

PRODIGE 32 - ESOSTRATE- FFCD 1401

Essai intergroupe international

**Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de
l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie**

Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III

Numéro d'enregistrement ANSM : 2014-A01332-45

Promoteur : CHU de Dijon – Direction à la Recherche clinique - 2 Bd Maréchal de Lattre de Tassigny, BP 77 908 - 21079 DIJON CEDEX

NOTICE D'INFORMATION

Avant de décider si vous participez à cette recherche biomédicale, prenez le temps de lire les informations suivantes. Elles décrivent l'objectif, les procédures, les bénéfices et les risques de l'étude. Elles expliquent votre droit à vous retirer de l'étude à tout moment.

Si quelque chose n'est pas clair pour vous, demandez à votre médecin ("l'investigateur") ou au personnel infirmier de vous l'expliquer. Prenez votre temps pour décider si vous souhaitez ou non participer; parlez-en avec vos amis ou vos proches.

Si vous prenez part à cette étude, vous contribuerez aux efforts de la recherche, ce qui aidera d'autres patients à l'avenir. Si vous choisissez de participer, il vous sera demandé de signer les formulaires de consentement, dont un exemplaire vous sera remis. Si vous refusez de prendre part à l'étude, ceci n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge.

Cette notice d'information et ces formulaires de consentement éclairé, ainsi que l'étude elle-même, ont été examinés et approuvés par le comité de protection des personnes (CPP) EST I.

Vous êtes invité(e) à prendre part à cette étude (PRODIGE 32 – ESOSTRATE) menée par le Docteur.....

Elle évaluera le bénéfice apporté par une intervention chirurgicale en cas de disparition totale de la tumeur après le traitement initial de votre maladie par radio-chimiothérapie.

Deux cent cinquante-six patients seront traités dans le cadre de cette étude.

Le traitement habituel de votre maladie commence par l'association de radiothérapie et de chimiothérapie, et peut être complété par une intervention chirurgicale, consistant à retirer l'œsophage initialement malade et à le remplacer par une partie de l'estomac. La radio-chimiothérapie peut comporter différents médicaments. Le choix de ces produits sera décidé par votre médecin. Ce sont :

- le 5-fluorouracile (5-FU),
- le taxotère,
- le cisplatine,
- l'oxaliplatine.

La radiothérapie est délivrée en même temps que la chimiothérapie, pendant 4 à 5 semaines.

Une fois sur deux environ, ce traitement entraîne une disparition totale de la tumeur (ou réponse clinique complète). Cela signifie que les examens du bilan un à deux mois après la fin du traitement ne retrouvent plus aucun signe de tumeur. De fait, lorsqu'une opération est réalisée après une réponse clinique complète, il n'est plus retrouvé de trace de la tumeur dans plus des deux tiers des cas.

Cependant, même dans cette situation, la maladie peut récidiver. Se pose donc la question de l'utilité de la chirurgie après une radio-chimiothérapie efficace.

Plusieurs études ont montré que le nombre de guérisons était similaire que l'on opère ou non. Cependant, il a aussi été montré qu'en l'absence d'opération, les récidives locales (c'est-à-dire à l'endroit de la tumeur initiale) étaient plus fréquentes. Les progrès réalisés ces dernières années font que ces récidives locales peuvent être aujourd'hui opérées avec de grandes chances de succès et sans augmenter le risque opératoire.

A. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Nous vous proposons de participer à cette étude qui va comparer, en cas de réponse clinique complète après la radio-chimiothérapie, l'évolution après soit une intervention chirurgicale immédiate, soit une surveillance étroite avec une intervention en cas de récurrence locale.

Les résultats de cette étude permettront de mieux orienter le traitement des patients soit vers la chirurgie systématique, soit vers la surveillance et la chirurgie seulement en cas de besoin.

Cette étude prendra en compte le taux de guérison, mais aussi la qualité de la vie, les complications chirurgicales, les hospitalisations imprévues, les gestes endoscopiques de dilatations ou de pose de prothèse œsophagienne (tube glissé dans l'œsophage par voie endoscopique sous anesthésie générale pour améliorer l'alimentation).

Nous étudierons aussi sur des prises de sang et des biopsies faites au moment du diagnostic les caractéristiques biologiques de la tumeur.

L'étude se déroulera sur 8 années, en deux étapes : dans la première 114 patients seront inclus, et dans la deuxième, 146 patients supplémentaires, soit 260 au total, en France et dans d'autres pays européens.

B. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Si vous acceptez de participer, vous serez enregistré(e) puis :

1/ vous recevrez un traitement par radio-chimiothérapie, identique à celui que vous recevriez en dehors de l'essai (le traitement par radio-chimiothérapie ne fait pas l'objet de cet essai). Les doses de rayons et de chimiothérapie seront consignées, ainsi que les éventuels effets indésirables.

2/ des prélèvements biologiques (prise de sang et biopsies de tissu tumoral et non tumoral) seront conservés pour rechercher si des facteurs permettent de prédire l'évolution de la maladie à partir de ses caractéristiques biologiques.

À l'issue de la radio-chimiothérapie, la poursuite de votre participation à l'étude dépendra de l'efficacité obtenue :

- Si une **réponse clinique complète** (plus aucun signe de tumeur) **a été obtenue**, vous continuerez à participer à l'essai après randomisation (cf paragraphe « votre prise en charge après la radio-chimiothérapie en cas de réponse complète »),

- **En l'absence de réponse clinique complète**, vous serez pris(e) en charge par votre médecin selon les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) adaptées à votre état de santé.

Votre traitement par radio-chimiothérapie :

La radiothérapie durera de 4 à 5 semaines selon le protocole retenu par votre médecin, avec deux à trois cures de chimiothérapie répétées pendant la radiothérapie. Selon le protocole vous pourrez recevoir une à deux cures de chimiothérapie avant le début des rayons ou après leur terminaison.

Un dispositif d'accès veineux permanent (appelé chambre implantable) sera posé sous la clavicule lors d'une courte hospitalisation. Il améliore votre confort et facilite l'administration intraveineuse des chimiothérapies. Les doses ou les dates de chimiothérapie peuvent être modifiées en cas d'effets indésirables.

Les médecins en charge de votre traitement pratiqueront régulièrement un examen clinique et biologique avant l'administration des perfusions et des séances de rayons.

Si pendant ce traitement, votre état ne s'améliore pas ou s'il apparaît une toxicité rendant sa poursuite risquée, vos médecins et vous aurez totale liberté pour modifier le programme thérapeutique.

Vous aurez un bilan d'évaluation un mois et demi à deux mois après la fin des rayons. Il comprendra une gastroscopie avec des biopsies, un scanner et éventuellement un TEP-scanner. Le résultat sera discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, avec des chirurgiens, des radiologues, des radiothérapeutes et des oncologues digestifs.

Les prélèvements biologiques :

Les prélèvements biologiques sont :

- un prélèvement de sang (2 tubes de 5 mL) avant le début de la radio-chimiothérapie
- l'envoi d'échantillons tissulaires tumoraux prélevés lors du diagnostic de votre maladie (il n'y aura pas de prélèvement supplémentaire)

Les échantillons de sang et de tumeur seront envoyés et conservés au Centre de Ressources Biologiques (CRB) EPIGENETEC, Faculté de médecine Paris V, rue des Saint-Pères à 75006 Paris.

Un CRB est une structure, qui conserve dans les meilleures conditions de sécurité et de confidentialité les échantillons sanguins ou tissulaires de patients participant à des études biomédicales, en vue de réaliser des recherches scientifiques.

Il n'y aura pas de consultation particulière pour cette recherche. Les analyses sur ces échantillons sanguins et tissulaires seront faites dans des laboratoires spécialisés, après approbation par le Comité Biologique de l'étude, auquel participe le responsable de l'essai PRODIGE 32.

Les prélèvements biologiques seront conservés pendant 30 ans. Tous les échantillons et toutes les données des analyses biologiques seront anonymisés : un numéro, indépendant de votre numéro d'enregistrement, sera attribué à vos échantillons, ce qui empêchera de remonter à votre identité.

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.

Votre prise en charge après la radio-chimiothérapie en cas de réponse complète :

En cas de réponse complète clinique, validée lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire, et si vous êtes toujours d'accord pour participer à l'étude, l'attitude ultérieure sera décidée par randomisation (tirage au sort informatique) :

- soit chirurgie immédiate,
- soit surveillance étroite et chirurgie en cas de récurrence locale.

Après la randomisation :

Si vous êtes dans le groupe chirurgie immédiate :

- l'intervention aura lieu dans les 14 jours;
- ensuite, le suivi sera fait selon les recommandations du TNCD : examen clinique, évaluation de la qualité de vie (questionnaire) et scanner. Ces examens seront réalisés tous les 4 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois pendant les 4 années suivantes. Un examen ORL sera réalisé une fois par an. Une oeso-gastroscopie sera aussi réalisée une fois par an si votre œsophage n'a pas été entièrement retiré.

Si vous êtes dans le groupe surveillance :

- Les mêmes examens seront réalisés que dans le groupe chirurgie immédiate, avec le même rythme.
- vous aurez en plus une oeso-gastroscopie tous les 4 mois pendant 1 an (recommandation du TNCD). Cela permettra de dépister au plus tôt une éventuelle récurrence dans votre œsophage avant qu'elle ne donne de symptômes.
- Si une récurrence est suspectée, le bilan sera complété en fonction des signes par une radiographie de l'œsophage, un TEP-scanner, une fibroscopie bronchique, un examen ORL, une scintigraphie ou une IRM osseuse.
- Une chirurgie de la récurrence sera réalisée si c'est dans votre intérêt
- Après l'intervention, le suivi sera fait selon les mêmes modalités que pour les personnes du groupe chirurgie immédiate.

Au-delà de 5 ans, la surveillance ORL et endoscopique sera seule poursuivie, tous les 12 à 18 mois.

C. RISQUES ÉVENTUELS

Les risques et toxicités pendant la phase initiale de radio-chimiothérapie ne diffèrent pas d'une prise en charge habituelle et sont ceux du protocole choisi par votre médecin. Ils sont détaillés dans le Plan Personnalisé de Soins qui pourra vous être remis.

Après la randomisation, dans le groupe chirurgie immédiate, les risques et complications de la chirurgie de l'œsophage sont bien connus : séjour prolongé en unité de soins intensifs, pleurésies, pneumonies, fistules et infections autour de la trachée (rares mais graves), et à plus long terme difficulté de déglutition ou reflux de liquide digestif dans la gorge.

Dans le groupe surveillance, les patients qui seront opérés auront les mêmes risques énumérés ci-dessus. En l'absence d'intervention chirurgicale, on pourra être amené à poser une prothèse œsophagienne en cas de rétrécissement ou de communication avec les voies respiratoires (fistule). Il s'agit d'un tube métallique expansible qui rétablit le calibre de l'œsophage ; il peut favoriser le reflux de liquide gastrique, et exceptionnellement entraîner une fissuration de l'œsophage ou un saignement. Parfois ce tube glisse dans l'estomac obligeant à refaire une endoscopie sous anesthésie pour le replacer.

D. BÉNÉFICES ATTENDUS

Après réponse complète à la radio-chimiothérapie, le traitement du groupe de référence, c'est-à-dire la chirurgie, est reconnu comme efficace. Mais il impose une opération lourde chez des patients ayant de fortes chances d'être guéris de leur tumeur. Le but de la comparaison avec le groupe surveillance est de savoir si, on obtient des résultats identiques en termes de guérison et d'effets indésirables, tout en évitant une intervention chirurgicale chez la majorité des patients.

Il est possible que vous ne tiriez pas de bénéfice direct de votre participation mais que celle-ci soit bénéfique pour d'autres patients à l'avenir, grâce aux informations qu'elle permettra de recueillir concernant le traitement du cancer de l'oesophage.

De même, il est peu probable que les résultats des recherches sur les matériels biologiques soient 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 patients avant que les résultats soient connus. Vous pourrez obtenir des informations nouvelles auprès du médecin qui vous a traité dans le cadre de l'essai.

E. PROTECTION DES PATIENTS/CONFIDENTIALITÉ

Votre participation à cet essai est libre et vous ou votre médecin pouvez y mettre fin à tout moment sans que cela change vos relations avec l'équipe médicale ou la qualité de votre prise en charge.

En cas de retrait, vos données biologiques et cliniques ne seront pas (ou plus) utilisées dans quelque analyse que ce soit, à moins qu'elle n'ait déjà été terminée avant votre retrait. Seules les données accumulées jusqu'à ce moment-là seront conservées pour la recherche et l'analyse. Tous les matériels biologiques non utilisés seront retournés à votre médecin, si vous le souhaitez.

Pendant votre participation à cette étude, vous ne pourrez pas participer à un autre essai thérapeutique. En revanche, il n'y a pas de d'obstacle à votre participation à un essai observationnel (étude biologique et d'imagerie,...). Notre recherche ne prévoit pas de période d'exclusion avant la participation à une autre recherche biomédicale.

Ce protocole de recherche a été soumis d'une part au Comité de Protection des Personnes EST I qui a émis un avis favorable à sa réalisation le 12/03/2015. Cette recherche a d'autre part reçu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en date du 22/05/2015.

Les informations médicales réunies au cours de cette étude seront traitées de façon anonyme et confidentielle ; elles pourront être consultées par les représentants du promoteur de l'étude, du comité de protection des personnes en charge de l'étude, par les services concernés des Autorités de Santé Françaises ou des Autorités de Santé internationales. Vous pouvez à tout moment consulter et rectifier les données vous concernant en vous adressant au médecin chargé de cette étude, conformément à la loi 2002-303 du 4 mars 2002.

Les informations collectées doivent être précises, elles seront donc comparées de temps à autre à celles contenues dans votre dossier médical. Des personnes dûment autorisées (le personnel de recherche de la FFCD ou ses représentants, les représentants des autorités sanitaires nationales et/ou étrangères) auront accès à votre dossier médical. En dehors de l'accès par ces personnes, les informations seront confidentielles.

Cette étude sera réalisée conformément aux dispositions de la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et au Règlement européen 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données dit « RGPD » (règlement général sur la protection des données) .

- Un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre l'analyse des résultats, dans des conditions assurant leur confidentialité. Ces données pourront également être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du Promoteur et utilisés pour des recherches ultérieures, en France ou à l'étranger.
- Vous disposez vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relative au traitement de vos données personnelles (www.cnil.fr). Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité.
- Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données personnelles utilisées dans le cadre de cette étude. Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de l'étude et qui connaît votre identité.
- En cas de retrait de consentement en cours de recherche la demande devra être écrite et adressée à votre médecin, les données déjà recueillies pourront être utilisées pour cette recherche et pour d'autres finalités scientifiques, sauf opposition de votre part formulée au moment de ce retrait.

- Conformément au règlement européen RGPD, pour toute question relative à la protection des données, vous pouvez nous écrire à l'adresse suivante : dpo@ffcd.fr ou par voie postale (FFCD, 7 boulevard Jeanne d'arc, 21000 Dijon).

Pendant l'étude, toute nouvelle donnée qui pourrait modifier votre décision de poursuivre votre participation vous sera fournie.

À l'issue du projet de recherche et si vous le souhaitez, le médecin investigateur pourra vous informer des résultats globaux de ces recherches une fois qu'ils seront disponibles, comme le prévoit l'article 15 de la loi N° 2002-303 du 4 mars 2002.

Vous devez être inscrit(e) à la Sécurité Sociale ou bénéficier d'une assurance médicale pour pouvoir prendre part à l'étude.

Votre participation à ce projet de recherche biomédicale est couverte par une police d'assurance souscrite par le promoteur de l'étude auprès de la compagnie d'assurance SHAM, n°129.234, selon les termes de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

Votre médecin se tiendra à votre disposition pour répondre à toute question que vous vous poseriez.

Si vous avez des questions concernant cette étude, n'hésitez pas à les poser à votre médecin investigateur :

Nom, prénom, service de la personne à contacter dans le centre* :

..... Téléphone :

*à compléter par la personne ayant recueilli le consentement du patient

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT CLINIQUE

PRODIGE 32 - ESOSTRATE- FFCD 1401

Essai intergroupes international

Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III

Numéro d'enregistrement ANSM : 2014-A01332-45

Je, soussigné(e), certifie que le Docteur.....

m'a invité(e) à prendre part à l'étude de recherche « **PRODIGE 32 - ESOSTRATE- FFCD 1401 - Essai intergroupe international Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie. Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III** »

J'ai été informé(e) des objectifs, procédures et risques éventuels de l'étude. J'ai eu la possibilité de demander des explications supplémentaires sur cette étude et j'ai disposé du temps de réflexion qui m'était nécessaire pour prendre ma décision. Des réponses satisfaisantes ont été apportées à mes questions.

Je sais que mon médecin m'informera à tout moment, pendant ou après ma participation à cette étude, de toute nouvelle information ou de tout dommage éventuel liés à cette étude.

Je consens de mon plein gré à participer à cette étude et je sais que je suis libre de me retirer de l'étude à tout moment et que ma décision n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins qui me seront prodigués.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé de façon strictement anonyme selon les dispositions du Règlement européen 2016/679 du 27 avril 2016 et la loi française du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 40).

J'ai noté les droits que j'ai sur mes données personnelles et décrits dans les exigences réglementaires. Je peux exercer mes droits à tout moment auprès du médecin investigateur qui me suit dans le cadre de la recherche et qui est la seule personne qui connaît mon identité et qui contactera le promoteur de l'étude. Un exemplaire de ce document m'a été remis et j'ai été informé(e) qu'un exemplaire sera également conservé par le médecin qui m'a invité(e) à participer à cette étude, dans le respect de mon anonymat, et je l'accepte.

Mon consentement n'exonère pas les promoteurs de l'étude de leurs responsabilités. Tous mes droits garantis par la loi sont préservés.

Je déclare avoir répondu à toutes les questions posées concernant mes antécédents médicaux et j'accepte de respecter toutes les consignes et instructions qui me sont données par l'équipe médicale et qui sont décrites en détails dans la notice d'information.

Je confirme être majeur(e).

Je confirme être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

Fait à

Nom et signature du patient:

Date :

**Non et signature de la personne ayant
recueilli le consentement :**

Date :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires, dont l'un doit être gardé 15 ans par l'investigateur et l'autre remis à la personne donnant son consentement.

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT BIOLOGIQUE

PRODIGE 32 - ESOSTRATE- FFCD 1401

Essai intergroupes international

Chirurgie systématique vs surveillance et chirurgie de recours dans le cancer de l'œsophage opérable en réponse clinique complète après radiochimiothérapie Essai multicentrique randomisé stratégique de phase II-III

Numéro d'enregistrement ANSM : 2014-A01332-45

- J'ai reçu les informations sur la recherche sur les matériels biologiques, et j'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation
- J'ai reçu un exemplaire de la notice d'information pour le patient
- Tous mes droits m'ont été clairement expliqués
- J'accepte la collecte, la conservation et la recherche y compris génétique sur les matériels biologiques prélevés sur moi.
- Je participe de mon plein gré et j'ai la possibilité de retirer mon consentement à tout moment sans donner d'explication. Cela n'affectera pas ma participation au protocole thérapeutique, ni mes relations avec le médecin investigateur ou le personnel hospitalier. Les données me concernant seront strictement confidentielles.
- Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leur responsabilité et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- J'accepte que toutes recherches futures sur le cancer puissent être réalisées sur ces matériels biologiques. En cas de collaboration de la FFCD avec un tiers, j'accepte que ces matériels biologiques soient utilisés et que les recherches puissent être réalisées en collaboration avec ce tiers.

Fait à

Nom du patient :

Nom de l'investigateur :

Date :

Date :

Signature :

Signature :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires, dont l'un doit être gardé 15 ans par l'investigateur et l'autre remis à la personne donnant son consentement.