

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS PARTICIPANT A LA RECHERCHE**

Titre de la recherche biomédicale : Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K. Etude Française PRODIGE 50 ASPIK.

N° EUDRACT: 2016-002209-20

Investigateur coordonnateur :

Pr Pierre MICHEL  
Service Hépato-gastroentérologie  
Hôpital Charles Nicolle  
CHU-Hôpitaux de Rouen  
1, rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex  
Tél. : 02 32 88 64 56, Fax : 02 32 88 83 32

Promoteur :

CHU-Hôpitaux de Rouen  
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation  
1, rue de Germont, 76031 ROUEN Cedex  
Tél. : 02 32 88 82 65, Fax : 02 32 88 82 87

Avis favorable du Comité de Protection des Personnes CPP Nord Ouest III le : 28/07/2016

Autorisé par l'Autorité Compétente (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) le 19/08/2016 sous le numéro 160604A-12

Assurance : contrat n° 0100661514052 , attestation n°160009

Conformément à la loi, le promoteur de cet essai clinique a souscrit une police d'assurance auprès d'HDI Gerling, par l'intermédiaire du courtier Biomedicinsure, 56038 VANNES Cedex.  
Ce contrat peut être consulté à la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU-Hôpitaux de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, 76031 ROUEN Cedex (Tél. : 02 32 88 82 65)

Madame, Monsieur,

Votre médecin investigateur, le Professeur/Docteur \_\_\_\_\_ vous propose de participer à un protocole de recherche intitulé « Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K » dont le Promoteur est le CHU-Hôpitaux de Rouen.

Le but de cette note d'information est de vous expliquer aussi ouvertement et clairement que possible tous les différents aspects de cet essai clinique, afin de vous permettre de décider ou non de votre participation à cet essai clinique.

- **Glossaire**

Promoteur de l'étude : Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique.

Médecin investigateur : Il s'agit de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Il s'agit pour les essais cliniques de médicaments d'un médecin, qui doit justifier d'une expérience appropriée.

Etude randomisée : On parle d'essai randomisé lorsque les malades sont répartis dans différents groupes recevant des traitements différents, la répartition entre les groupes étant réalisée par tirage au sort (appelé aussi randomisation).

Double aveugle : Les traitements comparés ou le placebo peuvent être administrés sans que la personne ne sache quel type de traitement elle prend : on parle d'essai en insu ou en aveugle. Le médecin qui administre le traitement peut l'ignorer également : on parle dans ce cas d'essai en double aveugle ou double insu.

Suivi de cohorte : Ensemble d'individus. Une étude de cohorte consiste à observer la survenue d'événements de santé dans le temps en suivant ces individus pendant plusieurs mois ou années par le recueil de données (examens de santé, questionnaires).

Placebo : Produit qui a la même forme, la même couleur, la même odeur que celles du médicament étudié mais qui ne contient pas de substance active .La comparaison de son effet avec le médicament étudié permet de confirmer l'efficacité de ce dernier

Collection biologique /biocollection : Les collections sont constituées à des fins scientifiques, elles correspondent à la réunion de prélèvements biologiques (Sang , bloc de tumeur, Ascite , urine ...) effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques.

### • **Justificatif de l'essai : Pourquoi cet essai clinique ?**

---

Vous avez été opéré d'un cancer du côlon. Dans le cadre du suivi de votre cancer, des analyses biologiques sur la tumeur qui vous a été retirée vont être réalisées. Elles fourniront des informations importantes pour décider du traitement complémentaire qui pourrait vous être administré.

En plus des analyses qui sont réalisées le cadre du traitement standard, nous vous proposons de faire plusieurs analyses complémentaires sur votre tumeur. Parmi celles-ci, nous nous intéressons à la recherche de mutations des gènes KRAS, BRAF et notamment du gène PI3Kinase. Cette mutation PI3Kinase ne touche que les cellules de la tumeur et pas les cellules de l'individu. Elle est présente dans environ 15 % des tumeurs du côlon.

Des études précédentes suggèrent que, chez les patients présentant une mutation de type PI3Kinase dans la tumeur, la prise d'aspirine à petite dose en plus du traitement habituel (chimiothérapie) pourrait diminuer les récurrences de la maladie.

Deux études sont en faveur de cette hypothèse et deux études ne sont pas en faveur de cette hypothèse. Ces quatre études sont critiquables pour des problèmes de méthodologie. La communauté scientifique internationale a donc demandé la réalisation d'une étude fiable telle que celle qui vous est proposée pour savoir si l'aspirine est réellement bénéfique chez les personnes opérées d'un cancer du côlon avec une mutation de PI3K.

- Si, à l'issue des analyses sur la tumeur, **la mutation recherchée est détectée**, nous vous proposerons alors de participer à cet essai clinique. (cf. paragraphes suivants)
- Si à l'issue des analyses sur la tumeur, **la mutation recherchée n'est pas détectée**, vous ne pourrez participer à l'étude ASPIK. Toutefois, votre médecin investigateur vous proposera alors de participer à un suivi de cohorte, qui correspondra au suivi réalisé dans le cadre de votre prise en charge standard . Les données cliniques de votre suivi seront alors récupérées.

### • **Objectif de l'essai clinique**

---

L'objectif de cette recherche est donc d'évaluer l'efficacité de l'aspirine à faible dose sur la récurrence de la maladie chez les personnes opérées récemment d'un cancer du côlon.

L'étude consiste à vous proposer de prendre, en plus du traitement habituel, un traitement quotidien par un comprimé qui contiendra soit 100 mg d'aspirine soit un placebo. Le placebo est un comprimé de même taille, forme, couleur que le comprimé d'aspirine mais qui ne contient pas d'aspirine.

Les patients seront répartis en deux groupes : ceux du groupe A auront un comprimé comprenant de l'aspirine, ceux du groupe B auront le placebo. Tous les patients seront suivis 5 ans comme cela est recommandé après avoir été opéré d'un cancer du côlon.

### • **Déroulement de l'essai clinique**

---

Vos résultats d'analyses biologiques sur la tumeur qui vous a été retirée sont disponibles et vous avez la possibilité de participer à cette étude.

Cet essai thérapeutique durera 7 ans et votre participation sera de 5 ans. Dans le cadre de celui-ci, il est prévu d'inclure 264 personnes opérées d'un cancer du côlon en France et présentant une mutation PI3K. A l'issue de la période de suivi de 5 ans, votre médecin investigateur continuera à suivre et récupérer les données relatives à votre maladie.

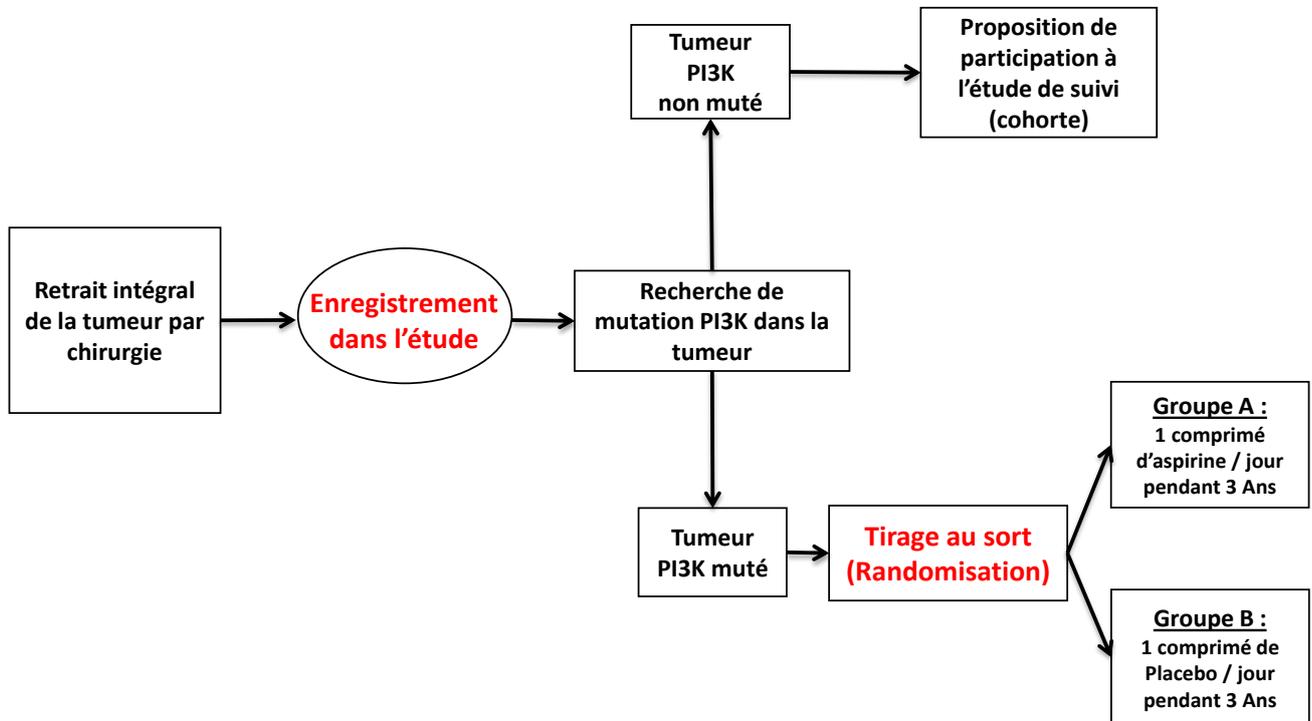
La recherche se déroulera de la façon suivante :

Suite à une visite durant laquelle nous vérifierons que vous présentez les critères d'inclusions de l'étude et après avoir vérifié que votre tumeur présente la mutation PI3K, vous serez affecté à l'un des deux groupes par tirage au sort, mais vous n'aurez pas la possibilité de savoir à quel groupe vous serez affecté :

- Groupe A : en plus du traitement standard par chimiothérapie d'une durée de 3 à 6 mois, vous prendrez pendant 3 ans un comprimé par jour contenant 100 mg d'aspirine. Tous les 3 à 6 mois

pendant 5 ans vous aurez un examen clinique, une prise de sang, une échographie ou scanner, correspondant au suivi standard de votre maladie.

- Groupe B : en plus du traitement standard par chimiothérapie d'une durée de 3 à 6 mois, vous prendrez pendant 3 ans un comprimé par jour sans aspirine. Tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans vous aurez un examen clinique, une prise de sang, une échographie ou scanner de surveillance correspondant au suivi standard de votre maladie.



### Schéma d'inclusion dans l'étude

Si l'analyse biologique réalisée ne montre pas de mutation du gène PI3Kinase nous vous proposons de participer à une étude de suivi (étude de cohorte). Dans cette étude de suivi, il n'y pas d'utilisation de médicament autre que ceux du traitement habituel de votre cancer et que vos traitements habituels. Les examens de surveillance, prise de sang, imagerie et endoscopie sont ceux pratiqués en dehors de toute étude, pendant les 5 ans post-opératoire.

#### • **Bénéfices attendus**

Si l'étude vient à démontrer que l'aspirine diminue effectivement le risque de récurrence, cela permettra une amélioration de la prise en charge des patients.

#### • **Contraintes liées à la participation à l'étude**

Les contraintes supplémentaires par rapport au traitement standard sont :

- la prise d'un comprimé chaque jour
- le stockage des boîtes utilisées pour les amener à votre médecin à chaque visite
- La réalisation d'une prise de sang tous les 6 mois pendant 3 ans pour des dosages de médicament

Ce suivi régulier ne vous occasionnera aucun frais

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin investigateur le plus rapidement possible.
- Informer le médecin, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, etc...)
- Etre couvert par un régime de sécurité sociale

Si vous êtes en âge de procréer, vous ou votre partenaire, devez utiliser un moyen de contraception efficace. Si malgré toutes les précautions prises vous débutez une grossesse vous devrez en informer dès que possible votre médecin traitant et le médecin traitant et le médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

### • Risques prévisibles

---

Dans le groupe A, en dehors des autres risques liés aux traitements que vous auriez eu en dehors de l'étude, le principal risque lié à la prise d'aspirine est celui d'un saignement. Ce risque est estimé à 0,1% par an ce qui correspond à un risque très faible. La dose d'aspirine à l'étude dans cette recherche est la même que celle utilisée par un grand nombre de personnes pour la prévention de maladies du cœur ou des artères.

Dans le groupe B : le traitement et la surveillance sont ceux que vous auriez eus en dehors de l'étude et le comprimé que vous prenez ne comporte aucun médicament donc aucun risque particulier.

Si une information nouvelle concernant la sécurité d'emploi du produit à l'étude venait à être connue au cours de l'essai clinique, votre médecin vous en avertira immédiatement."

### • Les alternatives médicales

---

Que vous preniez part ou non à cette recherche, le traitement habituel de votre maladie (chimiothérapie) vous sera administré pour une durée de 3 à 6 mois. Vous serez ensuite suivi pour une durée totale de 5 ans.

Vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment mais pour des raisons de sécurité vous ne devez en aucun cas interrompre seul sans l'avis de votre médecin le ou les traitements mis en route. Vous pourrez alors rediscuter avec le médecin du traitement le plus adapté à votre situation personnelle.

### • Vos droits

---

Votre médecin investigateur doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le Promoteur vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités Promoteur.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes <CPP Nord Ouest III> le 28/07/2016 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) le 19/08/2016,
- Le promoteur de cette recherche, le CHU de Rouen, 1 rue de Germont 76031 Rouen cedex, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société Biomedicinsure (contrat n°0100661514052.

Votre participation à cette recherche est volontaire et vous n'êtes en aucun cas obligé d'y prendre part. Cela ne changera en rien vos relations avec le médecin qui vous prend en charge ni avec l'équipe médicale. Si au

cours de cette recherche, de nouvelles informations étaient disponibles, pouvant remettre en cause votre participation, le médecin investigateur chargé de cette recherche vous les communiquera et s'assurera que vous souhaitez continuer à y participer.

Vous pourrez arrêter votre participation à ce protocole à tout moment. Le médecin investigateur chargé de cette recherche peut également décider votre sortie de l'essai s'il le juge nécessaire, notamment pour votre bien-être.

Votre participation n'entraînera aucun frais supplémentaire pour vous.

De plus, si vous le désirez, vous pourrez être informé des résultats obtenus au terme de ce protocole de recherche.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin investigateur toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis

Nous vous remercions de votre coopération.

Vous pouvez recevoir toute information complémentaire à propos de cet essai clinique auprès du médecin qui vous a proposé d'y participer,

ou auprès du coordonnateur de l'essai clinique, le Professeur Pierre MICHEL, Service Hépatogastroentérologie, CHU de Rouen, 76031 Rouen cedex, 02 32 88 64 56.

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DESTINE  
AU PATIENT PARTICIPANT A LA RECHERCHE**

***ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE ASPIRINE VERSUS PLACEBO CHEZ LES  
PATIENTS OPERES D'UN ADENOCARCINOME DU COLON STADE III OU II A HAUT RISQUE DE RECIDIVE  
AVEC MUTATION PI3K  
PRODIGE 50-ASPIK FRENCH – 2015/222/HP***

Promoteur de la recherche : CHU – Hôpitaux de Rouen  
Investigateur coordonnateur : Pr Pierre MICHEL

Je soussigné(e) \_\_\_\_\_ (Nom, Prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information concernant l'essai clinique intitulée " Etude prospective randomisée en double aveugle aspirine versus placebo chez les patients opérés d'un adénocarcinome du colon stade III ou II à haut risque de récurrence avec mutation PI3K " qui m'a été remise. En signant ce consentement, j'accepte de participer à la recherche ASPIK FRENCH si l'analyse biologique réalisée sur la tumeur montrait une mutation du gène PI3Kinase.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et précises par le mon médecin investigateur qui m'a bien expliqué aussi la nature, les objectifs, les bénéfices attendus, la durée de l'essai clinique et de son suivi, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Il m'a clairement été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs qui me seront dispensés. J'en informerai alors le médecin investigateur. J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

Mon consentement ne décharge pas le médecin investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes <CPP Nord-Ouest III> le 28/07/2016 et l'autorisation de l'ANSM le 19/08/2016 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

J'accepte que mon dossier médical soit consulté par le personnel de recherche du promoteur, soumis au secret professionnel. J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés du 6 août 2004, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le sollicite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Je peux à tout moment demander toute information complémentaire au

Dr/Pr \_\_\_\_\_  
Adresse \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

qui m'a proposé de participer à cette recherche.

- 1<sup>er</sup> feuillet (original) : à conserver par l'investigateur
- 2<sup>ème</sup> feuillet : à remettre au patient/sujet après signature

Si l'analyse biologique réalisée sur la tumeur <b>ne montrait pas de mutation du gène PI3Kinase</b> , j'accepte librement et volontairement, ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, de participer à <b>l'étude de suivi (cohorte)</b> .	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
--	------------------------------	------------------------------

Fait à ....., le  _ _   _ _  20  _ _	
<b>Nom et signature de la personne participant à la recherche</b>	
Nom et Prénom	Signature

Fait à ....., le  _ _   _ _  20  _ _	
<b>Nom et signature du Médecin thésé</b>	
Nom et Prénom	Signature