

PROTOCOLE UC-0110/1608 – UCGI 28

PANIRINOX

EudraCT n°: 2016-001490-33

Etude de phase II comparant FOLFIRINOX + Panitumumab versus mFOLFOX6 + Panitumumab dans les cancers colorectaux métastatiques chez des patients dont le statut B-RAF et RAS sauvage a été déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral.

NOTE D'INFORMATION

Version 3.2 du 27032019

Investigateur Coordonnateur	Dr. Thibault MAZARD Institut Régional du Cancer Montpellier Parc Euromédecine 208, rue des Apothicaires 34298 MONTPELLIER Cedex 5 Tél : + 33 (0)4 67 61 30 29 Email : Thibault.Mazard@icm.unicancer.fr
--------------------------------	---

PROMOTEUR	UNICANCER 101 rue de Tolbiac 75654 PARIS CEDEX 13
-----------	---

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

(ETUDE PANIRINOX / N°PROTOCOLE UC-0110/1608 – UCGI 28)

TITRE DE L'ESSAI : Etude de phase II comparant FOLFIRINOX + Panitumumab versus mFOLFOX6 + Panitumumab dans les cancers colorectaux métastatiques chez des patients dont le statut RAS et BRAF sauvage a été déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral circulant.

NB : les mots suivis d'un astérisque (*) sont expliqués en pages 15 et 16 de ce document.

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a proposé de participer au protocole* de recherche biomédicale UC-0110/1608 concernant le traitement de votre maladie.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui a pour but de vous décrire le protocole qui vous est proposé et de répondre autant que possible aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision de participer. Vous disposez d'un délai de réflexion pour prendre votre décision.

Nous insistons particulièrement sur le fait que votre participation à cette recherche est totalement volontaire. Votre acceptation ou votre refus ne modifiera en rien les rapports que vous aurez avec votre médecin qui continuera de vous proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés à votre état de santé. Si vous acceptez de participer à cette recherche biomédicale, vous pourrez interrompre le traitement expérimental à tout moment. De même, votre médecin gardera la possibilité d'interrompre le traitement s'il juge que c'est dans votre intérêt.

Vous pourrez à tout moment, avant et durant l'essai vous adresser à votre médecin pour lui poser toutes questions complémentaires.

1) Quel est l'objectif de la recherche ?

Votre médecin vous a expliqué que vous êtes atteint(e) d'un cancer colorectal* à un stade métastatique qu'on ne peut pas traiter par la chirurgie. Les traitements médicaux actuellement utilisés dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques combinent plusieurs drogues (polychimiothérapies) dans des protocoles appelés FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX. De plus, depuis quelques années de nouveaux médicaments associés à ces chimiothérapies, appelées « thérapies ciblées* » ont permis d'améliorer leur efficacité et la survie des malades présentant la même pathologie que vous.

Le panitumumab (médicament anticancéreux) est un anticorps monoclonal* humain qui se fixe spécifiquement au récepteur du facteur croissance épidermique (EGFR) surexprimé à la surface des cellules cancéreuses. La liaison du panitumumab à ce récepteur empêche la croissance des tumeurs.

Ce médicament est efficace seul ou en association aux chimiothérapies dans les cancers colorectaux métastatiques, à condition que les cellules cancéreuses ne présentent pas de mutations des protéines RAS et B-RAF qu'elles contiennent, ces mutations rendant le traitement inefficace.

Il est donc nécessaire de les rechercher avant toute administration du panitumumab puisque la présence de celles-ci contre-indique ce traitement.

Votre participation à cette étude ne sera confirmée que si vous répondez à des critères de sélection précis.

2) Quelle est la méthodologie ?

Cette étude est **multicentrique** c'est-à-dire quelle sera conduite dans une trentaine d'établissements de soins en France. Il est prévu de traiter 209 patients environ en France qui sont tous porteurs de la même pathologie que vous.

C'est une **étude ouverte**, c'est-à-dire que le médecin et vous-même serez informés du traitement que vous recevrez. L'attribution du traitement est déterminée par un ordinateur central pour que le médecin et vous-même n'ayez pas d'influence sur le choix des traitements et qu'une comparaison entre les 2 traitements soit possible.

Si vous acceptez de participer à cette étude, une recherche des mutations de RAS et B-RAF sera réalisée à partir d'un échantillon sanguin afin de vérifier que la tumeur ne soit pas porteuse de ces mutations.

Si tel est le cas, vous recevrez donc l'un des traitements suivants:

➤ FOLFIRINOX + Panitumumab

Le FOLFIRINOX est une association de trois médicaments de chimiothérapie :

- 5-fluorouracile (5-FU) et acide folinique (LV5FU),
- l'irinotecan,
- l'oxaliplatine.

Le Panitumumab est un anticorps monoclonal.

➤ mFOLFOX6 + Panitumumab

Le mFOLFOX6 est une association de deux médicaments de chimiothérapie :

- 5-fluorouracile (5-FU) et acide folinique (LV5FU),
- l'oxaliplatine.

Le Panitumumab est un anticorps monoclonal.

Un scanner* sera réalisé toutes les 4 cures pour évaluer l'efficacité du traitement que vous avez reçu (FOLFIRINOX + Panitumumab ou mFOLFOX6 + Panitumumab).

3) Quel est le déroulement de l'étude ?

Phase de sélection

Une fois que le médecin investigateur aura répondu à toutes vos questions, il vous sera demandé de lire, dater et signer le formulaire de consentement* qui se trouve à la fin de cette note d'information.

Le médecin investigateur vérifiera que vous pouvez participer à l'étude en réalisant des examens cliniques, radiologiques et biologiques.

- Dans les 30 jours précédant la première administration du traitement de l'étude, le médecin investigateur réalisera :
 - Un scanner* ou une IRM* (imagerie par résonance magnétique) cérébral, thoracique, abdominal et pelvien afin d'évaluer la taille de vos lésions métastatiques et évaluer votre maladie.
 - Un électrocardiogramme afin d'enregistrer l'activité électrique de votre cœur.
 - Une prise de sang servira également à rechercher les mutations RAS et B-RAF.
- Dans les 7 jours précédant la première administration du traitement de l'étude, le médecin investigateur fera réaliser :
 - La revue de votre histoire médicale, de vos symptômes et de vos traitements actuels.

- Un examen clinique comprenant la mesure de votre poids et de vos signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire). Cet examen physique sera répété dans les 2 jours qui précèdent la première administration du traitement de l'étude.
- Une prise de sang pour quantifier votre numération globulaire et plaquettaire, vérifier votre fonction rénale et hépatique, déterminer la valeur de vos marqueurs tumoraux (marqueurs ACE).
- Un test de grossesse urinaire ou sanguin si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants. Le test devra être négatif pour que vous puissiez participer à cette étude.

Phase de traitement

Après avoir réalisé ces examens, si vous répondez aux critères d'inclusion de l'essai et s'il n'y a pas de contre-indication à l'un des traitements, vous recevrez l'un de ces traitements :

➤ Soit le traitement **FOLFIRINOX + Panitumumab** = bras A

Le Panitumumab est administré selon les procédures standards : 6mg/kg en perfusion intraveineuse en 1 heure tous les 14 jours, 12 cycles soit 24 semaines

Le Folfirinox est administré selon les procédures standards tous les 14 jours, 12 cycles, soit 24 semaines

- oxaliplatine (Eloxatine® ou générique) 85 mg/m², au jour J1 en perfusion* intraveineuse de 2 heures immédiatement suivi par
- acide folinique 400 mg/m², en perfusion intraveineuse de 2 heures avec l'addition au bout de 30 minutes de
- irinotécan (Campto® ou générique) 150 mg/m² au jour J1 en perfusion intraveineuse de 90 minutes immédiatement suivi par
- 5-FU 400mg/m² en bolus intraveineux puis 2400 mg/m²,
- en perfusion intraveineuse continue sur 46 heures.

➤ Soit le traitement par **mFolfox6 + Panitumumab** = bras B

Le Panitumumab est administré selon les procédures standards : 6mg/kg en perfusion intraveineuse en 1 heure tous les 14 jours, 12 cycles soit 24 semaines

Le mFolfox6 est administré selon les procédures standards tous les 14 jours, 12 cycles, soit 24 semaines

- oxaliplatine (Eloxatine® ou générique) 85 mg/m², au jour J1 en perfusion* intraveineuse de 2 heures immédiatement suivi par
- acide folinique 400 mg/m², en perfusion intraveineuse de 2 heures suivi par
- 5-FU 400mg/m² en bolus intraveineux puis 5-FU 2400 mg/m², en perfusion intraveineuse continue sur 46 heures.

Dans les 2 cas de traitement, l'administration de 5-FU sur 46 heures est le plus souvent réalisable en dehors de l'hôpital, à votre domicile. Vous ne restez que quelques heures à l'hôpital. Votre pompe portable* permettant l'administration de 5-FU vous accompagnera sans trop de gêne pendant vos activités. Elle pourra être débranchée à domicile par une infirmière.

Vous vous rendrez tous les 14 jours à l'hôpital, comme dans le cadre d'un suivi normal, et recevrez l'un des traitements de l'étude en perfusion sur une durée de 48 heures.

Quel que soit le traitement que vous recevrez la durée totale de votre traitement sera de 12 cures de chimiothérapie.

Vous devez appeler immédiatement votre médecin investigateur si des changements se manifestent dans votre organisme ou si vous présentez un effet indésirable pendant ou après la perfusion.

Lors de vos visites pendant la phase de traitement, seront effectués :

- L'évaluation de votre état général comprenant la mesure de votre poids et de vos signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque, température).
- Le recueil des effets indésirables et de la prise d'autres médicaments.

- Des prélèvements sanguins pour quantifier votre numération globulaire et plaquettaire, pour évaluer votre fonction rénale et hépatique, et pour déterminer la valeur de vos marqueurs tumoraux (les prélèvements pour déterminer ces marqueurs seront réalisés toutes les 4 cures uniquement).
- Un électrocardiogramme afin d'enregistrer l'activité électrique de votre cœur (réalisé avant et après chaque perfusion intraveineuse d'oxaliplatine).
- Un scanner* ou une IRM* thoracique, abdominal et pelvien, toutes les 4 cures après l'administration du produit comme c'est déjà le cas dans la pratique courante.

Le traitement de l'étude pourra être arrêté en fonction de l'évolution de votre maladie ou si vous ne le tolérez pas suffisamment.

Si les différents traitements permettent de faire disparaître complètement la maladie, une visite sera réalisée 4 à 6 semaines après la fin du dernier traitement. Lors de cette visite les mêmes examens que ceux réalisés durant la phase de traitement seront effectués.

Les autres patients passeront directement en phase de suivi (voir ci-dessous).

Phase de suivi (après l'arrêt définitif du traitement de l'étude)

Les visites seront réalisées tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 2 ans, en l'absence de progression de la maladie.

Lors de vos visites pendant la phase de suivi, seront effectués :

- L'évaluation de votre état général comprenant la mesure de votre poids et de vos signes vitaux (voir plus haut).
- Le recueil des effets indésirables éventuels.
- Des prélèvements sanguins pour quantifier votre numération globulaire et plaquettaire, pour évaluer votre fonction rénale et hépatique.
- Un scanner* ou une IRM* thoracique, abdominal et pelvien.
- Si les différents traitements ont permis de faire disparaître complètement la maladie, un PET scan* sera également réalisé lors de votre première visite de suivi pour confirmer la disparition complète de la maladie.

En cas de progression de la maladie*

Vous serez traité de la meilleure façon qu'il soit, le traitement ultérieur de votre maladie sera choisi par votre médecin oncologue référent.

Des données sur l'évolution de votre état de santé seront collectées environ tous les 6 mois pendant 2 ans.

4) Quels sont les bénéfices attendus ?

Le but de cette étude est d'améliorer le traitement de votre maladie en évaluant l'efficacité et la tolérance de ces deux traitements.

Le bénéfice principal souhaité est une activité du traitement sur les lésions cancéreuses

Les informations et connaissances obtenues durant cette étude pourront faire progresser la recherche et être utiles à d'autres patients dans le futur.

N'hésitez pas à discuter des autres traitements possibles avec votre médecin oncologue référent.

5) Quels sont les risques prévisibles ?

Les médicaments que vous allez recevoir dans le cadre de ce protocole peuvent être responsables d'effets secondaires indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Ceux-ci sont connus par les médecins qui vous surveilleront pendant votre traitement.

Ils vous donneront :

- soit des traitements préventifs (anti-histaminiques, crème corticoïdes, antibiotique oral...)
- soit des traitements curatifs.

Ces effets secondaires sont généralement modérés et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Le traitement sera adapté à votre sensibilité individuelle.

Il faut impérativement signaler à votre médecin tout effet secondaire du traitement et en préciser la durée et l'intensité. En cas d'effets secondaires trop importants, les doses des molécules pourront avoir leur posologie diminuée, retardée, voire supprimée.

La fatigue et les effets indésirables occasionnés par les traitements pourraient avoir une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à travailler sur des machines. Vous devez en tenir compte pour évaluer avec le médecin votre capacité à mener ces activités.

Vous êtes en droit de demander à tout moment l'arrêt du traitement si vous le souhaitez.

➤ Risques associés aux examens de l'étude :

Les prises de sang ou l'utilisation d'un cathéter peuvent avoir les effets indésirables suivants : infection, ecchymoses, rougeur, inconfort ou saignement au point de piqûre.

Lors des examens d'imagerie (scanner, PET Scan, IRM) vous serez exposé(e) aux radiations. Cette quantité de radiation est jugée faible et n'affectera pas votre traitement ou votre maladie. Certaines personnes sont allergiques aux produits de contraste utilisés dans la réalisation des scanners ou des IRM. Les réactions allergiques sont rares et peuvent se traduire par des démangeaisons, rougeurs, difficultés à respirer, baisse de la pression artérielle ou d'autres symptômes généraux. Signalez à votre médecin investigateur ou à votre radiologue toute allergie connue aux produits de contraste.

Ces examens sont réalisés dans les mêmes conditions que les examens réalisés dans le suivi habituel de votre maladie.

➤ Risques associés aux traitements de l'étude :

PANITUMUMAB

Effets indésirables liés à la perfusion

Pendant ou après le traitement vous pouvez être sujet à des effets indésirables liés à la perfusion.

Ils peuvent inclure des maux de tête, des éruptions cutanées, de l'urticaire ou des démangeaisons, des bouffées de chaleur, un gonflement (visage, lèvres, bouche, contour des yeux, et zone de la gorge), battements cardiaques rapides et irréguliers, un pouls rapide, des sueurs, des nausées, des vomissements, des vertiges, une difficulté à respirer ou à avaler ou une diminution de la tension artérielle

Ceux-ci peuvent être

- Légers ou modérés (*Fréquents peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10*)
- Graves (*Peu fréquents peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100*).
- Ou engager le pronostic vital (*Rares peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1000*)

Effets indésirables allergiques

Fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- Hypersensibilité au traitement

Rares (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Effets indésirables allergiques graves (Réaction anaphylactique) pouvant être fatals.

Effets indésirables cutanés

Très fréquents (peuvent concerner plus de 1 personne sur 10)

L'éruption cutanée ressemble en général à de l'acné et apparaît souvent sur le visage, le haut de la poitrine et le dos, mais peut toucher n'importe quelle zone du corps. Certaines éruptions étaient associées à des rougeurs, des démangeaisons et une desquamation de la peau pouvant devenir grave.

De plus, des cas de peau sèche, de fissures (crevasses cutanées) sur les doigts ou les orteils, une infection de l'ongle du doigt ou de l'orteil (paronychie) ou une inflammation ont été rapportés.

Rares : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1000

Dans de rares cas, des patients ont pu voir apparaître une éruption bulleuse au niveau de la peau, de la bouche, des yeux et des parties génitales, qui peut être révélatrice d'une réaction cutanée sévère appelée « syndrome de Stevens-Johnson », ou une éruption bulleuse au niveau de la peau qui peut indiquer une réaction cutanée sévère appelée « nécrolyse épidermique sévère ».

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent concerner plus de 1 personne sur 10)

- taux faible de globules rouges dans le sang (anémie) ; taux faible de potassium dans le sang (hypokaliémie) ; taux faible de magnésium dans le sang (hypomagnésémie) ;
- inflammation de l'œil (conjonctivite) ;
- éruption cutanée locale ou générale qui peut être boursoufflée (avec ou sans tâche), prurigineuse, rouge ou floconneuse ;
- chute des cheveux (alopécie) ; ulcères de la bouche et boutons de fièvre (stomatite) ; inflammation de la bouche (mucite) ;
- diarrhée ; nausées ; vomissements ; douleur abdominale ; constipation ; anorexie (perte d'appétit prolongée) ; perte de poids ;
- fatigue extrême (fatigue) ; fièvre ou température élevée (pyrexie) ; manque ou perte de force (asthénie) ; accumulation de liquide dans les membres (œdème périphérique) ;
- douleurs dorsales ;
- troubles du sommeil (insomnie) ;
- toux, dyspnée (difficulté à respirer).

Fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux faible de globules blancs dans le sang (leucopénie) ; taux faible de calcium dans le sang (hypocalcémie) ; taux faible de phosphates dans le sang (hypophosphatémie) ; taux élevé de glucose dans le sang (hyperglycémie) ;
- croissance des cils ; sécrétion de larmes excessive (larmolements) ; rougeur de l'œil (hyperhémie oculaire) ; sécheresse oculaire ; démangeaisons des yeux (prurit oculaire) ; irritation oculaire ; inflammation des paupières (blépharite) ;
- ulcère cutané ; escarres ; pilosité excessive (hypertrichose) ; rougeur et gonflement de la plante des pieds ou de la paume des mains (syndrome pied-main) ; transpiration excessive (hyperhidrose) ; réaction cutanée (dermatite) ;
- infection disséminée sous la peau (cellulite) ; inflammation des follicules pileux (folliculite) ; infection localisée ; éruption avec ampoules remplies de pus (rash pustuleux) ; infection des voies urinaires ;

- affection de l'ongle ; ongles cassants (onychoclasie) ;
- déshydratation ;
- sécheresse buccale ; indigestion (dyspepsie) ; saignements du rectum (hémorragie rectale) inflammation des lèvres (chéilite) ; brûlures d'estomac (reflux gastro-oesophagien) ;
- douleur thoracique ; douleurs, frissons ; douleurs dans les membres ; réaction immunitaire (hypersensibilité) ; rythme cardiaque rapide (tachycardie) ;
- caillot de sang dans les poumons (embolie pulmonaire) dont les symptômes peuvent être une apparition soudaine d'un essoufflement ou une douleur thoracique ; saignements de nez (épistaxis) ; caillot de sang dans une veine profonde (thrombose veineuse profonde) ; tension artérielle élevée (hypertension) ; bouffées de chaleur ;
- maux de tête ; étourdissements ; anxiété.

Plus rarement (moins de 1 patient sur 100) des aggravations des effets précédemment cités ou d'autres évènements (kératite, sécheresse de la peau et des muqueuses, infection de la peau et des yeux...) peuvent survenir.

FOLFIRINOX et mFOLFOX6

Les nausées et vomissements transitoires après administration du traitement seront évités ou combattus par les traitements anti-nauséeux préventifs ou curatifs adéquats, et le cas échéant par l'adaptation des doses du traitement de l'étude.

Le traitement peut dans certains cas provoquer une irritation des muqueuses de votre organisme, entraînant notamment une diarrhée (en particuliers l'irinotecan) ou des aphtes dans la bouche. Ces manifestations seront combattues par l'administration de traitements correcteurs (anti-diarrhéiques, bains de bouche,...), et le cas échéant par l'adaptation des doses du traitement de l'étude. Un traitement antibiotique pourra s'avérer nécessaire en cas de diarrhée sévère, persistante ou avec fièvre. Dans ces cas, votre médecin pourra recommander une hospitalisation pour quelques jours.

La survenue d'une fièvre peut témoigner d'une infection, favorisée notamment par une baisse importante des globules blancs. Le contrôle du nombre de globules blancs et avis médical rapide sont donc recommandés en cas de fièvre.

Une fatigue anormale est possible. En cas de fatigue sévère présumée due au traitement de l'étude, le médecin pourra décider de diminuer la dose des médicaments administrés.

La chute de cheveux n'est pas très fréquente avec le traitement de l'étude. Si celle-ci survenait et qu'elle était importante, une prescription de perruque pourra vous être faite. A noter que la chute de cheveux est réversible à l'arrêt du traitement.

Une baisse éventuelle du nombre de cellules sanguines (globules rouges : anémie avec fatigue, essoufflement, vertiges ; globules blancs : sensibilité aux infections ; plaquettes : sang trop « fluide » avec tendance aux saignements) sera dépistée par des prises de sang régulières. Cette baisse est le plus souvent modérée et sans conséquence. Le cas échéant, votre médecin pourra décider d'une transfusion (globules rouges, plaquettes), de traitements visant à stimuler la production par votre organisme des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs) en quantité insuffisante, ou d'une adaptation des doses du traitement de l'étude.

Une rougeur avec gonflement des mains et des pieds appelée "syndrome main-pied" peut survenir, particulièrement avec le 5-fluoro-uracile. Le cas échéant, des traitements locaux (crèmes,...), une réduction de dose ou un report du traitement pourront être décidés par votre médecin.

Des fourmillements des extrémités (doigts, orteils,...) surviennent souvent après les perfusions d'oxaliplatine, notamment lors d'exposition au froid. Ces fourmillements peuvent durer plus longtemps au fur et à mesure de la répétition des cures, et même parfois persister entre deux cures en entraînant une gêne dans les mouvements fins (comme boutonner sa chemise) ou des picotements indépendants du froid. Ces symptômes sont habituellement réversibles, mais peuvent parfois persister, après la fin du traitement. De même, des sensations de crampes ou des troubles de la sensibilité de la bouche ou de la

gorge doivent être signalés à votre médecin qui peut ainsi décider de réduire les doses, de ralentir le débit de perfusion de l'oxaliplatine, voire d'arrêter ce dernier.

Tout médicament (notamment l'oxaliplatine), peut entraîner des réactions allergiques : éruption cutanée, conjonctivite, rhinite, sensation de malaise, baisse de la tension artérielle, difficultés pour respirer. Outre les mesures médicales immédiates éventuellement décidées (administration d'anti-allergiques,...), le médecin peut décider d'arrêter le ou les produits suspectés.

Des élévations des enzymes du foie sont fréquemment détectées lors des examens sanguins de surveillance des chimiothérapies, notamment avec l'oxaliplatine. Ces élévations sont généralement peu importantes et n'entraînent aucun symptôme. Dans quelques cas, des symptômes peuvent être associés avec ces élévations des enzymes du foie et consister en une jaunisse, une ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen) ou une augmentation de volume du foie ou de la rate. Ces anomalies du foie et ces symptômes peuvent être liés à votre maladie ou, dans de rares cas, refléter un effet direct du traitement sur le foie, qui pourrait modifier les vaisseaux sanguins dans le foie. Pendant la durée de l'étude, la fonction de votre foie sera contrôlée de façon régulière par des examens sanguins et, si un mauvais fonctionnement du foie ou des symptômes sans rapport avec votre maladie survenaient, des examens complémentaires vous seront proposés.

Par ailleurs, dans de rares cas, peuvent survenir des troubles réversibles de l'audition, des saignements de nez, un larmolement, un écoulement nasal, une altération du goût ou des manifestations cardiaques (palpitations, douleur thoracique, essoufflement).

Votre oncologue référent est à votre entière disposition pour tout renseignement complémentaire. En cas d'urgence, veuillez consulter votre médecin traitant sans tarder.

6) Qu'en est-il de la contraception ?

Pour les femmes, il est possible que la prise de ces médicaments anticancéreux puisse être dangereuse pour vous et votre bébé, si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. A ce jour, les risques exacts sont inconnus.

➤ Méthode de contraception

Afin d'écartier tout risque de grossesse, les femmes doivent utiliser une méthode efficace de contraception* pendant l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière prise des médicaments de l'étude.

De même, si vous êtes un homme, votre partenaire doit utiliser une méthode efficace de contraception pendant l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière prise des médicaments de l'étude. Si besoin, votre médecin investigateur pourra vous prescrire une méthode de contraception.

La méthode de contraception doit être discutée avec le médecin investigateur et doit présenter un risque de grossesse inférieur à 1%. De plus, il vous sera demandé d'informer votre médecin investigateur si vous changez de méthode de contraception pendant l'étude.

➤ Test(s) de grossesse

Les femmes susceptibles d'avoir des enfants participant à cette étude feront un test de grossesse urinaire ou sanguin dans les 7 jours avant la première administration des médicaments de l'étude.

➤ Suspicion de grossesse

Si en cours d'étude, vous débutez une grossesse, vous pensez être enceinte, ou si vous avez un retard de règles ou si vous observez un changement au niveau de votre cycle menstruel (comme des saignements plus importants pendant les règles ou des saignements entre les cycles), vous devez contacter immédiatement le médecin investigateur.

➤ Grossesse en cours d'étude

Information pour les femmes : en cas de grossesse, le traitement de l'étude sera arrêté et vous devrez sortir de l'étude. Le médecin investigateur vous orientera vers un obstétricien pour le suivi de votre grossesse, qui sera prise en charge de façon habituelle. Vous continuerez à être suivie pour tout événement indésirable ou bénéfice lié au produit à l'étude, sous réserve que ce suivi ne présente pas de danger pour vous et votre enfant à naître.

Information pour les hommes : si votre partenaire débute une grossesse alors que vous participez à l'étude, ou pendant les 6 mois suivant votre dernière prise du traitement de l'étude, vous devrez immédiatement en informer votre médecin investigateur.

7) Est-il possible de prendre d'autres médicaments pendant l'étude?

L'association avec d'autres médicaments peut être la source d'interactions médicamenteuses et occasionner la potentialisation de certains effets connus ou la survenue d'autres effets indésirables. Vous devrez donc signaler à votre médecin de l'étude quels sont les médicaments qui vous ont été prescrits par un autre médecin mais également ceux que vous prenez sans prescription et ceux à base de plantes.

Pendant toute la durée du traitement, il vous sera demandé de ne pas prendre certains types de médicaments connus pour interagir avec les traitements de chimiothérapie de l'étude. Les principaux traitements interdits sont :

- La warfarine qui interagit avec la chimiothérapie
- L'aprèpitant qui rend inefficaces les contraceptifs oraux. Par conséquent, un autre moyen de contraception est nécessaire chez les patientes non-ménopausées.
- Le Pimozide (Orap®) et le cisapride (Prepulsid®) sont formellement contre-indiqués en raison d'un risque important de troubles du rythme du cœur.
- Corticothérapie (sauf en cas de prescription d'urgence ou comme antiémétique)
- Les autres traitements anti tumoraux (Chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées...)

L'équipe médicale de l'essai reste bien sûr à votre disposition pour toute question ou information supplémentaire.

8) Quelle sera la durée de votre participation ?

Si vous participez, vous serez traité(e) par chimiothérapie au maximum pendant 24 semaines dans le cadre de cette recherche, en fonction de votre tolérance au traitement et de l'évolution de votre maladie. Vous serez ensuite suivi pendant 3 ans.

Le traitement sera arrêté prématurément en cas de :

- manque d'efficacité (progression de votre maladie constatée par une aggravation de vos symptômes et / ou de la progression des images radiologiques),
- intolérance importante ou persistante après les adaptations de doses prévues et malgré les traitements de support,
- décision de votre médecin investigateur qui ne le considère plus intéressant dans votre cas,
- décision de votre part de ne plus participer à l'étude.

La prise en charge en fin de recherche ne peut pas être définie à l'avance, elle se fera au cas par cas. Votre médecin investigateur discutera avec vous du meilleur traitement à vous proposer.

Vous êtes libre de vous retirer de l'étude avant le terme prévu sans que votre responsabilité soit engagée et sans que cela nuise à la qualité de la relation avec votre médecin. De même, votre médecin garde la possibilité d'interrompre le traitement de l'étude s'il juge que cela est dans votre intérêt. En effet, il y a un risque que votre état de santé ne s'améliore pas, ou même s'aggrave pendant que vous êtes dans l'étude.

L'équipe médicale de l'essai reste bien sûr à votre disposition pour toute question ou information supplémentaire.

9) Comment sont utilisés vos échantillons biologiques ?

Les échantillons biologiques de sang prélevés lors de cet essai serviront à rechercher les mutations RAS et B-RAF et serviront également à une recherche translationnelle* dont le but est d'identifier des marqueurs biologiques pronostiques et prédictifs de la réponse (régression) et/ou de la progression de la maladie. Cela nécessite que l'ADN soit extrait de cet échantillon et analysé.

En acceptant de participer à cet essai, vous acceptez que vos échantillons fassent l'objet d'une étude des caractéristiques génétiques de votre tumeur.

En signant ce document, vous acceptez que du sang soit prélevé à différents moments de votre traitement. Il s'agira d'un prélèvement de 15 millilitres (mL) de sang environ (3 tubes de 5mL) réalisé si possible à l'occasion d'une prise de sang de routine nécessaire pour le suivi de votre maladie, donc sans entraîner de piqûre supplémentaire. Cette collecte de sang se fera :

1/ Au moment des évaluations par scanner et/ou IRM, soit toutes les 4 cures pendant le traitement avec l'association FOLFIRINOX + Panitumumab ou mFOLFOX6 + Panitumumab (soit 3 prélèvements de 5mL à chaque cure de chimiothérapie ; soit 45 mL au total lors de la période de traitement).

2/ 4 à 6 semaines après la fin du dernier traitement pour les patients qui présenteront une réponse complète à l'issue des différents traitements (soit 3x5mL de plus).

Il y aura donc un maximum de 60 mL de sang prélevé par patient au cours du protocole en plus des prises de sang de routine.

Les tubes sanguins de 5mL seront congelés puis adressés à l'Institut de Recherche de Cancérologie de Montpellier – 280 rue des Apothicaires – 34298 MONTPELLIER cedex.

Il est possible que, dans le futur, les avancées de la science conduisent le promoteur à rechercher, en partenariat avec d'autres équipes de recherches, d'autres marqueurs biologiques et génétiques du cancer non prévus initialement, à partir de vos échantillons. Ces recherches ne permettront en aucun cas votre identification et les données vous concernant associées à vos échantillons auront été préalablement rendues anonymes.

On ne peut exclure que les résultats obtenus par l'utilisation de matériels biologiques puissent conduire à l'obtention de droits exclusifs reposant sur des découvertes liées à la recherche. Vous ne recevrez aucune contrepartie financière. Au cas où le promoteur de l'étude bénéficierait d'un financement, il sera réinvesti dans la recherche contre le cancer dans le seul but est d'améliorer le traitement des patients atteints d'un cancer.

Il est probable que les résultats des recherches sur les matériels biologiques ne soient pas disponibles dans un avenir proche. Cela vient du fait que la recherche peut être longue et que les prélèvements et les données doivent être recueillis auprès de nombreux donneurs avant que les résultats ne soient connus. Par ailleurs, les résultats de ces recherches peuvent faire l'objet de publications scientifiques, en respectant scrupuleusement l'anonymat des patients ayant participé à l'étude.

Vous avez la possibilité d'accepter ou de refuser ces utilisations futures dans le domaine de la cancérologie. Vous pouvez vous opposer à tout moment à l'utilisation de vos échantillons en vous adressant à UNICANCER 101 rue du Tolbiac 75013 Paris, et à ce moment-là vos échantillons – et les données qui seront associées à ces échantillons - seront entièrement détruits.

10) Quels sont vos droits en tant que participant à cette recherche ?

a. Sécurité, éthique et prise en charge

Votre participation à cette étude est totalement volontaire : vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser d'y participer. Si vous refusez la participation à l'étude, un autre traitement vous sera bien entendu proposé.

Si vous acceptez d'y participer, nous vous demandons d'être affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale. Nous vous demandons également, si vous y consentez, de signer le formulaire joint à ce document d'information. Vous pouvez mettre fin à votre participation à tout moment sans avoir à expliquer votre choix. En aucun cas, cela n'aura de conséquence sur la suite de votre traitement, la qualité des soins qui vous seront fournis ou sur la relation avec votre médecin ; vous pourrez être toujours suivi(e) par la même équipe médicale.

Si vous acceptez d'y participer, aucun frais lié à la recherche biomédicale ne sera à votre charge.

Si vous souhaitez vous retirer volontairement de l'étude, le promoteur pourra utiliser les informations et les échantillons recueillis jusque-là, sauf opposition de votre part formulée au moment de ce retrait.

Le promoteur* de cet essai qui en assure la gestion et la responsabilité est UNICANCER situé au 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 – France.

UNICANCER Groupement de Coopération Sanitaire a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.

UNICANCER Groupement de Coopération Sanitaire devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (n° de contrat = 0100713714024), auprès de la Société Gerling France (77 esplanade de Général de Gaulle, 92914 Paris La Défense cedex) par l'intermédiaire de la société de courtage d'assurances Biomedic Insure (Parc d'Innovation, Bretagne Sud, CP 142, 56038 Vannes, tél. 02.97.69.19.19).

Lorsque la responsabilité du promoteur* n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (*Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux*, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N°AZUR 0 810 600 160).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de 2 instances qui ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

1) L'Autorité Compétente (Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a autorisé cet essai le 25/10/2016 sous le n°151544A-12.

2) Le Comité de Protection des Personnes - CPP Sud Med IV a rendu un avis délibératif favorable le 11/10/2016. Les associations de patients et des usagers font partie de la composition des CPP et ont participé à l'avis qui a été rendu.

Ce protocole a été relu par la Fédération des Comités de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie (FCPRCC) d'UNICANCER et de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

Les recherches ne donneront pas lieu à la communication de résultats individuels. Les résultats obtenus pourront faire l'objet de publications scientifiques mais ils ne seront pas disponibles immédiatement dans la mesure où il faut suffisamment de temps pour analyser toutes les données.

Selon les dispositions de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informé(e), à votre demande, des résultats globaux de l'essai, en faisant la demande auprès du ou des médecins qui auront assuré votre suivi médical tout au long de l'essai.

b. Protection des données vous concernant

Votre dossier médical soumis au secret professionnel restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin investigateur s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai.

Un traitement des données vous concernant est nécessaire pour la réalisation de cette recherche scientifique conformément aux objectifs légitimes de recherche en santé d'UNICANCER et menée dans l'intérêt public dans le domaine de la santé publique (articles 6.1.e, 6.1.f, 9.2.i et 9.2j du Règlement (UE) n° 2016/679). Par conséquent, les données nécessaires pour répondre aux questions scientifiques de cette recherche, menée dans l'intérêt public dans le domaine de la santé publique, seront collectées, envoyées et traitées par UNICANCER, le promoteur. Celles-ci seront traitées de manière confidentielle pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. Ces données ne feront pas apparaître votre identité et seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales. Les informations concernant votre identité seront conservées par votre médecin investigateur.

Si vous l'acceptez, les données collectées durant l'essai pourront être utilisées de manière confidentielle et sécurisée par UNICANCER ou ses partenaires afin de poursuivre la recherche contre le cancer ou d'améliorer l'accès aux thérapies.

A ces fins, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche, aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, ses partenaires, et aux autorités compétentes, en France ou à l'étranger.

Vos données seront conservées pour un maximum de deux ans après la dernière publication scientifique liées aux projets de recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de vingt ans.

Vous disposez, sur les données vous concernant, des droits suivants :

- droits d'accès aux données vous concernant,
- droit rectification des données erronées,
- droit d'effacement des données en cas de traitement illicite,
- droit de limitation du traitement, notamment si le traitement venait à être remis en cause.

Vous disposez également d'un droit d'opposition au traitement. Celui-ci empêche tout traitement ultérieur des données par le responsable de traitement. Si le traitement est nécessaire dans l'intérêt public, UNICANCER ne pourra répondre favorablement à l'exercice de ce droit d'opposition.

Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données UNICANCER : Délégué à la protection des données, 101 rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13 – dpo@unicancer.fr.

Il est conseillé – mais ce n'est pas une obligation – préalablement à l'exercice de vos droits, de contacter le médecin investigateur qui vous suit dans la recherche afin qu'il vous communique votre numéro d'identification et l'identifiant du centre qui sont spécifiques à la recherche. Ces éléments vous permettront de communiquer plus facilement avec le Délégué à la protection des données.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L.1111-7 du Code de la Santé Publique.

Si malgré l'engagement d'UNICANCER, à respecter vos droits et à protéger les données vous concernant, vous restez insatisfait, il vous est possible d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle : la Commission nationale de l'informatique et des libertés (cnil.fr).

c. Droits relatifs aux échantillons biologiques

Conformément à la Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, l'utilisation de vos prélèvements sanguins est soumise à votre accord écrit préalable.

Si vous donnez votre approbation pour les recherches sur vos échantillons biologiques, ceux-ci seront conservés par un centre assurant leur préservation et leur confidentialité, conformément à la réglementation en vigueur, pour des recherches ultérieures dans le domaine de l'oncologie tant que ces prélèvements conserveront un intérêt scientifique et pour une durée de vingt-cinq ans. Vous pouvez toutefois vous y opposer si vous le désirez en le précisant oralement ou par écrit à votre médecin investigateur.

Par ailleurs, à tout moment de la recherche vous pouvez demander à votre médecin investigateur la destruction ou le retour de ces échantillons à l'équipe de soin ayant réalisée ce diagnostic.

Une partie du matériel biologique pourra être transférée dans le cadre d'un partenariat de recherche à d'autres institutions ou à des sociétés privées en accord avec la Loi de Bioéthique du 6 août 2004.

Si, au cours de l'analyse de ces échantillons, une anomalie génétique grave liée ou non à votre maladie était diagnostiquée, votre médecin vous informera de ce diagnostic, de la prise en charge médicale associée et de la possibilité de contacter des associations de patients touchés par cette anomalie. Si toutefois vous souhaitez être tenu dans l'ignorance d'un tel diagnostic, vous pouvez l'indiquer par écrit. Veuillez toutefois noter que ceci pourrait empêcher de prévenir des membres de votre famille également touchés par cette éventuelle anomalie et retarder la prise de mesures de prévention ou de soins. Vous pouvez autoriser votre médecin à informer lui-même ces membres de votre famille.

Vos échantillons biologiques pourront être conservés par un centre assurant leur préservation et leur confidentialité, conformément à la réglementation en vigueur, pour des recherches ultérieures dans le domaine de l'oncologie tant que ces prélèvements conserveront un intérêt scientifique. Vous pouvez toutefois vous y opposer si vous le désirez en le précisant oralement ou par écrit à votre médecin investigateur.

11) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes ?

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez-vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude (titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :
.....
.....
.....
.....
Coordonnées du médecin référent du patient
.....
.....
.....
.....

Glossaire :

***ACE :** Antigène Carcino Embryonnaire : protéine sécrétée par la tumeur et dosable dans le sang.

***Anticorps monoclonal :** un anticorps est une molécule dirigée spécifiquement contre une autre molécule, l'antigène. Un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit, de façon industrielle, par une seule lignée de cellules (le clone).

***Cancer colorectal :** Il s'agit d'une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein du colon et du rectum

***Contraception efficace :** Généralement, sont considérées comme efficaces les méthodes de contraception suivantes qui concernent soit le patient, soit le partenaire du patient : pose d'un stérilet, vasectomie, complète abstinence durant toute la durée du traitement de l'étude, double barrière de contraception (préservatif associé à un spermicide et/ou diaphragme associé à un spermicide) et contraception orale.

***Consentement :** acceptation libre d'une personne qui décide, en signant l'attestation de consentement, de participer à une recherche biomédicale.

***Examen clinique :** examen pratiqué par un médecin qui, après avoir posé des questions en relation avec la maladie, examine le patient (auscultation, palpation, etc.).

***IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :** technique d'examen qui montre des images d'une partie du corps ou des organes. Comme un scanner, une IRM permet d'avoir des images précises de plusieurs régions du corps.

***Perfusion :** injection en goutte à goutte par piqûre d'un médicament liquide dans les veines.

***PET Scan :** le PET Scan (Tomographie par Emission de Positrons = TEP en français), est un examen d'imagerie qui consiste à injecter un produit légèrement radioactif dans le corps, qui va se fixer sur les tumeurs et/ou métastases. Cet examen sert à détecter une tumeur cancéreuse et/ou des métastases et à surveiller leur évolution.

***Pompe portable :** il s'agit d'un appareil permettant l'administration automatique et contrôlée d'une perfusion veineuse (chimiothérapie...).

***Progression de la maladie :** évolution non favorable de la maladie.

***Protocole :** description précise des conditions et du déroulement d'une étude ou d'un traitement. Un protocole de chimiothérapie a pour but de spécifier les noms et les doses de médicaments, le nombre de cures, etc.

***Promoteur :** personne physique ou morale, qui est à l'initiative de la recherche biomédicale et en assure la totale prise en charge.

***Recherche translationnelle : étude qui combine des données cliniques des patients et des aspects plus fondamentaux de la recherche. Par exemple un** prélèvement de sang d'un patient pourra servir à décrypter un mécanisme pour comprendre le fonctionnement des cellules cancéreuses (étude biologique annexe).

***Scanner :** examen qui permet des images d'une partie du corps à l'aide de rayons X. Les images sont reconstituées par un ordinateur, ce qui permet une analyse précise.

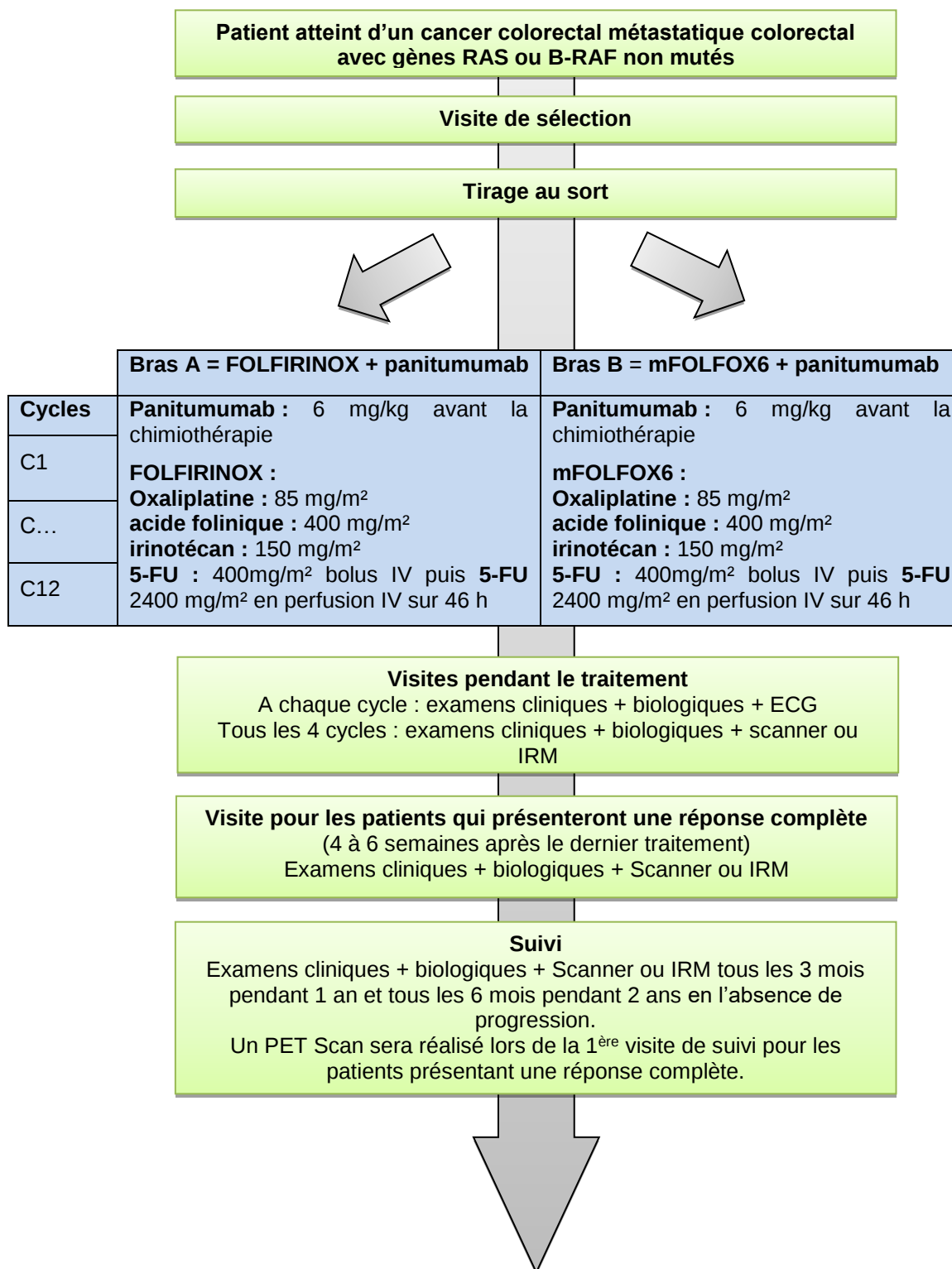
***Tirage au sort :** il s'agit d'une méthode pour prendre une décision, faire un choix, où le résultat est laissé au hasard.

***thérapie ciblée :** il s'agit de médicament « sélectif » qui bloque les mécanismes des cellules cancéreuses. Il épargne ainsi au maximum les cellules saines. Dans cet essai le panitumumab se lie spécifiquement avec le récepteur de croissance épidermique (EGFR) qui est présent à la fois sur les

cellules normales (notamment les cellules cutanées) et tumorales et entraîne ainsi une inhibition de la croissance cellulaire.

***Visite** : examen médical programmé, nécessaire à la recherche biomédicale, réalisé par le médecin-investigateur.

SCHEMA DE L'ETUDE :



CALENDRIER DE L'ETUDE :

VISITES	Sélection		Visite initiale J0	Suivi pendant le traitement						Visite de confirmation de réponse complète ⁽³⁾	Suivi tous les 3 mois pendant 1 an	Suivi tous les 6 mois pendant 2 ans
	J-30	J-7		V1/C1 V2/C2 V3/C3 V4/C4	V Post-C4	V5/C5 V6/C6 V7/C7 V8/C8	V Post-C8	V9/C9 V10/C10 V11/C11 V12/C12	V Post-C12			
Visites n°	Screening		V0							V13	V14 → V17	V18 → V22
TRAITEMENT												
Critères d'inclusion / de non-inclusion		X										
Signature du consentement éclairé	X											
Screening (S) / Randomisation (R)			X									
EXAMENS PHYSIQUES												
Taille, Poids, PS		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Antécédents médicaux, traitement antérieur		X										
Tolérance, toxicité				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vérification des traitements concomitants			X	X	X	X	X	X	X			
EXAMENS PARACLINIQUES												
Scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM adomino-pelvienne et scanner thoracique (si allergie au produit de contraste)	X				X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾	X	X	X
ECG	X			X ⁽²⁾		X ⁽²⁾		X ⁽²⁾				
PET Scan											X ⁽⁴⁾	
PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES												
NFS, plaquettes		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ionogramme		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fonction hépatique		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fonction rénale		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Marqueur biologique (ACE)		X			X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾	X	X	X
Test de grossesse		X										
Analyse de l'ADN libre circulant pour la détermination du status RAS et BRAF	X											
RECHERCHE TRANSLATIONELLE												
Analyse de l'ADN tumoral : Plasma (3 x 5 mL)					X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾		X ⁽¹⁾	X		

⁽¹⁾ après 4 cycles (entre 5 et 10 jours suivants C4, C8, C12) / ⁽²⁾ à réaliser avant et après chaque perfusion intraveineuse d'oxaliplatine / ⁽³⁾ 4 à 6 semaines après le dernier traitement / ⁽⁴⁾ une seule fois : lors du premier suivi si une réponse complète est obtenue