-Pierre Lotz

To cite this version:

Christophe Maritaz, Nathalie Gault, Carine Roy, Florence Tubach, Sylvie Burnel, et al.. Impact d'une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux : CHIMORAL, une étude comparative. Bulletin du Cancer, 2019, 106 (9), pp.734–746. 10.1016/j.bulcan.2019.03.019 . hal-03896050

HAL Id: hal-03896050

https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03896050v1

Submitted on 30 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Impact d'une organisation régionale coordonnée pour sécuriser la prise en charge des patients sous anticancéreux oraux : CHIMORAL, une étude comparative

Impact of a coordinated regional organization to secure the management of patients on oral anticancer drugs: CHIMORAL, a comparative trial

Christophe Maritaz[1], Nathalie Gault[2,3], Carine Roy[2,3], Florence Tubach[4], Sylvie Burnel[1], Jean-Pierre Lotz[5] *et groupe CHIMORAL*

1. Réseau régional de Cancérologie Ile-de-France (ONCORIF), Groupe hospitalier La Pitié-Salpétrière, 47 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

2. APHP, Hôpital Bichat, Département Epidémiologie Biostatistiques et Recherche Clinique, 75018, Paris

3. INSERM, CIC-EC 1425, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France

4. AP–HP, Département Biostatistique, Santé Publique et Information Médicale, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, Paris, France

5. AP–HP, hôpitaux universitaires de l'Est Parisien, hôpital Tenon, service d'oncologie médicale et de thérapie cellulaire, pôle onco-hématologie, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

Groupe CHIMORAL (par participation): Catherine Boaziz, Astrid Lièvre, Sylvie Friard, Jean-Philippe Spano, Anne Thiellet, Gislaine Fraboulet, Isabelle Cojean-Zelek, Gaël Deplanque, Jacques Mandet, Christophe Tournigand, Jean Trédaniel, Michel Grivaux, Joël Ezenfis, Philippe Soyer, Etienne Leroy-Terquem, Jean-Bernard Auliac, Gwen-Aël L'helgouach, Patrice Maltère, Sophie Barthier

Correspondance

Christophe Maritaz, Réseau régional de Cancérologie Ile-de-France (ONCORIF), Groupe hospitalier La Pitié-Salpétrière, 47 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris

c.maritaz@gmail.com

RESUME

Introduction

Les anticancéreux oraux ont bouleversé les pratiques hospitalières et de ville. Une meilleure coordination et un accompagnement du patient dans la gestion de son médicament et des effets indésirables par le médecin traitant, pharmacien d'officine, et infirmier libéral, pourraient améliorer la situation. L'étude CHIMORAL a évalué un modèle de coordination par les réseaux territoriaux de santé.

Méthodes

Une étude ici-ailleurs, prospective, multicentrique, comparant une prise en charge coordonnée à une prise en charge habituelle. Le critère principal était le recours à la structure hospitalière pour effet indésirable dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement.

Résultats

283 patients inclus. 92% ont eu au moins un effet indésirable, avec un nombre médian plus important dans le groupe coordonné (12.5 vs 9.0, p=0.02). Pas de différence de recours à l'hôpital selon les bras (p=0.502). Augmentation du recours aux soins de ville pour effet indésirable dans le groupe coordonné (27% vs 16%, p=0.009). Pas d'impact observé sur les taux de progression, la qualité de vie et l'observance. Le taux de survie globale à 6 mois est numériquement plus élevé dans le groupe coordonné (87% vs 76%, p=0.064).

Discussion

Ce modèle ne fait pas ressortir de différence sur le critère principal. L'absence de randomisation, la sélection des patients, la perte de puissance, et les initiatives locales de suivi de ces patients, ont pu biaiser l'analyse. Un grand nombre de recours au système de soins a été observé. Ces résultats confortent le besoin de parcours de soins dédié pour le patient avec anticancéreux oral.

ABSTRACT

Introduction

Oral anticancer drugs have disrupted hospital and community practices. A better coordination and patient support for medication and adverse events management by primary care providers (general practitioner, community pharmacist and liberal nurse) could improve the situation. The CHIMORAL study evaluated a model of coordination by territorial health networks.

Methods

A Here and Elsewhere, prospective and multicentric study, comparing coordinated care with standard care. Primary outcome was the use of the hospital structure for adverse events within 6 months of initiating treatment.

Results

283 patients were included. 92% had at least one adverse event, with a higher median number in the coordinated group (12.5 vs 9.0, p=0.02). No difference in hospital use by arm (p=0.502). Increase in the use of community care for adverse events in the coordinated group (27% vs 16%, p=0.009). No observed impact on progression rates, quality of life and treatment adherence. The overall survival rate at 6 months is numerically higher in the coordinated group (87% vs 76%, p=0.064).

Discussion

This model does not show any difference on the primary endpoint. The lack of randomization, patient selection, power loss, and local initiatives to monitor these patients may have biased the analysis. A large number of uses of the healthcare system were observed. These results confirm the need for a dedicated care pathway for the patient with oral anticancer drugs.

MOTS-CLES

Anticancéreux oraux ; Parcours de soins ; Coordination ; Réseaux de santé ; Cohorte

KEYWORDS

Oral anticancer drugs; Care pathway; Coordination; Healthcare networks; Cohort study

INTRODUCTION

Ces dernières années, des changements sont apparus dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Cette évolution des pratiques est le résultat de la chronicisation du cancer, de par le développement de nouvelles molécules et stratégies de soins, associés à l'allongement de la survie [1,2]. Les anticancéreux oraux (AKO) font partie intégrante de ces innovations et ont initié la voie du virage ambulatoire en oncologie, qui s'est ensuite poursuivi avec l'avènement de l'immunothérapie mais selon un schéma plus classique rythmé par des hospitalisations de jour (HDJ) et donc un moindre recours aux acteurs de santé de ville. L'essor des AKO est associé à des enjeux majeurs pour notre système de santé. Environ 25% des molécules anticancéreuses en développement sont des AKO [3]. A efficacité égale, les patients préfèrent généralement un traitement par AKO [4, 5]. Ces AKO à prendre à domicile ont nécessité une autonomisation des patients dans la gestion de leur traitement, pouvant permettre une amélioration de leur qualité de vie [6]. Cependant, le passage de ces AKO en ville et la gestion des toxicités ont également bouleversé les pratiques des professionnels de santé, tant au niveau hospitalier qu'en ville. Les conséquences sur le parcours de soins sont de criticité variable, pouvant aller de la simple déstructuration comme un défaut de stock du médicament en officine, à la rupture du parcours comme une hospitalisation [7].

Bien que de prise orale, ces molécules n'en demeurent pas moins toxiques. Les effets indésirables (EI) peuvent entraîner une mauvaise observance, modifier négativement la réponse thérapeutique, et favoriser la progression de la maladie [8]. D'autant que les EI vécus par les patients en vie réelle semblent bien plus importants que ceux retrouvés dans les essais cliniques, en condition optimale de suivi [9]. L'observance des patients varie entre moins de 20% et 100% lors de la prise d'AKO [10, 11]. De plus, une détection trop tardive des EI peut conduire à une hospitalisation en urgence, perturbant la régularité des prises, voire être à l'origine d'un arrêt de traitement [12]. Le recours à l'hospitalisation représente un coût important pour la société, qui pourrait être évité dans certaines situations par une meilleure anticipation des EI et leur gestion, par un encouragement à l'observance, et ceci par les professionnels de santé de premier recours que sont le médecin traitant, le pharmacien d'officine, et l'infirmier libéral. L'optimisation et la sécurisation de la prise en charge en ville des patients atteints de cancer nécessitent l'intervention de ces professionnels de santé de premier recours pour dépister, prévenir et gérer les EI de grade I/II, détecter les interactions médicamenteuses et sensibiliser le patient à l'observance [13]. Afin de réduire les risques identifiés, il apparaît fondamental de former et d'informer tous les acteurs du parcours de soins, tant en ville qu'à l'hôpital. Le développement d'actions visant à améliorer la coordination ville-hôpital et les échanges d'informations apparaissent par conséquent nécessaires pour optimiser et sécuriser le parcours.

Au niveau national, et plus particulièrement au niveau de l'Ile-de-France, les réseaux de santé territoriaux (RT) ont fait l'objet d'un large déploiement. Ces RT sont autorisés et financés par l'Agence Régionale de Santé. Ils sont généralement plurithématiques (oncologie, soins palliatifs, gérontologie par ex.) et proposent aux patients qui le souhaitent un accompagnement personnalisé. Les médecins, infirmiers et assistants sociaux des équipes de coordination des RT sont des coordinateurs d'appui qui ne remplacent pas les professionnels référents habituels de patient. Ces équipes viennent en support et en soutien de ces professionnels pour compléter et optimiser le parcours de soins, et s'attachent à garantir la continuité tant entre la ville et l'hôpital que tout le long du parcours du malade, où les échanges entre les divers professionnels peuvent parfois s'avérer complexes (ville/hôpital, médicaux/paramédicaux, sanitaire/social). Sur certains territoires franciliens, cet accompagnement propose une évaluation initiale à domicile réitérée à fréquence définie via des

appels téléphoniques en collaboration avec les professionnels de santé de ville, et assure le retour d'information vers l'équipe hospitalière référente.

Cette recherche d'efficience s'entend également en termes d'enjeux financiers pour ces nouvelles molécules qui pèsent sur les dépenses de santé. Actuellement, les patients sollicitent le plus souvent les équipes hospitalières. La mobilisation des professionnels de santé de premier recours et des RT est nécessaire pour sécuriser cette prise en charge.

Le plan cancer 2014-2019 a mis l'accent sur une politique de réorganisation de l'offre de soins, un renforcement du lien ville–hôpital, et une formation des professionnels médicaux et paramédicaux avec un axe majeur donné à la Sécurisation de l'utilisation des chimiothérapies orales au travers de l'objectif 3 d'Accompagnement des évolutions technologiques et thérapeutiques [14]. Actuellement, il n'existe pas de parcours de soins type du patient atteint de cancer traité par AKO [15,16].

Chaque région française est couverte par un réseau régional de cancérologie (RRC), ONCORIF pour l'Ile-de-France. A l'inverse des RT, le RRC n'est pas un réseau de prise en charge et d'inclusion directe des patients, il s'inscrit dans cette logique de coordination des acteurs impliqués en cancérologie, et d'amélioration continue des pratiques. C'est face à ce constat d'hétérogénéité des parcours et suivis proposés aux patients sous AKO, qu'ONCORIF, en concertation avec les RT, s'est proposé de mettre en place une étude visant à évaluer l'impact d'un parcours du patient avec AKO, coordonné par un RT. L'organisation de la prise en charge coordonnée des patients par des RT impliqués en cancérologie comprenait des outils d'information aux patients portant sur les AKO, leurs EI et leur prise en charge ; un outil e-learning de formation des professionnels de santé de ville sur les AKO, leurs EI et leur prise en charge ; et un accompagnement hebdomadaire des patients à domicile par un infirmier libéral, pour inciter à l'observance du traitement, dépister précocement les EI, et orienter le patient pour la prise en charge de ces EI. Plus précisément, une trame unique et standardisée de fiches a été retenue pour les AKO de l'étude. Cette standardisation a été faite après un recensement exhaustif des outils existant dans la région. Des fiches adaptées à la cible, patient ou professionnel de santé ont été réalisées. Ces fiches ont été intégrées dans le module e-learning. Ce format e-learning a été retenu afin de répondre de façon immédiate et adaptée à la demande d'information des professionnels libéraux (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier libéral), sur les modalités de prise en charge des EI des patients traités par AKO. En plus des informations relatives aux AKO en général et de manière plus complète sur les AKO de l'étude, le module e-learning proposait des informations sur les EI, des illustrations selon leur grade, la conduite à tenir de manière préventive ou curative, ainsi que des mises en situation au travers de cas pratiques interactifs. Ce module a été réalisé par un groupe de travail pluriprofessionnel animé par ONCORIF. Les données recueillies à partir du module e-learning ont fait l'objet d'une déclaration normale à la CNIL (12/12/2012, numéro de déclaration: 1637432v0). Le suivi infirmier hebdomadaire a été proposé pour au moins 8 semaines. L'infirmier libéral remplissait une fiche de suivi dédiée à l'étude, commune aux différents AKO, pour collecter au domicile du patient les EI et informations utiles. Cette fiche était ensuite transmise au réseau territorial de rattachement du patient. Enfin, l'ensemble de cette coordination était pilotée par le RT qui complétait une fiche de suivi spécifique pour chaque patient suivi.

L'étude CHIMORAL s'est proposée d'évaluer à la fois les actions de coordination des RT participants, de promouvoir les bonnes pratiques et les outils élaborés en matière d'information et de formation, et de mobiliser les professionnels de santé de premier recours et les RT afin de limiter le recours aux équipes hospitalières. Elle a comparé, en termes de sécurité et continuité des soins, une prise en charge coordonnée versus une prise en charge dite habituelle. L'hypothèse est que la mise en place

d'une prise en charge coordonnée impliquant les professionnels de santé de premier recours permet d'identifier et prendre en charge les EI plus précocement, et d'améliorer l'observance afin d'éviter des recours non justifiés à l'hôpital.

L'objectif principal était d'évaluer l'impact d'une prise en charge coordonnée par un RT impliqué en cancérologie, en termes de recours à la structure hospitalière pour EI (liés aux AKO) quel qu'en soit le grade, dans les 6 mois suivant l'initiation d'un AKO. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de cette prise en charge en termes d'hospitalisation pour EI quel qu'en soit le grade, consultation pour EI quel qu'en soit le grade, recours à la structure hospitalière pour EI de grade I-II, EI par grade à la détection ainsi que le grade maximal et tous grades confondus, progression de la maladie, survie, observance, recours au système de soins de ville, qualité de vie, analyse médico économique.

MATERIEL ET METHODES

Une étude quasi-expérimentale de type « ici-ailleurs », comparative non randomisée, prospective et multicentrique a été menée entre octobre 2013 et juin 2016 (NCT01947296).

Population

Les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus et atteints d'un cancer solide histologiquement confirmé répondant à l'AMM du ou des médicaments à l'étude (8 thérapies ciblées : erlotinib, évérolimus, géfitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib ; et 4 cytotoxiques : capécitabine, étoposide, topotécan, vinorelbine). Ces AKO correspondaient aux molécules les plus prescrites selon les données de l'assurance maladie Ile-de-France au moment de l'étude. Les hormonothérapies ont été exclues car il avait été décidé de s'intéresser aux AKO innovants présentant des profils de toxicités peu connus alors. Les difficultés de compréhension ou de lecture du français, un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology group) supérieur à 2, une prise en charge en hospitalisation à domicile, la participation à un essai clinique, l'inclusion dans un programme d'éducation thérapeutique, faisaient partis des critères de non inclusion.
Les patients résidant dans une zone géographique où il existait un RT impliqué en cancérologie participant à l'étude était considéré dans le groupe « exposé » (groupe « prise en charge coordonnée »). En revanche, les patients résidant dans une zone géographique où il n'existait pas de RT impliqué en cancérologie, ou bien où il existait un RT impliqué en cancérologie non participant à l'étude, étaient considérés dans le groupe « non exposé » (groupe « prise en charge habituelle »).

Déroulement

Dans les centres participants, les patients atteints de cancer consultant pour une initiation d'un traitement AKO, étaient vus par un oncologue/spécialiste d'organe (hospitalier). Après vérification des critères d'éligibilité, les patients étaient informés de l'étude. La commune de résidence du patient déterminait son groupe de prise en charge (Supplément Figure 1). Le prescripteur hospitalier remettait au patient l'ordonnance de médicament AKO pour une durée de 1 à 3 mois. Puis il remplissait le cahier d'observation ou Case Report Form (CRF), remettait aux patients leur livret de bord de l'étude, et complétait avec le patient un questionnaire généraliste de qualité de vie (test

SF36). Si le patient était affecté dans le groupe « prise en charge coordonnée », une fiche d'information portant sur l'AKO prescrit était remise au patient, ainsi qu'une ordonnance pour les visites infirmières à domicile. Une fiche de signalement était systématiquement adressée au RT. Dès la première semaine suivant l'inclusion et le signalement, le RT prenait contact avec le patient pour vérifier les documents à sa disposition, et compléter les coordonnées de ses professionnels de santé de ville (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier libéral si existant). Chaque professionnel était contacté par le RT et un lien pour le module e-learning leur était envoyé, ainsi que la fiche spécifique de l'AKO du patient. Les visites infirmières à domicile étaient planifiées de façon hebdomadaire pendant 2 mois afin de surveiller l'apparition d'EI des chimiothérapies, encourager l'observance du patient à son traitement, aider le patient à compléter le livret de bord. En cas d'apparition d'EI de grade I/II, le médecin traitant du patient devait être contacté, et en cas d'EI de grade III/IV, l'oncologue/spécialiste d'organe était contacté, et dans tous les cas le RT devait être informé. Une fiche de suivi était complétée à chaque visite. Au-delà des 2 premiers mois de suivi, le RT poursuivait sa prise en charge selon les pratiques habituelles.

Si le patient était affecté dans le groupe « prise en charge habituelle », ils ne bénéficiaient pas des outils standardisés développés par ONCORIF. Des fiches d'information non standardisées, portant sur la pathologie cancéreuse ou le traitement, pouvaient être distribuées aux patients selon les pratiques des centres. Les patients pouvaient être signalés à un RT non participant à l'étude, s'il en existait un et si cela était nécessaire. Ces patients n'avaient pas de visites infirmières à domicile de façon systématique.

Quel que soit le bras d'inclusion, le patient complétait de façon quotidienne le livret de bord en indiquant les évènements survenus entre deux consultations (oubli de prise, arrêt ou modification de traitement, hospitalisation, recours au système de soins, EI, etc…). Le rythme des consultations avec l'oncologue/spécialiste d'organe dépendait de chaque centre. A chaque consultation, le CRF était complété.

Critères de jugement

Le critère principal était le recours à la structure hospitalière pour EI quel qu'en soit le grade, dans les 6 mois suivant l'initiation de l'AKO. Le recours à la structure hospitalière est défini par une consultation ou une hospitalisation. Cette information était issue du livret de bord tenu par le patient et du dossier médical du patient (la mention du recours à la structure hospitalière dans l'une au moins de ces deux sources était suffisante pour qualifier le recours à la structure hospitalière). Les causes de recours à la structure hospitalière ont été validées par un comité d'adjudication.

Les critères secondaires, dans les 6 mois suivant l'initiation d'un AKO, comprenaient les hospitalisations pour EI quel qu'en soit le grade, consultations pour EI quel qu'en soit le grade, recours à la structure hospitalière pour EI de grade I-II, EI par grade à la détection, ainsi que EI de grade maximal, et EI quel qu'en soit le grade, progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1, décès toutes causes, observance, recours au système de soins de ville, et qualité de vie mesurée par le questionnaire SF36 à l'inclusion et à 6 mois.

Statistiques

Une étude pilote menée à l'hôpital Européen George Pompidou a montré que 25% des patients traités par AKO avec un suivi habituel étaient réhospitalisés dans les 6 mois pour progression de la

maladie ou toxicité de grade III ou IV [17]. Le calcul du nombre de sujets s'est basé sur une comparaison de taux de survie sans évènement à l'aide d'un test du Log Rank. En faisant l'hypothèse d'un taux de base dans notre population similaire à celui cité précédemment, 200 patients par groupe étaient nécessaires pour mettre en évidence une réduction absolue attendue de 10% (donc un taux de 15%) des hospitalisations pour toxicité de grade III ou IV, grâce à l'intervention complexe décrite ci-dessus avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%. En considérant un taux de perdus de vue de 10%, 440 patients devaient être inclus au total. Les données ont fait l'objet d'une analyse descriptive sous forme de moyennes (écart-type) ou médianes (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives et de proportions pour les variables qualitatives. Une analyse graphique à l'aide de courbes de Kaplan-Meier a été réalisée pour les critères appropriés. L'analyse principale a comparé le délai avant le recours à la structure hospitalière pour EI quel qu'en soit le grade, entre les deux groupes, à l'aide d'un test du Log Rank. Pour les analyses des critères secondaires, le délai avant hospitalisation pour EI quel qu'en soit le grade, et le délai avant décès pour toutes causes ont été comparés entre les groupes à l'aide de tests du Log Rank. Le taux de progression à 6 mois selon RECIST, le taux de patients ayant eu recours au système de soin de ville et le motif du recours au système de soins de ville ont été comparés entre les groupes à l'aide d'un test du Chi2. Le nombre d'EI quel qu'en soit le grade a été comparé à l'aide d'un test non paramétrique de Mann-Whitney. Et les scores de qualité de vie physique et mentale ont été comparés entre les groupes à l'inclusion et à 6 mois à l'aide de tests de Student. L'observance a été mesurée par la dose intensité du traitement définie par le rapport entre la dose prise par le patient pendant la durée totale du traitement et la dose totale prescrite initialement par le médecin. L'ensemble des modifications de traitement notifiées au cours de suivi a été pris en compte. Nous avons considéré qu'un jour non rempli dans le suivi du traitement était un jour sans prise de traitement, et qu'une prise partielle de traitement correspondait à un jour sans prise de traitement, les données recueillies n'étant pas assez précises pour calculer la quantité de traitement réellement prise. La dose intensité a été comparée entre les deux groupes de traitement par un test de Student.

RESULTATS

Du 16 octobre 2013 au 22 juin 2015, 283 patients ont été inclus sur les 440 attendus, dans 21 centres, 154 dans le groupe « prise en charge coordonnée » et 129 dans le groupe contrôle « prise en charge habituelle ». A la fin de l'étude, 200 patients avaient un suivi complet de 6 mois, soit 71% de l'effectif initial. La population incluse avait un âge médian de 66 ans avec un sex ratio femmes/hommes de 1.16, et 66% de patients avaient un cancer au stade métastatique. Le suivi médian était de 6 mois (IC95 5.80-6.13). Les caractéristiques détaillées par groupe sont rapportées dans le Tableau 1.

Les principales molécules prescrites étaient la capécitabine (52%), l'erlotinib (12%), et la vinorelbine (12%). Les cytotoxiques représentaient 62% des patients du groupe « prise en charge coordonnée » et 68% des patients du groupe « prise en charge habituelle ». Il a été observé 33 hospitalisations ou recours pour EI liés à l'AKO, chez 26 patients, dont 23 patients avec un évènement défini selon le critère principal (sans les recours en ville). Le taux de patients avec hospitalisation ou recours pour EI est rare (<10%). Il n'y a pas de différence de recours à la structure hospitalière selon les bras (p=0.502) (figure 1) et selon la catégorie de molécule (suppléments Figures 2 et 3). Il a été rapporté 23 hospitalisations pour EI chez 19 patients (<7 %) sans impact sur la survie (Supplément Figure 4), 7

consultations hospitalières pour EI chez 5 patients (<2 %), 2 recours hospitaliers pour EI de grade 1 ou 2, chez 2 patients (<1 %). Au total, 92% des patients ont présenté au moins un EI au cours du suivi, avec un nombre médian d'EI par patient plus important dans le groupe « prise en charge coordonnée » par rapport au groupe « prise en charge habituelle » (12.5 versus 9.0, p=0.02) (Tableau 2). Les évènements observés au cours du suivi sont rapportés en Supplément Tableau 1. Les EI rapportés par type selon le groupe sont présentés dans la figure 2, ainsi que par grade à la détection et grade maximal (Suppléments Figures 5 et 6). Il n'est pas mis pas en évidence de différence significative du taux de progression selon RECIST v1.1 à 6 mois entre les groupes de prise en charge, en cas de lésions cibles (p=0.43) ou en cas de lésions non cibles (p=0.23) (Supplément Tableau 2). Au cours des 6 mois de suivi, 44 décès ont été observés. La cause de décès la plus fréquente est la progression de la maladie (68%). Le taux de survie globale à 6 mois est de 76% dans le bras « prise en charge habituelle » et 87% dans le bras « prise en charge coordonnée » (p=0.064) (figure 3).
Dans le groupe « prise en charge coordonnée », 47% des patients ont eu recours au système de soins de ville au cours du suivi, contre 54% dans le groupe « prise en charge habituelle » (p=0.26). Le recours au système de soins de ville avait pour motif les EI dans une proportion plus fréquente dans le groupe « prise en charge coordonnée » par rapport au groupe « prise en charge habituelle » (27% versus 16%, p=0.009). La qualité de vie à 6 mois était comparable entre les groupes (Supplément Tableau 3). En ce qui concerne l'observance, la dose intensité médiane était de 0.79 [0.55–0.93] dans le bras « prise en charge habituelle » et 0.74 [0.44–0.92] dans le bras « prise en charge coordonnée » (p=0.79). Les modifications de traitement ne diffèrent pas entre les groupes de prise en charge (supplément tableau 4). L'ensemble de ces critères secondaires est également présenté selon le bras de prise en charge et stratifié par catégorie de molécules, cytotoxiques ou thérapies ciblées, en supplément Tableau 5.

DISCUSSION

La mise en place du parcours de soins coordonné par un RT visait à améliorer les points de déstructuration/rupture des soins oncologiques, en comblant le fossé qui existe entre les soins hospitaliers et les soins de ville. L'analyse principale n'a pas permis de mettre en évidence un impact de cette prise en charge coordonnée sur le recours à la structure hospitalière pour EI d'AKO. Il y a cependant un manque certain de puissance du fait du nombre de patients inclus inférieur à l'effectif planifié. Cet effectif réduit est multifactoriel. D'une part un recrutement dans les centres plus lent que planifié, du fait de la réticence exprimée par les patients ne résidant pas dans une commune avec un RT participant et ne pouvant donc pas bénéficier de la prise en charge coordonnée, mais également par la lourdeur du livret de bord à compléter de manière quotidienne pour avoir un suivi exhaustif. D'autre part, l'arrivée sur le marché de nouveaux AKO prenant le pas sur les AKO de l'étude, ainsi que les nouvelles indications des AKO de l'étude non prévues au départ et modifiant les stratégies de prise en charge, ont été un frein majeur à la poursuite de l'étude et au potentiel d'inclusions. Huit AKO étaient initialement inclus dans l'étude, et 4 ont été ajoutés par amendement. Cependant, la nécessité de création/maintien à jour des fiches de formation/information sur les AKO à destination du patient et professionnel de santé de ville, et la mise à niveau du module e-learning, étaient devenues impossible au regard du budget dédié. La durée de l'étude a donc été dans un premier temps prolongée puis arrêtée par la suite. Par ailleurs, les hypothèses ayant servi au calcul du nombre de sujets nécessaires ont probablement été surestimées, bien que justifiées par des

données publiées dans la littérature, car nous observons dans l'étude un taux extrêmement bas de patients ayant recours à l'hôpital pour EI (<10%). Une autre explication pourrait être que la définition du critère principal a été trop restrictive avec également un risque de déséquilibre entre les bras de l'évènement « recours à la structure hospitalière pour EI» du fait de déclarations d'EI accrues dans le bras « prise en charge coordonnée » suite à une meilleure sensibilisation à leur détection précoce. L'intervention étudiée mettait en place une organisation complexe, validée par les RT participants, mais d'application inhomogène au sein des territoires. L'absence de randomisation des patients entre les bras de prise en charge, et les limitations statistiques à la prise en compte de facteurs de confusion peuvent également expliquer que la mesure de l'effet ait été biaisée. Les raisons pour lesquelles certains patients n'ont pas intégré le programme CHIMORAL n'ont pas été systématiquement enregistrées, limitant l'information sur un éventuel biais de sélection. L'absence de cette information n'a pas permis de savoir si le parcours de soins coordonné retranscrit au travers du programme CHIMORAL était adapté aux besoins de la population. D'ailleurs, des organisations diverses de prise en charge des patients traités par AKO, nées d'initiatives locales, ont été autant de facteurs confondants. La plupart de ces organisations s'articulent autour d'un infirmier, de coordination ou non, premier interlocuteur du patient traité dans la structure hospitalière, qui au fil des années a vu son périmètre d'action s'élargir et se rapprocher de ce qui avait été décrit comme l'infirmier clinicien ou de pratiques avancées. Nous avons également observé au cours de l'étude, l'émergence des suivis téléphoniques, protocole de coopération interprofessionnelle, consultations médicales d'évaluation du risque associées à une analyse pharmaceutique hospitalière, conciliation médicamenteuse et consultations pharmaceutiques en sortie d'hôpital, relai avec la ville et suivi. A noter que ces actions pharmaceutiques hospitalières se rapprochent également d'une mesure du plan cancer qui proposait l'instauration d'une dispensation initiale hospitalière, de la même manière qu'il existe une prescription initiale hospitalière pour certains médicaments de spécialités. De façon générale, l'ensemble de ces structures impliquant les professionnels hospitaliers informent le médecin traitant, mais selon des modalités variées. L'ensemble de ces implications hospitalières n'étaient pas définies et connues lors de l'élaboration de l'étude et sont autant de modèles de coordination et du lien ville-hôpital en cours d'évaluation en Oncologie. L'idée de départ de l'étude était de proposer un parcours décloisonné de l'hôpital avec une coordination et initiative venant de la ville. Il s'avère que les modèles de coordination actuels semblent plus facilement se construire sur des initiatives d'origine hospitalière, à destination de la ville.

Les admissions à l'hôpital sont fréquentes chez les patients atteints de cancer, principalement en raison des symptômes inhérents à la maladie et comorbidités associées, ainsi qu'à la toxicité du traitement AKO [18]. Nous avons observé un très grand nombre de recours au système de soins (hospitalisations, visites aux urgences, consultations ou autres recours), mais très peu ont finalement été attribués à un EI de l'AKO. Concernant les hospitalisations (70% de la population à l'étude), la majorité concernaient les HDJ et correspondaient au suivi habituel du patient sous traitement, la chimiothérapie intraveineuse concomitante n'ayant pas été un critère d'exclusion. Les passages par les Urgences ont été plutôt rares.

Concernant les EI, un très grand nombre ont été déclarés au cours du suivi, en médiane 10 par patient. Le nombre d'EI par patient est plus important dans le groupe « prise en charge coordonnée ». Ce résultat correspond aux hypothèses initiales car le soutien rapproché aux patients des RT et professionnels de santé de ville implique effectivement une meilleure détection des EI. Enfin, une analyse de la survie sans progression sur la totalité des patients est difficile à interpréter, et l'analyse par type de cancer est menée sur des effectifs très faibles, ce qui ne permet pas une

comparaison fiable. Une tendance vers une survie globale meilleure dans le groupe « prise en charge coordonnée » est observée mais non significative. Ce résultat est difficile à interpréter sans connaitre le stade de la maladie, la ligne de traitement, et les traitements ultérieurs.

Concernant les recours en ville, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes en termes de recours totaux, mais une tendance non significative avec davantage de recours pour EI est observée dans le groupe « prise en charge coordonnée ». D'autre part, la dose intensité rapporte une observance plutôt bonne compte-tenu de la population incluse dans l'étude, à l'instar des données publiées sur le sujet [19]. La méthode de mesure de l'observance peut certes exposer à un risque de biais de mesure, liée au caractère auto déclaratif du critère par le patient [20]. Néanmoins, aucune méthode de mesure de l'observance thérapeutique n'est considérée comme méthode de référence, la méthode des carnets de suivi a déjà été utilisée dans d'autres essais en oncologie, et celle-ci pourrait permettre de réduire le biais de mémorisation puisque le patient remplit son livret au moment de la prise médicamenteuse [20,21]. Par ailleurs, les rappels téléphoniques aux 2ème et 4ème mois ont pu contribuer à optimiser le remplissage des livrets de bord et limiter ainsi le biais de mesure.

CONCLUSION

La prise en charge du patient en cancérologie traité par AKO est pluriprofessionnelle, spécialisée et polyvalente, dans un parcours de soins multisectoriel. Il existe un consensus sur la nécessité d'améliorer la prise en charge des patients traités par AKO [22,23]. Néanmoins, le parcours de santé de ces patients n'est pas clairement défini. En pratique, le patient retrouve son autonomie mais est souvent livré à lui-même, et peut avoir recours à de multiples interlocuteurs plus ou moins formés à ces nouvelles thérapeutiques et à la prise en charge spécifique.

Le projet CHIMORAL a connu des difficultés inhérentes aux projets de recherche académiques prospectifs et multicentriques. Les résultats sont riches d'enseignements. La prise en charge en ville des complications liées aux AKO est une alternative qui semble réalisable pour une certaine population de patients atteints de cancer. Ces résultats confortent le développement de modèles de parcours de soins de ville qui devraient intégrer des critères liés au patient, la qualité de vie, l'éducation, ainsi que des analyses coût-efficacité. Le retour plus précis sur le rôle de chaque acteur de l'étude, la vision des patients, et les enseignements sur les outils proposés (module e-learning, fiches d'information aux professionnels et patients) sera présenté dans une communication à venir. Les données médico-économiques recueillies sur la population de l'étude feront également l'objet d'une publication ultérieure.

De nouvelles études prospectives demeurent nécessaires pour mieux définir les critères de sélection des patients et évaluer le déploiement au sein de l'ensemble des territoires des interventions impliquant les divers acteurs de santé et visant à éviter le recours aux hospitalisations et une prise en charge tardive des EI.

REMERCIEMENTS

Les réseaux de santé territoriaux impliqués dans cette étude pour leur participation et suivi auprès des patients: Onconord, RCYN, Essononco, Gospel, Osmose, Rope, Onof, Scop, Onco94 Ouest.

Le comité d'adjudication pour son travail d'évaluation des évènements indésirables rapportés : Jean-Baptiste Bachet, Agnès Bellanger, Olivier Huillard, Audrey Thomas-Schoemann.
Les internes de médecine et pharmacie du réseau Oncorif qui se sont successivement investis dans l'élaboration et la conduite de cette étude : Sophie Renet, Pauline Cloitre, Clotilde Aussel, Pascale Bardo, Antoine Chevalier, Laure Napoly.
L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris en tant que gestionnaire de l'étude.
L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, la Fondation de France, l'Université Paris-Sud pour le financement de l'étude.

LIENS D'INTERET

Aucun en lien avec cette étude.

REFERENCES

1. Institut National du Cancer (INCa). Les cancers en France 2016 ; 2017, http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les-cancers-en-France-2016-une-edition-100-interactive [consulté le 20 octobre 2017]

2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9–29.

3. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes, Collection Etats des lieux et des connaissances, INCa, avril 2016

4. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:110–5.

5. Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schonnemann 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 2006; 42:2738-43.

6. Laugueux A, Legendre P, Fetique L, Bellay R, Menard P, Harry M, et al. Consultations pharmaceutiques chez des patients traités par chimiothérapie orale. J Pharm Clin 2016; 35:140-5.

7. Renet S, Maritaz C, Lotz JP, Burnel S, Paubel P. Parcours de soins : modélisation et analyse des risques induits par les anticancéreux oraux. Bull Cancer 2016; 103:345-52.

8. Barthélémy P, Asmane-De la Porte I, Meyer N, Duclos B, Serra S, Dourthe LM, et al. Adherence and patients' attitudes to oral anticancer drugs: a prospective series of 201 patients focusing on targeted therapies. Oncology 2015; 88:1-8.

9. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:319-325.

10. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin 2009; 59:56-66.

11. Geynisman DM, Wickersham KE. Adherence to targeted oral anticancer medications. Discov Med 2013;15:231-41.

12. Palmer DH, Johnson PJ. Evaluating the role of treatment-related toxicities in the challenges facing targeted therapies for advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Metastasis Rev 2015; 34:497-509.

13. Ranchon F, Bouret C, Charpiat B, Leboucher G. Sécurisation de l'emploi des chimiothérapies anticancéreuses orales administrables par voie orale. Pharm Hosp 2009; 44:36–44.

14. Institut National du Cancer (INCa). Plan Cancer 2014–2019. Boulogne-Billancourt; 2015.

15. Institut national du cancer (INCa). Le parcours de soins; 2012–2014, http://www.e-cancer.fr/soins/parcours-de-soins [consulté le 20 octobre 2017].

16. Ministère des Affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Direction des affaires financières, informatiques, immobilières et des services (DAFIIS), pôle Centre de ressources documentaires multimédias (CRDM). Parcours de soins, parcours de santé, parcours de vie; 2012, http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/parcours_de_sante_doss_doc_011013.pdf [consulté le 20 octobre 2017].

17. Boiron C, Grosclaude Y, Fabre E, Medioni J, Scotte F, Oudard S. Suivi ADOM : expérience de suivi conjoint ville-hôpital des patients traités par des anticancéreux par voie orale. La lettre du Cancérologue 2011; 20:210-6.

18. Verbrugghe M, Duprez V, Beeckman D, Grypdonck M, Quaghebeur M, Verschueren C, et al. Factors influencing adherence in cancer patients taking oral tyrosine kinase inhibitors: a qualitative study. Cancer Nurs 2016; 39:153-62.

19. 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; 21:354–376.

20. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment CA Cancer J Clin 2009; 59:56-66.

21. Fairman K, Motheral B. Evaluating medication adherence: which measure is rught for your program? Journal of managed care pharmacy 2000; 6:499-506.

22. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an international pharmacy panel. J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol 2011; 7:7–12.

23. Zerillo JA, Goldenberg BA, Kotecha RR, Tewari AK, Jacobson JO, Krzyzanowska MK. Interventions to improve oral chemotherapy safety and quality. JAMA Oncology 2017; 4:105.

Figure 1 : Courbe de survie représentant le délai avant recours à la structure hospitalière pour EI

Figure 2 : Répartition des types d'EI selon le groupe de prise en charge

Figure 3 : Evaluation de la survie globale selon le groupe de prise en charge

Figure 1: Survival curve representing the time to use of the hospital structure for AE

Figure 2: Distribution of types of AEs by group

Figure 3: Assessment of overall survival by group

Supplément Figure 1 : Schéma de l'étude

Supplément Figure 2 : Courbe de survie représentant le délai avant recours à la structure hospitalière pour EI, pour les patients traités par cytotoxique

Supplément Figure 3 : Courbe de survie représentant le délai avant recours à la structure hospitalière pour EI, pour les patients traités par thérapie ciblée

Supplément Figure 4 : Courbe de survie décrivant le délai avant hospitalisation pour EI selon le groupe de prise en charge

Supplément Figure 5 : Répartition des types d'EI par grade à la détection selon le groupe de prise en charge

Supplément Figure 6 : Répartition des types d'EI par grade maximal selon le groupe de prise en charge

Supplement Figure 1: Design of the study

Supplement Figure 2: Survival curve representing the time to use of the hospital structure for AE, for patients with a cytotoxic drug

Supplement Figure 3: Survival curve representing the time to use of the hospital structure for AE, for patients with a targeted therapy

Supplement Figure 4: Survival curve describing the time to hospitalization for AEs by group

Supplement Figure 5: Distribution of types of AEs by grade at detection by group

Supplement Figure 6: Distribution of types of AEs by maximum grade by group

Figure 1

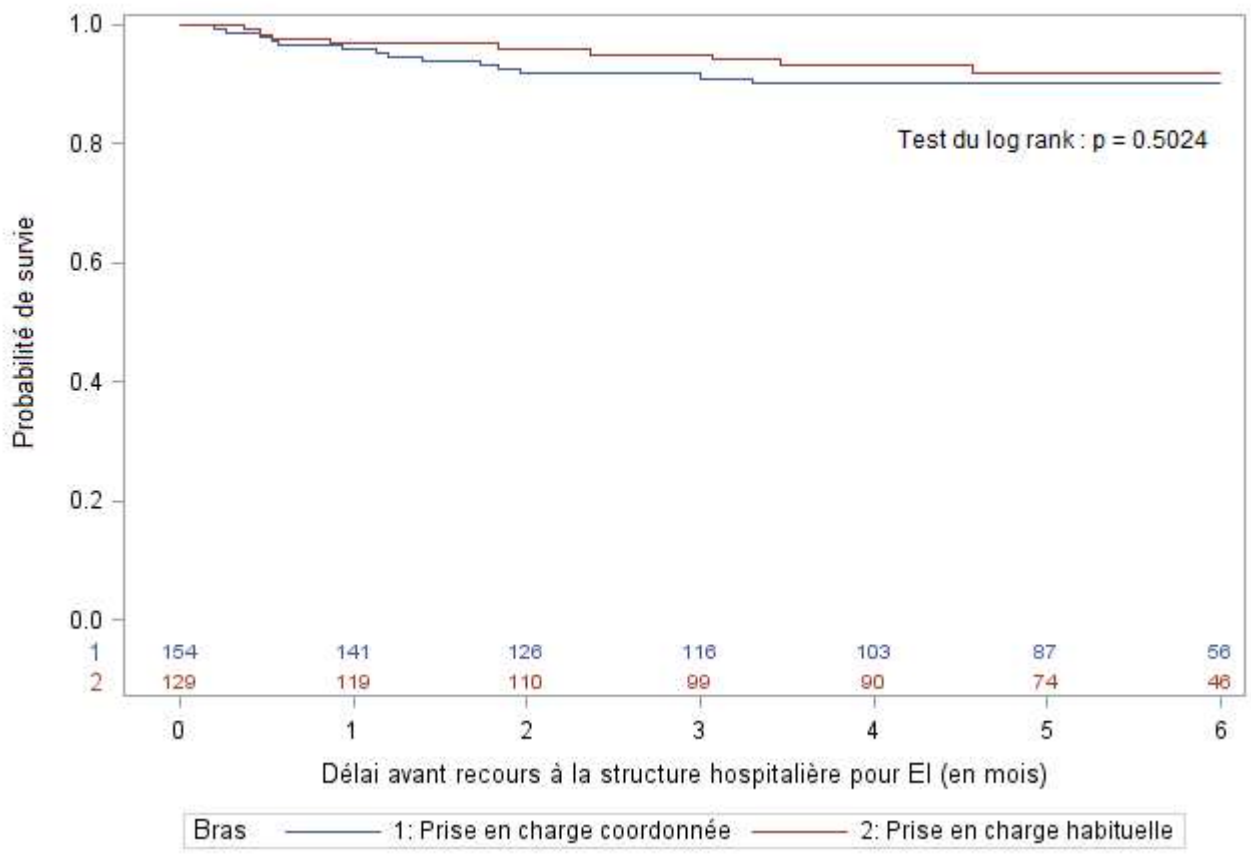

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Probabilité de survie
Test du log rank : p = 0.5024
1 154 141 126 116 103 87 56
2 129 119 110 99 90 74 46
0 1 2 3 4 5 6
Délai avant recours à la structure hospitalière pour EI (en mois)
Bras
1: Prise en charge coordonnée
2: Prise en charge habituelle

Figure 2

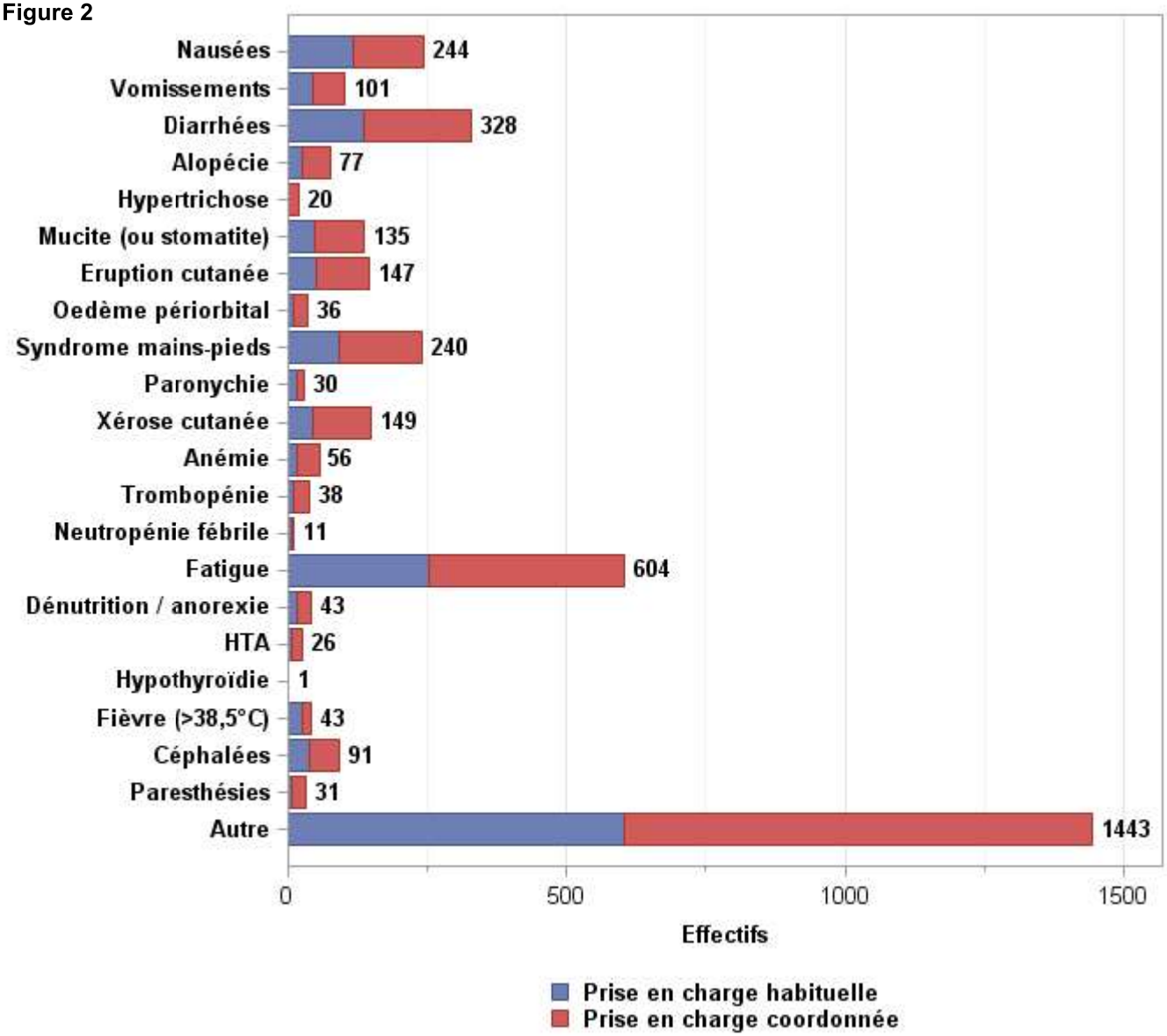
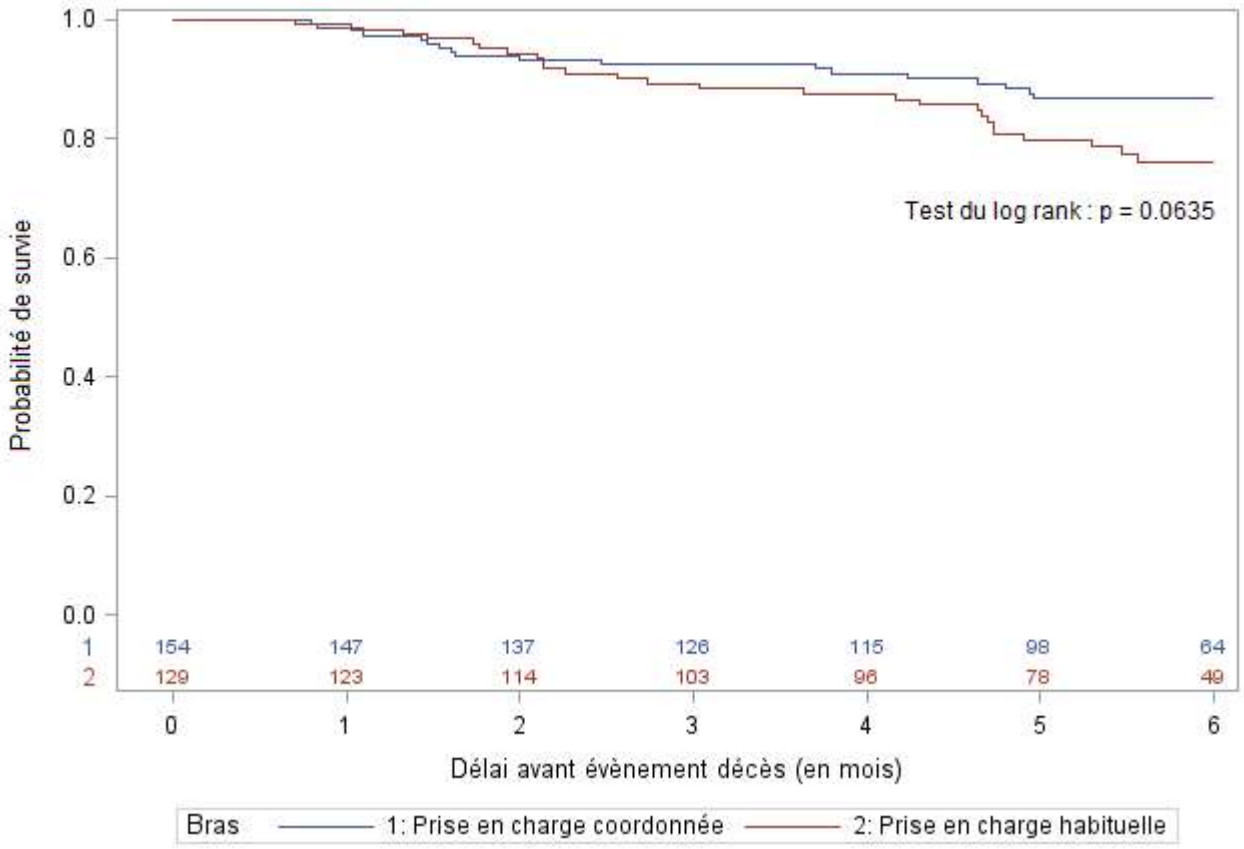
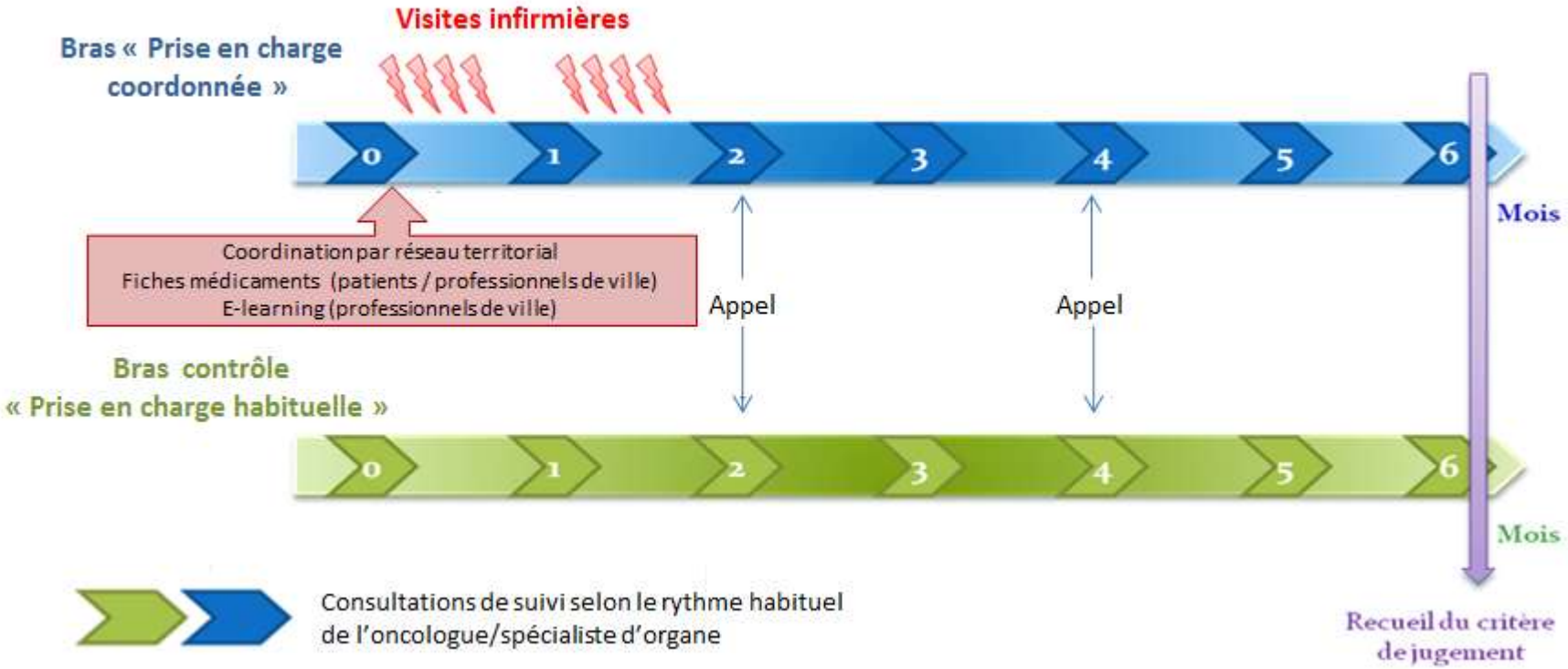

Nausées
244
Vomissements
101
Diarrhées
328
Alopécie
77
Hypertrichose
20
Mucite (ou stomatite)
135
Eruption cutanée
147
Oedème périorbital
36
Syndrome mains-pieds
240
Paronychie
30
Xérose cutanée
149
Anémie
56
Trombopénie
38
Neutropénie fébrile
11
Fatigue
604
Dénutrition / anorexie
43
HTA
26
Hypothyroïdie
1
Fièvre (>38,5°C)
43
Céphalées
91
Paresthésies
31
Autre
1443
0
500
1000
1500
Effectifs
Prise en charge habituelle
Prise en charge coordonnée

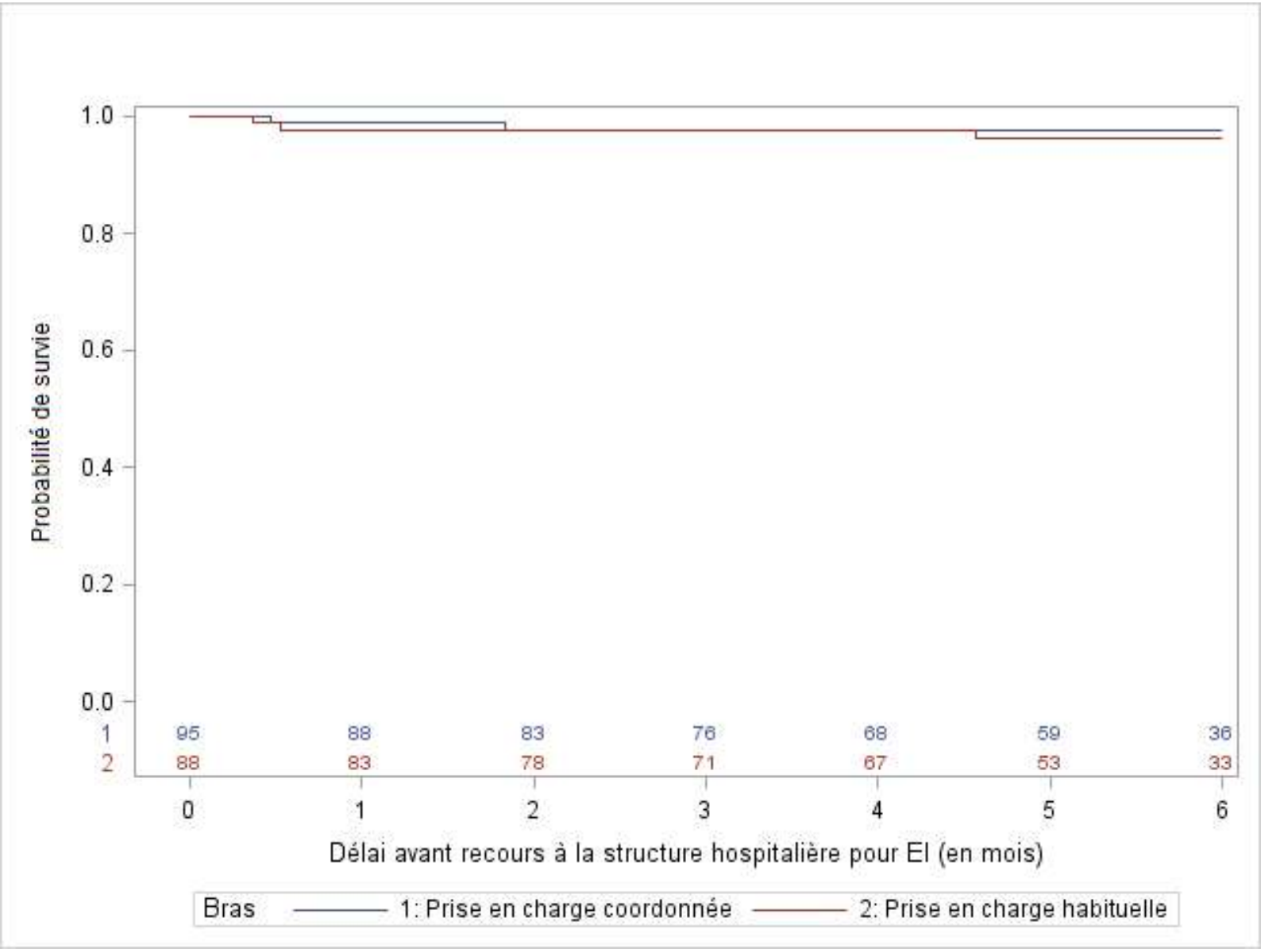
Figure 3


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Probabilité de survie
Test du log rank : p = 0.0635
1 154 147 137 126 115 98 64
2 129 123 114 103 96 78 49
0 1 2 3 4 5 6
Délai avant évènement décès (en mois)
Bras
1: Prise en charge coordonnée
2: Prise en charge habituelle

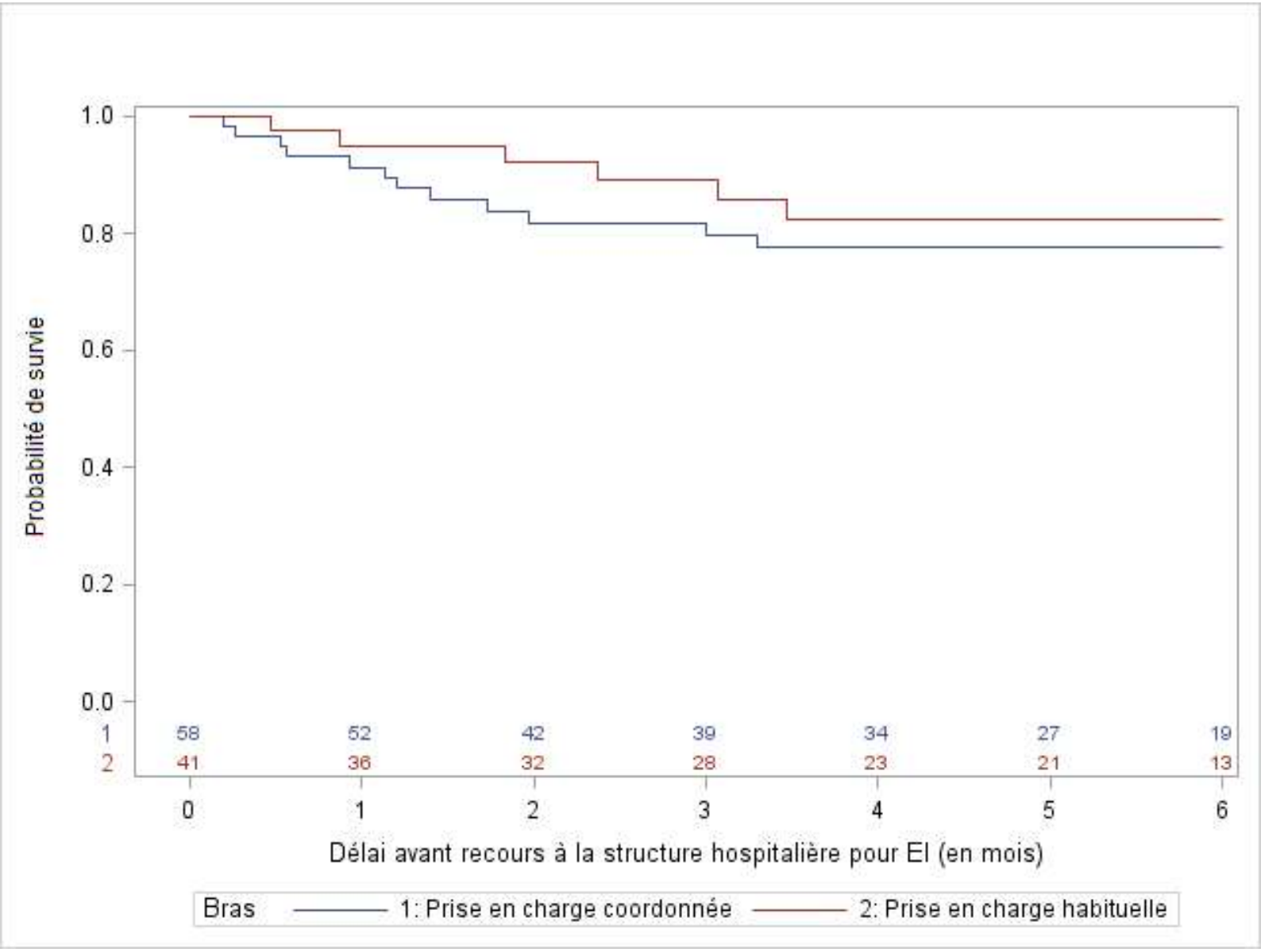
Supplément figure 1



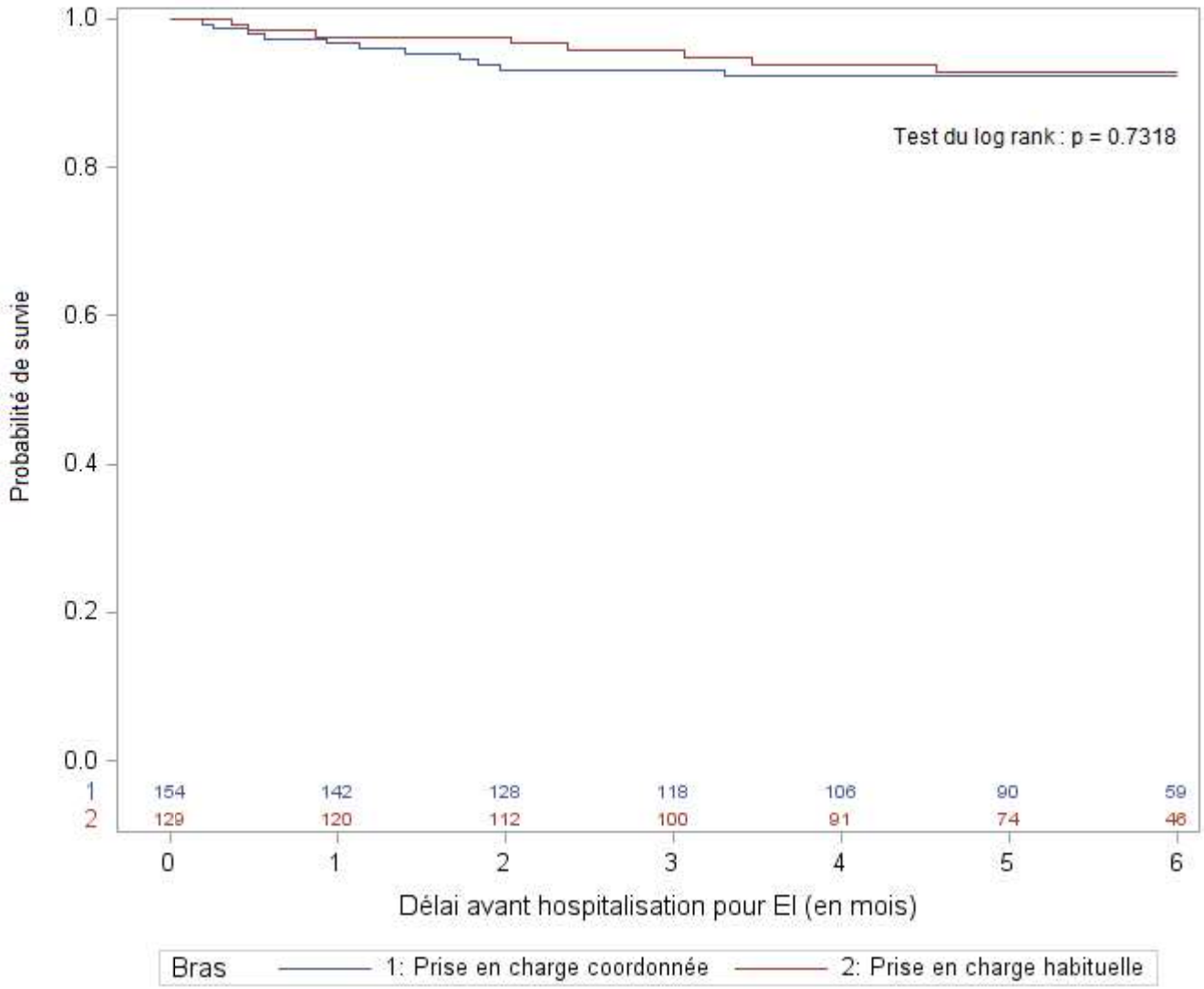
Supplement Figure 2



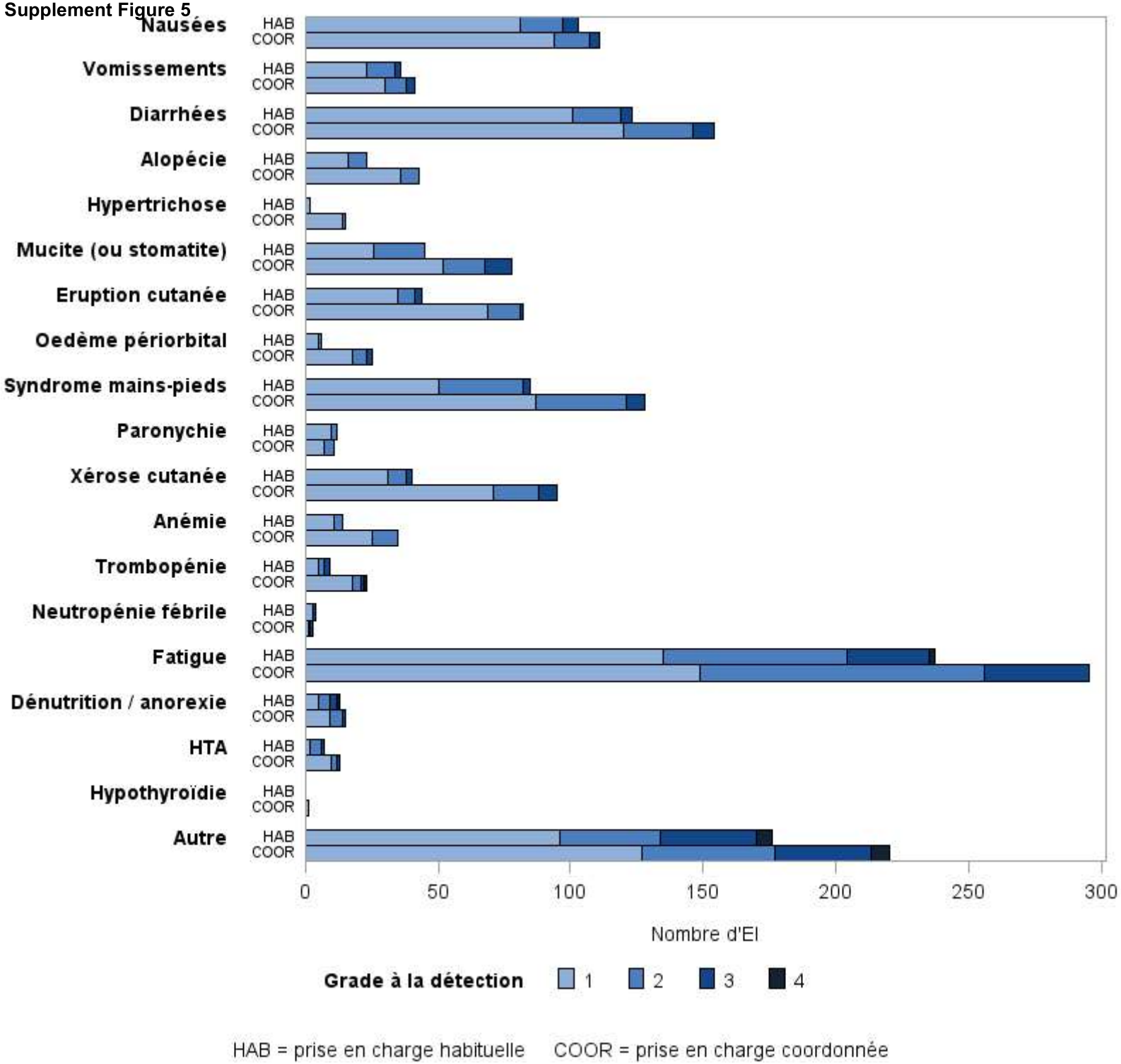
Supplement Figure 3



Supplement Figure 4



Supplement Figure 5



Supplement Figure 6

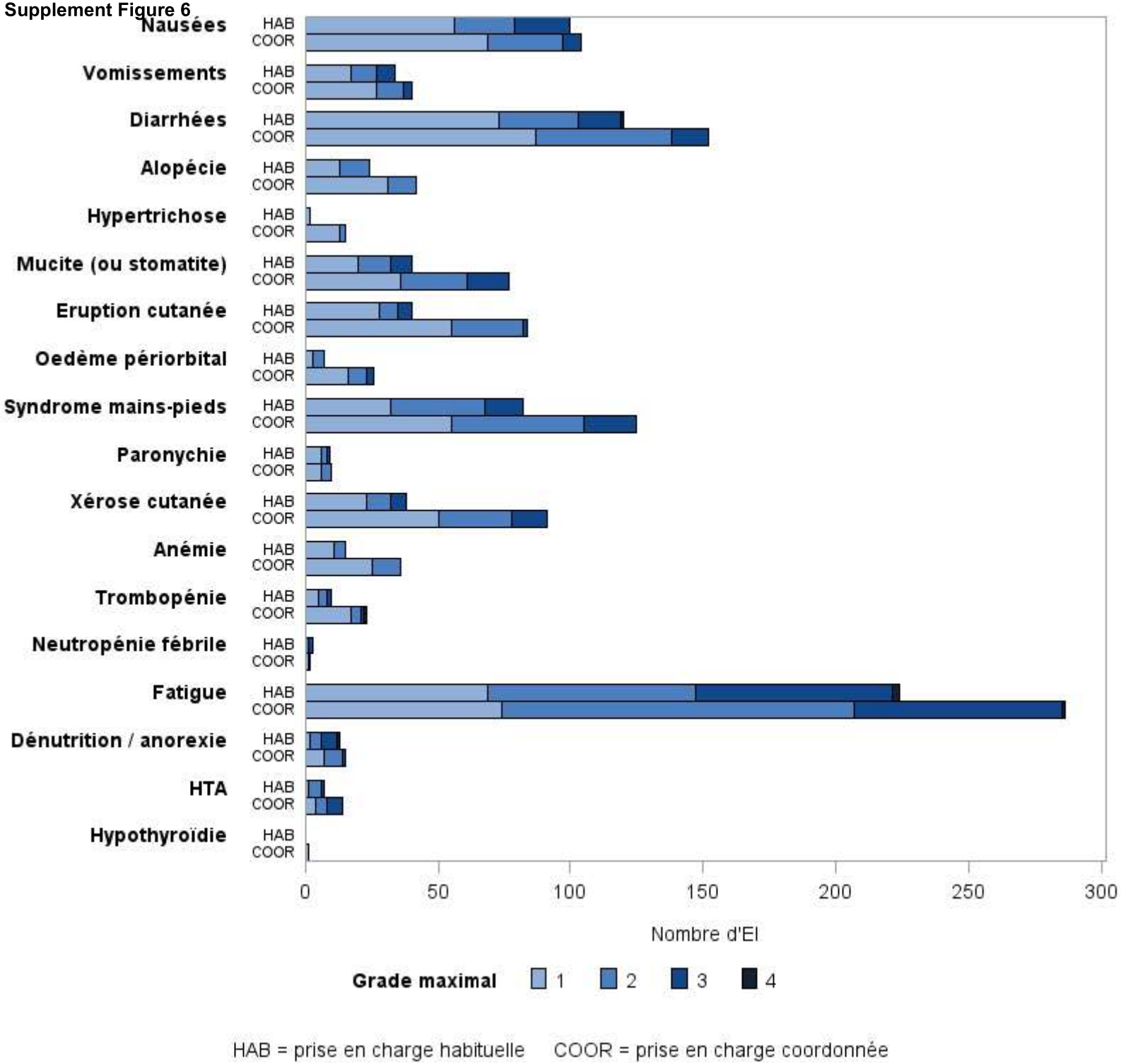


Tableau / Table 1

Tableau 1. Description des caractéristiques initiales

	Total	Prise en charge habituelle	Prise en charge coordonnée
Sexe masculin	131 (46.3%)	51 (39.5%)	80 (51.9%)
Age médian [IIQ][1]	66.0 [57.0-75.0]	67.0 [60.0-76.0]	65.0 [56.0-74.0]
Cancer au stade métastatique	183 (66.1%)	90 (72.0%)	93 (61.2%)
Présence de lésions mesurables	226 (80.1%)	97 (75.2%)	129 (84.3%)
Présence de lésions cibles	202 (89.4%)	87 (89.7%)	115 (89.1%)
Prise en compte d'adénopathies en tant que lésions cibles	58 (30.7%)	22 (27.5%)	36 (33.0%)
Présence de lésions non-cibles	124 (56.1%)	65 (68.4%)	59 (46.8%)
Performance status			
0 (capable d'une activité identique à celle précédant la maladie)	124 (49.6%)	57 (51.4%)	67 (48.2%)
1 (activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail)	98 (39.2%)	44 (39.6%)	54 (38.8%)
2 (ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même mais incapable de travailler et alité moins de 50% du temps)	28 (11.2%)	10 (9.0%)	18 (12.9%)
Molécule prescrite			
Capécitabine	146 (51.6%)	67 (51.9%)	79 (51.3%)
Erlotinib	33 (11.7%)	13 (10.1%)	20 (13.0%)
Géfitinib	12 (4.2%)	5 (3.9%)	7 (4.5%)
Imatinib	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
Lapatinib	3 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (1.9%)
Sorafénib	13 (4.6%)	7 (5.4%)	6 (3.9%)
Sunitinib	17 (6.0%)	5 (3.9%)	12 (7.8%)
Vinorelbine	33 (11.7%)	18 (14.0%)	15 (9.7%)
Evérolimus	9 (3.2%)	5 (3.9%)	4 (2.6%)
Pazopanib	8 (2.8%)	5 (3.9%)	3 (1.9%)
Etoposide	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Topotécan	3 (1.1%)	2 (1.6%)	1 (0.6%)
Département de résidence			
Paris (75)	45 (15.9%)	31 (24.0%)	14 (9.1%)
Seine et Marne (77)	23 (8.1%)	8 (6.2%)	15 (9.7%)
Yvelines (78	41 (14.5%)	16 (12.4%)	25 (16.2%)
Essonne (91)	22 (7.8%)	1 (0.8%)	21 (13.6%)
Hauts de Seine (92)	57 (20.1%)	35 (27.1%)	22 (14.3%)
Seine Saint Denis (93)	20 (7.1%)	20 (15.5%)	0 (0.0%)
Val de Marne (94)	13 (4.6%)	7 (5.4%)	6 (3.9%)
Val d'Oise (95)	52 (18.4%)	3 (2.3%)	49 (31.8%)
Hors Ile-de-France	10 (3.5%)	8 (6.2%)	2 (1.3%)

Situation professionnelle			
Travail rémunéré à temps plein	47 (16.7%)	22 (17.2%)	25 (16.3%)
Travail rémunéré à temps partiel	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Retraité(e)	175 (62.3%)	79 (61.7%)	96 (62.7%)
Etudiant(e)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Incapacité due au cancer	33 (11.7%)	11 (8.6%)	22 (14.4%)
Incapacité due à d'autres raisons médicales	3 (1.1%)	1 (0.8%)	2 (1.3%)
Personne au foyer	2 (0.7%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)
Sans emploi	10 (3.6%)	7 (5.5%)	3 (2.0%)
Autre	9 (3.2%)	6 (4.7%)	3 (2.0%)
Situation familiale			
Marié	158 (56.6%)	66 (51.2%)	92 (61.3%)
Veuf	35 (12.5%)	22 (17.1%)	13 (8.7%)
Célibataire	37 (13.3%)	20 (15.5%)	17 (11.3%)
Divorcé/séparé	32 (11.5%)	17 (13.2%)	15 (10.0%)
Pacsé	2 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Concubinage	15 (5.4%)	3 (2.3%)	12 (8.0%)
Comorbidités			
Hypertension artérielle	111 (40.8%)	56 (46.3%)	55 (36.4%)
Pathologie digestive	21 (8.0%)	12 (10.2%)	9 (6.2%)
Dysthyroïdie	23 (8.6%)	12 (10.3%)	11 (7.3%)
Indice de masse corporelle (Kg/m²), Médiane [IIQ]	24.3 [21.1-27.8]	24.2 [21.2-27.8]	24.3 [21.1-28.1]

[1]Intervalle interquartile

Tableau / Table 2

Tableau 2. Description du nombre total d'EI selon le groupe de prise en charge

		Total	Prise en charge habituelle	Prise en charge coordonnée
Effets indésirables				
Nombre total d'EI au cours du suivi		3894	1574	2320
Nombre total d'EI par grade à la détection au cours du suivi				
	1	1575 (66.5%)	637 (65.1%)	938 (67.6%)
	2	560 (23.7%)	239 (24.4%)	321 (23.1%)
	3	215 (9.1%)	94 (9.6%)	121 (8.7%)
	4	17 (0.7%)	9 (0.9%)	8 (0.6%)
Nombre total d'EI par grade maximal				
	1	935 (48.9%)	361 (47.0%)	574 (50.2%)
	2	642 (33.6%)	239 (31.1%)	403 (35.3%)
	3	327 (17.1%)	163 (21.2%)	164 (14.3%)
	4	7 (0.4%)	5 (0.7%)	2 (0.2%)
Patients avec un EI au moins 1 fois au cours du suivi		261 (92.2%)	118 (91.5%)	143 (92.9%)
Nombre d'EI par patient, médiane [IIQ]		10.0 [6.0-18.0]	9.0 [4.0-16.0]	12.5 [7.0-21.0]
	Aucun	22 (7.8%)	11 (8.5%)	11 (7.1%)
	Entre 1 et 5	46 (16.3%)	25 (19.4%)	21 (13.6%)
	Entre 6 et 10	75 (26.5%)	37 (28.7%)	38 (24.7%)
	Plus de 10	140 (49.5%)	56 (43.4%)	84 (54.5%)

Supplement Tableau / Table 1

Supplément Tableau 1. Description des évènements au cours du suivi

	Total	Prise en charge habituelle	Prise en charge coordonnée
Hospitalisations (non adjudiquées)			
Nombre total d'hospitalisations au cours du suivi	906	420	486
Type d'hospitalisations au cours du suivi parmi l'ensemble des hospitalisations			
Hospitalisation	271 (30.1%)	130 (31.1%)	141 (29.2%)
HDJ	628 (69.7%)	288 (68.9%)	340 (70.4%)
HAD	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Hospitalisations programmées au cours du suivi parmi l'ensemble des hospitalisations	721 (79.9%)	334 (79.7%)	387 (80.1%)
Passage aux urgences au cours du suivi parmi l'ensemble des hospitalisations	73 (9.7%)	33 (10.0%)	40 (9.4%)
Patients hospitalisés au moins 1 fois au cours du suivi	214 (75.6%)	97 (75.2%)	117 (76.0%)
Nombre d'hospitalisation (dont HDJ) par patient, médiane [IIQ]	2.0 [1.0-5.0]	2.0 [1.0-5.0]	2.0 [1.0-5.0]
0	69 (24.4%)	32 (24.8%)	37 (24.0%)
1	46 (16.3%)	20 (15.5%)	26 (16.9%)
2	46 (16.3%)	15 (11.6%)	31 (20.1%)
3	25 (8.8%)	13 (10.1%)	12 (7.8%)
>=4	97 (34.3%)	49 (38.0%)	48 (31.2%)
Nombre d' HDJ par patient, médiane [IIQ]	1.0 [0.0-4.0]	1.0 [0.0-4.0]	1.0 [0.0-3.0]
0	126 (44.5%)	59 (45.7%)	67 (43.5%)
1	55 (19.4%)	20 (15.5%)	35 (22.7%)
2	12 (4.2%)	6 (4.7%)	6 (3.9%)
3	14 (4.9%)	6 (4.7%)	8 (5.2%)
>=4	76 (26.9%)	38 (29.5%)	38 (24.7%)
Visites aux urgences			
Patients avec au moins 1 visite aux urgences au cours du suivi	54 (19.1%)	24 (18.6%)	30 (19.5%)
Nombre de visites aux urgences par patient			
0	229 (80.9%)	105 (81.4%)	124 (80.5%)
1	40 (14.1%)	17 (13.2%)	23 (14.9%)
2	10 (3.5%)	6 (4.7%)	4 (2.6%)
3	3 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (1.9%)
4	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Recours (parmi consultation, appel téléphonique, e-mail, entretien avec le patient, visite à domicile, tels que			

	Total	Prise en charge habituelle	Prise en charge coordonnée
renseignés dans le dossier médical du patient)			
Nombre total de recours au cours du suivi	1283	570	713
Lieu du recours			
Ville	420 (33.1%)	199 (35.2%)	221 (31.5%)
Hôpital	847 (66.9%)	367 (64.8%)	480 (68.5%)
Type de recours (parmi l'ensemble des recours)			
Consultation	1044 (82.9%)	449 (79.9%)	595 (85.4%)
Appel téléphonique	115 (9.1%)	72 (12.8%)	43 (6.2%)
Visite à domicile	73 (5.8%)	22 (3.9%)	51 (7.3%)
Entretien	17 (1.4%)	11 (2.0%)	6 (0.9%)
e-mail	7 (0.6%)	5 (0.9%)	2 (0.3%)
Autre	3 (0.2%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)
Professionnel contacté pour le recours (parmi l'ensemble des recours)			
Médecin hospitalier	729 (56.9%)	305 (53.5%)	424 (59.6%)
Médecin généraliste	204 (15.9%)	101 (17.7%)	103 (14.5%)
Infirmier(e) libéral(e)	113 (8.8%)	60 (10.5%)	53 (7.4%)
Médecin spécialiste de ville	80 (6.2%)	35 (6.1%)	45 (6.3%)
Autre	65 (5.1%)	27 (4.7%)	38 (5.3%)
Kinésithérapeute	38 (3.0%)	22 (3.9%)	16 (2.2%)
Autre personnel de l'équipe soignante hospitalière	20 (1.6%)	5 (0.9%)	15 (2.1%)
Réseau territorial	18 (1.4%)	9 (1.6%)	9 (1.3%)
Pharmacien d'officine	10 (0.8%)	4 (0.7%)	6 (0.8%)
Diététicienne	5 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (0.4%)
Motif du recours (parmi l'ensemble des recours)			
Effet indésirable	157 (12.5%)	70 (12.4%)	87 (12.6%)
Autre	1100 (87.5%)	495 (87.6%)	605 (87.4%)
Professionnel consulté ou contacté en cas de recours pour effets indésirables			
Médecin généraliste	58 (36.9%)	22 (31.4%)	36 (41.4%)
Médecin hospitalier	57 (36.3%)	35 (50.0%)	22 (25.3%)
Infirmier(e) libéral(e)	14 (8.9%)	3 (4.3%)	11 (12.6%)
Médecin spécialiste de ville	11 (7.0%)	3 (4.3%)	8 (9.2%)
Autre	9 (5.7%)	4 (5.7%)	5 (5.7%)
Pharmacien d'officine	4 (2.5%)	3 (4.3%)	1 (1.1%)

	Total	Prise en charge habituelle	Prise en charge coordonnée
Kinésithérapeute	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
Autre personnel de l'équipe soignante hospitalière	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)
Patients avec un recours au système de soin au moins 1 fois au cours du suivi	226 (79.9%)	106 (82.2%)	120 (77.9%)
Nombre de recours par patient, médiane [IIQ]	3.0 [1.0-7.0]	4.0 [1.0-6.0]	3.0 [1.0-7.0]
0	57 (20.1%)	23 (17.8%)	34 (22.1%)
Entre 1 et 3	88 (31.1%)	39 (30.2%)	49 (31.8%)
Entre 4 et 6	67 (23.7%)	38 (29.5%)	29 (18.8%)
7 et +	71 (25.1%)	29 (22.5%)	42 (27.3%)

Supplément Tableau 2. Description de la progression à 6 mois selon le critère RECIST

		Total	Prise en charge habituelle	Prise en charge coordonnée
EN CAS DE LESIONS CIBLES				
Regroupement	Progression	38 (32.8%)	18 (39.1%)	20 (28.6%)
	Réponse ou maladie stable	53 (45.7%)	18 (39.1%)	35 50.0%)
	Non évaluable	25 (21.6%)	10 21.7%)	15 21.4%)
EN CAS DE LESIONS NON CIBLES				
Regroupement	Progression	13 (22.8%)	7 (26.9%)	6 (19.4%)
	Réponse ou maladie stable	31 (54.4%)	11 (42.3%)	20 (64.5%)
	Non évaluable	13 (22.8%)	8 (30.8%)	5 (16.1%)

Supplement Tableau / Table 3

Supplément Tableau 3. Description et comparaison du score de qualité de vie à l'inclusion et à 6 mois

		Total	Prise en charge habituelle	Prise en charge coordonnée	p-value
Score de qualité de vie physique à l'inclusion	Moyenne (écart-type)	56.4 (22.9)	57.2 (22.7)	55.8 (23.2)	0.64
Score de qualité de vie mentale à l'inclusion	Moyenne (écart-type)	61.8 (22.7)	62.2 (20.4)	61.4 (24.6)	0.79
Score de qualité de vie physique à 6 mois	Moyenne (écart-type)	56.8 (23.8)	59.4 (25.6)	55.0 (22.5)	0.38
Score de qualité de vie mentale à 6 mois	Moyenne (écart-type)	62.6 (23.7)	64.7 (23.7)	61.2 (23.8)	0.48

Supplément Tableau 4. Répartition des différents types de modifications du traitement de chimiothérapie orale selon le groupe de prise en charge

	Total (N=283)	**Prise en charge habituelle (N=129)**	**Prise en charge coordonnée (N=154)**
Modification de posologie	72 (25.4%)	29 (22.5%)	43 (27.9%)
Changement de molécule	8 (2.8%)	5 (3.9%)	3 (1.9%)
Arrêt du traitement temporaire	25 (8.8%)	8 (6.2%)	17 (11.0%)
Arrêt du traitement avant la durée prévue	140 (49.5%)	67 (51.9%)	73 (47.4%)
Traitement complet*	115 (40.6%)	51 (39.5%)	64 (41.6%)

*patients pour lesquels il n'a pas été déclaré d'arrêt temporaire ou définitif

Supplément Tableau 5. Description des différents critères de jugement secondaires selon le bras de prise en charge, et stratifiée par type de molécule

	Total (N=282)	Prise en charge habituelle (N=129)	Prise en charge coordonnee (N=153)
Patients avec au moins un EI au cours du suivi			
patients avec molécule cytotoxique	168 (91.8%)	81 (92.0%)	87 (91.6%)
patients avec molécule ITK	92 (92.9%)	37 (90.2%)	55 (94.8%)
Nombre d'EI par patient, médiane [IIQ]			
patients avec molécule cytotoxique	9.0 [5.0-17.0]	9.0 [4.0-14.0]	10.0 [5.0-19.0]
patients avec molécule ITK	14.0 [7.0-22.0]	10.0 [6.0-18.0]	15.0 [9.0-25.0]
Nombre total d'EI par grade à la détection au cours du suivi			
patients avec molécule cytotoxique			
1	889 (67.2%)	369 (64.0%)	520 (69.8%)
2	310 (23.4%)	150 (26.0%)	160 (21.5%)
3	112 (8.5%)	50 (8.7%)	62 (8.3%)
4	11 (0.8%)	8 (1.4%)	3 (0.4%)
patients avec molécule ITK			
1	682 (65.7%)	268 (66.7%)	414 (65.1%)
2	248 (23.9%)	89 (22.1%)	159 (25.0%)
3	103 (9.9%)	44 (10.9%)	59 (9.3%)
4	5 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)
Nombre total d'EI par grade maximal			
patients avec molécule cytotoxique			
1	524 (50.6%)	213 (47.8%)	311 (52.8%)
2	356 (34.4%)	146 (32.7%)	210 (35.7%)
3	149 (14.4%)	83 (18.6%)	66 (11.2%)
4	6 (0.6%)	4 (0.9%)	2 (0.3%)
patients avec molécule ITK			
1	408 (46.8%)	148 (46.0%)	260 (47.3%)
2	285 (32.7%)	93 (28.9%)	192 (34.9%)
3	178 (20.4%)	80 (24.8%)	98 (17.8%)
4	1 (0.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
PROGRESSION A 6 MOIS SELON LE CRITERE RECIST			
- EN CAS DE LESIONS CIBLES			
patients avec molécule cytotoxique			
Progression	20 (28.2%)	10 (33.3%)	10 (24.4%)
Réponse ou maladie stable	31 (43.7%)	12 (40.0%)	19 (46.3%)
Non évaluable	20 (28.2%)	8 (26.7%)	12 (29.3%)
patients avec molécule ITK			

	Total (N=282)	Prise en charge habituelle (N=129)	Prise en charge coordonnee (N=153)
Progression	17 (38.6%)	8 (50.0%)	9 (32.1%)
Réponse ou maladie stable	22 (50.0%)	6 (37.5%)	16 (57.1%)
Non évaluable	5 (11.4%)	2 (12.5%)	3 (10.7%)
- **EN CAS DE LESIONS NON CIBLES**			
patients avec molécule cytotoxique			
Progression	6 (20.0%)	2 (14.3%)	4 (25.0%)
Réponse ou maladie stable	16 (53.3%)	7 (50.0%)	9 (56.3%)
Non évaluable	8 (26.7%)	5 (35.7%)	3 (18.8%)
patients avec molécule ITK			
Progression	7 (25.9%)	5 (41.7%)	2 (13.3%)
Réponse ou maladie stable	15 (55.6%)	4 (33.3%)	11 (73.3%)
Non évaluable	5 (18.5%)	3 (25.0%)	2 (13.3%)
Patients avec au moins un recours au système de soin de ville au cours du suivi			
patients avec molécule cytotoxique	84 (45.9%)	43 (48.9%)	41 (43.2%)
patients avec molécule ITK	57 (57.6%)	26 (63.4%)	31 (53.4%)
Recours au système de soin de ville pour EI			
patients avec molécule cytotoxique	40 (19.0%)	14 (12.7%)	26 (25.7%)
patients avec molécule ITK	46 (24.1%)	17 (20.0%)	29 (27.4%)
Score de qualité de vie physique à 6 mois, moyenne (écart-type)			
patients avec molécule cytotoxique	55.7 (23.3)	61.6 (25.0)	52.0 (21.6)
patients avec molécule ITK	59.8 (25.5)	53.9 (27.6)	64.8 (23.5)
Score de qualité de vie mentale à 6 mois, moyenne (écart-type)			
patients avec molécule cytotoxique	62.0 (24.1)	67.2 (22.4)	58.2 (24.9)
patients avec molécule ITK	65.4 (22.7)	57.8 (27.0)	71.0 (17.8)
Dose intensité totale du traitement par chimothérapie orale, médiane [IIQ]			
patients avec molécule cytotoxique	0.71 [0.45-0.90]	0.76 [0.48-0.92]	0.68 [0.40-0.88]
patients avec molécule ITK	0.84 [0.60-0.94]	0.80 [0.65-0.94]	0.86 [0.56-0.93]