



PROCOLE

ETUDE FUJI

Follow-Up of Jevtana in real life

Etude observationnelle rétrospective et prospective, nationale, multicentrique, permettant de décrire en vie réelle la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par cabazitaxel en tenant compte du traitement antérieur réalisé

N° de protocole : CABAZL07243

Protocole amendé N°2, version n°2.0 du 24 juin 2016

PROMOTEUR / RESPONSABLE DE L'ETUDE : Sanofi Aventis France
9, boulevard Romain Rolland
75159 Paris Cedex 14
FRANCE

CO-PROMOTEUR / CENTRE COORDINATEUR DE L'ETUDE :

**Bordeaux PharmacoEpi – Plateforme de
recherche en pharmaco-épidémiologie
Service de Pharmacologie médicale,
CIC Bordeaux CIC1401
INSERM - Université de BORDEAUX – CHU de
Bordeaux – ADERA
Bâtiment Le Tondu – case 41
146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex**

Toutes les informations présentées dans ce document doivent être traitées comme des informations confidentielles et demeurer la propriété exclusive de Sanofi (ou de l'une quelconque de ses filiales). L'utilisation de ces informations confidentielles doit être réservée à leur destinataire aux fins convenues et ces informations ne doivent être ni divulguées, ni publiées, ni communiquées d'une quelconque manière à des personnes non autorisées, pour une quelconque raison, sous quelque forme que ce soit, sans autorisation écrite préalable de Sanofi (ou de la filiale concernée) ; le terme "filiale" désigne toute entreprise, partenaire ou autre entité qui, à la date de la communication ou ultérieurement, (i) contrôle directement ou indirectement Sanofi, (ii) est directement ou indirectement contrôlée par Sanofi, le terme "contrôle" désignant la propriété directe ou indirecte de plus de 50 % du capital social ou des droits de vote dans l'entreprise, partenaire ou autre entité.

Sommaire :

1	Comité scientifique.....	5
2	Résumé du protocole, synopsis	6
3	Introduction et justification de l'étude	11
3.1	Contexte	11
3.2	Justification de l'étude	12
4	Objectifs.....	12
4.1	<i>Objectif principal</i>	12
4.2	Objectifs secondaires	12
5	Méthode.....	13
5.1	Schéma général de l'étude.....	13
5.2	Justification du schéma de l'étude et faisabilité.....	13
5.3	Population étudiée	14
5.3.1	Définition des populations.....	14
5.3.2	Professionnels de santé ou centres participants	14
5.3.3	Inclusion des patients	14
5.4	Evaluation de l'exposition	15
5.5	Critères d'évaluation.....	15
5.5.1	Critère d'évaluation principal.....	15
5.5.2	Critères d'évaluation secondaires.....	15
5.6	Nombre de sujets nécessaire.....	16
5.6.1	Cohorte avec initiation « rétrospective »	16
5.6.2	Cohorte avec initiation « prospective ».....	17
5.7	Recueil des données	18
5.7.1	Mode de recueil de données.....	18
5.7.2	Données relatives aux centres ou professionnels de santé.....	18
5.7.3	Données patients.....	19
5.7.4	Variables recueillies.....	19

5.8	Avantages et limites	22
6.	Déroulement de l'étude	22
6.1	Modalités générales	22
6.2	Recrutement des professionnels de santé ou centres participants :.....	23
6.3	Mise en place de l'étude	23
6.4	Recrutement des patients.....	23
6.5	Modalités de suivi des patients	24
7.	Gestion et contrôle de la qualité des données.....	25
7.1	Saisie et contrôle des données recueillies	25
7.2	Monitoring central	25
7.3	Monitoring sur site / contrôle qualité sur site.....	25
8.	Analyses statistiques.....	26
8.1	Informations générales	26
8.2	Description des Centres participants	26
8.3	Patients	26
8.3.1	Déroulement de l'étude.....	26
8.3.2	Description des patients	26
8.4	Analyse des critères d'évaluation.....	27
9.	Aspects réglementaires.....	28
10.	Gestion et déclaration des événements/Effets indésirables.....	28
10.1	Instructions concernant la gestion des événements indésirables	29
10.1.1	Définition d'un événement indésirable (EI) et d'un événement indésirable grave (EIG).....	30
10.1.2	Enregistrement des surdosages.....	30
10.1.3	Obligation du Professionnel de Santé en matière de déclarations des événements indésirables.....	31
10.2	Observations concernant la gestion des événements indésirables	32
10.3	Obligations de Sanofi	32
11.	Responsabilité des intervenants.....	32

12. Calendrier prévisionnel	33
13. Publication des résultats	33
14. Bibliographie	34
15. Annexes	34
Liste des événements indésirables fréquents et connus ne justifiant pas d'une déclaration individuelle à Sanofi.	35

Abréviations :

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory - Short Form</i>
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CPP	Comité de Protection des Personnes
CPRV	Centre Régional de Pharmacovigilance
eCRF	<i>Electronic-Case Report Form</i> (cahier d'observation électronique)
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>
IC	Intervalle de Confiance
ISPEP	Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-inscription
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> (hormone luteinisante)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Adverse Event</i>
QdV	Qualité de Vie
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression

1 Comité scientifique

J'ai revu et approuvé le protocole intitulé « *Etude observationnelle rétrospective et prospective, nationale, multicentrique, permettant de décrire en vie réelle la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par cabazitaxel en tenant compte du traitement antérieur réalisé* » :

NOM	ADRESSE	DATE ET SIGNATURE
Pr Karim FIZAZI	Département de Médecine Oncologique Institut Gustave Roussy 114, rue Édouard-Vaillant 94805 Villejuif, France	
Pr Stéphane OUDARD	Service de Cancérologie Médicale Hôpital Européen Georges Pompidou Université Paris Descartes 20, rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15	
Pr Florence JOLY	Département d'Oncologie médicale, Cancérologie gynécologique et urologique Centre François Baclesse - CHU Côte de Nacre Responsable de l'Unité de Recherche Clinique, CFB INSERM, Cancer et Préventions, U1086 Caen, France	
Pr Florence TUBACH	Département d'Epidémiologie et de Recherche Clinique/Centre de pharmaco-épidémiologie de l'APHP Hôpital Bichat- Secteur Claude Bernard Université Paris Diderot 46, rue Henri Huchard - 75877 Paris Cedex 18	

2 Résumé du protocole, synopsis

TITRE DE L'ETUDE	Etude observationnelle rétrospective et prospective, nationale, multicentrique, permettant de décrire en vie réelle la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par cabazitaxel en tenant compte du traitement antérieur réalisé.
COMITE SCIENTIFIQUE	Pr Karim FIZAZI, Pr Stéphane OUDARD, Pr Florence JOLY, Pr Florence TUBACH
TYPE D'ETUDE	Etude de cohorte observationnelle (sans intervention sur la stratégie thérapeutique), nationale, multicentrique, de patients initiant un traitement par cabazitaxel.
METHODOLOGIE	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la survie globale (SG) des patients traités par un traitement à base de cabazitaxel, dans l'ensemble de la population et en fonction des lignes de traitement. <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer le profil de tolérance pendant le traitement par cabazitaxel. • Evaluer la qualité de vie et la douleur de patients suivis de manière prospective, pendant leur traitement par cabazitaxel : auto-questionnaires FACT-P et BPI-SF. • Evaluer la consommation d'antalgiques • Décrire les caractéristiques de la population de l'étude traitée et les conditions d'usage de cabazitaxel en vie réelle (indications, traitements antérieurs, dose-intensités reçues...). • Evaluer la survie sans progression (SSP) des patients recevant cabazitaxel. <p><u>Périodes d'étude et durée de suivi :</u></p> <p>L'étude comportera deux phases d'inclusion selon que les initiations de traitement par cabazitaxel (date index) sont antérieures ou postérieures par rapport à la date de mise en place de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une cohorte avec initiation « rétrospective » sera continuée pour les initiations de traitement par cabazitaxel comprises entre le 1^{er} Septembre 2013 et le 31 août 2015. Les patients inclus dans cette phase rétrospective seront suivis 18 mois (date de point), leurs paramètres permettront de répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires hors l'étude de qualité de vie et douleur ; • une cohorte avec initiation « prospective » sera continuée pour les initiations de traitement par cabazitaxel comprises entre le 1^{er} Mars 2016 et le 28 février 2017. Les patients inclus dans cette phase prospective seront suivis 6 mois (date de point), leurs paramètres permettront de répondre à l'objectif secondaire concernant l'étude de la qualité de vie et la douleur. • La période de suivi des sujets de chaque cohorte sera comprise entre sa date index et sa date de point.

Sélection des centres participants :

Tous les établissements qui prescrivent le cabazitaxel en France seront définis comme centres potentiels pour la participation à l'étude.

L'identification de ces centres potentiels sera basée sur les chiffres de vente de cabazitaxel entre septembre 2013 et décembre 2014, fournis par le détenteur de l'AMM.

Les centres qui seront invités à participer seront ensuite tirés au sort pour garantir la représentativité de l'échantillon. Le processus aléatoire sera réalisé en fonction du volume des ventes de cabazitaxel dans chaque centre, afin de refléter le plus précisément la pratique clinique courante. A l'issue de cette sélection, au moins 45 centres répartis sur le territoire français seront retenus. L'ensemble des centres prescripteurs sera réparti en 3 groupes au prorata de la répartition initiale des ventes : petits, moyens et gros prescripteurs.

Sélection des patients dans les centres participants :

En France, les prescriptions de cabazitaxel sont nominatives et réservées exclusivement aux hôpitaux. L'identification des patients traités par cabazitaxel sera faite via les registres des pharmacies hospitalières, ce qui permet d'éviter d'influencer les prescriptions et permet une identification exhaustive des patients traités pour chaque centre, sans tenir compte de l'indication.

Les dossiers des patients remplissant les critères d'inclusion seront sélectionnés de manière chronologique et consécutive, en fonction de la date de début de traitement par cabazitaxel, à compter du mois de septembre 2013 et jusqu'à obtention de l'effectif souhaité pour chacune des cohortes.

Critères d'inclusion :

- Cohorte avec initiation « rétrospective » : patient ayant débuté un traitement par cabazitaxel entre le 1^{er} Septembre 2013 et le 31 août 2015 ;
- Cohorte avec initiation « prospective » : patient ayant débuté un traitement par cabazitaxel entre le 1^{er} Mars 2016 et le 28 Février 2017 ;
- Patient informé et ayant donné son accord écrit de participation à l'étude.

Critères de non inclusion :

- Patient participant à un essai clinique ;
- Patient étant concerné par un problème de barrière linguistique (impossibilité de lire la lettre d'information ou de compléter l'auto-questionnaire patient pour l'évaluation de la qualité de vie.

Critère(s) d'évaluation principal et secondaire(s) :

Critère principal :

- Survie globale à 18 mois. Les décès seront pris en compte durant la période d'étude quelle qu'en soit la cause. La date index sera la date d'initiation du cabazitaxel et la date de point sera fixée à 18 mois après la date index. La survie globale sera évaluée sur l'ensemble de la population et en fonction des séquences de traitement. Ce critère sera estimé à partir de la cohorte avec initiation « rétrospective ».

Critères secondaires :

1/ Les critères secondaires suivants seront estimés à partir de la cohorte avec initiation « rétrospective » :

- Profil utilisateur : caractéristiques des patients et conditions d'utilisation du cabazitaxel (schéma d'administration, dose administrée, durée de traitement, report et réduction de dose et motifs associés)
- L'évaluation de la tolérance du traitement au cours du suivi sera basée sur l'échelle des toxicités du NCI-CTCAE v4.0. Tous les événements indésirables seront codés selon MEdDRA.
- La consommation d'antalgiques au cours du suivi sera recueillie d'après les données du dossier médical
- La survie sans progression sera estimée à 18 mois. La progression de la maladie durant la période d'étude sera prise en compte selon les paramètres cliniques, biologiques et radiologiques tels que mentionnés par les médecins participants dans le dossier médical des patients. La date index sera la date d'initiation du cabazitaxel et la date de point sera fixée à 18 mois après la date index.

2/ Les critères secondaires suivants seront estimés à partir de la cohorte avec initiation « prospective » :

- Profil utilisateur : caractéristiques des patients et conditions d'utilisation du cabazitaxel.
- La Qualité de Vie (QdV) sera évaluée sur 6 mois à partir du questionnaire FACT-P, la douleur sera évaluée sur 6 mois à partir du questionnaire BPI-SF. Ces auto-questionnaires seront complétés par le patient à compter de l'initiation du cabazitaxel, avant chaque perfusion de cabazitaxel et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel (avant l'initiation d'un nouveau traitement).
- La consommation d'antalgiques sera recueillie d'après les données du dossier médical et sera évaluée sur 6 mois à partir d'un auto-questionnaire associé au questionnaire BPI-SF sur la douleur.
- L'évaluation de la tolérance du traitement au cours du suivi sera basée sur l'échelle des toxicités du NCI-CTCAE v4.0. Tous les événements indésirables seront codés selon MEdDRA.

Selon les effectifs et les paramètres jugés pertinents par le Comité Scientifique, des analyses exploratoires sur d'autres critères pourront être conduites au sein de la cohorte avec initiation « prospective ».

Effectif nécessaire :

Les analyses de cette étude sont descriptives, la taille de l'échantillon est déterminée en termes de précision (demi-largeur de l'IC à 95%).

Cohorte avec initiation « rétrospective »

La médiane de survie globale était de 15,1 mois dans l'étude TROPIC. La présente étude prévoit d'inclure 400 patients évaluable avec recueil rétrospectif de données de survie. En supposant une distribution exponentielle de la survie globale (SG) et une survie globale médiane estimée à 15 mois, le taux de survie serait de 50 % à 15 mois, 57.4 % à 12 mois et de 43.5% à 18 mois, les IC à 95 % des taux de SG sont données dans le tableau suivant :

IC à 95 % (précision)		
Taux de SG à 12 mois	Taux de SG à 15 mois	Taux de SG à 18 mois
57.4%	50%	43.5%
[52.2 ; 62.5]	[44.9 ; 55.1]	[38.1 ; 48.8 %]

La formule de Greenwood est utilisée (estimations de Kaplan-Meier) – le taux de perdus de vue est estimé à 15% à 18 mois et la distribution des PDV est supposée exponentielle

La précision (demi-largeur de l'IC à 95%) avec 400 patients évaluable pour décrire le taux de SG est d'environ 4,9 %.

Le nombre de sujets dans les sous-populations en fonction des traitements antérieurs sera inférieur à la cohorte entière, ainsi la largeur des IC de 95% sera plus grande. Par exemple, pour une sous-population de 150 patients la précision sera d'environ 8 % à 8,5% et pour une sous-population de 100 patients, la précision sera d'environ 9,6 % à 10,5%.

Cohorte avec initiation « prospective »

Chez les patients traités par l'abiraterone (voir avis CT 2012), le score moyen de FACT- P observé à l'inclusion était de 107 points, avec un écart type estimé à 13 points, la précision (demi-largeur de l'IC à 95%). Avec 60 patients évaluable la précision pour décrire ce paramètre sera autour de 3,3 points. Concernant le score de douleur BPI-SF, avec 60 patients évaluable la précision pour décrire une amélioration de 30% à 50% aux différents temps d'évaluation est de l'ordre de 10.5%.

Mode de recueil des données :

Les données seront collectées grâce à un cahier d'observation électronique (e-CRF). Des visites sur site par un (une) Attaché(e) de Recherche Clinique du Centre Coordinateur seront planifiées afin d'organiser le report des données cliniques rétrospectives et dans certains cas prospectives dans le e-CRF à partir des dossiers médicaux des patients inclus, en étroite collaboration avec le médecin participant.

Les données de qualité de vie seront recueillies par le biais des auto-questionnaires remplis par le patient.

<p>CALENDRIER DE L'ETUDE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} patient inclus (1er accord de participation) : Q1 2016 (Cohorte avec initiation « rétrospective » et Cohorte avec initiation « prospective ») • Dernier patient avec initiation « rétrospective » inclus : Août 2015 • Dernier patient avec initiation « prospective » inclus : Fin février 2017 • Fin du suivi des patients de la Cohorte avec initiation « rétrospective » (18 mois de suivi) : Mars 2017 • Fin du suivi des patients de la Cohorte avec initiation « prospective » (6 mois de suivi) : Septembre 2017 • 1^{er} Gel de base de données : Mai 2017 • 2^{ème} Gel de base de données : Novembre 2017 • Rapport final de la Cohorte avec initiation « rétrospective » : Septembre 2017 • Rapport sur les données d'inclusion de la Cohorte avec initiation « prospective » : Septembre 2017 • Rapport final de la Cohorte avec initiation « prospective » : Q1 2018
<p>PROMOTEUR</p>	<p>Sanofi Aventis France</p>
<p>CO-PROMOTEUR & CENTRE COORDINATEUR DE L'ETUDE</p>	<p>Bordeaux PharmacoEpi Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie Service de Pharmacologie médicale, CIC Bordeaux CIC1401 INSERM - Université de BORDEAUX – CHU de Bordeaux – ADERA Bâtiment Le Tondu – case 41 146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex</p>

3 Introduction et justification de l'étude

3.1 Contexte

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent en France avec une incidence de 53 465 cas en 2012. Il représente 26,7% de l'ensemble des cancers incidents masculins en 2012, et la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme, causant 8 876 décès estimés en 2012 (1).

C'est un cancer qui évolue lentement. On estime le taux de progression vers un stade métastatique à 5 ans, à environ 20% pour un cancer diagnostiqué au stade localisé et à 40% pour un cancer diagnostiqué au stade localement avancé. Dans 10% des cas, le cancer de la prostate est diagnostiqué au stade métastatique.

Au stade métastatique c'est un cancer qui met en jeu le pronostic vital des patients. A ce stade, beaucoup de patients présentent des douleurs significatives en liaison avec des métastases osseuses.

Les patients avec une maladie avancée reçoivent dans la majorité des cas un traitement hormonal : agonistes ou antagonistes LHRH pouvant être associé ou non à un anti-androgène. Cependant la durée d'hormono-sensibilité est temporaire et la plupart des patients ont une progression de leur maladie après 18 mois de ce traitement (2).

Dans les années 90, deux essais de phase III comparant mitoxantrone plus corticostéroïdes à corticostéroïdes seuls ont montré que la mitoxantrone associée aux corticostéroïdes améliorait significativement le bénéfice clinique de ces patients avec un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant (CPHRm) (symptômes et douleur) mais sans amélioration de la survie globale. Mitoxantrone devint ainsi la première chimiothérapie à obtenir une AMM dans cette indication (3,4).

En 2004, le docetaxel (Taxotere®) en association avec prednisone a obtenu une AMM pour le traitement des patients avec un CPHRm à partir de l'étude de phase III (TAX327) qui a montré une différence significative de la survie globale (18,9 mois comparé à 16,5 mois pour le bras mitoxantrone plus prednisone (5)) et ce pour la première fois dans cette indication pour une chimiothérapie.

Après l'adoption de Taxotere® comme chimiothérapie standard de 1^{ère} ligne pour un CPHRm, la prise en charge des patients en seconde ligne de traitement a évolué : une étude de phase III randomisée (TROPIC) comparant cabazitaxel plus prednisone à mitoxantrone chez 755 patients avec un CPHRm après un traitement standard à base de docétaxel a montré une amélioration significative de la survie globale en faveur de cabazitaxel (médiane de survie à 15.1 mois vs 12.7 mois, HR=0.70 [0.59-0.83], p<0.0001) confirmant l'intérêt de la chimiothérapie dans le CPHRm et démontrant un bénéfice en terme de survie globale en seconde ligne de chimiothérapie (6).

Ces résultats ont permis l'obtention de l'AMM européenne de cabazitaxel en mars 2011.

En dehors de cabazitaxel, il existe des alternatives thérapeutiques possibles avec les hormonothérapies de 2^{ème} génération qui ont également montré une amélioration de la survie globale chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel : avec l'acétate d'abiratérone (7), (14,8 mois versus 10,9 mois avec le placebo [HR = 0,66 ; IC à 95 %, 0,55–0,78.p<0,001]) et enzalutamide (8) (18,4 mois versus 13,6 mois avec le placebo, (HR=0,631 (IC 95% [0,53 ; 0,75] ; p<0,0001).

3.2 Justification de l'étude

Selon l'AMM européenne accordée en mars 2011, *«cabazitaxel en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.»*

A la demande du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), dans le cadre de l'avenant à la convention, le Laboratoire Sanofi-Aventis France s'est engagé à réaliser une étude permettant d' *« évaluer en vie réelle la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par cabazitaxel en tenant compte du traitement antérieur réalisé »*. Les résultats devront être transmis à la Commission de la Transparence dans un délai de 4 ans à compter de la date de publication du tarif de responsabilité au Journal Officiel, soit en Septembre 2017.

Pour répondre à l'ensemble de la demande des autorités, le promoteur propose de mener une étude de cohorte observationnelle dont l'objectif est de décrire le traitement par cabazitaxel en conditions réelles d'utilisation (situation de « vraie vie ») en termes d'efficacité, de tolérance et également d'observer la qualité de vie au cours du traitement.

4 Objectifs

4.1 Objectif principal

- Evaluer la survie globale (SG) des patients traités par un traitement à base de cabazitaxel, dans l'ensemble de la population et en fonction des lignes de traitement.

4.2 Objectifs secondaires

- Evaluer le profil de tolérance pendant le traitement par cabazitaxel.
- Evaluer la qualité de vie et la douleur de patients suivis de manière prospective, pendant leur traitement par cabazitaxel : Auto-questionnaires FACT-P et BPI-SF.
- Evaluer la consommation d'antalgiques.
- Décrire les caractéristiques de la population de l'étude traitée et les conditions d'usage de cabazitaxel en vie réelle (indications, traitements antérieurs, dose-intensités reçues...).
- Evaluer la survie sans progression (SSP) des patients recevant cabazitaxel.

5 Méthode

5.1 Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle de patients initiant un traitement par cabazitaxel (sans intervention sur la stratégie thérapeutique), nationale, multicentrique, longitudinale et non comparative.

Périodes d'étude et durée de suivi :

L'étude comportera deux phases d'inclusion selon que les initiations de traitement par cabazitaxel (date index) sont antérieures ou postérieures par rapport à la date de mise en place de l'étude :

- une cohorte avec initiation « rétrospective » sera constituée pour les initiations de traitement par cabazitaxel comprises entre le 1^{er} Septembre 2013 et le 31 août 2015. Les patients inclus dans cette phase rétrospective seront suivis 18 mois (date de point), leurs paramètres permettront de répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires hors l'étude de qualité de vie et douleur ;
- une cohorte avec initiation « prospective » sera constituée pour les initiations de traitement par cabazitaxel comprises entre le 1^{er} Mars 2016 et le 28 février 2017. Les patients inclus dans cette phase prospective seront suivis 6 mois (date de point), leurs paramètres permettront de répondre à l'objectif secondaire concernant l'étude de la qualité de vie et la douleur.
- La période de suivi des sujets de chaque cohorte sera comprise entre sa date index et sa date de point.

5.2 Justification du schéma de l'étude et faisabilité

Afin de respecter les conditions réelles d'utilisation de cabazitaxel (« vie réelle »), il est proposé une étude de cohorte observationnelle, auprès d'un échantillon représentatif des prescripteurs de cabazitaxel. Tous les patients ayant débuté un traitement à base de cabazitaxel entre le 01/09/2013 et le 31/08/2015 acceptant de participer, quelle que soit l'indication et la durée de ce traitement, seront inclus dans la cohorte avec initiation « rétrospective ». Ces patients rétrospectifs seront suivis 18 mois à partir de l'initiation du cabazitaxel. Les patients qui débiteront un traitement par cabazitaxel pour un cancer de la prostate après l'ouverture du Centre pourront être inclus dans la cohorte avec initiation « prospective » et seront suivis 6 mois. La durée de recueil des informations a été choisie afin que les données recueillies permettent une évaluation fiable de la survie, en particulier pour les patients inclus rétrospectivement, pour ne pas être exposé au biais de déplétion des susceptibles.

Les données relatives à la qualité de vie, la douleur et la consommation d'antalgiques seront recueillies par le biais des auto-questionnaires remplis, de façon prospective, par les patients inclus dans la cohorte avec initiation « prospective ». Toutes les autres données seront recueillies, après la visite du patient chez son oncologue, par un Attaché de Recherche Clinique (ARC) du Centre Coordinateur, qui se rendra dans le centre pour remplir un cahier d'observation électronique (eCRF) sur la base des informations disponibles dans le dossier médical du patient. Les données collectées (hors auto-questionnaires complétés par les patients) seront validées par le médecin participant.

Le recueil d'informations sur la qualité de vie des patients traités par cabazitaxel est indispensable et sera réalisé auprès des patients inclus dans la cohorte avec initiation

« prospective ». En effet les informations contenues dans les dossiers médicaux des patients présentant un cancer de la prostate, ne permettent pas une analyse précise des aspects qualité de vie. Cette étude se propose donc, afin d'obtenir des informations pertinentes sur la qualité de vie, de demander aux patients qui débiteront cabazitaxel après l'ouverture du Centre, de participer à une étude prospective de qualité de vie qui ne modifie en rien la prise en charge habituelle de leur maladie. Chaque patient participant, pendant les 6 mois de suivis prévus à compter de l'initiation du cabazitaxel, se verra remettre avant chaque perfusion de cabazitaxel et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel (avant l'initiation d'un nouveau traitement), un questionnaire de qualité de vie validé en oncologie dans le cancer de la prostate (FACT-P) et un questionnaire évaluant les différentes composantes de la douleur (BPI-SF) qu'il remplira et remettra au médecin participant après la fin de la perfusion.

Cette étude, qui n'impose aucun rythme de visite, aucun examen complémentaire, ne modifie en rien la prise en charge des patients, permettra donc de décrire en vie réelle la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par cabazitaxel en tenant compte du traitement antérieur réalisé.

5.3 Population étudiée

5.3.1 Définition des populations

Dans chaque centre participant, la population source de cette étude pour la cohorte avec initiation « rétrospective » sera l'ensemble des patients débutant un traitement par cabazitaxel entre le 1^{er} Septembre 2013 et le 31 août 2015.

En France les prescriptions de cabazitaxel sont nominatives et réservées exclusivement aux hôpitaux. L'identification des patients traités par cabazitaxel sera faite via les registres des pharmacies hospitalières, ce qui permet de s'assurer d'identifier l'exhaustivité des patients traités par cabazitaxel dans chaque centre, sans tenir compte de l'indication.

Les patients initiant un traitement par cabazitaxel pour un cancer de la prostate après l'ouverture du centre pourront être inclus dans la cohorte avec initiation « prospective ».

5.3.2 Professionnels de santé ou centres participants

Cette étude sera réalisée auprès d'un échantillon d'environ 45 établissements prenant en charge des patients traités par cabazitaxel, répartis sur le territoire français et exerçant en secteur public ou clinique privée. (Voir chapitre 6.2 recrutement des centres participants).

5.3.3 Inclusion des patients

5.3.3.1. Critères d'inclusion

- Cohorte avec initiation « rétrospective » : patient ayant débuté un traitement par cabazitaxel entre le 1^{er} Septembre 2013 et le 31 août 2015,
- Cohorte avec initiation « prospective » : patient ayant débuté un traitement par cabazitaxel entre le 1^{er} Mars 2016 et le 28 février 2017.
- Patient informé et ayant donné son accord écrit de participation à l'étude.

5.3.3.2. Critères de non-inclusion

- Patient participant à un essai clinique ;
- Patient étant concerné par un problème de barrière linguistique (impossibilité de lire la lettre d'information ou de compléter l'auto-questionnaire patient pour l'évaluation de la qualité de vie.

5.4 Evaluation de l'exposition

Les données relatives à l'utilisation de cabazitaxel seront enregistrées à partir de l'initiation de la chimiothérapie et tout au long du traitement à base de cabazitaxel, prescrit et reçu par le patient, à partir des données de prescription et des données présentes dans les dossiers médicaux des patients :

- Schéma d'administration prescrit : toutes les 3 semaines ou autre
- Nombre de perfusions administrées
- Dose administrée à l'initiation de la chimiothérapie et à chaque perfusion : 25 mg / m² ou autre
- Durée du traitement définie à partir de la date de la 1^{ère} perfusion jusqu'à la date de la dernière perfusion administrée
- Les modifications de dose, et / ou les reports de perfusion seront enregistrés avec les raisons de ces modifications (toxicité, choix du patient, choix du médecin ...)

La description des conditions d'utilisation du cabazitaxel en vie réelle sera réalisée pour les 2 cohortes.

5.5 Critères d'évaluation

5.5.1 Critère d'évaluation principal

- La survie globale à 18 mois. Les décès seront pris en compte durant la période d'étude quelle qu'en soit la cause. La date index sera la date d'initiation du cabazitaxel et la date de point sera fixée à 18 mois après la date index. La survie globale sera évaluée globalement sur l'ensemble de la population incluse, et en fonction de la séquence de traitement. Ce critère sera estimé à partir de la cohorte avec initiation « rétrospective ».

5.5.2 Critères d'évaluation secondaires

Les critères secondaires suivants seront estimés à partir de la cohorte avec initiation « rétrospective » :

- Profil utilisateur : caractéristiques des patients et conditions d'utilisation du cabazitaxel (schéma d'administration, dose administrée, durée de traitement, report et réduction de dose et motifs associés)

- L'évaluation de la tolérance du traitement au cours du suivi sera basée sur l'échelle des toxicités du NCI-CTCAE v4.0. Tous les événements indésirables seront codés selon MEDdRA.
- La consommation d'antalgiques au cours du suivi sera recueillie d'après les données du dossier médical.
- La survie sans progression sera estimée à 18 mois. La progression durant la période d'étude sera définie à partir des données documentées par les médecins participants dans le dossier médical. Les critères sur lesquels se basent les médecins participants pour définir la progression de la maladie seront collectés dans le cahier d'observation : il s'agit de critères cliniques (symptômes, traitement(s) antalgique(s) ou autre(s) traitement(s) à préciser), et/ou des critères radiologiques (sur la base des critères RECIST), et/ou des critères biologiques. La date index sera la date d'initiation du cabazitaxel et la date de point sera fixée à 18 mois après la date index.

Les critères secondaires suivants seront estimés à partir de la cohorte avec initiation « prospective » :

- Profil utilisateur : caractéristiques des patients et conditions d'utilisation du cabazitaxel.
- La Qualité de Vie (QdV) sera évaluée sur 6 mois à partir du questionnaire FACT-P. La douleur sera évaluée sur 6 mois à partir du questionnaire BPI-SF. Ces questionnaires seront complétés par le patient à compter de l'initiation du cabazitaxel avant chaque perfusion de cabazitaxel et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel (avant l'initiation d'un nouveau traitement), et ce pour un maximum de 6 mois.
- La consommation d'antalgiques sera recueillie d'après les données du dossier médical et sera évaluée sur 6 mois à partir d'un auto-questionnaire associé au questionnaire BPI-SF sur la douleur.
- L'évaluation de la tolérance du traitement au cours du suivi sera basée sur l'échelle des toxicités du NCI-CTCAE v4.0. Tous les événements indésirables seront codés selon MEDdRA.

Selon les effectifs et les paramètres jugés pertinents par le Comité Scientifique, des analyses exploratoires sur d'autres critères pourront être conduites au sein de la cohorte avec initiation « prospective ».

5.6 Nombre de sujets nécessaire

5.6.1 Cohorte avec initiation « rétrospective »

Les analyses de cette étude sont descriptives, la taille de l'échantillon est déterminée en termes de précision (demi-largeur de l'IC à 95%).

La médiane de survie globale était de 15,1 mois dans l'étude TROPIC. La présente étude prévoit d'inclure 400 patients évaluables avec recueil rétrospectif de données de survie. En supposant une distribution exponentielle de la survie globale (SG) et une survie globale médiane estimée à 15 mois, le taux de survie serait de 50 % à 15 mois, 57.4 % à 12 mois et de 43.5% à 18 mois, les IC à 95 % des taux de SG sont données dans le tableau suivant :

IC à 95 % (précision)		
Taux de SG à 12 mois 57.4%	Taux de SG à 15 mois 50%	Taux de SG à 18 mois 43.5%
[52.2 ; 62.5]	[44.9 ; 55.1]	[38.1 ; 48.8 %]

La formule de Greenwood est utilisée (estimations de Kaplan-Meier) – le taux de perdus de vue est estimé à 15% à 18 mois et la distribution des PDV est supposée exponentielle

La précision (demi-largeur de l'IC à 95%) avec 400 patients évaluable pour décrire le taux de SG est d'environ 4,9 %.

Le nombre de sujet dans les sous-populations en fonction des traitements antérieurs sera inférieur à la cohorte entière, ainsi la largeur des IC de 95% sera plus grande. Par exemple, pour une sous- population de 150 patients la précision sera d'environ 8 % à 8,5% et pour une sous- population de 100 patients, la précision sera d'environ 9,6 % à 10,5%.

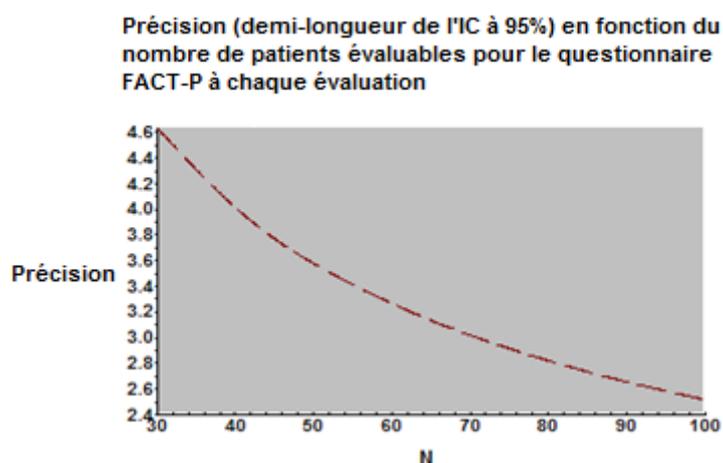
Les analyses de cette étude sont descriptives, la taille de l'échantillon est déterminée en termes de précision (demi-largeur de l'IC à 95%).

En tenant compte des patients qui seraient traités pour une autre indication que le cancer de la prostate ou bien des patients perdus de vue ou retirant leur accord de participation, il est estimé que, pour inclure et étudier de façon rétrospective 400 patients traités pour un cancer de la prostate, le total des patients traités par cabazitaxel dans les centres participants devra être de 440 malades.

5.6.2 Cohorte avec initiation « prospective »

Les patients qui débiteront le cabazitaxel après l'ouverture du Centre et inclus dans la cohorte avec initiation « prospective » se verront remettre avant chaque perfusion de cabazitaxel et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel, un questionnaire FACT-P (score total de 0 à 156) et un questionnaire BPI-SF (0-10). Il est attendu 60 patients dans cette cohorte avec initiation « prospective », qui seront suivis pour une durée maximale de 6 mois.

Chez les patients traités avec l'abiraterone (9) (voir avis CT 2012), le score moyen de FACT-P observé à l'inclusion était de 107 points, avec un écart type estimé à 13 points, la précision (demi-largeur de l'IC à 95%) pour décrire le score moyen observé à chaque visite , selon la taille de la sous-population des patients évaluable pour ce critère est résumée sur la figure suivante :



Ainsi, avec 60 patients évaluable à chaque visite pour le FACT-P, la précision pour décrire ce paramètre sera autour de 3,3 points.

Concernant le score de douleur BPI-SF, avec au moins 60 patients évaluable la précision pour décrire une amélioration de 30% à 50% aux différents temps d'évaluation est de l'ordre de 10.5%.

5.7 Recueil des données

5.7.1 Mode de recueil de données

Les données d'identification des patients et prescripteurs associés seront issues des registres des pharmacies hospitalières : chaque pharmacie complètera un formulaire d'identification patient. Les données médicales seront collectées dans un cahier d'observation électronique (e-CRF), à partir des dossiers médicaux des patients inclus dans l'étude (cohorte avec initiation « rétrospective » et cohorte avec initiation « prospective »).

Ces données concernant le suivi des patients inclus dans la cohorte avec initiation « rétrospective » seront collectées sur une période de 18 mois à compter de la première dose de cabazitaxel ou jusqu'au décès, selon l'évènement qui arrivera en premier. Dans tous les cas, le recueil de données prendra fin en mars 2017 pour permettre l'analyse et la remise du rapport en septembre 2017.

Les données concernant le suivi des patients inclus dans la cohorte avec initiation « prospective » seront collectées sur une période de 6 mois à compter de la 1^{ère} perfusion de cabazitaxel ou jusqu'au décès.

S'agissant d'une étude observationnelle, aucun calendrier de visites prédéfini n'est établi et les visites auront lieu conformément à la pratique clinique habituelle.

Des visites sur site par un (une) Attaché(e) de Recherche Clinique du Centre Coordinateur seront planifiées afin d'organiser le recueil des données cliniques rétrospectives et dans certains cas prospectives dans le e-CRF à partir des dossiers médicaux des patients inclus, en étroite collaboration avec le médecin participant qui validera les données collectées.

Les données de Qualité de Vie & Douleur seront recueillies par le biais des auto-questionnaires remplis par le patient inclus dans la cohorte avec initiation « prospective » au cours des 6 mois de suivi, avant chaque perfusion de cabazitaxel et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel (avant l'initiation d'un nouveau traitement).

5.7.2 Données relatives aux centres ou professionnels de santé

Les données suivantes relatives au Médecin / Pharmacien participant seront recueillies :

- Adresse
- Coordonnées téléphoniques, fax et email
- Spécialité du médecin
- Type de centre
- Nombre de patients nouvellement traités par cabazitaxel par an
- Numéro RPPS (dans la convention de participation), nécessaire pour la déclaration de la Transparence

Ces informations, nécessaires pour la gestion de l'étude seront saisies dans la base de données de l'étude.

Des données administratives relatives au Médecin / Pharmacien seront également collectées dans le cadre du paiement de leurs honoraires. Elles ne seront pas saisies mais transmises à l'organisme en charge du paiement des honoraires Pharmacien et Médecin.

5.7.3 Données patients

Cette étude prévoit le recueil de données indirectement nominatives concernant les patients au sens de la loi "Informatique et Libertés". De ce fait, et conformément à cette loi, le médecin participant devra informer le patient sous une forme compréhensible par lui, et avant son entrée dans l'étude, de la nature, de l'objectif et des conséquences possibles de l'étude, du recueil de données indirectement nominatives le concernant, ainsi que de l'existence d'un traitement automatisé de ces données, de la finalité de ce recueil et de son droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement de ses données.

Une note d'information accompagnée d'un formulaire d'accord de participation patient seront remis par le médecin participant à tous les patients en vie identifiés initialement par le pharmacien.

Dans le cadre de l'évaluation de la qualité de vie, de la douleur et de la consommation d'antalgiques, les médecins participants proposeront l'étude à l'ensemble des patients éligibles avant initiation du cabazitaxel (note d'information et accord de participation spécifique à la cohorte Qualité de Vie & Douleur).

Un exemplaire signé par le patient est conservé par le médecin pendant la durée totale de l'étude. Le second exemplaire est remis au patient.

Une exemption à l'obtention de l'accord de participation sera demandée à la CNIL pour les patients décédés ou perdus de vue qui ont débuté un traitement par cabazitaxel sur la période concernée.

Les données des patients inclus seront collectées dans l'e-CRF. Aucune donnée directement nominative ne sera recueillie, chaque patient étant uniquement identifié par un numéro et par ses initiales (première lettre du prénom et les deux premières lettres du nom).

Le recours à des données indirectement nominatives se justifie par le niveau de qualité attendu pour l'étude (suivi des patients, contrôle de la qualité des données...).

Les données à caractère personnel du patient collectées dans le cadre de l'étude devront être traitées dans le respect de la loi Informatique et Liberté n° 78-17 du 6 janvier modifiée.

5.7.4 Variables recueillies

Toutes les données seront collectées à partir des données disponibles dans les dossiers sources des patients excepté les auto-questionnaires qui seront directement complétés par les patients inclus dans la cohorte avec initiation « prospective ».

Concernant les données issues des registres de la pharmacie, les informations suivantes seront collectées :

- les coordonnées de la pharmacie,
- l'identité du patient traité pour la 1^{ère} fois par cabazitaxel : nom, prénom, et date de naissance,
- l'indication et date de la 1^{ère} délivrance du cabazitaxel sur la période d'inclusion,
- l'identité du prescripteur de cabazitaxel : nom et qualité du prescripteur, service de soins, nom et qualité du chef de service,

Chaque patient aura un numéro identifiant afin de garantir l'anonymat des données au moment du recueil et de l'analyse. Ces formulaires d'identification des patients seront acheminés par courrier au centre coordinateur.

Concernant les données issues des dossiers médicaux, les informations suivantes seront collectées :

Données d'identification

- Initiales, date de naissance (mois/année),
- Date de la 1^{ère} perfusion de cabazitaxel,

Données démographiques et caractéristiques cliniques des patients éligibles à l'inclusion dans l'étude

- Sexe
- Indication du cabazitaxel
- Poids, taille et surface corporelle à l'initiation de cabazitaxel
- Date du diagnostic initial de la maladie, stade TNM, valeurs du PSA et score de Gleason score au moment du diagnostic initial
- Date du diagnostic de la maladie métastatique, statut des métastases (synchrones, métachrones), localisation (osseuse, ganglionnaire, viscérale...) et nombre et localisation des métastases osseuses lors de la découverte de la maladie métastatique et à l'initiation de cabazitaxel
- Traitements antérieurs pour le cancer primitif et la maladie métastatique avant l'initiation du cabazitaxel : chirurgie, radiothérapie, curiethérapie, HIFU, hormonothérapie comme agoniste LHRH ou antagonistes LHRH et/ou anti-androgènes (incluant abiraterone ou enzalutamide), chimiothérapie comme docétaxel +/- estramustine, mitoxantrone, radium-223 et autre(s) traitement(s) avec :
 - date de début de traitement
 - date de fin de traitement
 - Raisons d'arrêt (fin protocole, progression de la maladie, mauvaise tolérance, choix du patient ...).

Une attention particulière sera portée à la documentation de l'utilisation préalable de docétaxel, abiraterone et/ou enzalutamide.

- Antécédents médicaux ou chirurgicaux pertinents avant initiation du cabazitaxel
- Données biologiques (date et résultats) avant l'initiation de cabazitaxel : paramètres hématologiques, urée, créatinine, clairance de la créatinine, calcémie, albumine, gamma GT, transaminases, bilirubine, LDH, phosphatases alcalines, PSA, testostérone
- Présence de douleur liée au cancer (EVA)
- Traitements en cours ou arrêtés depuis moins de 15 jours, y compris les traitements antalgiques,
- Indice de performance ECOG.
- Dernière imagerie avant initiation du cabazitaxel (type et date)

Données liées à l'utilisation de cabazitaxel

- Dates des perfusions de cabazitaxel,
- Poids et surface corporelle à chaque cycle,
- Schéma d'administration (toutes les 3 semaines ou autre), motif d'un schéma différent,
- Posologie et dose administrée,
- Modifications de dose, report de la perfusion IV et raisons de ces changements,
- Autre(s) traitement(s) associé(s) (en particulier traitement prophylactique et facteurs de croissance hématopoïétiques, hormonothérapie... y compris traitements antalgiques) : nom du produit, date de début et date de fin
- Données de tolérance à chaque cycle :
 - Données biologiques :
 - Bilan hématologique (Hb, GB, neutrophiles, plaquettes),

- Bilan hépatique et rénal (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, créatinine)
- L'ensemble des événements indésirables (EI) indiqué pour chaque cycle de traitement par cabazitaxel au cours du suivi à partir de la 1^{ère} administration de cabazitaxel (18 mois pour les patients inclus dans la cohorte avec initiation « rétrospective » et 6 mois pour les patients inclus dans la cohorte avec initiation « prospective ») ainsi que le grade NCI-CTCAE et l'hospitalisation associés à chaque événement seront recueillis. Ces EI seront codés selon le dictionnaire MEAdRA.

Autres données collectées pendant le traitement par cabazitaxel

(Fréquence laissée à l'appréciation du médecin selon la clinique)

- Indice de performance ECOG
- Présence de douleur liée au cancer (EVA)
- Données biologiques : dosage du PSA, LDH, phosphatases alcalines (dates et valeurs)
- Evaluation radiologique: date, type d'examen,
- Réponse tumorale selon l'appréciation du médecin participant, ainsi que le(s) critère(s) retenu(s) par le médecin pour motiver cette appréciation (cliniques, radiologiques et/ou biologiques)
- Décision du médecin concernant le traitement suivant l'évaluation tumorale
- Qualité de Vie (QdV): Les patients initiant un traitement par cabazitaxel pour un cancer de la prostate après l'ouverture du centre et inclus dans la cohorte avec initiation « prospective », compléteront les auto-questionnaires FACT-P, BPI-SF et consommation d'antalgiques au cours des 6 mois de suivi, avant chaque cycle de traitement et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel (avant l'initiation d'un nouveau traitement) et, les remettront à leur médecin au cours de la visite.

Fin de traitement

- Date de première et dernière perfusion de cabazitaxel,
- Motif d'arrêt définitif du cabazitaxel (fin du traitement, effet indésirable, choix du patient, choix du médecin, décès...),
- Données biologiques à la fin du traitement : dosage du PSA.
- Auto-questionnaires FACT-P, BPI-SF et consommation d'antalgiques dans le mois suivant l'arrêt du traitement par cabazitaxel (avant initiation d'un nouveau traitement) si celui-ci est dans la période des 6 mois de suivi.

Période de suivi après traitement

Tous les patients seront suivis à partir du jour de l'inclusion jusqu'au décès ou la fin de l'étude, quel que soit le traitement ; le suivi sera d'au moins 18 mois depuis la 1^{ère} perfusion de cabazitaxel pour tous les patients inclus dans la cohorte avec initiation « rétrospective » et de 6 mois pour les patients inclus dans la cohorte avec initiation « prospective ».

- Date de 1^{ère} progression selon l'appréciation du médecin
- Traitements anti-cancéreux ultérieurs : nom du produit, dates de début et de fin, meilleure réponse et date de progression pendant la ligne
- Consommation d'antalgiques après l'arrêt du cabazitaxel
- Statut vital, date et cause du décès le cas échéant

Le statut vital sera déterminé par les données du dossier médical, ou à défaut par contact avec le médecin traitant, ou par le retour aux données de l'état-civil de la commune de

naissance. Le cas échéant, la cause du décès sera recherchée auprès du CepiDC (procédure Inserm), si non documentée dans le dossier médical et non connue par le médecin participant.

5.8 Avantages et limites

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle multicentrique (non-interventionnelle sur la stratégie thérapeutique), l'interprétation des résultats dépendra en partie de la représentativité des patients en terme de réponse au produit. Le mode de sélection des hôpitaux participants et des patients est de nature à éviter le biais de sélection ou le biais de « *referral* » : les centres participants seront sélectionnés de façon aléatoire et seront invités à proposer l'inclusion de tous les patients consécutifs identifiés à partir des fichiers de délivrance des pharmacies hospitalières, et répondant aux critères de l'étude (sélection exhaustive entre septembre 2013 et août 2015 pour la cohorte avec initiation rétrospective et sélection exhaustive à partir de l'ouverture du centre pour la cohorte avec initiation prospective).

Les résultats devront rester descriptifs de la population observée, mais pourront servir à des explorations ultérieures, si la représentativité est vérifiée.

Les efforts visant à prévenir ou à minimiser les éventuels biais avant l'analyse, consistent essentiellement à assurer un suivi complet de la cohorte et à obtenir les informations aussi complètes que possible. En particulier, il sera fait très attention à éviter, prévenir ou retrouver les perdus de vue, pour les analyses de survie sans progression. La méthode de vérification des décès par le biais du cepiDC permettra en revanche d'éviter les perdus de vue pour le critère principal.

6. Déroulement de l'étude

6.1 Modalités générales

Ce protocole a été validé par un Comité Scientifique Indépendant.

Le protocole a été par ailleurs revu et approuvé par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Direction Générale de la Santé (DGS).

L'étude sera réalisée en conformité avec les bonnes pratiques épidémiologiques : la sélection des centres, la mise en place, la collecte des données, le suivi logistique, le data management et l'analyse des données seront gérés directement par la plateforme de recherche pharmaco-épidémiologie – Bordeaux PharmacoEpi - CIC Bordeaux CIC1401 du Service de Pharmacologie médicale de l'Université-CHU de Bordeaux (Centre Coordinateur de l'étude), qui possède les moyens et l'expérience nécessaires en organisation et suivi d'études observationnelles.

Le présent protocole sera soumis à l'approbation du CCTIRS puis de la CNIL qui devra autoriser la conduite de l'étude. De même, les contrats seront soumis à l'approbation du CNOM et du CNOP.

Avant le début de l'étude, Sanofi Aventis France devra avoir reçu l'accord de ces autorités.

6.2 Recrutement des professionnels de santé ou centres participants :

Tous les établissements qui prescrivent le cabazitaxel en France seront définis comme centres potentiels pour la participation à l'étude.

L'identification de ces centres potentiels sera basée sur les chiffres de vente de cabazitaxel entre septembre 2013 et décembre 2014, fournis par le détenteur de l'AMM. L'ensemble des centres seront contactés pour participer à l'étude. Selon le taux de participation, un tirage au sort pourra être effectué si besoin, notamment pour garantir la représentativité de l'échantillon.

Le processus aléatoire sera stratifié sur le niveau de prescription des centres (petits, moyens, gros prescripteurs), pour refléter le plus précisément la pratique clinique courante. Les établissements ayant délivrés du cabazitaxel entre septembre 2013 et décembre 2014 seront classés en fonction du volume de leur délivrance de cabazitaxel sur cette période. Seront identifiés comme « petit centre prescripteur » le tiers des centres prescripteurs dont le volume de délivrance sur cette période est le plus faible. Seront identifiés comme « gros centre prescripteur » le tiers des centres prescripteurs dont le volume de délivrance sur cette période est le plus fort. Le tiers restant sera identifié comme « moyen centre prescripteur ».

A titre indicatif, sur la base des chiffres de vente du premier trimestre 2014, il est estimé qu'il faudrait un échantillon d'au moins 45 centres pour assurer 440 patients traités par cabazitaxel sur la période de l'étude :

- 15 « petit centre recruteur » contribueraient à environ 32 patients traités au cours de la période de l'étude.
- 15 « moyen centre recruteur » contribueraient à environ 87 patients traités au cours de la période de l'étude.
- 15 « gros centre recruteur » contribueraient à environ 315 patients traités au cours de la période de l'étude.

6.3 Mise en place de l'étude

Dans chaque centre participant, les pharmaciens seront sollicités d'une part pour identifier les patients traités et les médecins prescripteurs d'autre part pour proposer l'étude aux patients identifiés et remplissant les critères d'inclusion.

Le directeur d'établissement de chaque centre sera informé de la mise en place de l'étude par courrier et des contrats financiers seront établis avec les professionnels de santé concernés.

Des mises en place seront réalisées avec chaque centre sur place ou en webconférence.

6.4 Recrutement des patients

En France, les prescriptions de cabazitaxel sont nominatives et réservées exclusivement aux hôpitaux. L'identification des patients traités par cabazitaxel sera faite via les registres des pharmacies hospitalières, ce qui permet d'éviter d'influencer les prescriptions et d'identifier de manière exhaustive les patients traités par cabazitaxel dans chaque centre, sans tenir compte de l'indication.

Dans chaque centre participant, les dossiers des patients remplissant les critères d'inclusion seront sélectionnés de manière chronologique et consécutive, en fonction de la date de

début de traitement par cabazitaxel, à compter du mois de septembre 2013. Le recueil de données sera exclusivement rétrospectif.

De plus, les patients pour lesquels la décision de débiter un traitement par cabazitaxel vient d'être prise mais qui n'ont pas encore réalisé leur 1^{ère} perfusion se verront proposer de participer à l'étude Qualité de Vie & Douleur en complétant, au cours des 6 mois de suivi, des auto-questionnaires avant chaque cycle de traitement et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel (avant l'initiation d'un nouveau traitement).

Un registre des patients éligibles sera mis en place (screening log) afin de documenter les caractéristiques des patients inclus et non inclus, ainsi que les motifs de non inclusion (refus du patient, impossibilité de donner son accord de participation, participation concomitante à un essai clinique...).

Le nombre de patients inclus sera centralisé de manière électronique. Dès que l'effectif souhaité sera atteint (N=400 patients avec initiation rétrospective de cabazitaxel, et N=60 patients avec initiation prospective de cabazitaxel), les inclusions seront stoppées.

6.5 Modalités de suivi des patients

La durée de suivi dans l'étude des patients inclus dans la cohorte avec initiation « rétrospective » est de 18 mois et de 6 mois pour ceux inclus dans la cohorte avec initiation « prospective ».

Dans le cadre de cette étude observationnelle (pour les 2 cohortes), aucun calendrier de visites prédéfini n'est établi et les visites de suivi auront lieu conformément à la pratique clinique habituelle de chaque centre.

Les auto-questionnaires Qualité de Vie, douleur et consommation d'antalgiques seront complétés avant chaque perfusion de cabazitaxel et dans le mois suivant la dernière perfusion de cabazitaxel (avant l'initiation d'un nouveau traitement), et ce pour un maximum de 6 mois.

L'e-CRF sera complété à partir des données de suivi disponibles dans les dossiers médicaux des patients sur une période de 18 mois après la 1^{ère} perfusion de cabazitaxel pour les patients de la cohorte avec initiation « rétrospective » et de 6 mois pour les patients inclus dans la cohorte avec initiation « prospective ».

Chaque cycle de traitement par cabazitaxel sera également renseigné.

Pour les patients perdus de vue dans les dossiers, le médecin oncologue sera interrogé sur leur devenir, et si nécessaire le médecin traitant identifié dans les dossiers médicaux.

Le statut vital sera déterminé par les données du dossier médical, ou à défaut par contact avec le médecin traitant, ou par le retour aux données de l'état-civil de la commune de naissance. Le cas échéant, la cause du décès sera recherchée auprès du CepiDC (procédure Inserm), si non documentée dans le dossier médical et non connue par le médecin participant.

7. Gestion et contrôle de la qualité des données

7.1 Saisie et contrôle des données recueillies

Les données seront collectées dans un e-CRF élaboré par le Centre Coordinateur.

La gestion informatique des données pourra générer des demandes supplémentaires auxquelles les médecins participant (avec l'aide des ARCs du Centre Coordinateur) sont tenus de répondre en confirmant ou en modifiant les données concernées.

Un plan de validation de données sera développé et décrira en détail les contrôles qui seront appliqués à chaque variable (cohérence des dates et des intervalles, cohérence des variables conditionnelles, valeurs invalides, bornes, données manquantes, respect de critères prédéterminés dans le protocole, etc.). Après la vérification et la résolution de toutes les incohérences, la base de données sera gelée pour l'extraction et l'analyse statistique.

7.2 Monitoring central

Il n'est pas prévu de monitoring central à proprement parler en dehors des contrôles programmés sur les données saisies dans l'e-CRF. Les contrôles de cohérence des données concernent l'intégralité des données saisies, ou une partie sélectionnée des données.

Toutefois des relances pourront être effectuées si nécessaire auprès des médecins participant pour répondre aux demandes de clarification émises par le système.

Dans le cas de patient perdu de vue, la recherche du statut vital sera effectuée auprès de la mairie de naissance et le cas échéant la cause du décès sera recueillie via CepiDC (procédure INSERM).

7.3 Monitoring sur site / contrôle qualité sur site

Un contrôle qualité des données sera réalisé dans 10 % des centres actifs (ayant inclus au moins un patient) par des attachés de recherche clinique du promoteur.

Ce contrôle qualité portera principalement sur l'existence des patients inclus et l'exactitude d'un nombre limité de variables majeures collectées.

Le processus de contrôle qualité et les actions correctrices appropriées appliquées en conséquence seront détaillés dans le manuel de l'étude.

Du fait du mode de recueil des données par extraction à partir des données des dossiers médicaux, validés par les médecins participants, un monitoring des données pourra être réalisé, concernant 10 % des centres et 10 % des données par centre, avec extension à l'intégralité des données d'un centre en cas d'anomalie avérée. En fonction des souhaits de qualité des données exprimées par le promoteur ou par les autorités de santé ce monitoring pourrait aller jusqu'à l'exhaustivité pour les éléments principaux de l'étude (exposition au produit d'intérêt, date et nature du décès).

8. Analyses statistiques

8.1 Informations générales

L'analyse statistique sera effectuée à l'aide du logiciel SAS dernière version, à la suite d'un plan d'analyse statistique détaillée validé par le comité scientifique avant le gel de la base de données.

Les variables qualitatives dichotomiques (ou catégorielles) seront décrites en termes de nombre et de fréquence. Les variables quantitatives seront décrites en termes de moyenne, écart-type, médiane, premier et troisième quartiles, et range (min, max). Le nombre de données manquantes de chaque paramètre sera fourni. Pour les variables mesurant le temps jusqu'à la survenue d'un événement, des estimations de Kaplan-Meier (courbes incluses) seront calculées pour les temps de survie médians / taux de survie à 12 et 18 mois et leur intervalle de confiance (IC) à 95% seront fournis.

Toutes les analyses statistiques seront de nature descriptive et utiliseront des IC à 95 % bilatéraux.

8.2 Description des Centres participants

Le nombre de centres contactés, le nombre et le taux de centres ayant accepté de participer, le nombre et le taux de centres actifs (ayant recruté au moins un patient) et la répartition des motifs de non-participation seront fournis.

Les caractéristiques des centres ayant accepté de participer, actifs et non actifs seront comparés entre elles. Elles seront aussi comparées aux caractéristiques des centres non participants ainsi qu'aux données nationales disponibles afin de s'assurer de la représentativité de l'échantillon participant à l'étude.

8.3 Patients

8.3.1 Déroulement de l'étude

Les points suivants seront décrits :

- Durée de suivi totale des patients dans l'étude ;
- Nombre de patients inclus, analysables pour le critère principal et les critères secondaires, notamment la qualité de vie.

Un diagramme précisant les effectifs de chaque cohorte sera réalisé pour illustrer le déroulement de l'étude.

8.3.2 Description des patients

Les séquences de traitement avant et après la prise de cabazitaxel seront décrites.

Les caractéristiques cliniques et démographiques de l'ensemble des patients à l'inclusion ainsi que des patients de chacune des deux cohortes selon le schéma de traitement seront décrites.

De plus, les caractéristiques des patients perdus de vue seront décrites.

8.4 Analyse des critères d'évaluation

La population de l'étude est l'ensemble des patients inclus.

Pour les patients ne relevant pas de l'indication de l'AMM, l'analyse se limitera à la description de la population et à la tolérance.

Pour les patients relevant de l'indication de l'AMM le critère principal et les critères secondaires seront analysés.

Pour la cohorte avec initiation « rétrospective » :

Le critère principal de la survie globale à 18 mois sera analysé en utilisant l'estimation de Kaplan-Meier (y compris la courbe) ; la médiane de survie, la probabilité de survie à 12 et 18 mois seront fournis avec leur IC à 95 %.

L'analyse des critères secondaires comprendra :

- une analyse descriptive des profils utilisateurs avec les caractéristiques initiales des patients, les modalités de traitement du cabazitaxel, et les traitements post-cabazitaxel.
- une analyse descriptive de la tolérance selon le grade NCI-CTCAE v4.0.
- une analyse descriptive de la consommation d'antalgiques selon les données issues du dossier médical
- une analyse de la survie sans progression en utilisant l'estimation de Kaplan-Meier (y compris la courbe) ; la médiane de survie, la probabilité de survie à 12 et 18 mois seront fournis avec leur IC à 95 %. La survie sans progression est définie selon le jugement du médecin qui s'appuiera sur les données documentées dans le dossier médical. La question sera posée au médecin participant à chaque recueil d'informations par l'ARC du Centre Coordinateur, de l'existence d'une progression à la date de recueil ou préalablement, et si oui quelle date si non documentée dans les dossiers médicaux.

En outre, les analyses de survie seront ajustées selon les séquences de traitement. L'analyse multivariée par le modèle de risque proportionnel de Cox sera réalisée pour évaluer les facteurs associés à la mortalité et à la progression de la maladie.

Pour la cohorte avec initiation « prospective » :

Le critère principal est l'étude de la qualité de vie et de la douleur au cours de 6 mois de suivi, analysé à partir des données issues des auto-questionnaires (FACT-P et BPI-SF). Le score total et les scores des sous-échelles évaluées par FACT- P pour la qualité de vie et BPI-SF pour la douleur seront analysés de façon descriptive et leur IC à 95 % de la différence par rapport à la valeur initiale à l'inclusion sera fourni.

De plus, le délai médian jusqu'à l'amélioration de la qualité de vie (+ 10 points sur l'échelle FACT-P par rapport à l'inclusion) le délai médian jusqu'à la dégradation de la qualité de vie (- 10 points par rapport à l'inclusion)(9), le délai médian jusqu'au soulagement de la douleur (baisse \geq 30% de la douleur par rapport à l'évaluation à l'inclusion chez les patients ayant un score BPI-SF >4 à l'inclusion) (10) ainsi que l'évolution de la consommation d'antalgiques et leur intervalle de confiance à 95 % seront fournis.

L'analyse des critères secondaires comprendra :

- une analyse descriptive des profils utilisateurs avec les caractéristiques initiales des patients, les modalités de traitement du cabazitaxel, et les traitements post-cabazitaxel.
- une analyse descriptive de la tolérance selon le grade NCI-CTCAE v4.0.
- une analyse descriptive de la consommation d'antalgiques selon les données issues du

questionnaire spécifique complété par le patient.

Une analyse descriptive des caractéristiques des patients traités par cabazitaxel inclus dans chaque cohorte sera réalisée, notamment pour étudier s'il y a un changement des profils patients selon la période concernée.

Les analyses selon les séquences de traitement seront réalisées de façon descriptive.

D'autres analyses pourront être effectuées si elles sont jugées nécessaires par le Comité Scientifique.

9. Aspects réglementaires

Il s'agit d'une étude non-interventionnelle au cours de laquelle la stratégie médicale destinée à chaque personne n'est pas fixée à l'avance par le protocole.

L'étude ne modifie pas la prise en charge médicale habituelle des personnes y participant. Aucune prise en charge particulière de suivi autre que celle(s) prévue(s) dans le cadre de la prise en charge habituelle n'est requise.

Cette étude sera conduite en accord avec les principes établis lors de la 18^{ème} assemblée mondiale de l'Assemblée Mondiale des Médecins (Helsinki, 1964) modifiée et conformément aux Recommandations de Déontologie et Bonnes pratiques en Epidémiologie (2007).

Conformément à la réglementation en vigueur, cette étude étant non-interventionnelle, elle ne nécessite pas de soumission aux autorités de santé (ANSM) ni à un Comité de Protection des Personnes (CPP). Néanmoins, elle sera soumise à un CPP en vue de la publication des résultats.

Le protocole et ses amendements ont été par ailleurs revus et approuvés par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Direction Générale de la Santé (DGS).

Avant le début de l'étude, le protocole, la note d'information / accord de participation des patients et tous les autres documents utiles seront soumis à l'approbation des autorités compétentes, conformément à la législation locale. Notamment, les autorisations de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) et du Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) devront être obtenues préalablement au lancement de l'étude.

Conformément à l'article L.4113.6 du Code de la Santé Publique, le protocole et le contrat établi avec le pharmacien et le médecin participant devront avoir été soumis au Conseil de l'Ordre compétent.

10. Gestion et déclaration des événements/Effets indésirables

Conformément à l'article R. 5121-161 du Code de Santé Publique, tout effet indésirable d'un médicament commercialisé doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont dépend le professionnel de santé. Chaque CRPV transmet à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ces données de

pharmacovigilance selon les circuits prévus par la réglementation en vigueur. On présume donc que les effets indésirables identifiés dans les dossiers patients auront déjà été déclarés par le médecin en charge du patient. Il sera cependant rappelé à tous les participants cette obligation de déclaration, au moment de la mise en place de l'étude.

Les effets indésirables identifiés à partir des dossiers médicaux des patients (données de source secondaire pour les patients inclus dans les deux cohortes) ne seront donc pas déclarés individuellement, suivant en cela les recommandations du GVP VI « *Management and reporting of adverse reactions to medicinal products* ». Ils seront cependant colligés et décrits dans les rapports d'étude.

Pour ce qui concerne les patients suivis prospectivement inclus dans la cohorte Qualité de Vie & Douleur (données de source primaire questionnaires de qualité de vie et douleur complétés par le patient), en accord avec les « *Guideline on good pharmacovigilance practices* » de l'EMA du 8/09/2014 (GVP VI), pour tout effet indésirable grave ou inattendu dont aurait connaissance le Centre Coordinateur, une alerte par téléphone ou par courrier électronique sera émise auprès du médecin participant afin qu'il le notifie auprès du CRPV de sa région d'exercice. Cet événement sera transmis en parallèle au Service de Pharmacovigilance de Sanofi par le Centre Coordinateur. Ces événements seront colligés et décrits dans les rapports d'étude.

De même, si au cours de cette étude, un professionnel de santé informait le Centre Coordinateur d'un effet indésirable grave soupçonné d'être lié au cabazitaxel, le Centre Coordinateur transmettrait cette information au CRPV de Bordeaux, chargé à lui de prendre contact avec le CRPV de la région d'exercice du professionnel de santé afin de s'assurer que l'effet indésirable grave a bien été déclaré selon les circuits et les délais prévus par la réglementation en vigueur. Cet effet indésirable sera simultanément transmis au service de Pharmacovigilance de Sanofi.

De plus, pour ces patients fournissant des données de source primaire, il sera demandé au médecin en charge de leur suivi de signaler auprès du Service de pharmacovigilance de Sanofi, et en copie au Centre Coordinateur, les événements indésirables « inattendus », c'est-à-dire ne figurant pas sur la liste des événements fréquents et connus en annexe 1 (Les événements listés dans l'annexe 1 ont été exclus de la déclaration car sont considérés comme des événements fréquents et connus après administration du cabazitaxel et sont décrits dans le RCP). De même, les décès liés à la progression de la maladie ne seront pas à signaler auprès du Service de pharmacovigilance de Sanofi ; ces événements seront colligés et inclus dans les rapports d'étude.

10.1 Instructions concernant la gestion des événements indésirables

Tous les événements indésirables seront gérés et déclarés en conformité avec toute la réglementation applicable.

10.1.1 Définition d'un événement indésirable (EI) et d'un événement indésirable grave (EIG)

Un **événement indésirable** est un événement médical nocif chez un patient ou un sujet se prêtant à une étude clinique ayant reçu un médicament, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec un traitement.

Un **événement indésirable grave** est un événement médical nocif qui, à une dose quelconque :

- Entraîne le décès du patient ou
- Est potentiellement mortel, ou
Remarque : l'expression "potentiellement mortel" dans la définition de l'EI grave désigne un événement pendant lequel le patient a couru un risque de décès au moment de l'événement ; il ne fait pas référence à un événement qui aurait pu provoquer hypothétiquement le décès s'il avait été plus sévère.
- Nécessite l'hospitalisation du patient ou le prolongement de son hospitalisation, ou
- Entraîne un handicap/une incapacité définitifs ou importants, ou
- Est une anomalie/malformation congénitale,
- Est un événement médicalement important. Les surdosages et les grossesses seront considérés comme des événements médicalement importants.
- Suspicion de transmission d'un agent infectieux : correspond à toute suspicion de transmission d'un agent infectieux via un médicament (par exemple : contamination d'un produit) ;

Il convient d'exercer un jugement médical et scientifique pour déterminer si une procédure de déclaration accélérée est appropriée dans d'autres situations, comme des événements médicaux importants qui peuvent ne pas être immédiatement potentiellement mortels ni entraîner immédiatement le décès ou l'hospitalisation mais qui mettent le patient en danger ou peuvent exiger une intervention pour éviter l'une des issues mentionnées dans la définition ci-dessus.

10.1.2 Enregistrement des surdosages

Conformément à l'article R. 5121-152 du Code de la Santé Publique, un surdosage correspond à une administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1.

Les cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, doivent faire l'objet de signalement dans le cadre de la pharmacovigilance (article R. 5121-151) selon les circuits de notification prévus par la réglementation en vigueur.

D'autre part, tout cas de surdosage accidentel ou intentionnel, même en l'absence d'EI (asymptomatique), doit être déclaré au service de pharmacovigilance de sanofi (dans les 30 jours), comme expliqué ci-dessous. En cas de surdosage, le patient/la patiente doit rester sous observation pendant la durée jugée appropriée par le Professionnel de Santé. Des mesures symptomatiques appropriées doivent être prises.

10.1.3 Obligation du Professionnel de Santé en matière de déclarations des événements indésirables

Lors de la mise en place de l'étude FUJI, le Centre Coordinateur rappellera au médecin participant ses obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance et en particulier l'obligation de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont il a connaissance.

De plus, pour les patients inclus dans la cohorte avec initiation « prospective », il sera demandé au médecin participant de notifier au Service Pharmacovigilance de Sanofi avec copie au Centre Coordinateur les événements indésirables « inattendus », c'est-à-dire ne figurant pas dans la liste des événements indésirables fréquents et connus de l'annexe 1, selon les modalités décrites ci-dessous.

Déclaration des événements indésirables à Sanofi et au Centre Coordinateur

Tous les événements indésirables tels que définis en début de section 10 doivent être déclarés :

- **dans les 24 heures suivant la prise de connaissance des événements indésirables graves ;**
- dans les 30 jours suivant la prise de connaissance des événements indésirables « inattendus » non graves, c'est-à-dire ne figurant pas sur la liste des événements fréquents et connus en annexe 1.

Le recueil sera effectué sur les formulaires papiers dédiés comme expliqué ci-dessous :

- Remplissage du formulaire papier d'EI par le Médecin participant qui le transmet directement au Service Pharmacovigilance de Sanofi (N° Fax : 01 57 63 30 45 o e-mail : pv-URCFrance@sanofi.com); une case coche sera prévue pour indiquer si l'EI (incluant le n° identifiant spécifique) a été déclaré au CRPV de la région d'exercice du professionnel de santé dans le but d'identifier les éventuels doublons ;
- Envoyer par fax une copie du formulaire au Centre Coordinateur (n° Fax : 05 57 57 47 40 ou e-mail : etude.fuji@u-bordeaux.fr).

De plus, en cas d'événements indésirables graves :

- Envoyer au Service Pharmacovigilance de Sanofi (de préférence par fax ou courrier électronique) une photocopie de tous les examens pratiqués avec les dates auxquelles ces examens ont été pratiqués, en rapport avec l'événement déclaré. Il conviendra de veiller à ce que l'identité du patient soit protégée et à ce que les identifiants du patient dans l'étude soient mentionnés correctement sur toute copie d'un document source fournie à Sanofi. Pour les résultats de laboratoire, inclure les plages normales du laboratoire ;
- Toutes les actualisations ultérieures des données (suivi pharmacovigilance des événements déclarés) (pour exemple, les données de laboratoire, médicaments concomitants, statut du patient, etc.) devront être transmis (par fax ou courrier électronique) à Sanofi dans les 24 heures suivant leur prise de connaissance. De plus, tous les efforts possibles devront être faits pour documenter chaque EIG fatal ou potentiellement mortel dans la semaine (7 jours) suivant la notification initiale.

10.2 Observations concernant la gestion des événements indésirables

- Le Professionnel de Santé devra prendre toutes les mesures appropriées pour assurer la sécurité des patients conformément à la pratique normale.
- En cas d'événement indésirable grave, le/la patient(e) devra être suivi(e) jusqu'à rétablissement, stabilisation ou décès. Cela peut impliquer que le suivi se poursuive après que le/la patient ait quitté l'étude.
- En cas d'événement indésirable grave porté à l'attention du Professionnel de Santé à un moment quelconque après l'arrêt de cabazitaxel et pour lequel le Professionnel de Santé juge qu'il existe une possibilité raisonnable qu'il ait été causé par cabazitaxel, cet événement doit être déclaré à Sanofi et au centre coordinateur.

10.3 Obligations de Sanofi

Pendant toute la durée de l'étude, Sanofi déclarera aux autorités de santé tous les événements indésirables considérés comme reliés au cabazitaxel dans les délais requis conformément à la réglementation en vigueur.

11. Responsabilité des intervenants

Le laboratoire **Sanofi-Aventis France** est responsable de prendre toutes les mesures raisonnables et de fournir toutes les ressources adéquates pour assurer le bon déroulement de l'étude.

Un **Comité Scientifique** a été sollicité pour cette étude observationnelle afin de valider la pertinence des objectifs, la méthodologie retenue, la qualité scientifique du projet, et participer à l'élaboration et à la validation du protocole et du cahier d'observation.

Le Comité Scientifique a également pour rôle de conseiller Sanofi Aventis France, responsable de l'étude sur les moyens à mettre en œuvre pour assurer la qualité des données recueillies, l'exploitation de celles-ci et la publication des résultats.

La **plateforme de pharmaco-épidémiologie, Bordeaux PharmacoEpi, CIC Bordeaux CIC1401** est le Centre Coordinateur en charge des soumissions réglementaires locales, de la gestion des contrats avec les Professionnels de Santé, de la mise en place de l'étude, de la collecte des données, du suivi des centres, du contrôle qualité des données, du traitement des données, de l'analyse statistique et de la rédaction du rapport final de l'étude.

Les **Professionnels de Santé** sont responsables de mener l'étude conformément au présent protocole, aux réglementations locales applicables et aux directives internationales.

Il est notamment de la responsabilité du médecin participant d'informer le patient de tous les aspects de l'étude et d'obtenir son accord écrit de participation avant de l'inclure dans les cohortes.

Le médecin participant devra autoriser et faciliter l'accès aux données cliniques des patients (documents sources) aux ARCs du Centre Coordinateur pour l'aide au remplissage de l'eCRF et aux ARCs du Promoteur pour le contrôle qualité et se rendre disponible pour les aider si besoin pour le recueil des données et le contrôle qualité.

12. Calendrier prévisionnel

- 1^{er} patient inclus (1^{er} accord de participation): Q1 2016 (Cohorte avec initiation « rétrospective » et Cohorte avec initiation « prospective »)
- Dernier patient avec initiation « rétrospective » inclus : Août 2015
- Dernier patient avec initiation « prospective » inclus : Fin Février 2017
- Fin du suivi des patients de la Cohorte avec initiation « rétrospective » (18 mois de suivi) : Mars 2017
- Fin du suivi des patients de la Cohorte avec initiation « prospective » (6 mois de suivi) : Septembre 2017
- 1^{er} Gel de base de données : Mai 2017
- 2^{ème} Gel de base de données : Novembre 2017
- Rapport final de la Cohorte avec initiation « rétrospective » : Septembre 2017
- Rapport sur les données d'inclusion de la Cohorte avec initiation « prospective » : Septembre 2017
- Rapport final de la Cohorte avec initiation « prospective »: Q1 2018

13. Publication des résultats

Le comité scientifique est responsable des présentations et/ou publications. Les résultats de l'étude doivent être soumis au comité scientifique pour vérification avant publication.

Les Professionnels de Santé de l'étude donnent toute autorité au comité scientifique pour la présentation principale et/ou la publication principale des résultats. Aucune autre publication n'est autorisée avant cette publication principale. Toute présentation ou publication ultérieures par un participant à l'étude (y compris pour des sous-études) doivent être validées par le comité scientifique et faire référence à l'étude et à la publication principale.

La décision finale de publier un manuscrit/un abstract/une présentation sera prise par le comité scientifique après préavis au responsable de l'étude permettant sa vérification interne et l'émission de commentaires.

Tout manuscrit/tout abstract/toute présentation doit être soumis(e) à l'examen interne par le responsable de l'étude au moins 60 jours avant soumission. Le responsable de l'étude peut demander que le nom du responsable de l'étude et/ou les noms d'un ou plusieurs de ses employés apparaissent ou n'apparaissent pas dans cette publication.

Le responsable de l'étude peut retarder la publication ou la communication pendant un temps limité afin de protéger la confidentialité ou la nature exclusive des informations qu'elle contient.

Un comité de publication responsable du plan de publication global peut être constitué selon les besoins. Ses missions principales pourraient être les suivantes :

- Définir le plan de publication global incluant les publications principales exposant les nouvelles observations scientifiques/données issues de l'étude ;
- examiner et valider (ou refuser) toutes les autres propositions de publications et projets de manuscrits pour des publications ultérieures incluant les publications locales.

14. Bibliographie

- (1) Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014.
- (2) Salomon L. et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie .2010 ; 20 Suppl.4 : S217-S252.
- (3) Kantoff Philip W. et al. Hydrocortisone With or Without Mitoxantrone in Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer: Results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. J Clin Oncol. 1999; 17:2506-2513.
- (4) Tannock Ian F. et al . Chemotherapy With Mitoxantrone Plus Prednisone or Prednisone Alone for Symptomatic Hormone-Resistant Prostate Cancer: A Canadian Randomized Trial With Palliative End Points. J Clin Oncol, 1996 : 14:1756-1764.
- (5) Tannock Ian F. et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 2004; 351:1502-1512.
- (6) de Bono J. S. et al .Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010; 376: 1147–54
- (7) de Bono JS, Logothetis C, Molina A, Fizazi K, North S, et al. Abiratérone increased survival in prostate cancer..N Engl J Med 2011;364:1995-2005.
- (8) Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy.. N Engl J Med 2012;367:1187-97.
- (9) Harland S. “ Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy”; European journal of cancer, vol 49, issue 17, November 2013, Pages 3648–3657.
- (10) Younger J. “Pain Outcomes: A Brief Review of Instruments and Techniques”; Curr Pain Headache Rep. Feb 2009; 13(1): 39–43.

15. Annexes

- 1) Liste des événements indésirables fréquents et connus ne justifiant pas d'une déclaration individuelle auprès du Service Pharmacovigilance de Sanofi
- 2) Questionnaire de qualité de vie FACT-P
- 3) Questionnaire d'évaluation de la douleur BPI-SF et de consommation d'antalgiques

Annexe 1

Liste des évènements indésirables fréquents et connus ne justifiant pas d'une déclaration individuelle à Sanofi.

- Les évènements d'ordre hématologique/système lymphatique :
Neutropénie, anémie, leucopénie, thrombopénie,
- Les troubles gastro-intestinaux :
Diarrhée, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales,
- Les hypersensibilités et réactions allergiques,
- Les troubles du rythme cardiaque,
- Les troubles généraux :
Fatigue, asthénie, fièvre,
- Les décès en rapport avec la progression de la maladie.

Ces évènements seront colligés dans l'e-CRF et décrits dans les rapports d'étude.

Annexe 2

Questionnaire de qualité de vie FACT-P

Vous trouverez ci-dessous une liste de commentaires que d'autres patients, atteints de la même maladie, ont jugé importants. **Veillez indiquer, en entourant un chiffre sur chaque ligne, dans quelle mesure chacune de ces propositions était vraie en ce qui vous concerne durant ces 7 derniers jours.**

BIEN-ÊTRE PHYSIQUE

		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
GP1	Je manque d'énergie.....	0	1	2	3	4
GP2	J'ai des nausées.....	0	1	2	3	4
GP3	À cause de mon état physique, j'ai du mal à répondre aux besoins de ma famille.....	0	1	2	3	4
GP4	J'ai des douleurs.....	0	1	2	3	4
GP5	Je suis dérangé(e) par les effets secondaires du traitement....	0	1	2	3	4
GP6	Je me sens malade.....	0	1	2	3	4
GP7	Je suis obligé(e) de rester alité(e).....	0	1	2	3	4

BIEN-ÊTRE FAMILIAL/SOCIAL

		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
GS1	Je me sens proche de mes amis.....	0	1	2	3	4
GS2	Ma famille me soutient moralement.....	0	1	2	3	4
GS3	Mes amis me soutiennent.....	0	1	2	3	4
GS4	Ma famille a accepté ma maladie.....	0	1	2	3	4
GS5	Je suis satisfait(e) de la communication avec ma famille au sujet de ma maladie.....	0	1	2	3	4
GS6	Je me sens proche de mon (ma) partenaire (ou de la personne qui est mon principal soutien).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Quel que soit votre niveau actuel d'activité sexuelle en ce moment, pouvez-vous répondre à la question suivante. Si vous préférez ne pas y répondre, cochez cette case et passez à la section suivante.</i>					<input type="checkbox"/>
GS7	Je suis satisfait(e) de ma vie sexuelle.....	0	1	2	3	4

Veillez indiquer, en entourant un chiffre sur chaque ligne, dans quelle mesure chacune de ces propositions était vraie en ce qui vous concerne durant ces 7 derniers jours.

BIEN-ÊTRE ÉMOTIONNEL

		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
GE1	Je me sens triste	0	1	2	3	4
GE2	Je suis satisfait(e) de la façon dont je fais face à ma maladie.....	0	1	2	3	4
GE3	Je perds l'espoir dans le combat contre ma maladie	0	1	2	3	4
GE4	Je me sens nerveux (nerveuse)	0	1	2	3	4
GE5	Je suis préoccupé(e) par l'idée de mourir.....	0	1	2	3	4
GE6	J'ai peur que mon état s'aggrave	0	1	2	3	4

BIEN-ÊTRE FONCTIONNEL

		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
G F1	Je me sens capable de travailler (y compris le travail à la maison).....	0	1	2	3	4
G F2	Mon travail (y compris le travail à la maison) me donne de la satisfaction	0	1	2	3	4
G F3	Je suis capable de profiter de la vie	0	1	2	3	4
G F4	J'ai accepté ma maladie.....	0	1	2	3	4
G F5	Je dors bien	0	1	2	3	4
G F6	J'apprécie mes loisirs habituels	0	1	2	3	4
G	Je suis satisfait(e) de ma qualité de vie actuelle	0	1	2	3	4

Veillez indiquer, en entourant un chiffre sur chaque ligne, dans quelle mesure chacune de ces propositions était vraie en ce qui vous concerne durant ces 7 derniers jours.

AUTRES SUJETS D'INQUIÉTUDE

		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormément
C2	Je perds du poids.....	0	1	2	3	4
C6	J'ai bon appétit	0	1	2	3	4
P1	Je souffre de maux et de douleurs.....	0	1	2	3	4
P2	Certaines parties de mon corps sont particulièrement douloureuses	0	1	2	3	4
P3	Mes douleurs m'empêchent de faire les choses que je veux	0	1	2	3	4
P4	Je suis satisfait de mon bien-être physique	0	1	2	3	4
P5	Je me sens homme à part entière	0	1	2	3	4
P6	J'ai du mal à aller à la selle	0	1	2	3	4
P7	J'ai du mal à uriner	0	1	2	3	4
BL2	J'urine plus souvent que d'habitude.....	0	1	2	3	4
P8	Mes problèmes urinaires limitent mes activités.....	0	1	2	3	4
BL5	Je peux avoir et conserver une érection	0	1	2	3	4

Annexe 3

Questionnaire d'évaluation de la douleur BPI-SF

Brief Pain Inventory (BPI) - Questionnaire concis sur les douleurs

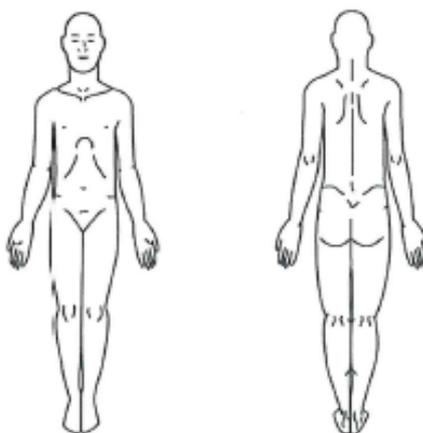
Date :/...../.....	Heure :h.....
Nom :	Prénom :

1 - Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » aujourd'hui ?

Oui

Non

2 - Indiquer sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3 - S'il vous plait, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas de douleur											Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

4 - S'il vous plait, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas de douleur											Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

5 - S'il vous plait, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas de douleur											Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

6 - S'il vous plait, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Pas de douleur											Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

7 – Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

--

8 – Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté ? Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration											Amélioration complète

9 – Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :

- **Activité générale**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune Gêne											Gêne complète

- **Humeur**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune Gêne											Gêne complète

- **Capacité à marcher**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune Gêne											Gêne complète

- **Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune Gêne											Gêne complète

- **Relation avec les autres**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune Gêne											Gêne complète

- **Sommeil**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune Gêne											Gêne complète

- **Goût de vivre**

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune Gêne											Gêne complète

