

**LETTRE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT DE L'ETUDE CLINIQUE ET POUR
DES RECHERCHES SUR DES MATERIELS BIOLOGIQUES**

PRODIGE 85 / FFCD 1804 – KANALRAD

Essai de phase III multicentrique, prospectif comparant une chimiothérapie d'induction (DCF modifié 4 cycles) suivie de chimioradiothérapie à une chimioradiothérapie standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localement évolués (T3-4 ou N1a, b ou c)

N° EU : 2023-505972-32-00

Promoteur : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)

Faculté de Médecine,

7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900

21079 Dijon Cedex, France

Tél. : + 33 (0)3 80 66 80 13 - Fax : + 33 (0)3 80 38 18 41

Médecin investigateur coordonnateur : Pr Véronique Vendrely, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France

(Fait en 2 exemplaires : un remis au/à la patient(e), l'autre conservé par l'investigateur.)

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement suivi(e) pour un cancer du canal anal. Votre médecin investigateur vous a proposé de participer à l'étude PRODIGE 85 / FFCD 1804 – KANALRAD dont le but est d'évaluer l'efficacité d'un traitement intensifié par rapport au traitement standard de votre maladie.

Ces traitements combinent la chimioradiothérapie correspondant au traitement standard de votre maladie et un traitement complémentaire appelé chimiothérapie d'induction.

L'ajout d'une chimiothérapie d'induction a pour but de faire diminuer votre cancer avant de débiter la chimioradiothérapie standard.

Deux schémas de traitements sont proposés dans cette étude :

1) Une chimioradiothérapie standard (radiothérapie + chimiothérapie à base de capécitabine et mitomycine C)

2) Une chimiothérapie d'induction (docetaxel + cisplatine + 5 fluorouracile) suivie d'une chimioradiothérapie standard

Le but est de voir si l'ajout d'une chimiothérapie d'induction à la chimioradiothérapie obtient de meilleurs résultats que la chimioradiothérapie seule pour stériliser votre cancer et éviter le risque de récurrence.

Vous trouverez un schéma récapitulatif page 6.

Des recherches ancillaires biologiques associées sur prélèvements de sang et sur votre tumeur vous sont proposées dans l'étude. Ces recherches ont pour but de mieux comprendre les mécanismes de réaction de votre corps sur votre réponse au traitement de l'étude. Les objectifs précis de ces recherches sont décrits dans le paragraphe intitulé « Objectifs de la recherche biologique » (page 10).

Les recherches ancillaires biologiques sont optionnelles et elles vous sont décrites dans ce document.

La participation à cette étude est strictement volontaire. Cela signifie que vous êtes entièrement libre de décider si vous souhaitez ou non y participer.

Avant de faire votre choix, prenez tout le temps qu'il vous faudra pour lire attentivement ce document. Son but est de vous informer sur l'intérêt de cet essai clinique, son déroulement, les bénéfices attendus, mais aussi les contraintes et les risques prévisibles. Vous avez la possibilité de désigner une personne de confiance. La personne de confiance peut si vous le souhaitez, vous soutenir dans votre cheminement personnel et vous aider dans vos décisions concernant votre santé ; assister aux consultations ou aux entretiens médicaux : elle vous assiste mais ne vous remplace pas ; prendre connaissance d'éléments de votre dossier médical en votre présence : elle n'aura pas accès à l'information en dehors de votre présence et ne devra pas divulguer des informations sans votre accord. C'est un droit que vous avez, mais ce n'est pas une obligation : vous êtes libre de ne pas désigner de personne de confiance

Vous pouvez lire ce document et en discuter si besoin avec une ou plusieurs personnes de votre entourage ; y compris votre médecin traitant si vous le souhaitez. Après avoir obtenu les réponses à vos questions et disposé d'un délai de réflexion suffisant et minimal de 48 heures, vous pourrez alors décider si vous voulez ou non participer à cette étude.

Si vous acceptez de participer à cet essai clinique :

- vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime
- vous ne serez pas rémunéré pour la participation à l'essai. Cependant si vous êtes dans le bras expérimental, les frais de déplacements engagés pour venir faire votre chimiothérapie d'induction pourront être pris en charge par le promoteur.
- vous ne pourrez pas participer simultanément à une autre étude s'intéressant au traitement de votre cancer. Cette période d'exclusion est destinée à vous protéger et à éviter toute interférence entre les essais cliniques qui pourraient avoir un impact sur les résultats.
- vous pourrez décider à tout moment et sans avoir à vous justifier d'arrêter l'essai clinique et d'être pris(e) en charge en dehors de l'étude, sans que cela n'altère la qualité des soins prodigués par le médecin spécialiste qui vous prend en charge
- vous pourrez accéder aux résultats globaux de l'étude en vous rendant à l'adresse suivante : <https://www.ffcd.fr/patients/je-participe-ou-jai-participe-a-un-essai>

Si vous décidez de ne pas participer à cette étude ou aux études ancillaires biologiques :

- cette décision vous appartient et vous ne serez nullement obligé(e) de vous justifier
- cela n'affectera en rien la qualité de votre prise en charge, de même que vos relations avec l'équipe soignante
- vous aurez les mêmes examens de surveillance et d'évaluation

GLOSSAIRE

ADN tumoral	Matériel génétique provenant de vos cellules cancéreuses qui circulent dans votre sang
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRT	Chimioradiothérapie
DCFm	Doctaxel, Cisplatine, 5-Fluorouracile modifié
FFCD	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données

LEXIQUE

Radiothérapie	Traitement du cancer par des rayons qui détruisent les cellules cancéreuses ou stoppent leur développement. Contrairement à la chimiothérapie qui agit sur les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps, la radiothérapie est un traitement local, comme la chirurgie. Les rayons en eux-mêmes ne sont pas douloureux, mais ils peuvent provoquer des effets secondaires, parfois plusieurs semaines après la radiothérapie.
Randomisation	Action de distribuer au hasard = Tirage au sort
Essai de phase III	Les essais comparatifs sont destinés à comparer le nouveau médicament ou la nouvelle stratégie à un traitement standard afin de déterminer son efficacité. Les essais de phase III incluent plusieurs centaines, voire plusieurs milliers de malades, et durent d'ordinaire au moins quatre à cinq ans, selon la pathologie et l'effet attendu.
Multicentrique	Un essai clinique multicentrique se déroule en même temps dans plusieurs établissements de santé (hôpitaux, centre anti cancéreux, clinique privée) dans différents services et avec différents médecins investigateurs mais avec le même protocole. Il peut ainsi inclure un plus grand nombre de patients, mais aussi des patients d'origine sociale, géographique et ethnique variée, ce qui augmente la qualité de l'essai, notamment la précision et la « représentabilité » des données recueillies.
Groupe Témoin	Groupe de patients qui suivront la prise en charge habituelle c'est-à-dire qu'ils ne recevront pas la chimiothérapie d'induction
Investigateur	Médecin justifiant d'une expérience appropriée dans la pathologie visée conduisant l'essai dans l'établissement.
Promoteur	Personne (physique ou morale) qui prend l'initiative de l'essai clinique, en assure la gestion et le financement. Il est le représentant légal de la recherche.
Recherche Ancillaire	Recherche annexe au projet initial.
Traitement d'induction	Phase initiale d'un traitement visant à obtenir une réduction tumorale maximale
Chimiothérapie	Traitement visant à éliminer les cellules cancéreuses

1. DESCRIPTION DE L'ETUDE CLINIQUE

1.1. Objectifs de l'étude clinique

Lorsque la tumeur est localisée ce qui est votre cas, le traitement standard d'un cancer épidermoïde de l'anus correspond à une chimioradiothérapie (CRT) qui associe une radiothérapie et une chimiothérapie à base de mitomycine C et de capécitabine. La CRT permet de bons résultats pour les patients avec de petites tumeurs alors que les tumeurs localement évoluées sont associées à un moins bon pronostic avec 35 % de rechutes loco-régionales ou distantes dans les 2 ans suivant la fin du traitement. Pour les tumeurs métastatiques ou en récurrence après CRT, une chimiothérapie par docetaxel, cisplatine et 5-FU (5-fluorouracile) (protocole appelé DCFm) a montré une grande efficacité et une bonne tolérance dans deux essais cliniques (Epitopes HPV01 et HPV02).

Ainsi, nous faisons l'hypothèse que l'ajout d'une chimiothérapie d'induction par DCFm pourrait augmenter l'efficacité du traitement par CRT standard pour les cancers épidermoïdes localement évolués du canal anal qui est le cancer qui vous a été diagnostiqué.

Vous trouverez ci-dessous le détail des traitements prévus pour cette étude.

1.2. Déroulement de l'étude clinique

Examens préalables

Si vous acceptez de participer à cette étude, le médecin investigateur s'assurera que vous ne présentez pas de contre-indications aux traitements proposés à savoir :

- Chimiothérapie d'induction DCFm (traitement expérimental) composé de Cisplatine, Docetaxel et 5-Fluorouracile
- Chimioradiothérapie (traitement standard) composé de Capecitabine + Mitomycine + Radiothérapie

Pour cela, il vous examinera et fera le bilan de votre maladie (examen clinique avec évaluation de l'avancée de votre maladie, prise de sang pour un bilan biologique complet nécessitant un prélèvement sanguin de 10 mL, un examen proctologique (toucher rectal), une IRM du bassin, un scanner du thorax (poitrine), un de l'abdomen (ventre) et une du bassin pour évaluer la maladie). Pour chaque examen invasif et en particulier pour l'examen proctologique, votre consentement est requis à chaque étape

Tirage au sort du traitement (= randomisation)

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous recevrez l'un des deux schémas de traitement :

- traitement de référence : Radiothérapie + Chimiothérapie concomitante (Capécitabine + Mitomycine C)

Ou

- traitement intensifié : Chimiothérapie d'induction (Docetaxel + Cisplatine + 5-Fluorouracile) suivie d'une Radiothérapie + Chimiothérapie concomitante (Capécitabine + Mitomycine C)

Le choix du traitement que vous recevrez sera fait par tirage au sort informatique appelé « randomisation ». Vous aurez une chance sur deux de recevoir le traitement standard et une chance sur deux de recevoir le traitement renforcé.

Cette randomisation est indispensable dans les essais cliniques puisqu'elle permet de constituer deux groupes de patients homogènes et de comparer de façon rigoureuse les effets de cette nouvelle association de traitements par rapport à un groupe témoin.

Une fois que le tirage au sort aura été effectué, votre médecin investigateur vous indiquera le traitement qui vous sera administré.

Déroulement de la stratégie de traitement dans le cadre de l'étude

En fonction du résultat du tirage au sort expliqué ci-dessus vous recevrez soit une chimioradiothérapie seule soit une chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie. Il vous est expliqué ci-dessous le déroulement de ces deux traitements.

a. Déroulement de la chimioradiothérapie (CRT)

La radiothérapie sera effectuée à raison d'une séance par jour, 5 jours sur 7 avec un total de 30 séances soit 6 semaines de traitement. Lors de la première consultation, le médecin investigateur vous expliquera le principe du traitement, sa durée, le rythme des séances et les effets indésirables possibles. Le traitement par radiothérapie ne nécessite pas d'hospitalisation et à titre informatif, votre temps de présence dans le service de radiothérapie à chaque séance est de l'ordre d'une demi-heure.

Vous recevrez également une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Les médicaments choisis sont dits radio-sensibilisants et ont pour but d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie. La chimiothérapie concomitante est composée de comprimés de capécitabine associés à des injections de mitomycine C. Les comprimés de capécitabine seront à prendre 5 jours par semaine (seulement les jours de radiothérapie) en 2 prises journalières (825 mg/m² à chaque prise) sur une durée totale de 6 semaines. La première dose quotidienne est à prendre dans les 30 minutes suivant le petit-déjeuner et la seconde dose après le dîner. A votre domicile, le produit est à stocker à température ambiante et à l'abri de la lumière. Le nombre de comprimés à prendre vous sera expliqué par votre médecin investigateur.

La mitomycine C est administrée à l'hôpital par voie intraveineuse au jour 1 et au jour 29 de votre traitement. Elle est administrée à une dose de 10 mg/m². L'administration nécessite la pose d'une voie profonde ou d'une chambre implantable uniquement sur la durée du traitement. L'injection dure en moyenne 15 minutes.

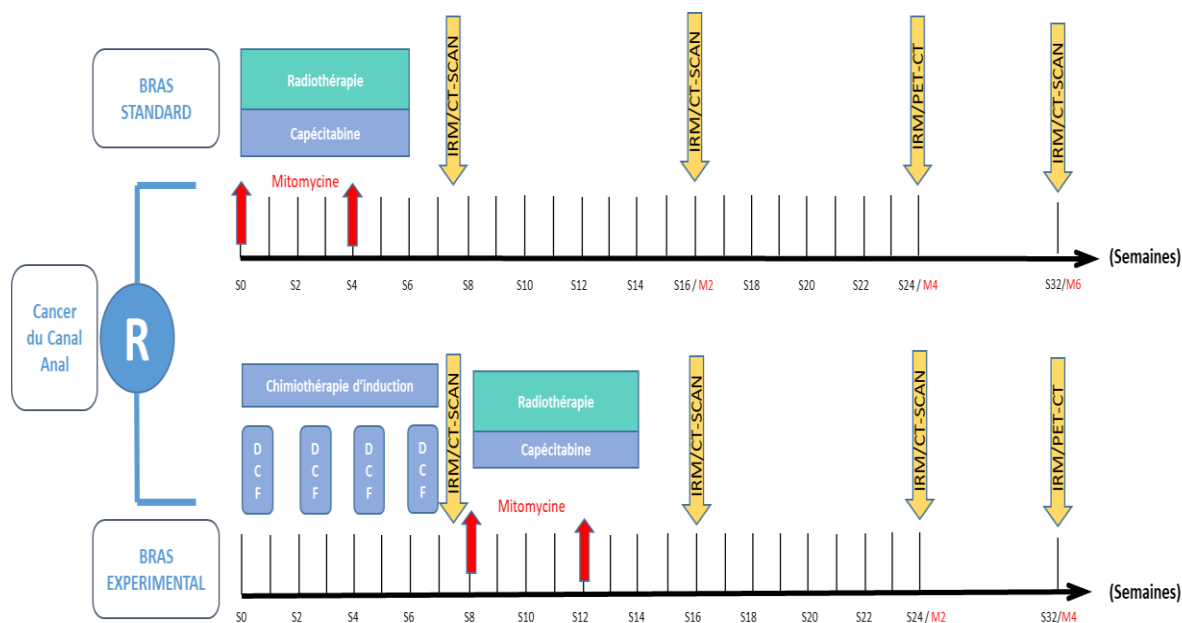
Les doses ou le nombre de séance de chimiothérapie ou de radiothérapie peuvent être modifiées en cas d'effets secondaires.

b. Déroulement de la chimiothérapie d'induction

Si le bras de traitement expérimental vous est attribué lors de la randomisation, vous recevrez en supplément de la CRT décrite ci-dessus, 4 administrations d'une chimiothérapie d'induction appelé DCFm. La chimiothérapie d'induction est administrée avant la CRT.

L'administration de ce traitement se fera par voie intraveineuse à l'hôpital et les administrations se feront à raison d'une cure toute les 2 semaines sur une durée totale de 6 semaines. Vous recevrez à chaque cure du Docetaxel (40 mg/m² au jour 1), du cisplatine (40 mg/m² au jour 1) et du 5-Fluorouracile (1200 mg/m²/jour sur 2 jours).

En pratique, vous arriverez à l'hôpital et serez installé(e) soit dans un fauteuil soit dans un lit en fonction des habitudes de l'établissement. Le système d'injection qui vous aura été installé sous la peau préalablement à l'étude (chambre implantable ou cathéter), sera désinfecté. Une prémédication sera effectuée afin de vous permettre de mieux tolérer les traitements qui vous seront administrés et éviter les réactions allergiques. Une hydratation est requise avant et après l'administration de ce traitement pour éviter la toxicité rénale qui est un effet indésirable connu du médicament cisplatine. L'infirmière fixera ensuite à la chambre implantable la perfusion de docetaxel et de cisplatine que vous recevrez à l'hôpital sur une durée totale de l'ordre de 2h puis la perfusion de 5-Fluorouracile sera installée et vous repartirez à votre domicile avec un dispositif d'administration (type diffuseur portable ou pompe à perfusion) afin de recevoir ce traitement sur une durée de 44 heures.

Schéma du traitement**1.3. Durée et suivi de l'étude clinique**

310 patients devront être traités dans le cadre de cette étude. La période pendant laquelle les patients seront inclus est d'environ 3 ans et l'étude durera environ 6 ans dans sa totalité (délai entre le 1^{er} patient inclus et la fin de suivi du dernier patient inclus).

Vous serez suivi(e) tout au long de votre traitement avec des examens cliniques (poids, évaluation des toxicités) et biologiques (bilan sanguins) avant chaque cure et éventuellement entre les cures si nécessaire. Si le tirage au sort vous a attribué le schéma de traitement intensifié, vous aurez des bilans sanguins supplémentaires par rapport à la prise en charge standard. Au total vous aurez 4 prélèvements sanguins supplémentaires d'un volume de 10 mL pour chaque prélèvement. Tous ces examens permettront d'évaluer la tolérance aux traitements. Un examen proctologique et une imagerie seront réalisés 8 semaines après l'initiation de votre traitement.

Nous vous demanderons également de compléter plusieurs questionnaires de qualité de vie (durée de remplissage environ 10 minutes) avant l'initiation de votre traitement puis lors de plusieurs visites de suivi après la fin du traitement protocolaire afin d'évaluer l'impact des traitements sur plusieurs aspects de votre qualité de vie.

Après arrêt de la stratégie de traitement proposée dans le cadre de ce protocole, vous continuerez d'être suivi(e) avec pour objectifs d'évaluer votre état général, la survenue d'éventuelles toxicités et l'efficacité du traitement sur votre cancer. Des visites seront programmées aux semaines 16, 24 et 32 suivant l'initiation de votre traitement. Ces visites de suivi consistent en une consultation avec des examens cliniques (poids, toucher rectal, évaluation des toxicités) et biologiques (bilans sanguins) accompagnés d'une imagerie (scanner ou PET-scanner + IRM du bassin).

Au-delà de la semaine 32, le rythme de suivi passe à une visite tous les 4 mois jusqu'au 2 ans de suivi avec les mêmes examens que ceux décrits ci-dessus, puis une visite tous les 6 mois jusqu'au 3 ans de suivi.

Les examens sont allégés lors de cette dernière année de suivi avec des examens cliniques (poids, toucher rectal, évaluation des toxicités) et biologiques (bilans sanguins) accompagnés d'une imagerie (scanner).

1.4. Calendrier des examens et du suivi

X= examen réalisé	AVANT TRAITE- MENT	PENDANT TRAITEMENT			SUIVI		
		Avant chaque cure de chimio- thérapie	Semaine 8 (après 4 cycles de CT) dans le bras B et à la fin de la CRT dans le bras A	Toutes les semaines durant la radiothérapie	Semaines 16, 24 et 32	Tous les 4 mois jusqu'à 2ans	Tous les 3 mois jusqu'à 3 ans
Consentement éclairé clinique	X						
EXAMEN CLINIQUE							
Poids, taille	X	X	X				
Etat général	X						
Evaluation des évène- ments indésirables des traitements	X	X	X	X	X	X	X
Questionnaire de qua- lité de vie (QLQC30, ANL27, SHQ22)	X		X				
BILAN BIOLOGIQUE							
Prélèvements sanguins	X	X	X	X	X	X	X
Test de grossesse (si ap- plicable)	X				X (après la fin du trai- tement)		
EXAMENS PARACLINIQUES							
Scanner thoraco-abdo- mino-pelvienne	X (Si PET scan sans in- jection)		X		X (non réalisé si PET scan injecté fait)	X	X
IRM du bassin	X		X		X	X	
PET-Scanner	X				S24 Bras standard S32 Bras expérimental		
ECG	X						
ETUDE BIOLOGIQUE ANCILLAIRE (optionnelle)							
Echantillons sanguins	X		X (Bras expérimental)		S16 Bras standard S24 Bras expérimental		
Récupération d'un échantillon tumo- ral	X						

1.5. Les bénéfices attendus

L'ajout d'une chimiothérapie d'induction avant d'initier le traitement standard (CRT) pourrait permettre d'être plus efficace c'est à dire d'augmenter l'action du traitement sur la tumeur évitant ainsi d'avoir recours dans certains cas à une chirurgie qui implique une amputation du sphincter et de l'anus. L'ajout d'une chimiothérapie d'induction pourrait aussi diminuer le risque de récurrence de votre cancer par rapport au traitement par CRT seule tout en gardant une tolérance acceptable, et pourrait ainsi éviter d'avoir à reprendre une chimiothérapie en cas de réapparition de la maladie tumorale. La présente étude vise à mesurer si ces bénéfices existent : les bénéfices directs liés à votre participation ne sont donc pas garantis. Les effets sont variables d'un patient à l'autre, et par conséquent nous ne pouvons pas vous assurer que cet ajout de traitement vous apportera ce bénéfice. Par ailleurs, cette étude est randomisée ce qui signifie qu'une partie des patients inclus ne recevra pas ce traitement d'induction mais uniquement le traitement classique actuellement validé (chimioradiothérapie).

1.6. Les risques prévisibles

Il est important de savoir que tout traitement quel qu'il soit, peut engendrer des effets indésirables. C'est également le cas de la radiothérapie et des chimiothérapies. Par ailleurs ces tumeurs peuvent être responsables de douleurs et une prise en charge spécifique pourra vous être proposée. Les douleurs pelviennes (provoquées par la tumeur ou bien à la réaction cutanée et muqueuse liée/induite au traitement feront l'objet d'une prise en charge antalgique spécifique.)

Le traitement de chimiothérapie de ce protocole présente des effets indésirables liés aux molécules utilisées. Ces effets sont inconstants et variables dans leur survenue et dans leur sévérité d'une personne à l'autre. Vous pouvez au cours de cette étude ressentir un ou plusieurs des effets indésirables décrits ci-dessous. Ils sont le plus souvent réversibles. Il peut exister des effets indésirables qui ne peuvent pas être prédits.

Si vous présentez ces effets, ils seront pris en charge par votre médecin investigateur (le numéro de téléphone où vous pourrez le contacter sera noté en dernière page lors de la signature du consentement) qui pourra vous prescrire des médicaments adaptés pour diminuer ces effets indésirables. N'essayez pas de traiter tout seul ces effets car certains médicaments peuvent être incompatibles avec les traitements que vous prenez dans le cadre de cette étude. Dans tous les cas, il est important que vous préveniez le médecin investigateur immédiatement si vous ressentez un effet qui vous semble anormal. N'oubliez pas de signaler également au médecin investigateur les traitements additionnels que vous auriez pu prendre. En cas d'urgence, contacter les services d'urgence médicale en téléphonant au 15.

Compte tenu des informations disponibles à ce jour, les effets indésirables décrits liés aux différentes molécules utilisées dans le cadre de ce protocole sont :

Effets indésirables concernant les différents médicaments composant le traitement par CRT

➤ Pour la capécitabine (5-fluorouracile oral)

Les toxicités les plus fréquentes ($\geq 1/10$) sont :

- Effet sur le métabolisme : diminution de l'appétit, anorexie.
- Effets digestifs : diarrhées, vomissements, nausées, stomatites, douleurs abdominales.
- Effets sur la peau : rougeurs et fourmillements ou sensations de brûlures dans la paume des mains et sur la plante des pieds, perte des cheveux, friabilité ou déformation des ongles.
- Troubles généraux : fatigue, asthénie, fièvre.
- Effets sur les cellules sanguines : diminution des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.
- Effets sur le système nerveux : sensation désagréable (fourmillement, picotement) sur une partie du corps, trouble fonctionnel d'un ou de plusieurs nerfs périphériques et des sens (goût), maux de tête.
- Effets sur les yeux : larmoiements.
- Effets vasculaires : œdème des jambes, hypertension, embolie et thrombose.
- Effets respiratoires : angine, augmentation ou diminution de la sensibilité pharyngée.
- Effets musculaires : douleur, inflammation musculaire.

➤ **Pour la mitomycine C**

Les toxicités les plus fréquentes ($\geq 1/10$) sont :

- Effets sur les cellules sanguines : baisse du nombre d'un ou plusieurs types de cellules sanguines dont les globules blancs et les plaquettes.

➤ **Pour la radiothérapie**

- Le principal effet secondaire de la radiothérapie pelvienne est la survenue de diarrhée, d'autant plus lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie, en particulier à partir de la troisième semaine de traitement. Des conseils hygiéno-diététiques (régime sans résidu) vous seront donnés par votre médecin radiothérapeute pour prévenir ce risque. Si une diarrhée survient pendant le traitement, il vous est conseillé de prévenir le médecin radiothérapeute en charge de votre traitement, sans attendre la consultation hebdomadaire (par l'intermédiaire des manipulateurs de radiothérapie lors de votre séance quotidienne par exemple). Un traitement par lopéramide sera prescrit.
- La peau au niveau des plis inguinaux, du sillon interfessier et de l'anus peut être enflammée et parfois ulcérée après 3 ou 4 semaines de rayons. Des soins locaux et des bains de sièges peuvent vous soulager.
- L'anus et le rectum peuvent être irrités par les rayons, source de douleur, notamment au moment des selles. De faux besoins peuvent apparaître voir de la diarrhée, plus rarement une constipation.
- Une cystite (inflammation de la vessie) ou une irritation vaginale.
- Des nausées et exceptionnellement des vomissements.
- Une fatigue et une somnolence.

La plupart de ces effets secondaires apparaissent après 2 à 3 semaines de traitement et disparaissent 2 à 3 semaines après la fin de la radiothérapie.

- Effets secondaires tardifs : Il peut persister des modifications durables à type d'accélération du transit, de sécheresse vaginale ou de douleur chez les femmes qui peut impacter la santé sexuelle. Une prise en charge spécifique pourra vous être proposée au décours. Le traitement peut également induire une ménopause et une stérilité chez des femmes en âge de procréer. Si vous êtes une femme en âge de procréer, une consultation de préservation de la fertilité vous sera proposée avant le traitement.

Effets indésirables concernant les différents médicaments composant le traitement par chimiothérapie d'induction

➤ **Pour le 5-FU intraveineux (5-fluorouracile)**

Les toxicités les plus fréquentes ($\geq 1/10$) sont :

- Stomatite (inflammation de la bouche).
- Mucite (type d'aphtes), diarrhée.
- Anorexie.
- Nausées.
- Vomissements.
- Baisse des globules blancs et des plaquettes.

➤ **Pour le docetaxel**

Les toxicités les plus fréquentes ($\geq 1/10$) sont :

- Infection.
- Effets sur les cellules sanguines : diminution des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes.
- Effet sur le métabolisme : anorexie.
- Effets sur le système nerveux : trouble fonctionnel d'un ou de plusieurs nerfs périphériques et des sens (goût).
- Effets digestifs : diarrhées, vomissements, nausées, stomatites, constipations, inflammation de l'œsophage, sensation de gêne lors de la déglutition.

- Effets sur la peau : perte des cheveux, rougeurs avec démangeaisons.
- Troubles généraux : fièvre, rétention d'eau, œdème, somnolence.

➤ **Pour le cisplatine**

Les toxicités les plus fréquentes ($\geq 1/10$) sont :

- Effets sur les cellules sanguines : baisse du nombre d'un ou plusieurs types de cellules sanguines dont les globules blancs, globules rouges et les plaquettes, baisse du taux d'hémoglobine.
- Effets sur le métabolisme et la nutrition : faible taux de sodium dans le sang.
- Troubles généraux : fièvre.

1.7. Les conditions d'arrêt de traitement

Votre participation à cet essai clinique est strictement volontaire. Cela signifie que vous êtes libre de vous retirer de l'étude à tout moment, sans avoir d'explication à donner. Dans ce cas, vous devrez simplement en informer le médecin investigateur. Cela ne modifiera pas votre relation avec ce dernier et vous continuerez de bénéficier des meilleurs soins actuellement disponibles pour votre maladie.

Le médecin investigateur en charge de votre suivi dans cette étude pourra également décider d'interrompre le traitement s'il en estime la nécessité :

- en cas d'altération de votre état général,
- en cas de toxicité majeure qui ne vous permette plus de continuer le traitement,
- en cas d'événement grave ou imprévu nécessitant l'arrêt du traitement.
- en cas d'évolution de votre maladie indiquant que votre cancer n'est pas sensible au traitement
- en cas d'arrêt prématuré de l'étude requis pour tous les participants

1.8. Contraception

Si vous êtes un homme ou une femme en âge de procréer, vous devrez utiliser un moyen de contraception efficace durant toute la durée et pendant au moins 6 mois après la dernière dose du traitement. Il faut éviter toute grossesse pendant le traitement au vu du danger potentiel pour le fœtus. Les méthodes de contraception considérées comme efficaces sont :

- contraception hormonale associée au préservatif
- dispositif intra utérin hormonal associé au préservatif
- dispositif intra utérin au cuivre
- préservatif (masculin)

Le traitement expérimental peut être responsable d'une diminution ou d'un arrêt de la fertilité chez les femmes. Pour les femmes en âge de procréer, cet effet secondaire sera expliqué par le médecin ainsi que les méthodes possibles de préservation de la fertilité.

2. DESCRIPTION DE LA RECHERCHE BIOLOGIQUE OPTIONNELLE SUR ECHANTILLONS DE SANG ET DE TUMEUR

2.1. Objectif de la recherche biologique et analyses prévues

Le but de la recherche biologique est de mieux comprendre les facteurs moléculaires et génétiques susceptibles de prédire la tolérance et l'efficacité du traitement qui vous est proposé à savoir une CRT +/- une chimiothérapie d'induction (DCFm) pour traiter le cancer de l'anus localement évolué. Ces facteurs seront recherchés au niveau de l'ADN (tumoral, viral : papillomavirus) présents dans le sang circulant (plasma) et également directement sur l'ADN des cellules de votre tumeur (biopsie tumorale de diagnostic). La détermination de certaines caractéristiques moléculaires et génétiques de votre maladie, est d'un intérêt scientifique important pour mieux comprendre la sensibilité aux traitements et le pronostic de ce cancer. Ces résultats permettront potentiellement de proposer à l'avenir un traitement personnalisé aux patients atteints d'un cancer épidermoïde de l'anus localement évolué en fonction de leur profil biologique.

2.2. Les échantillons biologiques qui vous seront prélevés

Si vous acceptez de participer à cette recherche biologique et afin d'effectuer les différentes analyses prévues, vous aurez :

- Une prise de sang (29mL) avant le début de votre traitement. Ce prélèvement sera réalisé en même temps que les prises de sang nécessaires pour le bilan avant votre inclusion dans l'étude clinique.
- Une prise de sang (29mL) à 8 semaines suivant le début de votre traitement uniquement si vous êtes dans le bras expérimental.
- Une prise de sang (29mL) à la semaine 16 si vous êtes dans le bras standard ou semaine 24 si vous êtes dans le bras expérimental.

Un échantillon de votre tumeur, qui a été prélevé lors d'une biopsie au moment où votre maladie a été diagnostiquée, sera également récupéré auprès du laboratoire pour analyse.

2.3. Recueil des échantillons biologiques

Les échantillons sanguins et de tumeur seront manipulés et conservés selon les lois en vigueur, dans une institution appelée Centre de Ressources Biologiques (CRB) - EPIGENETEC, en accord avec toutes les lois en vigueur. Ce CRB est situé à Paris (Centre de Recherche des Cordeliers - INSERM U1138 - Eq 26 - Pr Laurent-Puig RdC, 15 rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris, France), actuellement sous la responsabilité du Pr Pierre Laurent-Puig.

3. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ADMINISTRATIFS DES DONNEES CLINIQUES, DES DONNEES ISSUES DES ANALYSES ET DES ECHANTILLONS

3.1. Protection des personnes

Le promoteur de cette étude, la FFCD, a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des participants (Code de la santé publique, titre II, livre 1er, relatif aux recherches médicales) et a souscrit une assurance en responsabilité civile pour cet essai clinique auprès de la société hospitalière d'assurances mutuelles (RELYENS) sous le numéro de 137681. Si vous estimez avoir subi un préjudice du fait de votre participation à l'essai, vous devez contacter votre médecin investigateur.

Les modalités de ce protocole (clinique et biologique) ont été soumises à l'examen du comité de protection des personnes (CPP) Sud-Ouest Outre-Mer 4 et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui ont approuvé le protocole le 15/01/2024.

Conformément aux recommandations du Plan Cancer III (Mesure 5.4), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseil au Comité de Patients pour la Recherche Clinique en cancérologie (CPRC) de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

En cas d'arrêt prématuré de l'essai clinique, le médecin investigateur vous en informera et vous communiquera les raisons éventuelles d'un tel arrêt. Toute information nouvelle survenant pendant votre participation vous sera communiquée et un formulaire de consentement vous sera remis pour confirmer votre participation à l'étude.

A l'issue de l'essai clinique, vous pourrez, si vous le souhaitez, être informé(e) par le médecin investigateur, des résultats globaux de cet essai lorsqu'ils seront disponibles.

3.2. Durée de conservation des données

Vos données cliniques et vos données issues de la recherche biologiques (vos échantillons et les données issues de leur analyses) seront conservées pendant 2 ans après la fin de l'essai puis archivées au minimum 25 ans, conformément à la réglementation en vigueur.

Les données cliniques sont stockées par la FFCD sur un serveur hébergé par le Centre de Calcul de l'université de Bourgogne localisé au 8a Rue Recteur Marcel Bouchard 21000 Dijon. Les données cliniques comprennent notamment les données issues des résultats de prélèvement, des examens, des questionnaires que vous avez complétés et sur le traitement qui vous a été administré.

Seul le promoteur et les autorités de santé ont accès à ces données collectées dans le cadre de cet essai clinique.

3.3. Confidentialité

Toutes les données vous concernant (personnelles, cliniques, et les données provenant des recherches sur les matériels biologiques) seront analysées par informatique.

La confidentialité de vos données sera garantie par le fait que seul le numéro attribué à votre randomisation, figurera dans les analyses et les documents écrits et que votre nom n'apparaîtra jamais. Seules les deux premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom seront recueillies ainsi que votre date de naissance au format mois/année, permettant de rendre vos données anonymes.

Il est très important que les informations collectées soient précises et, par conséquent, elles seront comparées à celles contenues dans votre dossier médical. Votre dossier médical restera strictement 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 les personnes autorisées par le promoteur de la recherche (FFCD, Dijon). Toutes ces personnes sont soumises au secret professionnel.

La FFCD est responsable du traitement et collecte les données de la recherche sur la base légale de l'intérêt public. Elles sont traitées de manière équitable et transparente en suivant la méthodologie de référence MR001 encadrant les traitements comprenant des données de santé, réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement, et publiée par la CNIL.

Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (actualisée loi n° 2018-493 du 20 juin 2018) et au règlement européen sur la protection des données personnelles (RGPD) du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement de vos données ainsi qu'un droit d'opposition et de limitation au traitement de vos données.

Afin de faire exercer vos droits, vous pouvez contacter directement le délégué à la protection des données du promoteur (dpo@ffcd.fr) ou par voie postale FFCD, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon cedex) ou contacter directement la CNIL (www.cnil.fr).

3.4. Utilisation des données de l'essai clinique

Vos données seront transmises à la FFCD, promoteur de l'essai clinique. Elles pourront éventuellement être transmises aux autorités de santé, ainsi qu'à d'autres partenaires contractuels du promoteur (académiques ou industriels), en France, à l'intérieur ou en dehors de l'Union Européenne, dans des conditions assurant leur confidentialité. Si le destinataire des données se trouve dans un pays n'assurant pas des niveaux de sécurité équivalents aux niveaux européens, la FFCD s'assurera que son partenaire s'engage par des clauses contractuelles spécifiques à assurer la protection de vos données. En tout état de cause, toutes les parties impliquées dans l'essai sont tenues de maintenir la confidentialité de vos données.

Les résultats cliniques ainsi que les résultats obtenus suite à l'analyse de vos échantillons biologique, peuvent conduire à l'obtention de droits exclusifs reposant sur des découvertes liées à l'essai clinique. Si vous acceptez de participer à cette recherche, vous ne recevrez aucune contrepartie financière. Dans l'éventualité où la FFCD, promoteur de l'étude, bénéficierait d'un financement lié à la valorisation de la recherche, il serait réinvesti dans la recherche contre le cancer dans le seul but d'en améliorer le traitement.

3.5. Utilisation(s) ultérieure(s) des données de la recherche

Vous pouvez accepter ou refuser le principe de l'utilisation de vos données lors de recherches ultérieures, conduites exclusivement à des fins scientifiques en lien avec la pathologie concernée ou dans le même champ de recherche. Si vous en acceptez le principe, pour obtenir des informations sur les nouvelles recherches, la FFCD a mis en place un site web dynamique (« portail de transparence ») que vous pourrez consulter régulièrement et préalablement à la mise en œuvre de chaque nouvelle recherche, à l'adresse suivante : <https://www.ffcd.fr/patients/je-participe-ou-jai-participe-a-un-essai>. Cette page détaillera l'ensemble des mentions obligatoires du RGPD, notamment, pour chaque projet concerné, l'identité du responsable de la recherche et les finalités poursuivies justifiant la réutilisation de vos données.

Grâce à cette information, vous pourrez choisir d'exercer vos droits d'accès, de rectification, de limitation, d'opposition ou d'effacement de vos données. L'affichage des projets sur la page du site internet vaut information pour cette réutilisation de données et dès lors, il n'est pas prévu de vous adresser une lettre individuelle d'information complémentaire pour chaque projet de recherche. Les modalités d'opposition pour chaque projet de recherche sont indiquées sur ce site internet.

Vos données, en particulier les données de tolérance du médicament pouvant documenter un dossier auprès des autorités compétentes portant sur le médicament évalué dans cette recherche, pourront être transmises à un industriel, en France ou à l'étranger, y compris en dehors de l'Union Européenne, afin qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier des résultats de la recherche. Cette transmission sera faite dans les conditions assurant leur confidentialité.

3.6. Vos droits

Conformément aux dispositions du règlement applicable, vous avez :

- le droit d'accéder à vos données de la recherche et le cas échéant d'y apporter des rectifications si vos données s'avéraient inexactes, de les compléter si elles étaient incomplètes ou de limiter leur traitement (c'est-à-dire demander au promoteur de geler temporairement l'utilisation de vos données par e-mail : dpo@ffcd.fr ou par voie postale : FFCD, BP 87900, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon cedex ou vers celui du centre investigateur qui vous prend en charge.
- si vous devez vous retirer de l'étude, les données recueillies avant votre retrait pourront encore être traitées, si leur effacement compromettrait la réalisation des objectifs de l'étude. Après votre retrait de l'étude, aucune nouvelle donnée ne sera recueillie.

Ces droits s'exercent directement auprès du dpo du promoteur par mail : dpo@ffcd.fr ou par voie postale : FFCD, BP 87900, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon cedex.

- le droit de faire une réclamation auprès d'une autorité de surveillance (CNIL – Commission nationale de l'informatique et des libertés Adresse postale : 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07 - Tél : 01 53 73 22 22 - <https://www.cnil.fr/fr>)

Vous êtes libre d'accepter de participer ou non à l'essai clinique ainsi qu'aux recherches ancillaires biologiques.

Si vous acceptez, vous pourrez vous en retirer quand vous le souhaitez et sans avoir à vous justifier. En cas de retrait de votre consentement, vos données ne seront plus utilisées dans quelque analyse que ce soit sauf si leur effacement compromettrait la réalisation des objectifs de l'essai ou si l'analyse a déjà été terminée avant votre retrait. Seules les données accumulées jusqu'à votre retrait, seront conservées pour la recherche et analysées (sauf opposition de votre part).

Votre refus de participer n'aura aucun effet sur vos relations avec le médecin investigateur, ni sur la qualité des soins que vous aurez. De même, vos relations avec l'équipe médicale ne seront aucunement modifiées quelle que soit votre décision et vous continuerez de bénéficier des soins les plus adaptés à votre maladie. En cas de retrait de votre consentement de participation à l'étude biologique, tous les échantillons biologiques non utilisés seront détruits.

Vous êtes invité(e) à discuter de votre éventuelle participation à cette étude avec vos proches et votre médecin traitant si vous le souhaitez. Si vous y consentez, votre médecin traitant recevra les courriers concernant votre prise en charge dans le cadre de cette étude.

Votre acceptation et votre consentement écrit sont indispensables avant de connaître le traitement qui vous sera donné.

Vous pourrez, si vous le souhaitez, demander au médecin investigateur les résultats globaux à la fin de l'essai.

Si vous avez des questions concernant cette étude, n'hésitez pas à les poser à votre médecin investigateur quand vous le souhaitez.

Dans le cadre de recherches ultérieures à des fins scientifiques, les échantillons et/ou les données associées pourront éventuellement être transmises aux autorités de santé, ainsi qu'à d'autres partenaires contractuels du promoteur, académiques ou industriels, en France, à l'intérieur ou en dehors de l'Union Européenne, selon un niveau de sécurité équivalent à la loi française ou européenne.

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

.....

.....

Téléphone :

***à compléter par la personne ayant recueilli le consentement du/de la patient(e)**

En cas d'urgence, contacter les services d'urgence médicale en téléphonant au 15.

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRE POUR L'ETUDE CLINIQUE

(Fait en 2 exemplaires : un exemplaire est remis à la personne participant à la recherche, l'autre est conservé par l'investigateur)

PRODIGE 85 / FFCD 1805 – KANALRAD

Essai de phase III multicentrique, prospectif comparant une chimiothérapie d'induction (DCF modifié 4 cycles) suivie de chimioradiothérapie à une chimioradiothérapie standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localement évolués (T3-4 ou N1a, b ou c)

N° EU : 2023-505972-32-00

Le Docteur/Professeur..... m'a proposé de participer au protocole de recherche cité ci-dessus.

J'ai reçu et j'ai lu la lettre d'information. J'ai pu poser toutes les questions qui me semblaient nécessaires et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes. Le médecin investigateur m'a proposé de prendre le temps d'y réfléchir et tous mes droits m'ont été clairement expliqués.

Je donne librement mon consentement pour participer à cette étude clinique. Le protocole a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes CPP Sud-Ouest Outre-Mer 4 et l'autorisation de l'ANSM le 15/01/2024.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé codé de façon strictement anonyme. J'ai bien noté que je dispose d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et, le cas échéant, d'opposition et d'effacement de mes données personnelles. Ces droits s'exercent en premier lieu auprès de mon médecin investigateur qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

J'accepte que mes données, soient partagées ou cédées en cas de collaboration de la FFCD avec un tiers (autre institution/organisme universitaire ou compagnie pharmaceutique), que ce soit dans l'Union Européenne ou en dehors de l'Union Européenne.

Je suis libre d'accepter ou de refuser ce traitement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence sur la suite de mon suivi médical. Je pourrai être pris(e) en charge si je le souhaite par la même équipe médicale. Tout autre traitement ou option thérapeutique pourra m'être proposé.

J'ai également été informé(e) des risques et bénéfices éventuels de cette recherche et des autres traitements disponibles pour ma maladie.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je déclare avoir répondu à toutes les questions qui m'ont été posées à propos de mes antécédents médicaux et je m'engage à suivre toutes les consignes et instructions qui me seront données par l'équipe médicale et qui sont détaillées dans la lettre d'information.

Les résultats globaux de la recherche clinique me seront communiqués à la fin de cette recherche, si j'en fait la demande auprès de mon médecin investigateur. Les résultats seront accessibles à l'adresse suivante : <https://www.ffcd.fr/>.

Je déclare avoir répondu à toutes les questions qui m'ont été posées à propos de mes antécédents médicaux et je m'engage à suivre toutes les consignes données par l'équipe médicale.

Je déclare être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou à une assurance maladie ou être bénéficiaire d'un tel régime.

PARTICIPATION A L'ETUDE CLINIQUE	OUI	NON
J'accepte la participation à l'étude clinique, et la conservation de mes données cliniques.	☐	☐
Je consens à ce que mon médecin traitant soit informé de ma participation à l'étude	☐	☐

PATIENT(E) (nom et prénom du/de la patient(e)) :
à date Signature

MEDECIN INVESTIGATEUR QUI A RECUEILLI LE CONSENTEMENT
(Nom et prénom) :
Numéro de téléphone :

à date Signature

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT ECLAIRE POUR LES ETUDES BIOLOGIQUES

(Fait en 2 exemplaires : un exemplaire est remis à la personne participant à la recherche, l'autre est conservé par l'investigateur)

PRODIGE 85 / FFCD 1805 – KANALRAD

Essai de phase III multicentrique, prospectif comparant une chimiothérapie d'induction (DCF modifié 4 cycles) suivie de chimioradiothérapie à une chimioradiothérapie standard dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de l'anus localement évolués (T3-4 ou N1a, b ou c)

N° EU : 2023-505972-32-00

Le Docteur/Professeur..... m'a proposé de participer aux études biologiques optionnelles citées dans la lettre d'information ci-dessus.

J'ai reçu et j'ai lu la lettre d'information. J'ai pu poser toutes les questions qui me semblaient nécessaires et j'ai obtenu des réponses satisfaisantes. Le médecin investigateur m'a proposé de prendre le temps d'y réfléchir et tous mes droits m'ont été clairement expliqués.

Je donne librement mon consentement pour participer aux études biologiques associées au protocole KANALRAD qui a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes CPP Sud-Ouest Outre-Mer 4 et l'autorisation de l'ANSM le 15/01/2024.

J'ai la possibilité de retirer mon consentement à tout moment sans donner d'explication. Cela n'affectera pas ma participation à l'étude clinique, ni mes relations avec mon médecin ou le personnel hospitalier. Les données me concernant seront strictement confidentielles.

J'accepte que toutes recherches futures en lien avec la pathologie concernée ou dans le même champ de recherche puissent être réalisées sur ces matériels biologiques.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'accepte que mes données, soient partagées ou cédées en cas de collaboration de la FFCD avec un tiers (autre institution/organisme universitaire ou compagnie pharmaceutique), que ce soit dans l'Union Européenne ou en dehors de l'Union Européenne.

Les résultats globaux des recherches biologiques me seront communiqués à la fin de cette recherche, si j'en fait la demande auprès de mon médecin investigateur. Les résultats seront accessibles à l'adresse suivante : <https://www.ffcd.fr/>.

PARTICIPATION AUX RECHERCHES BIOLOGIQUES OPTIONNELLES- NON OBLIGATOIRES PREVUES DANS LE CADRE DE L'ETUDE ET DES RECHERCHES ULTERIEURES	OUI	NON
J'accepte la collection, la conservation et la recherche sur échantillons sanguins.	☐	☐
J'accepte la collection, la conservation et la recherche sur échantillon de tumeur	☐	☐
J'accepte que mes données cliniques et mes échantillons biologiques soient utilisés pour d'autres recherches ultérieures en lien avec la pathologie concernée ou dans le même champ de recherche sachant que je peux à tout moment retirer mon accord.	☐	☐

PATIENT(E) (nom et prénom du/de la patient(e)) :
à date Signature

MEDECIN INVESTIGATEUR QUI A RECUEILLI LE CONSENTEMENT

(Nom et prénom) :

Numéro de téléphone :

à date Signature