

Protocole de l'étude AEROC

**Apport de la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols dans le traitement standard de la rechute du cancer ovarien, pour quels bénéfices ?
Étude prospective et randomisée**

Finnich David

Maîtrise universitaire en médecine

Pr Mathevet Patrice

Dept femme-mère-enfant CHUV

Directeur de mémoire

PD, MER Zaman Khalil

Dept oncologie CHUV

Expert

Lausanne, 15 décembre 2018

Table des matières

1	<i>Justificatif de l'étude</i>	4
1.1	État des connaissances actuelles	4
1.2	Hypothèse de recherche et résultats attendus	7
1.3	Rapport bénéfices/risques	7
2	<i>Objectifs de l'étude</i>	8
3	<i>Type d'étude</i>	9
4	<i>Critères de jugement</i>	9
4.1	Objectif principal	9
4.1.1	Comparer la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC.....	9
4.2	Objectifs secondaires	10
4.2.1	Comparer la survie sans progression à deux ans en fonction des principaux facteurs de risque de rechute des deux bras.....	10
4.2.2	Comparer la survie globale à deux ans des deux bras	10
4.2.3	Comparer l'impact de la stratégie en matière de qualité de vie.....	10
4.2.4	Comparer les effets indésirables	10
4.2.5	Comparer l'impact des traitements sur le statut de performance (PS).....	11
4.2.6	Comparer les coûts à deux ans après randomisation	11
4.2.7	Ratio coût-efficacité	11
5	<i>Population ciblée</i>	11
5.1	Critères d'éligibilités	11
5.1.1	Critères d'inclusion	11
5.1.2	Critères d'exclusion	11
5.2	Taille de l'échantillon	12
5.2.1	Critère de jugement pour le calcul de la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC.....	12
6	<i>Technique à utiliser et étudier</i>	12
6.1	Description de la PIPAC	12
6.2	Effets secondaires possibles de la PIPAC	13
7	<i>Schéma de l'étude</i>	13
7.1	Inclusion à l'étude	13
7.2	Randomisation	14
7.3	Application des stratégies de traitement et schéma d'étude	15
7.4	Enquête de suivi carcinologique sur deux ans	16
8	<i>Prise en charge thérapeutique des patientes</i>	17
8.1	Prise en charge thérapeutique	17
9	<i>Méthodes d'analyse statistique</i>	17
9.1	Analyse de critère du jugement principal	17

9.2	Analyse de critère du jugement secondaire	17
10	<i>Impact de l'innovation et des bénéfices attendus</i>	18
10.1	Impact sur le système de soin.....	18
10.2	Impact financier de l'innovation	19
10.3	Impact en matière de qualité de vie.....	19
10.4	Impact en matière de besoins opérationnels.....	19
11	<i>Évaluation médico-économique</i>	20
11.1	Objectif de l'évaluation médico-économique	20
11.2	Type d'étude médico-économique	20
11.3	Critère de jugement de l'évaluation médico-économique.....	20
11.4	Source des données de l'évaluation médico-économique.....	20
11.5	Évaluation des coûts.....	20
11.6	Mise en relation des coûts et des résultats.....	21
12	<i>Recueil des données</i>	21
12.1	Instruments de recueil des données	21
12.1.1	Cahier d'observation électronique du patient	21
12.1.2	Auto-questionnaires de qualité de vie	22
13	<i>Mode de circulation de données</i>	22
14	<i>Arrêt prématuré de l'étude</i>	22
15	<i>Implications éthiques et réglementaires</i>	23
15.1	Aspect réglementaire.....	23
15.2	Informations de la patiente et consentement éclairé.....	23
15.3	Période d'exclusion	23
15.4	Assurance	23
16	<i>Contrôle et assurance qualité, bonnes pratiques cliniques</i>	23
17	<i>Faisabilité de l'étude</i>	24
17.1	Phase d'apprentissage de la technique de la PIPAC.....	24
18	<i>Bibliographie</i>	25
19	<i>Annexes</i>	28
19.1	Questionnaire sur la qualité de vie EORT QLQ c30 version 3.....	28
19.2	Extraits de la grille de cotation NCI-Common Terminology Criteria (CTCAE) v5.0 30	
19.3	Questionnaire de statut de performance (échelle ECOG)	32
19.4	Formulaire de consentement de la patiente.....	33
19.5	Formulaire d'informations	34

1 Justificatif de l'étude

1.1 État des connaissances actuelles

Chaque année en Suisse, il y a environ 600 nouveaux cas de cancer ovarien diagnostiqués. Cela représente 3 % des cancers chez la femme et la première cause de mort par cancer gynécologique (environ 450 décès/année). Ceci est expliqué par une absence de technique de dépistage efficace et l'absence de symptômes au stade précoce de la maladie (1).

Les tumeurs ovariennes malignes peuvent se limiter à un seul ovaire ou s'étendre aux autres organes pelviens et abdominaux. Elles peuvent également infiltrer les tissus en profondeur et être la source de métastases. La grande majorité des carcinomes ovariens est d'origine épithéliale. Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le carcinome séreux de haut grade. Depuis quelques années, il a été démontré qu'une proportion importante des cancers ovariens vient des trompes. Aussi sous l'entité cancer ovarien sont habituellement regroupés les cancers annexiels issus des trompes et ovaires et dont la prise en charge est similaire. Le diagnostic du cancer ovarien (ou cancer annexiel) se fait dans plus de deux tiers des cas à un stade avancé, lorsqu'il y a une invasion de la cavité péritonéale ou d'autres organes (2). Il a une progression rapide, et est difficilement guérissable malgré des prises en charge optimales associant chirurgie et chimiothérapie.

La prise en charge des cancers ovariens varie en fonction de leur stade de développement. Pour les stades I et II (FIGO 2014), le traitement chirurgical est privilégié. Cependant, pour les stades supérieurs, on associera la chirurgie avec le plus souvent un traitement médical. Celui-ci est constitué d'une chimiothérapie à base de principes actifs : le carboplatine et un taxane (3). Dans certains cas, le bevacizumab (un inhibiteur de l'angiogenèse) est intégré au traitement.

Il est possible d'obtenir une augmentation de quelques mois de la survie sans progression dans les stades avancés des cancers ovariens lors de l'utilisation du bevacizumab, mais il n'y a aucune preuve de son efficacité sur la survie totale, à l'exception des cancers qui ont métastasé en dehors de la cavité abdominale. Il a été également mis en évidence que cette molécule peut diminuer temporairement la qualité de vie des patientes (4).

L'approche thérapeutique est définie individuellement pour chaque patiente, dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire.

Malgré une prise en charge optimale lors de la thérapie initiale, environ 70 à 80 % des patientes développeront une rechute de la maladie (5). Le suivi des patientes suite aux traitements comprend plusieurs modalités. Le diagnostic des rechutes des tumeurs des annexes utérines (6) se base sur :

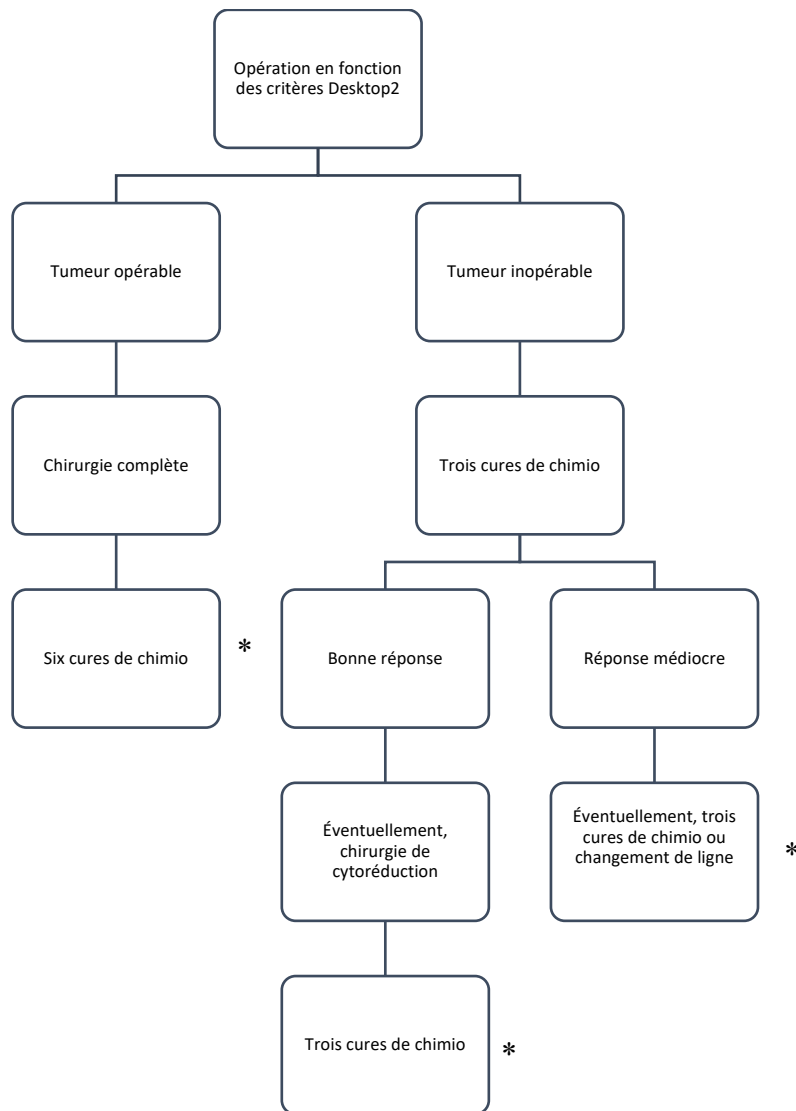
- L'examen clinique : apparition d'un ballonnement abdominale, altération de l'état général (douleur, nausée, vomissement, sub-occlusion, pollakiurie, etc.).
- Des examens paracliniques : cytologie de la ponction d'ascite, dosage sérique des marqueurs tumoraux (CA125).
- L'imagerie : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne complète, voire en cas de difficulté diagnostique : IRM et/ou TEP-scan.

L'approche de la prise en charge en cas de récurrence dépend fortement du laps de temps qui se trouve entre la fin de la chimiothérapie initiale et l'apparition de la récurrence. Si cette dernière a lieu avant six mois, il s'agit d'une récurrence dite « platine-résistante », entre six et 12 mois, nous parlerons d'une récurrence « platine-intermédiaire-sensible ». Si, en revanche, la récurrence a lieu à 12 mois ou plus après le traitement de la chimiothérapie, il s'agira d'une récurrence dite « platine-sensible ». Cet intervalle influencera le choix du traitement médicamenteux (sel de platine, paclitaxel, doxorubicine liposomale pégylée, gemcitabine, etc.) et est également un élément de pronostic majeur (7) (8).

En cas de rechute tardive, les traitements reposent sur la chimiothérapie et éventuellement sur la chirurgie, en fonction de l'extension de la maladie cancéreuse. Parfois, des traitements de maintien intégrés à la prise en charge et qui permettent de retarder l'évolution de la maladie sont discutés. Parmi ceux-ci, le bevacizumab permet par exemple d'inhiber l'angiogenèse et d'interférer avec le développement vasculaire tumoral.

D'autres molécules existent et permettent de cibler les cellules avec certaines caractéristiques moléculaires. Les inhibiteurs d'une enzyme de réparation de l'ADN (PARPi) s'avèrent plus efficaces chez les patientes possédant une mutation BRCA1 ou BRCA2 et ayant une rechute d'un cancer ovarien épithélial (8).

La prise en charge des rechutes des cancers ovariens est soumise à un protocole standardisé décrit comme suit :



*Bevacizumab et/ou anti-PARP possiblement utilisés.

Remarque : les patientes peuvent bénéficier d'une prise en charge différente du protocole ci-dessus lorsqu'elles intègrent par exemple un essai clinique.

Les critères d'opérabilité selon l'étude DESKTOP 2 (9) sont :

- La résection complète en 1^{ère} intervention.
- Un bon Statut de Performance (=0).
- Ascite < 500ml.

Une grande partie des rechutes ont lieu en région intrapéritonéale et sont source d'ascite et de troubles digestifs : des réflexions ont été menées pour essayer de proposer des traitements intra-péritonéaux dans le cadre de ces rechutes afin de limiter les toxicités systémiques des traitements.

Ces alternatives thérapeutiques sont des techniques qui permettent d'appliquer des principes actifs localement dans la cavité péritonéale.

La chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) est efficace mais présente une toxicité importante et tous les patients ne peuvent malheureusement pas en bénéficier (10).

Une alternative efficace, permettant d'administrer de façon répétée la chimiothérapie directement dans la cavité péritonéale, a été récemment mise au point. Il s'agit de la Chimiothérapie Intra péritonéale Pressurisée par Aérosols (PIPAC), qui présente les avantages de diminuer la morbidité par rapport à la CHIP et permet de préserver la qualité de vie.

La PIPAC (*Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy*) est un système de nébulisation de molécules (ex : la cisplatine et la doxorubicine) dans la cavité péritonéale par laparoscopie. Celle-ci permet d'induire une réponse histologique, clinique et radiologique évidente (11).

1.2 Hypothèse de recherche et résultats attendus

Suite aux données de la littérature, la PIPAC, du fait de son efficacité et de sa faible morbidité, semble être une technique innovante pouvant être intégrée dans la prise en charge de la rechute des carcinomes épithéliaux ovariens (11) (12) (13) (14) (15).

Chez une patiente ayant une récurrence d'un carcinome épithélial ovarien, on pourrait proposer une prise en charge thérapeutique qui associerait la PIPAC aux traitements standards actuels.

Actuellement, la technique de la PIPAC n'est utilisée que lors des récurrences, mais aucune étude randomisée n'a à ce jour comparé son efficacité concernant un groupe de patientes ayant ou non bénéficié de cette technique.

En incorporant cet outil dans le traitement standard, des résultats positifs en matière de survie globale ainsi que de survie sans récurrence peuvent être escomptés. Cette technique est susceptible d'augmenter localement la concentration des cytostatiques, tout en limitant la morbidité. Ceci permettrait d'obtenir une régression plus efficace et de cibler des cellules de la cavité péritonéale, ce que ne permet pas actuellement le traitement standard.

1.3 Rapport bénéfices/risques

La prise en charge proposée associe le traitement standard des rechutes et la PIPAC. La PIPAC n'est pas un traitement expérimental. En effet, celui-ci est une nouvelle option thérapeutique déjà utilisée dans de nombreuses procédures. Le bénéfice majeur de cette association est une augmentation de la concentration des principes actifs aux sites tumoraux intra-abdominaux, grâce à la pression de vaporisation de la PIPAC réalisée lors de la laparoscopie.

Des études ont démontré une pénétration tissulaire augmentée des principes actifs grâce à la PIPAC par rapport à la chimiothérapie intraveineuse ainsi qu'une efficacité histologique très intéressante, avec une régression allant jusqu'à 76 % (11) (12).

De plus, cette approche minimale invasive permet de procéder à des applications répétitives tout en ayant un impact limité sur la qualité de vie de la patiente.

Cette technique pourrait également avoir une efficacité chez des patientes avec un cancer ovarien platine-résistant (16).

Il a été également démontré que la PIPAC permet une amélioration de la qualité de vie (11) (12).

La morbidité réduite de cette approche permet son utilisation chez des patientes avec des tumeurs péritonéales de stade très avancé, sans détérioration de la qualité de vie (17). En particulier, son application semble efficace pour une personne âgée, pour qui la chimiothérapie est contre-indiquée (18). La toxicité rénale et hépatique ne semble pas être significative (19).

L'association proposée dans ce protocole est donc susceptible d'améliorer l'évolution histologique et clinique de la patiente.

Le risque potentiel de la procédure proposée est une mauvaise tolérance du patient à l'association du traitement standard avec la PIPAC. En effet, si les risques de ces deux approches sont bien décrits, il n'y a aucune étude prospective randomisée sur les risques de cette association (chimiothérapie + acte opératoire + PIPAC). Néanmoins, l'application de la PIPAC concomitante à la chimiothérapie est possible sans risque majeur (20) et ce risque potentiel nous semble donc minime.

En ce qui concerne la sécurité du personnel médical, si les mesures de sécurité sont adéquates, il existe peu de risque d'exposition aux médicaments à base de platine lors de l'application de la PIPAC (21).

2 Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude prospective randomisée avec deux populations comparées :

- Population exposée = ajout de la PIPAC dans le traitement standard de la rechute
- Population contrôle = traitement standard de la rechute

sont les suivants :

Objectif principal

- Comparer la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC.

Objectifs secondaires

- Comparer la survie sans progression à deux ans en fonction des principaux facteurs de risque de rechute.
- Comparer la survie globale à deux ans des deux bras.
- Comparer l'impact de la stratégie en matière de qualité de vie.
- Comparer les effets indésirables.
- Comparer l'impact des traitements sur le statut de performance (PS).
- Comparer les coûts à deux ans après randomisation.

- Ratio coût-efficacité à 2 ans.

3 Type d'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase 2, prospective, contrôlée, randomisée sur groupes parallèles, en intention de traiter, comparant l'ajout ou non de deux cures de PIPAC en complément du traitement standard de la rechute.

4 Critères de jugement

4.1 Objectif principal

4.1.1 Comparer la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC

En l'absence de symptômes d'appel, la survie sans récurrence de la patiente sera évaluée par un examen clinique/gynécologique qui pourra mettre en évidence certains signes cliniques tels que la présence d'ascite ou un épanchement pleural. Un dosage du marqueur biologique CA 125 (22) sera également effectué tous les trois mois.

Concernant le dosage du CA 125, la valeur isolée ne permet pas de confirmer une récurrence de la maladie car il s'agit d'un marqueur qui n'est pas spécifique aux rechutes du cancer ovarien (23). Il nous permettra par contre d'évaluer la nécessité d'introduire une surveillance rapprochée. Lors de son augmentation, un dosage du marqueur biologique du CA 125 sera effectué tous les mois. Lorsque le taux plasmatique du CA 125 devient deux fois plus élevé que le taux de base, une imagerie sera également effectuée.

La mesure du taux de base du CA 125 dans la population contrôle se fera lors de la randomisation. Dans la population exposée, il sera évalué par la mesure prise quatre à six semaines après la deuxième PIPAC, car une augmentation transitoire du taux peut se produire à la suite d'une intervention chirurgicale (24).

Un CT scan thoraco-abdomino-pelvien ou un PET sera effectué tous les 4 mois, ou lors des signes cliniques de progression de la maladie ou si le taux plasmatique du CA 125 > 2x du taux de base.

Dans tous les cas, la date retenue lors de la progression de la maladie sera celle où la progression sera confirmée à l'imagerie grâce aux critères RECIST ou PERCIST.

4.2 Objectifs secondaires

4.2.1 Comparer la survie sans progression à deux ans en fonction des principaux facteurs de risque de rechute des deux bras

L'analyse de nos résultats se fera en tenant compte des principaux facteurs de risque de rechute à deux ans. Parmi ceux-ci, seront retenus l'index de carcinose péritonéale (PCI) de Sugarbaker, le volume d'ascite au bilan d'imagerie à la rechute, le type de la chimiothérapie ou l'existence d'un traitement de maintenance (bevacizumab), l'âge de la patiente, le taux de base de l'antigène CA 125 suite au traitement de la rechute, l'échelle de performance selon l'ECOG, le délai entre la fin du traitement et la reprise de la maladie (25) et la réponse partielle ou totale suite aux traitements de la rechute (26).

Le calcul du PCI lors de la rechute du cancer ovarien dans la population exposée se fera lors de l'application de la première PIPAC. En ce qui concerne la population contrôle, celui-ci sera estimé à partir du scanner ou du TEP.

4.2.2 Comparer la survie globale à deux ans des deux bras

La survie globale à deux ans des deux bras est définie comme le temps écoulé entre la randomisation jusqu'au décès de la patiente.

4.2.3 Comparer l'impact de la stratégie en matière de qualité de vie

Une évaluation de la qualité de vie sera faite au moyen de la 3^{ème} version du questionnaire QLQ C30 (annexe 19.1).

Ce questionnaire comporte 30 items et est rempli par le patient. Il comporte cinq échelles fonctionnelles (physique, activité quotidienne, émotionnelle, cognitive et sociale), trois échelles symptomatiques (fatigue, nausées/vomissements et douleur), six items uniques portant sur certains symptômes ou problèmes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et impact financier) et deux échelles globales d'état de santé et de qualité de vie (27).

Ce questionnaire sera complété et remis par la patiente au responsable du suivi de l'étude.

4.2.4 Comparer les effets indésirables

Nous allons utiliser les critères de terminologie commune pour les effets indésirables (CTCAE version 5.0, annexe 19.2). Ceux-ci permettront de grader sur une échelle de cinq chaque évènement survenu dans les différents systèmes.

4.2.5 Comparer l'impact des traitements sur le statut de performance (PS)

Pour évaluer le statut de performance dans la vie quotidienne des patientes, nous allons utiliser l'échelle d'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Elle s'étend sur six valeurs, dont le zéro représente un bon état de santé et le cinq le décès (annexe 19.3) (28).

4.2.6 Comparer les coûts à deux ans après randomisation

Après randomisation, nous comparerons les coûts comprenant la prise en charge hospitalière, le suivi, les ressources consommées en ambulatoire (ex : transports, traitements médicaux, etc.) entre les populations exposées ou non à la PIPAC. Les ressources consommées en ambulatoire seront notées par la patiente dans son cahier d'observation et remis au médecin lors des suivis médicaux.

4.2.7 Ratio coût-efficacité

Le critère d'efficacité retenu pour cette évaluation médico-économique sera la médiane de survie sans récurrence en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC. Ce ratio permettra de mettre en rapport le supplément d'efficacité obtenu au travers d'un supplément de coût (29) (voir chapitre 11).

5 Population ciblée

5.1 Critères d'éligibilités

5.1.1 Critères d'inclusion

- Absence de contre-indication à la laparoscopie.
- Carcinome épithélial séreux de haut grade des annexes utérines en rechute déterminé histologiquement lors de la prise en charge initiale.
- Réponse tumorale partielle ou complète¹ à l'issue du traitement standard de la rechute.
- Rechute au niveau de la cavité péritonéale et/ou pleurale.

5.1.2 Critères d'exclusion

- Antécédent d'autre cancer systémique.
- Occlusion intestinale.
- Antécédent d'allergie sévère à la doxorubicine et aux sels de platine.
- Non-réponse sous chimiothérapie.
- Patiente porteuse du gène BRCA muté dans les cellules germinales ou somatiques.
- Carcinome épithélial platine résistant.

¹ Imagerie en fonction des critères RECIST (30) ou PERCIST et une diminution de >50 % du Ca 125.

- Rechute du cancer épithélial des annexes utérines avec métastase à distance ou de manière isolée au niveau ganglionnaire.

5.2 Taille de l'échantillon

5.2.1 Critère de jugement pour le calcul de la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC

La taille de l'échantillon a été calculé à l'aide du logiciel Stata, version 15.1 (Stata Corp LLC, Collège Station, Texas, USA).

La survie sans récurrence à deux ans est estimée à environ 35 % avec le traitement standard pour les patientes sélectionnées dans notre étude ayant une chirurgie complète d'emblée ou une chirurgie d'intervalles. L'estimation est d'environ 15 % pour les patientes ayant une tumeur inopérable avec une réponse médiocre à la chimiothérapie.

En espérant une amélioration d'environ 50 % de la survie sans récurrence avec un seuil de significativité $\alpha = 0,05$ en intégrant la PIPAC aux traitements standards, 28 patientes (14 patientes avec PIPAC et 14 patientes sans PIPAC) seront nécessaires dans les trois groupes, pour un total de 84 patientes. En considérant les pertes d'informations dues à l'arrêt potentiel de participantes à l'étude, nous estimons devoir recruter 94 patientes au final.

6 Technique à utiliser et étudier

Nous intégrerons la technique de la PIPAC dans la prise en charge des rechutes de la maladie au traitement standard. Elle sera appliquée deux fois. La première, quatre à huit semaines après la fin du traitement standard et la deuxième, six à huit semaines après la première application de PIPAC. Le bevacizumab sera intégré à la prise en charge suite au traitement standard de la rechute chez les patients ayant un bénéfice. Dans le bras PIPAC, le bevacizumab sera intégré si nécessaire quatre à six semaines après la deuxième PIPAC.

6.1 Description de la PIPAC

Il s'agit d'une technique de vaporisation sous pression des agents de chimiothérapie par voie laparoscopique afin d'améliorer la distribution de ceux-ci.

Un pneumopéritoine est réalisé à l'aide du dioxyde de carbone qui est insufflé en mode intrapéritonéal sous pression de 12 mm Hg. En cas d'adhérences, une adhésiolyse ne doit être réalisée que de manière limitée, car la chimiothérapie peut avoir un impact sur les cicatrices opératoires.

La procédure nécessite une anesthésie générale et deux incisions au niveau de l'abdomen afin de pouvoir insérer deux trocarts.

Une appréciation du volume de l'ascite ainsi qu'un prélèvement pour recherche cytologique sont effectués. Une évaluation de l'importance de la carcinose est réalisée avec détermination du score PCI. Des photos représentatives sont faites. Les lésions tumorales ainsi que le péritoine sain sont biopsiés, puis une nébulisation de la chimiothérapie sous forme d'aérosol sous pression est effectuée dans un abdomen gonflé. Cette application dure trente minutes (avec 10,5 mg/m²) pour la cisplatine et 2,1 mg/m²) pour la doxorubicine (31) à 37 °C). L'intervention chirurgicale se termine par la fermeture des orifices et une exsufflation de l'aérosol. La durée de l'intervention est d'environ 90 minutes (33).

6.2 Effets secondaires possibles de la PIPAC

Des effets secondaires peuvent survenir suite à l'anesthésie générale, tels que des vomissements, des nausées, une somnolence...

Suite à l'application de la PIPAC, une douleur au niveau de l'abdomen est également possible, à cause de la présence de gaz. Comme toute chirurgie, une infection ou un hématome peuvent survenir aux sites de l'intervention. Rares sont les lésions au niveau des organes de l'abdomen et les hémorragies nécessitant une transfusion sanguine. Un risque vital ou de graves séquelles peuvent très exceptionnellement se présenter, comme dans toute intervention (34).

7 Schéma de l'étude

L'étude comprend quatre phases :

- Phase 1 : Inclusion à l'étude
- Phase 2 : Randomisation
- Phase 3 : Application des stratégies de traitement
- Phase 4 : Suivi postopératoire

7.1 Inclusion à l'étude

Une visite lors du bilan suite à la prise en charge de la récurrence permettra à l'investigateur :

- De vérifier l'éligibilité de la patiente.
- De transmettre à la patiente une information sur l'étude, conformément aux recommandations éthiques et réglementaires, afin de recueillir son consentement libre, éclairé et écrit.
- De remettre les différents exemplaires des questionnaires concernant les objectifs secondaires.

Une déclaration d'inclusion devra être adressée au centre de coordination. Le centre de coordination validera l'inclusion en attribuant un numéro identifiant dans l'étude.

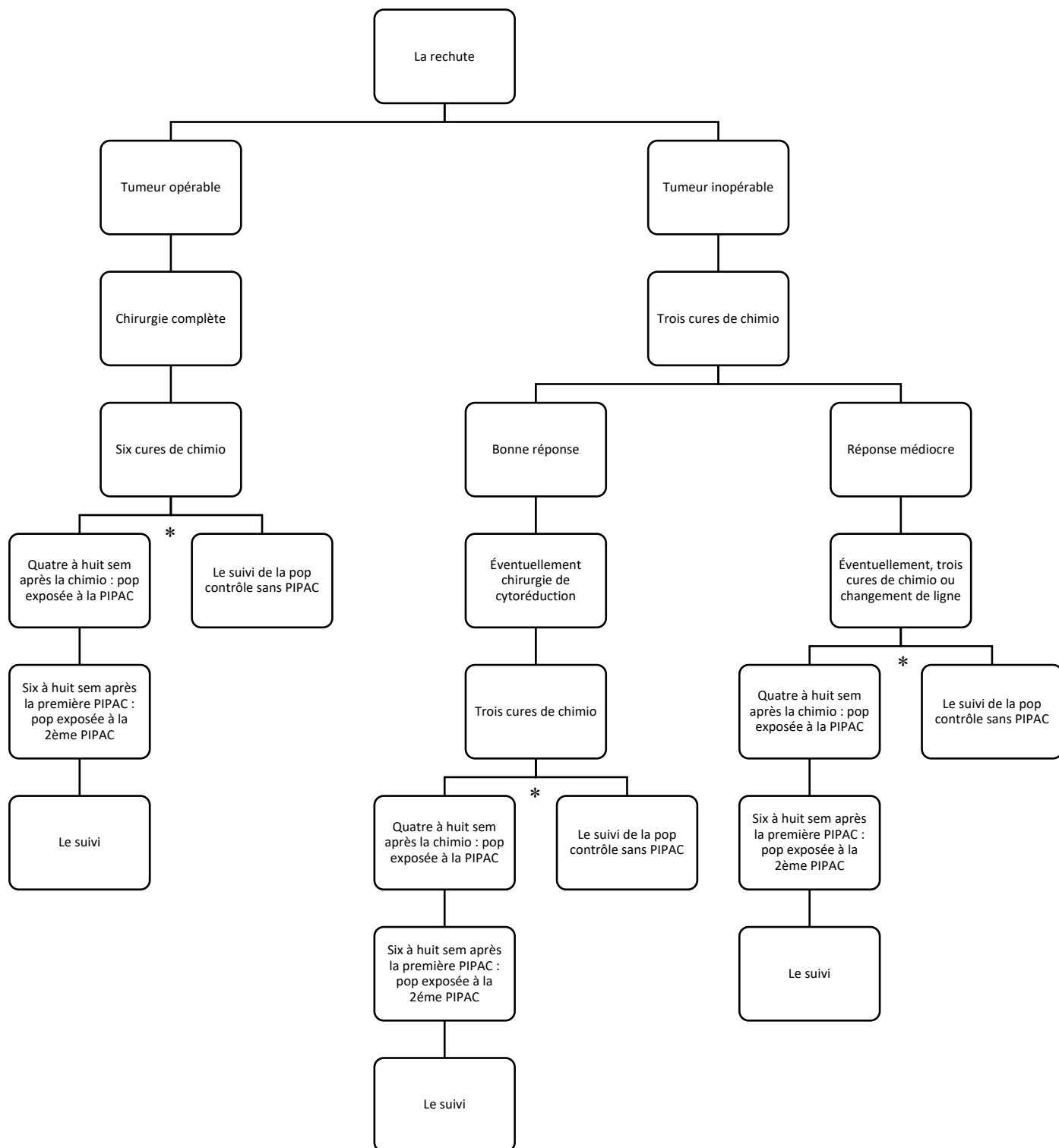
7.2 Randomisation

La randomisation est centralisée et effectuée par le centre de gestion informatique des données sur la base d'une répartition paritaire (une patiente avec le traitement standard pour une patiente avec le traitement étudié).

La méthode statistique de randomisation est définie dans un protocole conservé par le statisticien de l'étude.

Il est à noter que les patientes randomisées dans le bras PIPAC auront l'application de ce traitement à 2 reprises avec un intervalle de 6 à 8 semaines entre les 2 applications de PIPAC.

7.3 Application des stratégies de traitement et schéma d'étude



*Évaluation des résultats à la fin du traitement standard de la rechute avec un CT thoraco-abdomino-pelvienne ou un PET et le dosage du CA125. Inscription et randomisation si les critères d'éligibilité sont remplis.

7.4 Enquête de suivi carcinologique sur deux ans

- Les populations : X = population exposée + population contrôle, Xe = population exposée, Xc : population contrôle.
- T0 = moment de la randomisation.
- T = le nombre de mois après la randomisation.

Enquête de suivi sur 24 mois	Inclusion	T0	4 à 8 sem après le traitement standard	T3	6 à 8 sem après la 1 ^{ère} PIPAC	4 à 6 sem après la 2 ^{ème} PIPAC	T 6	T 9	T 12	T 15	T 18	T 21	T 24
Consentement	X												
Exam clinique ²	X			X			X	X	X	X	X	X	X
Imagerie	X		Un CT scan thoraco-abdomino-pelvien ou un PET sera effectué tous les quatre mois à partir de la randomisation sauf s'il existe des signes de progression lors des examens cliniques ou biologique (CA 125 > 2x le taux de base après le traitement standard de la rechute).										
Dosage CA125	X	Xc		Xc		Xe	X	X	X	X	X	X	X
Application de la PIPAC			Xe		Xe								
CTCAE			X	X			X						
QLQ C30			X	X			X						
ECOG			X	X			X						
Cahier d'observation			X	X			X	X	X	X	X	X	X

² Le suivi du patient se fera par un examen clinique/gynécologique tous les trois mois, sauf si présence de signe d'appel. Un examen clinique sera également effectué à j-1 de l'application de la PIPAC.

8 Prise en charge thérapeutique des patientes

8.1 Prise en charge thérapeutique

L'application des deux PIPAC en complément du traitement standard ne modifiera en rien la qualité de la prise en charge globale. En cas de rechute suite à l'application des deux PIPAC, la prise en charge de celle-ci ne se modifiera en rien par rapport au groupe contrôle et sera conforme aux recommandations en vigueur.

9 Méthodes d'analyse statistique

Les données seront analysées par le service de statistique du CHUV.

9.1 Analyse de critère du jugement principal

- Évaluer la survie sans progression à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC

Nous comparerons la survie sans progression de l'ajout ou non de la PIPAC dans les trois principales situations de prise en charge de la rechute du cancer ovarien décrit à la pg 15 (tumeur opérable, chirurgie d'intervalle, tumeur non opérable).

À partir des données récoltées lors de l'étude clinique, des courbes seront tracées selon la méthode de Kaplan-Meier, dont les comparaisons des courbes seront faites à l'aide du test du logrank. Un seuil de significativité $\alpha = 0,05$ est choisi pour l'inférence statistique. La courbe se compose de paliers successifs dont les intervalles sont définis par les instants où un évènement est observé (35).

La valeur résumée sera la médiane de survie sans progression à 2ans.

9.2 Analyse de critère du jugement secondaire

- Comparer la survie sans progression à deux ans en fonction des principaux facteurs de risque de rechute des deux bras.

Nous utiliserons une analyse multivariée avec le modèle de Cox afin d'analyser les facteurs de risques pouvant influencer la survie sans récurrence (35).

Les facteurs de risque qui seront retenus sont l'index de carcinose péritonéale (PCI) de Sugarbaker, le volume d'ascite au bilan d'imagerie à la rechute, le type de la chimiothérapie ou l'existence d'un traitement de maintenance (bevacizumab), l'âge de la patiente, le dosage de l'antigène CA125 lors de la rechute, l'échelle de performance selon l'ECOG, le délai entre le traitement et la reprise de la maladie ainsi que la réponse partielle ou totale suite au traitement de la rechute.

- Comparer la survie globale à deux ans des deux bras.

Les mêmes modèles statistiques utilisés lors de l'analyse du critère du jugement principal seront employés :

- Évaluer l'impact de la stratégie en matière de qualité de vie au moyen de la 3^{ème} version du questionnaire QLQ c30.
- Évaluer l'impact des traitements sur le statut de performance (PS).
- Évaluer les effets indésirables au moyen du questionnaire CTCAE 5.0.

Nous comparerons entre chaque groupe randomisé les résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus ainsi que les effets indésirables en fonction de leur gravité. Les données seront représentées de manière descriptive en utilisant les statistiques correspondantes (moyenne, écart type, médiane).

- Comparer les coûts à deux ans en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC

Après randomisation, nous comparerons, les coûts de la prise en charge hospitalière, du suivi ambulatoire et des traitements médicaux entre les populations exposées ou non à la PIPAC. Les ressources consommées en ambulatoire seront notées par la patiente dans son cahier d'observation et remis au médecin lors des suivis médicaux.

- Ratio coût-efficacité à deux ans.

Le critère d'efficacité retenu pour cette évaluation médico-économique sera la survie sans récurrence en fonction de l'utilisation ou non de la PIPAC à deux ans. Ce ratio permettra de mettre en rapport le supplément d'efficacité obtenu au travers un supplément de coût.

L'ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) sera calculé par le rapport de la différence de coûts des deux stratégies par le bénéfice (qui sera estimé par le nombre de mois gagnés au niveau de la médiane de la survie sans récurrence à deux ans).

10 Impact de l'innovation et des bénéfices attendus

10.1 Impact sur le système de soin

L'application de la PIPAC en complément du traitement standard dans les rechutes du carcinome épithélial ovarien présente plusieurs avantages. C'est une technique minimalement invasive, permettant une application répétitive ainsi que l'augmentation des doses des principes actifs localement, tout en limitant la morbidité, ce qui pourrait conduire à une amélioration de l'effet thérapeutique par rapport aux traitements actuels. Une amélioration de la qualité de vie peut être envisagée avec un impact positif sur le système de soin.

Mais surtout, la prise en charge décrite dans ce protocole pourrait potentiellement augmenter la survie sans récurrence. L'augmentation des coûts initiaux à la prise en charge serait en partie, voire totalement, compensée par les bénéfices à moyen et long termes.

Enfin, la PIPAC n'est pas une technique nécessitant une réorganisation importante d'un service de soin et par conséquent, en complément du traitement standard, elle peut aisément s'appliquer dans les différentes institutions de soins.

10.2 Impact financier de l'innovation

Lors de l'application de la stratégie de traitement et du suivi proposé dans ce protocole, une augmentation des coûts pendant la prise en charge est relevée par rapport à l'utilisation des traitements standards actuels.

Cependant, l'application de deux PIPAC en complément du traitement standard entraînerait un surcoût modéré par rapport au coût global de la prise en charge actuelle. En effet, la durée du séjour hospitalier lors de l'application de la PIPAC reste modérée : un à deux jours en moyenne (20).

Une amélioration de la qualité de vie, par diminution des effets secondaires du traitement suite à la PIPAC, permettra une économie possible sur les coûts directs et indirects du traitement de ces derniers.

10.3 Impact en matière de qualité de vie

Une augmentation de la durée de vie sans récurrence ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie sont à espérer et seraient mesurées par le formulaire QLQ 30. La reprise de certaines activités de la vie quotidienne pourrait en être théoriquement améliorée.

10.4 Impact en matière de besoins opérationnels

Il s'agit d'une technique minimalement invasive : la PIPAC est un procédé rapide (20) et nécessite du matériel spécifique. La totalité de la rechute des carcinomes épithéliaux ovariens en phase tardive pourraient être traités à terme en Suisse par la prise en charge décrite dans ce protocole. Une diffusion de cette technique dans les différents centres hospitaliers suisses de chirurgie est possible, secondaire à une phase d'apprentissage.

Pour les équipes habituées à la chirurgie non invasive par laparoscopie, le nombre de cas nécessaires pour maîtriser la technique peut être estimé à environ cinq. Une formation complémentaire ou un perfectionnement auprès de centres experts peut donc être envisagé pour les praticiens qui souhaitent développer cette approche.

11 Évaluation médico-économique

Parallèlement à l'évaluation des complications et des conséquences sur la qualité de vie, nous procéderons à une évaluation médico-économique des deux stratégies de l'étude.

11.1 Objectif de l'évaluation médico-économique

L'objectif de l'étude économique sera de comparer, sur la double dimension des résultats d'efficacité et de coûts, deux stratégies de prise en charge des carcinomes ovariens : le traitement standard suivi ou non de l'utilisation de la PIPAC lors des rechutes.

11.2 Type d'étude médico-économique

L'approche coût-efficacité, qui permet d'obtenir une information sur le supplément d'efficacité obtenu au travers du supplément de coût, sera retenue pour réaliser l'étude économique.

11.3 Critère de jugement de l'évaluation médico-économique

Actuellement, les traitements standards des carcinomes ovariens ont un résultat médiocre sur la mortalité globale, tout en induisant une morbidité significative due à la rechute. Le traitement proposé serait donc une alternative plus efficace, et pourrait influencer de façon positive ces paramètres.

Le critère d'efficacité retenu pour cette évaluation médico-économique sera la survie sans récurrence.

L'ICER sera calculé par le rapport de la différence de coûts et de la différence de la survie sans récurrence à deux ans et le nombre de mois gagnés au niveau de la médiane de la survie sans récurrence à deux ans

11.4 Source des données de l'évaluation médico-économique

L'étude clinique et l'analyse des coûts donneront lieu à une collecte simultanée de données de consommation de ressources de façon prospective.

11.5 Évaluation des coûts

Deux points de vue seront adoptés pour le calcul des coûts :

- Celui de l'hôpital, en raison de la prise en charge hospitalière.
- Celui des coûts ambulatoires.

Au total, le coût global estimé pour chacune des deux stratégies de l'étude comprendra le coût de la prise en charge, des gestes médicaux et des contrôles (anesthésie, préopératoire), le coût des complications liées à ceux-ci et les coûts ambulatoires.

Les ressources consommées à l'hôpital seront obtenues à partir des cahiers d'observation individuels. Les ressources consommées en ambulatoire seront obtenues à partir du carnet des patients.

11.6 Mise en relation des coûts et des résultats

Une fois que le coût et l'efficacité moyens par patient auront été calculés pour chacune des deux stratégies étudiées, une analyse se fera à l'aide d'un ratio coût-efficacité différentiel (qualifié également de ratio coût-efficacité incrémentiel, ou ICER). Ce ratio permettra de mettre en rapport le supplément d'efficacité obtenu au travers un supplément de coût.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Coût de la stratégie avec PIPAC} - \text{Coût de la stratégie standard}}{\text{Survie médiane sans récurrence avec PIPAC} - \text{Survie médiane sans récurrence standard}}$$

L'ICER est exprimé en unités monétaires par unité d'efficacité gagnée.

12 Recueil des données

12.1 Instruments de recueil des données

Les instruments de recueil utilisés seront les mêmes dans les différents centres investigateurs participants.

12.1.1 Cahier d'observation électronique du patient

Dans le cahier d'observation individuel seront consignées les données cliniques de chaque patiente ainsi que les ressources hospitalières consommées. Il sera constitué les items suivants :

- Formulaire de consentement de la patiente (annexe19.4).
- Données médicales et de consommation de ressources hospitalières :
 - o Visite préopératoire
 - o Imagerie préopératoire

- Randomisation
 - Procédure du traitement standard
 - Procédure de la PIPAC
 - Suivi postopératoire
 - Prise en charge thérapeutique post-procédure de la PIPAC
 - Complications et évènements indésirables (CTCAE)
 - Hospitalisation
 - Traitements concomitants onéreux
 - Histopathologie des tissus histologiques
 - Suivi des paramètres biologiques
 - Arrêt prématuré et/ou de fin d'étude
- Questionnaires de qualité de vie QLQ-30
 - Questionnaire ECOG
 - Carnet Patient

12.1.2 Auto-questionnaires de qualité de vie

Des questionnaires de qualité de vie (QLQ-30) seront complétés par la patiente.

13 Mode de circulation de données

Tous les centres investigateurs impliqués feront appel aux services d'attaché(e)s de recherche clinique.

Les données médicales et économiques ainsi que les complications opératoires, immédiates et tardives, observées pour chacune des patientes seront recueillies par les attaché(e)s de recherche clinique du centre investigateur. Ces données seront reportées et notifiées dans les cahiers d'observation électroniques à partir des documents sources disponibles (dossier médical, imagerie, compte rendu opératoire, « carnets patients », questionnaires de qualités de vie QLQ 30, etc.).

Ces documents permettant de prouver la véracité des données seront conservés pendant 15 ans par l'hôpital.

14 Arrêt prématuré de l'étude

S'il le juge nécessaire, l'investigateur peut décider de stopper la participation à l'étude d'une patiente, à n'importe quel moment de la prise en charge, pour des raisons administratives, médicales, à la suite d'une déviation majeure du protocole ou encore lors d'une perte de suivi.

La patiente a également la possibilité de quitter l'étude sans en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins prodigués.

15 Implications éthiques et réglementaires

15.1 Aspect réglementaire

Ce protocole sera soumis à la commission d'éthique suisse relative à la recherche sur l'être humain (Swissethics).

15.2 Informations de la patiente et consentement éclairé

Les patientes recevront en langue française les informations concernant cette étude. Les objectifs, le déroulement, les risques, le droit de ne pas participer ou de se rétracter à n'importe quel moment seront expliqués de manière compréhensible.

Un document comprenant toutes ces informations (annexe 19.5) ainsi qu'un formulaire de consentement seront remis à la patiente.

Le consentement signé par la patiente sera recueilli avant l'inclusion définitive dans l'étude et une copie de celui-ci lui sera également remise.

15.3 Période d'exclusion

La patiente ne peut pas participer à une autre étude clinique pendant une période de deux ans, qui correspond à la période de suivi de notre étude.

15.4 Assurance

Une assurance garantissant la responsabilité civile des médecins qui sont impliqués dans la réalisation de l'étude sera souscrite pendant la durée de l'étude.

16 Contrôle et assurance qualité, bonnes pratiques cliniques

Engagement des investigateurs et du promoteur

L'investigateur s'engage à ce que cette étude soit réalisée en conformité avec les recommandations de la révision de la déclaration d'Helsinki, adoptée par l'Association médicale mondiale, en 2013 à Fortaleza.

Audit et inspection

Une inspection de l'essai peut être effectuée à tout moment et les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente.

Un audit peut être effectué à tous les stades de cette étude.

Cahier d'observation électronique (e-CRF)

Le cahier d'observation électronique contiendra toutes les données qui sont nécessaires pour le déroulement de l'étude. Une justification sera nécessaire pour chaque absence de donnée. Un contrôle sera effectué lors de chaque encodage.

17 Faisabilité de l'étude

17.1 Phase d'apprentissage de la technique de la PIPAC

Chaque centre participant à l'étude sera représenté par un chirurgien référent chargé d'assurer la formation de ses collègues, le bon déroulement de la procédure de la PIPAC et la collecte des données. Le référent devra avoir vu et/ou réalisé cinq procédures de PIPAC avec un des chirurgiens experts.

Le chirurgien qui effectuera la chimiothérapie intrapéritonéale aura connaissance des résultats de l'imagerie classique préopératoire.

18 Bibliographie

1. Netgen. Dépistage du cancer de l'ovaire : ce n'est pas pour demain [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-563/Depistage-du-cancer-de-l-ovaire-ce-n-est-pas-pour-demain>
2. Amram-Benamran, M-L et al. Dépistage du cancer de l'ovaire : recommandations pour la pratique clinique. In: Revue Médicale Suisse, 2010, vol. 6, n° 250, p. 1062, 1064,1066-8.
3. Netgen. Approches thérapeutiques du cancer ovarien [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2312//20709>
4. Neyt M, Devriese S, Camberlin C, Vlayen J. Le Bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire - Résumé Health Technology Assessment (HTA) Bruxelles : Centre fédéral d' Expertise des Soins de Santé (KCE). 2017. KCE Reports 285Bs. D/2017/10.273/22
5. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1 nov 2017;28(suppl_8):viii51-6.
6. Roett MA, Evans P. Ovarian Cancer: An Overview. *Am Fam Physician.* 15 sept 2009;80(6):609-16.
7. Selle F, Burcoveanu D, Cortez A, Rouzier R, Bazot M, Dubot C. Chimiothérapie des récurrences des cancers de l'ovaire. 2012;14:12.
8. Floquet A, Berton-Rigaud D, Ferron G, Freyer G, Hardy-Bessard AC, You B. Traitement des rechutes tardives du cancer de l'ovaire. *Bull Cancer (Paris).* mai 2017;104:S24-31.
9. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2011;21(2):289-95.
10. Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin.* août 2015;65(4):284-98.
11. Tempfer CB, Solass W, Reymond M-A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review. *Wien Med Wochenschr* 1946. déc 2014;164(23-24):519-28.
12. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol.* mai 2015;137(2):223-8.

13. Graversen M, Pfeiffer P, Mortensen MB. [Treatment of peritoneal carcinomatosis with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy]. *Ugeskr Laeger*. 23 mai 2016;178(21).
14. Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, Dogan A, Rezniczek GA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 4 juin 2018;1-15.
15. Hübner M, Farinha HT, Grass F, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloser D, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2017 [cité 24 nov 2018];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346367/>
16. Tempfer CB, Celik I, Solass W, Buerkle B, Pabst UG, Zieren J, et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol*. févr 2014;132(2):307-11.
17. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. oct 2015;41(10):1379-85.
18. Giger-Pabst U, Solass W, Buerkle B, Reymond M-A, Tempfer CB. Low-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as an alternative therapy for ovarian cancer in an octogenarian patient. *Anticancer Res*. avr 2015;35(4):2309-14.
19. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol*. juill 2013;20(7):2311-6.
20. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 29 avr 2016;14:128.
21. Ndaw S, Hanser O, Kenepkian V, Vidal M, Melczer M, Remy A, et al. Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. Biomonitoring and surface contamination. *Toxicol Lett*. 28 mai 2018;
22. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:229-44.
23. What do we know about the origin of CA 125? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 avr 1993;49(1-2):93-8.
24. Guastalla J-P, Ray-Coquard I. Les cancers ovariens. Springer Science & Business Media; 2006. 505 p.
25. Delpech Y, Barranger E. Évaluation des facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. *Médecine Reprod*. 1 sept 2012;14(1):63-9.
26. Delpech Y, Barranger E. Prognostic Factor Evaluation of Epithelial Ovarian Cancer.

Médecine Reprod. 1 sept 2012;14(1):63-9.

27. van der Kloot WA, Kobayashi K, Yamaoka K, Inoue K, Nortier HWR, Kaptein AA. Summarizing the fifteen scales of the EORTC QLQ-C30 questionnaire by five aggregate scales with two underlying dimensions: a literature review and an empirical study. *J Psychosoc Oncol.* 2014;32(4):413-30.
28. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-55.
29. Bang H, Zhao H. Median-Based Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). *J Stat Theory Pract.* 2012;6(3):428.
30. Fournier LS, Ammari S, Thiam R, Cuénod C-A. Critères de la réponse tumorale en imagerie : RECIST, mRECIST, Cheson. *J Radiol Diagn Interv.* juill 2014;95(7-8):678-92.
31. A phase I, single-arm, open-label, dose escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *Gynecol Oncol.* 1 juill 2018;150(1):23-30.
32. Hübner M, Teixeira H, Boussaha T, Cachemaille M, Lehmann K, Demartines N. [PIPAC--Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. A novel treatment for peritoneal carcinomatosis]. *Rev Med Suisse.* 17 juin 2015;11(479):1325-30.
33. PIPAC (chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols) | Hospices Civils de Lyon [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.chu-lyon.fr/fr/pipac-chimiotherapie-intraperitoneale-pressurisee-par-aerosols>
34. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod.* 1 avr 1998;13(4):867-72.
35. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 12: Survival analysis. *Crit Care.* 2004;8(5):389-94.

19 Annexes

19.1 Questionnaire sur la qualité de vie EORT QLQ c30 version 3

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

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

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

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

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

19.2 Extraits de la grille de cotation NCI-Common Terminology Criteria (CTCAE) v5.0

Infections and infestations					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Laryngitis	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by an inflammatory process involving the larynx.</p> <p>Navigational Note: For symptoms and no intervention, consider Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Sore throat or Hoarseness.</p>					
Lip infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the lips.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Lung infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the lungs, including pneumonia.</p> <p>Navigational Note: If infection is due to aspiration, consider reporting Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Aspiration</p>					
Lymph gland infection	-	Localized; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the lymph nodes.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Mediastinal infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the mediastinum.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Meningitis	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated; focal neurologic deficit	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by acute inflammation of the meninges of the brain and/or spinal cord.</p> <p>Navigational Note: -</p>					

Infections and Infestations

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mucosal infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving a mucosal surface.					
Navigational Note: -					
Myelitis	Asymptomatic; mild signs (e.g., Babinski's reflex or Lhermitte's sign)	Moderate weakness or sensory loss; limiting instrumental ADL	Severe weakness or sensory loss; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation involving the spinal cord. Symptoms include weakness, paresthesia, sensory loss, marked discomfort and incontinence.					
Navigational Note: -					
Nail infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the nail.					
Navigational Note: -					
Otitis externa	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the outer ear and ear canal. Contributory factors include excessive water exposure (swimmer's ear infection) and cuts in the ear canal. Symptoms include fullness, itching, swelling and marked discomfort in the ear and ear drainage.					
Navigational Note: Changes associated with radiation to external ear (pinnae) are graded under Injury, poisoning and procedural complications: Dermatitis radiation					
Otitis media	-	Localized; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the middle ear.					
Navigational Note: -					
Ovarian infection	-	Localized; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the ovary.					
Navigational Note: -					

19.3 Questionnaire de statut de performance (échelle ECOG)

Echelle OMS

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort

19.4 Formulaire de consentement de la patiente



Étiquette Patiente

Formulaire de consentement

Déclaration de consentement écrite pour la participation à une étude

- Veuillez lire attentivement ce formulaire.
- N'hésitez pas à poser des questions lorsque vous ne comprenez pas quelque chose ou que vous souhaitez avoir des précisions.

Nom du traitement : La PIPAC

Suite à l'entretien d'information que j'ai eu et aux réponses qui ont été apportées à mes questions, j'accepte, après réflexion, l'examen ou traitement mentionné ci-dessus. J'ai été informée de sa nature et de son but. Le/la médecin m'a aussi informée des bénéfices, risques et possibles complications.

Nom, prénom (en lettres majuscules) :

Signature et date de la patiente :

Service :

Tél

Le/ la Dr-e (Nom, prénom en lettres majuscules),
a expliqué la nature, le but, les bénéfices, les risques et les alternatives à l'examen ou traitement.
Il/elle a également offert à la patiente la possibilité de poser toutes les questions qu'elle souhaitait et a
pleinement répondu à ces dernières.

Date : Signature médecin.....

Type d'information donnée :

- Entretien d'information
- Feuille d'information (titre : La PIPAC dans le traitement standard des rechutes du carcinome épithélial ovarien)

Ce document signé doit faire partie du dossier patient. Une copie est à remettre à la patiente.

19.5 Formulaire d'informations

Étude clinique

Apport de la PIPAC dans le traitement standard de la rechute du cancer ovarien.

Madame,

Vous allez être prise en charge pour une rechute du cancer ovarien et le service de gynécologie met en place une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de cette rechute.

Il s'agit d'une technique chirurgicale (PIPAC) permettant d'appliquer des médicaments par vaporisation directement aux endroits touchés par la maladie. Cette technique déjà utilisée pour soigner d'autres cancers situés dans la région abdominale a montré son efficacité, tout en limitant les effets secondaires liés aux médicaments.

Sélection des patientes pouvant participer à l'étude

La participation est ouverte à toutes les femmes volontaires majeures, qui parlent et lisent couramment le français, ayant une rechute d'un carcinome ovarien épithélial. Elle est en revanche fermée aux femmes qui n'ont pas répondu aux traitements standards de la rechute, porteuses du gène BRCA ou qui ont un antécédent d'autre cancer systémique.

Les objectifs de notre étude

Les objectifs de notre étude consistent à connaître l'impact de la PIPAC chez les patientes ayant reçu ou non cette technique lors de la prise en charge de la rechute du cancer ovarien.

Une bonne tolérance à ce traitement a été mise en évidence lors des études préliminaires. Nous allons étudier plusieurs paramètres tels que la qualité de vie ou l'évolution de la maladie. De cette façon, nous pourrions connaître son efficacité et améliorer potentiellement le traitement standard actuelle de la rechute.

Informations générales

Cette étude se déroule dans plusieurs centres médicaux qui pratiquent cette méthode, nous allons recruter 94 patientes, dont le suivi se fera sur une période de deux ans.

Il s'agit d'une étude clinique effectuée dans le respect des prescriptions de la législation suisse. Nous suivons en outre l'ensemble des directives reconnues au niveau international. La commission d'éthique suisse à la recherche sur l'être humain a contrôlé et autorisé l'étude.

Déroulement pour les participants

Lors de votre consultation, le médecin vous demandera de remplir le formulaire ci-joint.

À la suite de votre traitement, vous recevrez différents questionnaires portant sur votre qualité de vie. Des contrôles réguliers seront organisés, comme lors des suivis habituels.

Les bénéfices et les inconvénients que l'étude représente pour vous

En participant à cette étude, vous permettrez d'aider la recherche médicale afin d'améliorer la prise en charge dans les récurrences de cancer ovarien.

L'application de cette méthode PIPAC nécessite environ deux fois deux jours d'hospitalisation à 6 à 8 semaines de délai.

Ce traitement de PIPAC a déjà montré une bonne efficacité dans des circonstances de rechutes péritonéales de cancers ovariens. Nous espérons qu'il puisse améliorer de manière notable la durée et le taux de rémissions de la maladie cancéreuse.

Des effets secondaires après l'intervention sont possibles mais peu fréquents (ex : sensibilité au niveau de l'abdomen), ils sont essentiellement liés au geste de laparoscopie, la chimiothérapie vaporisée n'a pratiquement aucun effet général. Votre médecin peut vous donner des renseignements complémentaires à ce sujet.

Droits des participants

Si vous désirez participer à cette étude, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision et vous retirer de l'étude. Vous n'avez pas à justifier vos décisions.

Vos obligations si vous participez à l'étude

Si vous acceptez de participer à l'étude, nous vous demanderons de lire, dater et signer le formulaire de consentement.

Confidentialité des données

Nous respectons toutes les dispositions légales relatives à la protection des données (aucune information ne permettra de vous identifier à partir du fichier informatique). Ce fichier sera anonymisé et conservé sur le serveur sécurisé du CHUV.

Rémunération des participants

Il n'y a pas de rémunération.

Réparation des dommages subis

La responsabilité des dommages que pourrait impliquer cette étude incombe au promoteur. L'institution du CHUV a conclu une assurance pour être en mesure de réparer les dommages qui pourraient être subis. Les conditions et la procédure sont fixés par la loi.

Si cela se produit, veuillez prendre contact avec la personne responsable ci-dessous.

Contact

Vous pouvez à tout moment poser toutes vos questions et demander toutes les précisions nécessaires au médecin que vous rencontrerez pendant la consultation.

En cas de questions supplémentaires :

Nom :	Mathevet Patrice
Fonction :	Chef de Service de Gynécologie
Adresse / numéro de téléphone :	Av. Pierre-Decker, 2 1011 Lausanne 021/314.67.27