

**Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité  
sur le taux de survie sans récidence à 12 mois  
d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients  
atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés  
résécables**

**NEONEC D19-01**

**PROTOCOLE**

**EudraCT number:** 2019-004096-39

<b>Promoteur</b>	<b>GERCOR</b> 151, rue du Faubourg Saint Antoine 75011 Paris, France Tél : +33 (0) 1 40 29 85 00 Fax : +33 (0) 1 40 29 85 08 Email : gercor@gercor.com.fr
<b>Contact Médical</b>	<b>Dr Marie-Line GARCIA-LARNICOL</b> E-mail : marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
<b>Investigateur Coordonnateur/Principal</b>	<b>Dr Anna PELLAT</b> Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine 184 rue du Faubourg Saint Antoine 75012 Paris, France Tél : +33 (0) 1 49 28 23 45 E-mail : anna.pellat@aphp.fr
<b>Investigateur Co-coordonnateur</b>	<b>Dr Pauline AFCHAIN</b> Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine 184 rue du Faubourg Saint Antoine 75012 Paris, France Tél : +33 (0) 1 49 28 23 45 E-mail : pauline.afchain@aphp.fr
<b>Méthodologie - Statistiques</b>	<b>Dewi VERNEREY, PhD</b> Méthodologie et qualité de vie en oncologie (INSERM 1098) - Université de Besançon, PCBio 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France Email : dvernerey@chu-besancon.fr

**Protocole Version 1.2 / Date 30 décembre 2019**



## FORMULAIRE D'ACCEPTATION DU PROTOCOLE

**NEONEC, Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables**

**EudraCT number:** 2019-004096-39

Version n°1.2 du 30/12/2019

Cette version du protocole est approuvée par :

### **PROMOTEUR**

#### **GERCOR**

151, rue du Faubourg Saint-Antoine 75011 Paris, France

Représenté par **Madame Christine DELPEUT, Directrice des Opérations**

Date :

Signature :

### **INVESTIGATEUR COORDONNATEUR**

#### **Dr Anna PELLAT**

Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine, 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris,  
France

Date :

Signature :

## Table des matières

<b>RESUME DU PROTOCOLE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>21</b>
<b>2. OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>22</b>
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL .....	22
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES .....	23
2.3. CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX .....	24
2.4. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES.....	24
<b>3. SCHÉMA DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>25</b>
3.1. SCHEMA DE L'ETUDE .....	25
3.2. DUREE DE L'ETUDE .....	26
<b>4. POPULATION DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>26</b>
4.1. CRITERES D'ELIGIBILITE .....	26
4.1.1. Critères d'inclusion .....	26
4.1.2. Critères de non-inclusion.....	27
4.2. DUREE DE PARTICIPATION DU PATIENT DANS L'ETUDE .....	28
4.3. SORTIE PREMATUREE D'ETUDE .....	28
4.4. PERDUS DE VUE.....	28
<b>5. TRAITEMENT DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>29</b>
5.1. GESTION DES PRODUITS A L'ETUDE .....	29
5.2. TRAITEMENT DES PATIENTS .....	29
<b>6. TRAITEMENTS ANTERIEURS ET CONCOMITANTS .....</b>	<b>30</b>
6.1. TRAITEMENTS ANTERIEURS .....	30
6.2. TRAITEMENTS CONCOMITANTS.....	30
<b>7. PLAN DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>31</b>
7.1. CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE.....	31
7.1.1. Visites de sélection (screening) et d'éligibilité .....	31
7.1.2. Traitement à l'étude .....	32
7.1.3. Visite de fin de traitement .....	34
7.1.4. Suivi de patients .....	34
7.2. COMPLIANCE AU CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE .....	35
<b>8. ÉVALUATION HISTOLOGIQUE – RECHERCHE TRANSLATIONNELLE.....</b>	<b>39</b>
8.1. COLLECTIONS ET PREMIERE LECTURE HISTOLOGIQUE DANS CHAQUE CENTRE .....	39
8.2. RAPATRIEMENT DES LAMES (OU BLOCS) A L'HOPITAL BEAUJON POUR CENTRALISATION ET ANALYSES	39
<b>9. SECURITE ET TOLERANCE .....</b>	<b>40</b>
9.1. DOCUMENT DE REFERENCE DE SECURITE .....	40
9.2. INFORMATIONS SUR LES BENEFICES / RISQUES .....	40
9.3. DEFINITION ET NOTIFICATION DES EVENEMENTS D'EVENEMENT INDESIRABLE (EI) ET D'EFFET INDESIRABLE GRAVE (EIG) .....	40
9.4. CONSIDÉRATIONS SPÉCIFIQUES À L'ÉTUDE .....	42
9.5. ENREGISTREMENT DE L'EVENEMENT INDESIRABLE .....	43
9.6. PERIODE DE COLLECTE D'EVENEMENTS INDESIRABLES .....	43
9.7. NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES.....	44
9.8. GROSSESSE .....	45
9.9. RECUEIL DES DECES.....	45
9.10. EXIGENCES REGLEMENTAIRES DE SECURITE.....	45



9.11.	COMITE DE SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE .....	46
<b>10.</b>	<b>STATISTIQUES .....</b>	<b>46</b>
10.1.	HYPOTHESE STATISTIQUE.....	46
10.2.	POPULATIONS ANALYSEES.....	47
10.3.	DEFINITIONS DES CRITERES DE JUGEMENT .....	47
<b>11.</b>	<b>RAPPORT D'ETUDE .....</b>	<b>47</b>
11.1.	ANALYSES .....	48
<b>12.</b>	<b>DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES .....</b>	<b>49</b>
12.1.	ACCÈS AUX DONNÉES.....	49
12.2.	CONFIDENTIALITE DES DONNEES.....	49
12.3.	CRF ELECTRONIQUE.....	50
<b>13.</b>	<b>TRAITEMENT ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DONNEES .....</b>	<b>50</b>
13.1.	IDENTIFICATION DU RESPONSABLE ET DU LIEU DE LA GESTION DU TRAITEMENT DES DONNEES ..	50
13.2.	TRAITEMENTS DES DONNEES (LA COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES [CNIL])	50
13.3.	ARCHIVAGE .....	50
13.4.	PROPRIÉTÉ DES DONNÉES.....	50
<b>14.</b>	<b>CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....</b>	<b>51</b>
14.1.	ORGANISATION GENERALE.....	51
14.2.	CONTROLE QUALITE DES DONNEES .....	51
14.3.	GESTION DES NON CONFORMITES .....	51
14.4.	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL .....	51
<b>15.</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....</b>	<b>52</b>
15.1.	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE .....	52
15.2.	INDEMNITE.....	52
15.3.	OBLIGATIONS LEGALES DU PROMOTEUR .....	52
15.4.	ASSURANCE .....	53
15.5.	DEVIATIONS AU PROTOCOLE .....	53
15.6.	DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES CPP .....	53
15.7.	DEMANDE D'AUTORISATION A L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (ANSM) .....	53
15.8.	DECLARATION NORMALE AUPRES DE LA CNIL.....	53
15.9.	MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE .....	53
<b>16.</b>	<b>AUDIT ET INSPECTION .....</b>	<b>53</b>
<b>17.</b>	<b>CONFIDENTIALITE ET PUBLICATION .....</b>	<b>54</b>
17.1.	CONFIDENTIALITE VIS A VIS DU PATIENT .....	54
17.2.	COMMUNICATION ET PUBLICATION.....	54
<b>18.</b>	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>55</b>
<b>19.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>56</b>
19.1.	CLASSIFICATION OMS 2017.....	56
19.2.	INFORMATION CONSENTEMENT PATIENT VERSION 1.2 DU 30 DECEMBRE 2019.....	57
19.3.	LISTE TENPATH.....	70
19.4.	COPIE CERTIFICAT ASSURANCE ETUDE .....	71

## ABRÉVIATIONS

ALAT	Alanine aminotransferase
ANSM	Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARC	Attaché de Recherche Clinique
ASAT	Aspartate aminotransferase
ATCD	Antécédents
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNE	Carcinome neuroendocrine
ECG	Electrocardiogramme
eCRF	Electronic case report form / les cahiers d'observation électroniques
EIG	Evénements indésirables graves
ENETS	European neuroendocrine tumors society
ENS	Enolase neurospécifique
FAS	Full Analysis Set
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITT	Intention de traiter
LDH	Lactate deshydrogénase
MDRD	Modification of diet in renal disease
MSI	Microsatellite instable
MSS	Microsatellite stable
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse
NFS	Numération-formule sanguine
NGS	Séquençage nouvelle génération
NNE	Néoplasies neuro-endocrines
NSE	Enolase neurospécifique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAL	Phosphatase alcaline
PUMA	Protection Universelle Maladie
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RPPS	Répertoire Partagé des Professionnels de Santé
RR	Risque relatif
SG	Survie globale
SSR / DFS	Survie sans rechute / Disease-free survival



TAP	Scanner thoraco-abdomino-pelvien
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de Positons
TNCD	Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNE	Tumeur neuroendocrine
TRG	Tumor regression grade
UICC	Union for international cancer control

## RESUME DU PROTOCOLE

<b>TITRE D'ÉTUDE</b>	Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables – NEONEC D19-01
<b>EudraCT number:</b>	2019-004096-39
<b>PROMOTEUR</b>	GERCOR
<b>INVESTIGATEUR COORDINATEUR</b>	Dr Anna Pellat (Hôpital Saint Antoine, Paris, France)
<b>INVESTIGATEUR CO-COORDINATEUR</b>	Dr Pauline Afchain (Hôpital Saint Antoine, Paris, France)
<b>RATIONNEL DE L'ÉTUDE</b>	<p>Peu de données existent sur les stratégies thérapeutiques dans cette indication. La chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine et VP16 (étoposide) après chirurgie du primitif est recommandée sur avis d'experts par analogie aux cancers bronchiques à petites cellules (1,2). La radio-chimiothérapie semblait être efficace dans les localisations de CNE anorectaux en évitant une morbidité chirurgicale importante (3). Quelques essais rétrospectifs chirurgicaux ont suggéré une amélioration de la survie avec administration d'une chimiothérapie adjuvante (4,5). Dans un travail récent (12) la chimiothérapie toute modalité d'administration (néoadjuvante, péri opératoire ou adjuvante) semble améliorer le pronostic des carcinomes neuroendocrines (CNE) réséqués. Il n'existe aucune donnée disponible dans la littérature sur la place et l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante.</p> <p>La chimiothérapie néoadjuvante pourrait permettre de sélectionner les meilleurs candidats à la chirurgie et d'éviter une chirurgie chez des patients en progression.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nous souhaitons mener une étude de phase II monobras évaluant l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients présentant un carcinome neuroendocrine peu différencié digestif localisé. La chimiothérapie recommandée selon l'accord d'experts du TNCD (version en vigueur du 12/10/2017) reposerait sur l'association de référence actuelle</li> </ol>

	<p>à savoir une association de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et VP16 (étoposide)(1). Pour les localisations anorectales une radiochimiothérapie pourra être proposée afin d'éviter une chirurgie morbide.</p> <p>L'objectif de la recherche est d'améliorer la survie sans rechute (SSR) chez ces patients traités par chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie de clôture.</p> <p>2. En parallèle une cohorte prospective observationnelle non comparative sera constituée.</p> <p>Les investigateurs pourront inclure dans cette cohorte :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. les patients opérés ayant bénéficié d'une chirurgie curative pour un carcinome neuro endocrine digestif (TNE) et adressé secondaire dans le centre investigateur pour avis et/ou prise en charge</li><li>b. les patients opérés pour une autre histologie que le carcinome neuroendocrine digestif et pour lesquels le diagnostic de carcinome neuroendocrine serait fait sur l'analyse histologique de la pièce opératoire.</li></ul> <p>Ces patients n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant, se verront proposer un traitement adjuvant du même type (association de sels de platine et d'étoposide).</p>
--	--

<p><b>SCHÉMA DE L'ÉTUDE</b></p>	<p><b>Phase II</b> : prospective, en ouvert, monobras multicentrique, nationale.</p> <p>Avec en parallèle, la constitution d'une <b>cohorte prospective</b> qui inclura des patients recevant une chimiothérapie adjuvante après une chirurgie d'emblée curative ou une chirurgie première pour une autre histologie ayant permis d'établir le diagnostic.</p> <div style="text-align: right; color: red; font-size: small;">       Evaluation SSR à un an     </div> <p>Abréviation : CNE, carcinome neuroendocrine ; SSR, Survie sans rechute</p>
<p><b>OBJECTIF DE L'ÉTUDE</b></p>	<p><b>Objectif Principal</b></p> <p><b><u>Phase II</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer le bénéfice en termes de survie sans rechute (SSR) à 12 mois après l'administration d'un traitement néoadjuvant dans les CNE digestifs localisés résécables (réséqués ou traités par radiochimiothérapie de clôture).</li> </ul> <p><b><u>Cohorte prospective</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Description de la SSR à 12 mois chez des patients opérés d'emblée et recevant une chimiothérapie adjuvante.</li> </ul> <p><b>Objectifs Secondaires</b></p> <p><b><u>Phase II</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer le taux de réponse du traitement néoadjuvant préopératoire (ou pré-radiochimiothérapie) – (Analyse des candidats à la chirurgie),</li> <li>- Evaluer le nombre de patients progressifs qui ne bénéficient</li> </ul>

	<p>pas d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer le nombre de patients opérés après le traitement néoadjuvant ou recevant une radiochimiothérapie le cas échéant</li> <li>- Evaluer le taux de réponse histologique (tumor regression grade [TRG]) chez les patients opérés,</li> <li>- Evaluer le stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale,</li> <li>- Evaluer la survie globale (SG),</li> <li>- Evaluer la faisabilité du schéma thérapeutique du traitement néoadjuvant,</li> <li>- Évaluer la toxicité du traitement néoadjuvant (Critères communs de terminologie des événements indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE] v5.0),</li> <li>- Evaluer la toxicité post chirurgicale (NCI CTCAE v5.0),</li> <li>- Analyse du tissu tumoral (en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines) par les analyses translationnelles.</li> </ul> <p><b><u>Cohorte prospective</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recueillir les toxicités post-opératoires,</li> <li>- Recueillir le stade pTNM de la pièce de résection chirurgicale du diagnostic initial,</li> <li>- Evaluer la faisabilité du schéma thérapeutique du traitement adjuvant,</li> <li>- Evaluer les toxicités d'une chimiothérapie adjuvante (NCI CTCAE v5.0),</li> <li>- Evaluer la survie globale (SG),</li> <li>- Analyse du tissu tumoral (en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines) par les analyses translationnelles.</li> </ul>
--	---

<p><b>NOMBRE DE PATIENTS</b></p>	<p>Un total de 48 patients doit être inclus dans l'étude de phase II et 30 patients sont attendus dans la cohorte prospective sur la période d'inclusion de la phase II.</p>
<p><b>CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION</b></p>	<p><b>Critères d'inclusion</b></p> <p><b><u>Phase II</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CNE peu différencié digestif prouvé histologiquement sur une biopsie, (classification OMS 2017 : peu différencié et Ki67 &gt; 20%),</li> <li>2. CNE localisé, sans métastase (Tomodensitométrie [TDM], scanner thoraco-abdomino-pelvien [TAP] RECIST v1.1 à moins de 21 jours ; possible atteinte ganglionnaire loco-régionale définie selon la classification TNM),</li> <li>3. Tomographie par émission de positons (TEP) et TDM pour le statut ganglionnaire et sans atteinte secondaire viscérale et/ou osseuse,</li> <li>4. Tumeur résécable, selon l'avis chirurgical recueilli en réunion de concertation multidisciplinaire locale,</li> <li>5. Âge ≥ 18 ans,</li> <li>6. Patient ayant reçu, signé la note d'information et de consentement éclairé et capable de se soumettre aux obligations du protocole,</li> <li>7. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou Protection Universelle Maladie (PUMA),</li> <li>8. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude, Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée (le cas échéant) pendant l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière administration du traitement.</li> </ol> <p><b><u>Cohorte prospective</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CNE localisé, peu différencié digestif prouvé histologiquement sur la pièce opératoire (classification OMS 2017 : peu différencié et Ki67 &gt; 20%),</li> <li>2. Au scanner TAP, maladie localisée et sans métastases à distance, et/ou possible atteinte ganglionnaire loco-régionale,</li> <li>3. Âge ≥ 18 ans,</li> </ol>

4. Patient ayant reçu et signé la note d'information et de consentement éclairé et capable de se soumettre aux obligations du protocole,
5. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou PUMA,
6. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude, Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée pendant l'étude (le cas échéant) et jusqu'à 6 mois après la dernière administration du traitement.

**Critères de non inclusion**

**Phase II**

1. Néoplasie neuroendocrine (NNE) bien différenciée, quel que soit le grade,
2. Maladie métastatique,
3. Primitif inconnu,
4. Défaillance d'organe ou pathologie en cours ne permettant pas de recevoir la chimiothérapie,
5. Antécédents (ATCD) de pathologie maligne dans les 5 ans, à l'exception de carcinome basocellulaire cutané et cancer in situ utérin,
6. Tumeur à composante mixte (dont le pourcentage de contingent tumoral autre qu'endocrine est > ou égal à 30%),
7. Suivi impossible,
8. Autre schéma administré de chimiothérapie,
9. Patient sous tutelle, curatelle ou sous la protection de la justice.

**Cohorte prospective**

1. NNE bien différenciée, quel que soit le grade,
2. Maladie métastatique,
3. Primitif inconnu,
4. Défaillance d'organe ou pathologie en cours ne permettant pas de recevoir la chimiothérapie,
5. Antécédents (ATCD) de pathologie maligne dans les 5 ans à l'exception du carcinome basocellulaire cutané et du cancer in

	<p>situ utérin,</p> <p>6. Tumeur à composante mixte (dont le pourcentage de contingent tumoral autre qu'endocrine est &gt; ou égal à 30%),</p> <p>7. Suivi impossible,</p> <p>8. Autre schéma administré de chimiothérapie,</p> <p>9. Patient sous tutelle, curatelle ou sous la protection de la justice.</p>
<p><b>CALENDRIER PREVISIONNEL DE DEBUT ET DE FIN DE L'ÉTUDE ET DUREE DE PARTICIPATION DES PATIENTS</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimation de la durée totale de l'étude : 4 ans,</li> <li>- Date de début d'étude : S1 2020 (1er patient inclus),</li> <li>- Date de fin d'étude : S1 2024 (sortie du dernier patient),</li> <li>- Estimation de la durée des inclusions : 3 ans (2020-2023),</li> <li>- Estimation de la durée de participation de chaque patient : jusqu'au décès ou avec un suivi de 1 an minimum par rapport au dernier patient inclus.</li> </ul>
<p><b>NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS</b></p>	<p>Une quinzaine de centres en France</p>

<p><b>CRITERES D'EVALUATION</b></p>	<p><b>Critère Principal</b></p> <p><b><u>Phase II</u></b></p> <p>SSR (survie sans rechute locale ou métastatique et sans décès) à 1 an après la chimiothérapie néoadjuvante.</p> <p><b><u>Cohorte prospective</u></b></p> <p>SSR à 1 an après la chirurgie du CNE digestif localisé et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante.</p> <p><b>Critères Secondaires</b></p> <p><b><u>Phase II</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réponse préopératoire (ou pré radiochimiothérapie) selon RECIST v1.1,</li> <li>- Taux de patients non opérés ou ne recevant pas de radiochimiothérapie le cas échéant,</li> <li>- Taux de patients opérés après chimiothérapie néoadjuvante ou recevant une radiochimiothérapie le cas échéant,</li> <li>- Degré de réponse histologique (tumor regression grade [TRG])</li> <li>- Stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale en cas de chirurgie,</li> <li>- Survie globale (SG),</li> <li>- Description et faisabilité du schéma thérapeutique,</li> <li>- Toxicité du traitement néoadjuvant selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse (NCI CTCAE) version 5.0,</li> <li>- Toxicités post-chirurgicale (NCI CTCAE v5.0),</li> <li>- Analyse translationnelle - sur bloc en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines sélectionnés (tels que CD56, Chromogranine A/B, synaptophysine, TTF1, DLL3, ASCL1, NOTCH), ainsi que p53, p16 et Rb (meilleure réponse à la chimiothérapie de type</li> </ul>
-------------------------------------	---

	<p>VP16-platine si l'expression de Rb est perdue), détermination du statut microsatellite instable (MSI) puis analyse en biologie moléculaire par panel classique ou plus large pour RB1, TP53 et autres gènes de cancer (mutation RAS, RAF, HER2 ou anti-EGFR ; AKT, Pi3KCA ; amplification MET, translocation ALK- EML4 notamment).</p> <p><b><u>Cohorte prospective</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolérance post-opératoire, avec recueil des toxicités post-chirurgicale</li> <li>- Stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale,</li> <li>- Description et faisabilité du schéma thérapeutique,</li> <li>- Toxicité du traitement adjuvant selon NCI CTCAE version 5.0, SG,</li> <li>- Analyse translationnelle - sur bloc en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines sélectionnés (tels que CD56, Chromogranine A/B, synaptophysine, TTF1, DLL3, ASCL1, NOTCH), ainsi que p53, p16 et Rb (meilleure réponse à la chimiothérapie de type VP16-platine si l'expression de Rb est perdue), détermination du statut MSI puis analyse en biologie moléculaire par panel classique ou plus large pour RB1, TP53 et autres gènes de cancer (mutation RAS, RAF, HER2 ou anti-EGFR ; AKT, Pi3KCA ; amplification MET, translocation ALK- EML4 notamment).</li> </ul>
<p><b>TRAITEMENT DE L'ÉTUDE</b></p>	<p>Les patients inclus seront les patients pour lesquels il aura été proposé un des schémas thérapeutiques suivants :</p> <p><b><u>Etude de phase II :</u></b></p> <p>Administration de 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine (carboplatine ou cisplatine, au choix de l'investigateur) + étoposide, suivi d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie (le cas échéant) en fonction de la localisation tumorale (les modalités d'irradiation et du traitement de chimiothérapie associée sont laissées à l'appréciation des radiothérapeutes référents).</p>

	<p><b><u>Cohorte :</u></b></p> <p>Administration de 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine (carboplatine ou cisplatine, au choix de l'investigateur) + étoposide.</p> <p>Facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) en prophylaxie primaire (durée et type laissés au choix de l'investigateur).</p> <p>Ceci est rappelé à titre indicatif, les doses de chimiothérapie et leur adaptation sont laissées à l'appréciation de l'investigateur.</p>
<p><b>ETUDE TRANSLATIONNELLE</b></p>	<p><b>La recherche translationnelle est obligatoire.</b></p> <p>Les échantillons tumoraux suivants seront centralisés au cours de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsie et/ou chirurgie au moment du diagnostic</li> <li>- Chirurgie réalisée dans l'étude de phase II au décours de la chimiothérapie néoadjuvante</li> </ul> <p>Les lames ou blocs seront centralisés à l'hôpital Beaujon.</p> <p>Pour une meilleure homogénéité et reproductibilité, les tissus des pièces opératoires seront regroupés sur un « <i>Tissue Array</i> ». Ce dernier sera construit à l'hôpital Beaujon. L'analyse immunohistochimique, sera réalisée également à l'hôpital Beaujon sur des automates de routine (Ventana NEXES). Les principaux marqueurs moléculaires suivants seront analysés, par ordre de priorité décroissante : Rb, p16, p53, MSS/MSI.</p> <p>En fonction de l'abondance en cellules tumorales, des copeaux seront réalisés pour extraction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) puis séquençage d'un panel somatique par séquençage nouvelle génération (NGS).</p> <p>Dans l'étude de phase II néoadjuvante, les mêmes analyses seront réalisées associées à une analyse de la réponse histologique pour les patients opérés.</p>

<p><b>ANALYSES</b> <b>STATISTIQUE</b></p>	<p><b><u>Phase II</u></b></p> <p>Essai de phase II évaluant l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables.</p> <p>Hypothèse dans l'étude de phase II :</p> <p>H0 : Un taux de patients vivants et sans récurrence à 1 an de 40% est jugé insuffisant.</p> <p>H1 : Un taux de patients vivants et sans récurrence à 1 an de 60% est attendu avec la chimiothérapie néoadjuvante sera jugé comme intéressant.</p> <p>Avec une erreur unilatérale de type alpha de 5% et une puissance statistique de 80%, il faudra inclure un total de 44 patients évaluables à 1 an et donc 48 patients au total pour les obtenir.</p> <p>Taux de patients perdus de vue/non évaluables = 10%.</p> <p><b><u>Cohorte prospective :</u></b></p> <p>Durant la période d'inclusion de l'étude de phase II, nous évaluons à 30 le nombre de patients dont le diagnostic sera fait sur la pièce opératoire. Ces patients seront traités selon les recommandations actuelles par une chimiothérapie adjuvante.</p>
---	--

## CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE

### Etude de phase II

	Screening	Visite d'éligibilité	Traitement néoadjuvant 4 cycles tous les 21 jours	Evaluation traitement néoadjuvant	Chirurgie ou radiochimiothérapie	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de sortie d'étude
	Jour -21	Jour -14 à jour 1	Jour 1 +/-3 jours	Avant chirurgie	21 jours minimum après le dernier cycle et maximum 2 mois après le dernier cycle	28 jours après la dernière procédure de l'étude	3 mois jusqu'au décès ou maximum jusqu'à 1 an après inclusion du dernier patient	
<b>Consentement éclairé et signé</b>	X							
<b>Critères d'éligibilité</b>	X	X						
<b>Données démographiques/ ATCD/ Diagnostic</b>	X							
<b>Examen clinique et signes vitaux<sup>1</sup></b>	X	X	X	X		X	X	X
<b>Evaluation radiologique<sup>2</sup></b>	X			X		X	X	X (si applicable)
<b>Biochimie sanguine<sup>3-4</sup></b>	X		X	X	X <sup>7</sup>	X	X	
<b>Hématologie<sup>5</sup></b>	X		X	X	X <sup>7</sup>	X	X	
<b>Autres<sup>6</sup></b>	X			X		X		
<b>β-HCG test sanguin</b>	X							
<b>Évaluation de la tolérance : AE grade 3-4, EIG</b>	X	X	X	X	X	X	X jusqu'à 3 mois après la dernière procédure	
<b>Traitements concomitants</b>	X	X	X					
<b>Recherche translationnelle obligatoire</b>								
<b>Echantillon tumoral</b>	X				X en cas de chirurgie uniquement			

## Cohorte prospective

	Screening	Visite d'éligibilité	Traitement adjuvant 4 cycles	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de sortie d'étude
	Jour -21	Jour -14 à jour 1	Jour 1 +/-3 jours	28 jours après la dernière procédure de l'étude	3 mois jusqu'au décès ou maximum jusqu'à 1 an après inclusion du dernier patient	
Consentement éclairé et signé	X					
Critères d'éligibilité	X	X				
Données démographiques/ ATCD /Diagnostic (pièce opératoire)	X					
Examen clinique et signes vitaux <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X
Évaluation radiologique <sup>2</sup>		X		X	X	X (si applicable)
Biochimie sanguine <sup>3-4</sup>		X	X	X	X	
Hématologie <sup>5</sup>		X	X	X	X	
Autres <sup>6</sup>		X		X		
β-HCG test sanguin		X				
Évaluation de la tolérance : AE grade 3-4, EIG	X	X	X	X	X jusqu'à 3 mois après le dernier traitement	
Traitements concomitants	X	X	X			
<b>Recherche translationnelle obligatoire</b>						
Echantillon tumoral		X Chirurgie +/- Biopsie si disponible				



**Abréviations :** ATCD, antécédents ;  $\beta$ -HCG, hormone chorionique gonadotrope ; AE, adverse event

1. Y compris les signes vitaux (pression artérielle, pouls et température), Indice de performance OMS (Organisation Mondiale de la santé), Indice de masse corporelle (IMC), symptômes à la Baseline et un examen abdominal.
2. Scanner TAP de lésions mesurables et /ou évaluables dans les 21 jours avant l'inclusion et TEP pour le statut ganglionnaire et éliminer les atteintes secondaires viscérales et/ou osseuses (résultat de l'écho-endoscopie si faite (usTNM)- pour rectum et œsophage notamment et / ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) rectale).
3. Fonction rénale : clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, urée sanguine (uniquement à la Baseline).
4. Bilirubine totale, aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase.
5. Hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes).
6. NSE (enolase neurospécifique), Chromogranine A, Lactate déshydrogénase (LDH)
7. Pour la radiochimiothérapie : hématologie et biochimie sanguine laissées au choix de l'investigateur.

## 1. INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ÉTUDE

Les néoplasies neuroendocrines (NNE) digestives sont des tumeurs rares, représentant 1% des tumeurs digestives. Dans la classification OMS 2017 (Annexe 19.1), validée pour les tumeurs pancréatiques et bientôt étendue aux autres localisations digestives, les carcinomes neuroendocrines (CNE) correspondent aux NNE digestives peu différenciées et de grade 3 (Ki67 > 20%) (6). Les mixed carcinomes adénoneuroendocrines (MENEN ou MiNEN [Mixed Endocrine - NonEndocrine Neoplasm]) correspondent aux tumeurs mixtes dont chaque contingent tumoral représente au moins 30% du volume tumoral (6). Les CNE représentent environ 15% des néoplasies neuroendocrines digestives (7). Ils sont diagnostiqués dans moins de 40% des cas sous forme localisée et leur pronostic est sombre (7). Les études cliniques sont difficiles à mener sur ce contingent tumoral étant donné leur rareté ainsi que la difficulté du diagnostic histologique (évolution des classifications et nouvelles entités identifiées).

Il n'y a pas à ce jour d'essai clinique permettant de déterminer l'approche thérapeutique optimale pour la prise en charge des CNE peu différenciés digestifs localisés. Dans les recommandations internationales, la chirurgie est recommandée pour les tumeurs localisées sans métastases à distance après un bilan morphologique extensif incluant un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP), et un tomographie par émission de positons-fluorodésoxyglucose TEP-FDG (1,8,9) avec un niveau de preuve faible (5,10). En situation adjuvante, la chimiothérapie est recommandée sur avis d'experts (6), par analogie au traitement des carcinomes pulmonaires neuroendocrines peu différenciés. La radiochimiothérapie peut être proposée pour les localisations à risque de chirurgie délabrante comme le suggère une étude rétrospective sur des localisations anorectales (3).

Le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas établi. Quelques études rétrospectives suggèrent son intérêt, mais les schémas thérapeutiques y sont variés, ne permettant pas d'en déterminer le bénéfice (8). Elle est optionnelle dans les recommandations françaises dans le but d'une réduction tumorale avant une éventuelle chirurgie (6).

Une étude rétrospective observationnelle multicentrique française a été réalisée sur une population de 73 patients opérés d'un CNE digestif localisé (12). Sur les 73 patients inclus, 43 patients (59%) avaient reçu de la chimiothérapie, dont 16 de la chimiothérapie péri-opératoire (néoadjuvante +/- adjuvante) et 27 en adjuvant seul. En analyse univariée, la chimiothérapie péri-opératoire était associée à une meilleure survie globale (SG) et sans rechute (respectivement : risque relatif [RR] 0.21 ; p= 0.0047 ; RR 0.36 ; p=0.014) ; la chimiothérapie adjuvante également (respectivement : RR 0.71, p=0.045 ; RR 0.72, p=0.038). En analyse multivariée, l'administration d'une chimiothérapie (toutes modalités)



était également associée à une meilleure survie globale et sans rechute. Enfin, dans le groupe de patients ayant reçu la chimiothérapie la médiane de survie sans rechute était de 13 mois. Ce travail suggère l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante dans la prise en charge des CNE localisés. Cette attitude permettrait également de s'assurer de la sensibilité tumorale au protocole de chimiothérapie choisi et de permettre de réduire la masse tumorale initiale. Elle pourrait ainsi permettre d'éviter une chirurgie aux patients en progression métastatique rapide. L'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante est actuellement une option thérapeutique recommandée dans le thésaurus national de cancérologie digestive français (TNCD).

Nous souhaitons mener une étude de phase II monobras évaluant l'efficacité de la survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients présentant un CNE peu différencié digestif localisé. La chimiothérapie recommandée repose sur l'association de référence actuelle de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et d'étoposide.

En parallèle, durant le temps d'inclusion de la phase II, le suivi d'une cohorte prospective de patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante sans traitement néoadjuvant (incluant les patients après une chirurgie d'emblée curative ou une chirurgie première pour une autre histologie ayant permis d'établir le diagnostic) sera réalisé.

L'objectif de la recherche est d'améliorer la survie sans rechute (SSR) chez ces patients traités par chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie de clôture.

## **2. OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'ÉTUDE**

### **2.1. Objectif principal**

L'objectif principal de la phase II est d'améliorer la SSR à 1 an après chimiothérapie néoadjuvante chez des patients pris en charge pour un CNE digestif localisé résécable (réséqué ou traité par radiochimiothérapie de clôture).

L'objectif principal de la cohorte prospective est la description de la survie sans récurrence à 1 an chez des patients opérés d'emblée avec indication à une chimiothérapie adjuvante.

## 2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de la phase II sont :

- Evaluer le taux de réponse du traitement néoadjuvant préopératoire (ou pré-radiochimiothérapie) – (Analyse des candidats à la chirurgie),
- Evaluer le nombre de patients progressifs qui ne bénéficient pas d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie.
- Evaluer le nombre de patients opérés après le traitement néoadjuvant ou recevant une radiochimiothérapie le cas échéant
- Evaluer le taux de réponse histologique (tumor regression grade [TRG]) chez les patients opérés,
- Evaluer le stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale,
- Evaluer la survie globale (SG),
- Evaluer la faisabilité du schéma thérapeutique du traitement néoadjuvant,
- Évaluer la toxicité du traitement néoadjuvant (Critères communs de terminologie des événements indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE] v5.0),
- Evaluer la toxicité post chirurgicale (NCI CTCAE v5.0),
- Analyse du tissu tumoral (en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines) par les analyses translationnelles.

Les objectifs secondaires de la cohorte prospective sont :

- Recueillir les toxicités post-opératoires,
- Recueillir le stade pTNM de la pièce de résection chirurgicale du diagnostic initial,
- Evaluer la faisabilité du schéma thérapeutique du traitement adjuvant,
- Evaluer les toxicités d'une chimiothérapie adjuvante (NCI CTCAE v5.0)
- Evaluer la survie globale (SG),
- Analyse du tissu tumoral (en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines) par les analyses translationnelles.



### **2.3. Critères d'évaluation principaux**

Le critère d'évaluation principal de la phase II est d'évaluer la SSR (survie sans rechute locale ou métastatique et sans décès) à 1 an après la fin de la chimiothérapie néoadjuvante chez des patients pris en charge pour un CNE digestif localisé.

Le critère d'évaluation principal de la cohorte prospective est d'évaluer la SSR à 1 an chez les patients opérés pour CNE digestif localisé et ayant reçu de la chimiothérapie adjuvante

### **2.4. Critères d'évaluation secondaires**

Les critères d'évaluation secondaires suivants seront analysés pour la phase II :

- Taux de réponse préopératoire (ou pré radiochimiothérapie) selon RECIST v1.1,
- Taux de patients non opérés ou ne recevant pas de radiochimiothérapie le cas échéant
- Taux de patients opérés après chimiothérapie néoadjuvante ou recevant une radiochimiothérapie le cas échéant,
- Degré de réponse histologique (tumor regression grade [TRG]),
- Stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale,
- Survie globale (SG),
- Description et faisabilité du schéma thérapeutique,
- Toxicité du traitement adjuvant selon National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse (NCI CTCAE) version 5.0,
- Toxicités post-chirurgicale (NCI CTCAE v5.0),
- Analyse translationnelle sur bloc en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines sélectionnés (tels que CD56, Chromogranine A/B, synaptophysine, TTF1, DLL3, ASCL1, NOTCH), ainsi que p53, p16 et Rb (possible meilleure réponse à la chimiothérapie de type VP16-platine si l'expression de Rb est perdue), détermination du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI ; microsatellite instable) puis analyse en biologie moléculaire par panel classique ou plus large pour RB1, TP53 et autres gènes de cancer (mutation *RAS*, *RAF*, *HER2* ou anti-EGFR ; *AKT*, *Pi3KCA* ; amplification MET, translocation ALK- EML4 notamment).

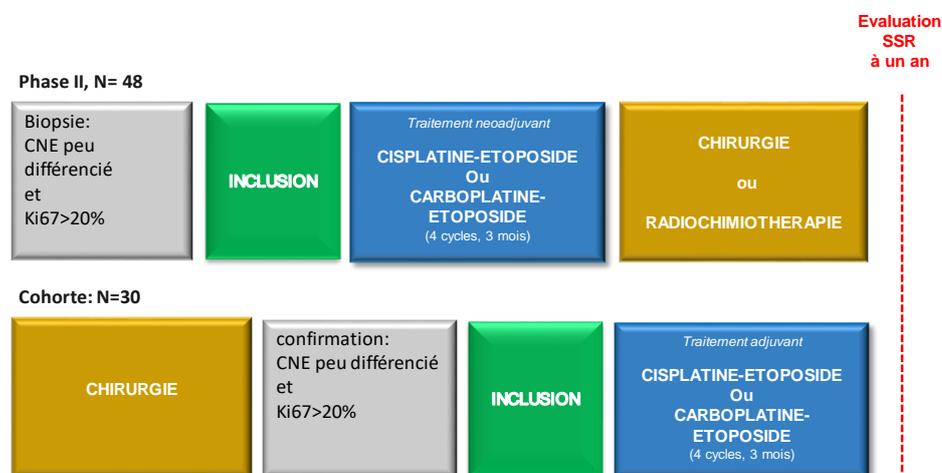
Les critères secondaires suivants seront analysés pour la cohorte prospective :

- Tolérance post-opératoire, avec recueil des toxicités post-chirurgicale
- Stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale,
- Description et faisabilité du schéma thérapeutique,
- Toxicité du traitement adjuvant selon NCI CTCAE version 5.0,
- SG,
- Analyse translationnelle sur bloc en immunohistochimie de classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines sélectionnés (tels que CD56, Chromogranine A/B, synaptophysine, TTF1, DLL3, ASCL1, NOTCH), ainsi que l'expression de p53, Rb et p16 (possible meilleure réponse à la chimiothérapie de type VP16-platine si Rb négatif en immunohistochimie), détermination du statut MSI puis analyse en biologie moléculaire par panel classique ou plus large pour RB1, TP53 et autres gènes de cancer (mutation *RAS*, *RAF*, *HER2* ou anti-EGFR ; *AKT*, *PI3KCA* ; amplification MET, translocation ALK- EML4 notamment).

### 3. SCHÉMA DE L'ÉTUDE

#### 3.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'un essai de phase II, monobras, national, en ouvert, multicentrique avec en parallèle la constitution d'une cohorte prospective qui inclura des patients recevant une chimiothérapie adjuvante après une chirurgie première ayant permis d'établir le diagnostic.



Abréviation : CNE, carcinome neuroendocrine ; SSR, Survie sans rechute

### **3.2. Durée de l'étude**

La durée totale de l'étude envisagée est de 4 ans. Le début de l'étude est estimé au premier semestre 2020 (1<sup>er</sup> patient inclus) et la fin de l'étude est estimée au premier semestre 2024 (sortie du dernier patient). La durée d'inclusion estimée est de 3 ans (2019-2022).

## **4. POPULATION DE L'ÉTUDE**

### **4.1. Critères d'éligibilité**

Les critères d'éligibilité dans l'essai sont vérifiés lors de la visite d'éligibilité qui aura lieu dans les 2 semaines (Jour -14 à jour 1) avant le début du traitement néoadjuvant.

Avant toute procédure spécifique à l'étude, le consentement écrit du patient est obtenu (Annexe 19.2).

Le patient éligible doit satisfaire tous les critères d'inclusion et aucun critère de non inclusion.

#### **4.1.1. Critères d'inclusion**

Critères d'inclusion de la phase II sont les suivants :

1. CNE peu différencié digestif prouvé histologiquement sur une biopsie, (classification Organisation Mondiale de la Santé [OMS 2017 ; Annexe 19.1] : peu différencié et Ki67 > 20%),
2. CNE localisé, sans métastase (Tomodensitométrie [TDM], scanner thoraco-abdomino-pelvien [TAP] RECIST v1.1 à moins de 21 jours ; possible atteinte ganglionnaire loco-régionale définie selon la classification TNM),
3. Tomographie par émission de positons (TEP) et TDM pour le statut ganglionnaire et sans atteinte secondaire viscérale et/ou osseuse,
4. Age  $\geq$  18 ans,
5. Patient ayant reçu, signé la note d'information et de consentement éclairé et capable de se soumettre aux obligations du protocole,
6. Tumeur résécable selon l'avis chirurgical recueilli en réunion de concertation pluridisciplinaire,
7. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou Protection Universelle Maladie (PUMA),
8. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude,

Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée (le cas échéant) pendant l'étude et jusqu'à 6 mois après la dernière administration du traitement.



Critères d'inclusion de la cohorte prospective sont les suivants :

1. CNE localisé peu différencié digestif prouvé histologiquement sur la pièce opératoire, (classification OMS 2017 : peu différencié et Ki67 > 20%),
2. Au scanner TAP, maladie localisée et sans métastases à distance, et/ou possible atteinte ganglionnaire loco-régionale,
3. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou PUMA,
4. Age  $\geq$  18 ans
5. Patient ayant reçu et signé la note d'information et de consentement éclairé et capable de se soumettre aux obligations du protocole,
6. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude,  
Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée pendant l'étude (le cas échéant) et jusqu'à 6 mois après la dernière administration du traitement.

#### **4.1.2. Critères de non-inclusion**

Critères de non-inclusion de phase II sont les suivants :

1. NNE bien différenciée, quel que soit le grade,
2. Maladie métastatique,
3. Primitif inconnu,
4. Défaillance d'organe ne permettant pas de recevoir la chimiothérapie,
5. Antécédents (ATCD) de pathologie maligne dans les 5 ans, à l'exception de carcinome basocellulaire cutané et cancer in situ utérin,
6. Tumeur à composante mixte ((dont le pourcentage de contingent tumoral autre qu'endocrine est > ou égal à 30%),
7. Suivi impossible,
8. Autre schéma administré de chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine et VP16),
9. Patient sous tutelle, curatelle ou sous la protection de la justice.

Critères de non-inclusion de la cohorte prospective sont les suivants :

1. NNE bien différenciée, quel que soit le grade,
2. Maladie métastatique,
3. Primitif inconnu,
4. Défaillance d'organe ne permettant pas de recevoir la chimiothérapie,
5. Antécédents (ATCD) de pathologie maligne dans les 5 ans à l'exception de carcinome basocellulaire cutané et cancer in situ utérin,



6. Tumeur à composante mixte (dont le pourcentage de contingent tumoral autre qu'endocrine est > ou égal à 30%),
7. Suivi impossible,
8. Autre schéma administré de chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine et VP16)
9. Patient sous tutelle, curatelle ou sous la protection de la justice.

#### **4.2. Durée de participation du patient dans l'étude**

Chaque patient sera suivi tous les 3 mois jusqu'au décès ou au maximum jusqu'à 12 mois après l'inclusion du dernier patient.

#### **4.3. Sortie prématurée d'étude**

Dans le cas d'un patient sorti prématurément d'étude, celui-ci ne sera pas remplacé. L'Investigateur documentera la raison et la date de sortie d'étude. L'Investigateur tentera d'effectuer toutes les évaluations prévues au protocole pour une sortie d'étude.

Un patient pourrait sortir prématurément d'étude à tout moment pour l'une ou les raisons suivantes :

- Déviation au protocole qui pourrait invalider l'interprétation des résultats de l'étude,
- Retrait de consentement à tout moment et quelle qu'en soit la raison,
- Patient perdu de vue,

#### **4.4. Perdus de vue**

L'investigateur s'appliquera particulièrement à éviter le risque de patient perdu de vue. En cas de patient perdu de vue, le maximum d'information devra néanmoins être obtenu et les tentatives de contact seront documentées dans le dossier médical du patient.

## 5. TRAITEMENT DE L'ÉTUDE

### 5.1. Gestion des produits à l'étude

Le cisplatine, le carboplatine et l'étoposide seront administrés selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et leurs adaptations seront décidées par l'investigateur en charge du patient

CISPLATINE :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62426576&typedoc=R&ref=R0330533.htm>

CARBOPLATINE :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69067841&typedoc=R&ref=R0330662.htm>

ETOPOSIDE:

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61683518>

### 5.2. Traitement des patients

Les patients inclus sont les patients pour lesquels il aura été proposé le ou les schémas thérapeutiques suivants :

#### **Phase II :**

Administration de 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante par sels de platine (carboplatine ou cisplatine, au choix de l'investigateur) + étoposide, suivi d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie selon la localisation tumorale primitive (modalités de la radiochimiothérapie laissées à la discrétion de l'investigateur et du radiothérapeute).

Schémas recommandés de la chimiothérapie néoadjuvante : Tous les 21 jours.

Schéma cisplatine-étoposide : Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion de 2h dans 250 ml de sérum glucosé à 5 % pendant 3 jours (jour 1- jour 2- jour 3) + cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2h dans 250 ml de sérum physiologique au jour 1 (modalités d'hydratation post cisplatine en accord avec la RCP du traitement et avec les pratiques de chaque centre).

Ou schéma carboplatine-étoposide : Carboplatine 5 « area under the curve » (AUC ; Calvert) en mg en perfusion de 1h dans 500 ml de sérum glucosé à 5% à jour 1 + étoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion de 2h dans 500 ml de sérum physiologique pendant 3 jours (jour 1- jour 2- jour 3).

Les doses de traitement et leur adaptation sont laissées à l'appréciation de l'investigateur selon les pratiques en vigueur du centre.



Facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) en prophylaxie primaire (durée et type laissés au choix de l'investigateur).

Les modalités de chirurgie seront définies par l'investigateur et le chirurgien en charge du patient selon les pratiques en vigueur dans le centre.

En cas de radiochimiothérapie de clôture les modalités seront définies par le médecin investigateur référent selon les recommandations en vigueur pour chaque localisation de la tumeur primitive (notamment sur la durée et les modalités de l'irradiation ; la chimiothérapie concomitante associe classiquement le schéma par sels de platine + étoposide).

**Cohorte prospective** : chirurgie (hors étude) suivie de 4 cycles de sels de platine + étoposide (cf. modalités paragraphe précédent).

## **6. TRAITEMENTS ANTERIEURS ET CONCOMITANTS**

### **6.1. Traitements antérieurs**

Le terme "traitements antérieurs" signifie tout traitement administré avant l'inclusion dans l'étude, c'est-à-dire signature du consentement éclairé par le patient.

Tout traitement antérieur pertinent avant l'inclusion dans l'étude sera documenté dans le dossier du patient et reporté dans le Case Report Form électronique (e-CRF).

### **6.2. Traitements concomitants**

Les traitements concomitants pendant la période de traitement à l'étude devraient être minimums autant que possible et ne pas risquer d'interférer avec les évaluations prévues dans l'étude. L'investigateur veillera au risque d'interaction avec des médicaments connus pour entraîner des neutropénies et des thrombopénies.

Tous les traitements concomitants seront documentés dans le dossier du patient et reportés dans le e-CRF.

## 7. PLAN DE L'ÉTUDE

### 7.1. Calendrier des procédures de l'étude

Le calendrier des procédures de l'étude est présenté dans le tableau 1 à la fin de cette section.

#### 7.1.1. Visites de sélection (screening) et d'éligibilité

##### ○ Essai néoadjuvant

Les résultats des évaluations suivantes de même que les informations listées ci-dessous, obtenus dans la cadre de la prise en charge habituelle du patient, devront être disponibles pour l'inclusion dans la phase II. Certains éléments (clinique, biologique et radiologique) seront à compléter ou à renouveler si le délai de 21 jours précédant le début du traitement est dépassé :

- Consentement éclairé daté et signé (Annexe 19.2),
- Diagnostic : prélèvement anatomopathologique initial (date, relecture TENpath [Annexe 19.3] ou non, grade, Ki-67, index mitotique, localisation tumorale primitive),
- Données Clinique : âge, sexe, antécédents médico chirurgicaux, indice de performance OMS (Organisation Mondiale de la Santé), taille, poids et Indice de Masse Corporelle (IMC),
- Examen Biologique : enolase neurospécifique (NSE), chromogranine A, numération-formule sanguine (NFS), ionogramme sanguin comprenant Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, créatinine avec clairance de la créatininémie (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), urée sanguine, Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), Lactate déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase,
- Examen Radiologique : scanner TAP avec TNM selon European Neuroendocrine Tumors Society (ENETS) et Union for International Cancer Control (UICC) + statut ganglionnaire pré-thérapeutique, TEP-TDM pré-thérapeutique ; résultat de l'écho-endoscopie si faite (usTNM)- pour rectum et œsophage notamment et / ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) rectale si faite.

○ **Cohorte**

Les résultats des évaluations suivantes réalisées de même que les informations listées ci-dessous, obtenus dans la cadre de la prise en charge habituelle du patient, devront être disponibles pour l'inclusion dans la cohorte prospective. Certains éléments (clinique, biologique et radiologique) seront à compléter ou à renouveler si le délai de 21 jours précédant le début du traitement est dépassé :

- Consentement éclairé daté et signé,
- Diagnostic : prélèvement anatomopathologique initial (si réalisé) : date, relecture TENpath ou non, grade, Ki-67, index mitotique, localisation tumorale primitive,
- Données Clinique : âge, sexe, antécédents médico chirurgicaux, indice de performance OMS pré et post opératoire, taille, poids et IMC (pré et post opératoire),
- Examen Biologique : NSE, chromogranine A, NFS, ionogramme sanguin comprenant Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, créatinine avec clairance de la créatininémie (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), urée sanguine, Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), Lactate déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase,
- Examen Radiologique : scanner TAP avec TNM selon ENETS et UICC + statut ganglionnaire pré-thérapeutique, TEP-TDM pré-thérapeutique si faite, résultat de l'écho-endoscopie si faite (usTNM)- pour rectum et œsophage notamment et ou de l'IRM rectale si faite,
- Chirurgie : Compte rendu opératoire ainsi que le recueil des complications per-opératoire et post-opératoire.
- Pièce chirurgicale : avec en anatomopathologie : différenciation, Ki-67 et index mitotique, marge de résection (R0, R1), réponse histologique sur pièce opératoire (pourcentage de nécrose, pourcentage de cellules résiduelles), statut ganglionnaire de la pièce opératoire avec stade pTNM.

### **7.1.2. Traitement à l'étude**

Les procédures suivantes doivent être réalisées pendant le traitement pour la phase II :

**Traitement néoadjuvant :**

- Protocole de chimiothérapie reçu : molécules, nombre de cycles, et toxicité de grade 3-4 au cours du traitement (toxicité NCI CTCAE version 5.0) évènements indésirables graves,
- Examen clinique : signes vitaux, OMS, poids
- Bilan biologique : NFS, ionogramme sanguin comprenant Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, créatinine avec clairance de la créatininémie (Cockcroft et Gault ou



formule MDRD), Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase,

**Evaluation du traitement néoadjuvant :**

- Bilan biologique : NFS, ionogramme sanguin comprenant Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, créatinine avec clairance de la créatininémie (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase, NSE (enolase neurospécifique), Chromogranine A, Lactate déshydrogénase (LDH).
- TDM TAP +/- TEP si indiqué (fin de chimiothérapie néoadjuvante)
- Examen clinique : OMS, poids pré-opératoire ou pré radiochimiothérapie

**Chirurgie ou radiochimiothérapie**

- Chirurgie (minimum 21 jours après le dernier cycle et maximum 2 mois après le dernier cycle) : Compte rendu opératoire ainsi que le recueil des complications per-opératoire et post-opératoire.
- Pièce chirurgicale : avec en anatomopathologie : différenciation, Ki-67 et index mitotique, marge de résection (R0, R1), réponse histologique sur pièce opératoire (pourcentage de nécrose, pourcentage de cellules résiduelles), statut ganglionnaire pièce opératoire, stade pTNM, expression en immunohistochimie de Rb, p53 et p16 + le phénotype MSI et le phénotype microsatellites instable (MSS) si non réalisé dans le centre ayant pris en charge la pièce opératoire.

Ou

- Radiochimiothérapie : traitement reçu, dose totale, nombre de fraction, champs d'irradiation, chimiothérapie associée (molécules) et nombre de cycle (le cas échéant).

Les examens suivants doivent être réalisés pendant le traitement pour la cohorte prospective :

**Traitement adjuvant :**

- Protocole de chimiothérapie reçu : molécules, nombre de cycles, et toxicité de grade 3-4 au cours du traitement (toxicité NCI CTCAE version 5.0), événements indésirables graves,
- Examen Clinique : OMS, poids post-opératoire,



- Bilan biologique : NFS, ionogramme sanguine créatinine avec clairance de la créatininémie (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase, Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate,

#### ***Evaluation du traitement néoadjuvant :***

- Bilan biologique : NFS, ionogramme sanguin comprenant Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, créatinine avec clairance de la créatininémie (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase, NSE (enolase neurospécifique), Chromogranine A, Lactate déshydrogénase (LDH)
- TDM TAP +/- TEP si indiqué (fin de chimiothérapie adjuvante)
- Examen clinique : OMS, poids

#### **7.1.3. Visite de fin de traitement**

Une visite de fin de traitement aura lieu dans les 28 jours après la chirurgie ou radiochimiothérapie pour l'étude de phase II ou du dernier cycle de la cohorte prospective.

Les examens suivants doivent être réalisés :

- Bilan biologique : NFS, ionogramme sanguin comprenant Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, créatinine avec clairance de la créatininémie (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase, NSE (enolase neurospécifique), Chromogranine A, Lactate déshydrogénase (LDH)
- TDM TAP +/- TEP si indiqué (fin de chimiothérapie adjuvante)
- Examen clinique : OMS, poids

#### **7.1.4. Suivi de patients**

Le suivi devra être réalisé pour tous les patients.

Le suivi sera réalisé tous les 3 mois jusqu'au décès ou maximum jusqu'à 1 an après l'inclusion du dernier patient.

Ce suivi comportera :

- 1) Un examen clinique et relevé des signes vitaux,
- 2) Examen radiologique,
- 3) Examen biologique : biochimie et hématologie,



- 4) Évaluation de la tolérance (événements indésirables de grade 3-4 ou événements indésirable graves) ; jusqu'à 3 mois après la dernière procédure à l'étude (chimiothérapie, chirurgie ou radiochimiothérapie le cas échéant).

## **7.2. Compliance au calendrier des procédures de l'étude**

L'investigateur s'appliquera à respecter le calendrier de l'étude. Si l'investigateur rencontrait des difficultés à suivre le planning des visites ou implémenter les examens requis dans l'étude, celui-ci en avertir le Promoteur afin d'en reconsidérer la faisabilité le cas échéant.

L'investigateur évitera les déviations au protocole. Si une déviation au protocole était requise par l'investigateur, celui-ci en informera le Promoteur afin de prendre une décision de façon concertée.

L'investigateur peut déléguer des tâches à son personnel impliqué dans l'étude mais il demeure néanmoins responsable dans le centre et devra être tenu informé des changements possibles au protocole ou dans la conduite de l'étude. L'investigateur devra tenir à jour la liste des membres du personnel qualifiés auxquels il a délégué des responsabilités significatives en relation avec l'étude.

**Tableau 1: Calendrier des procédures de l'étude**

**Etude de phase II**

	Screening	Visite d'éligibilité	Traitement néoadjuvant 4 cycles tous les 21 jours	Evaluation traitement néoadjuvant	Chirurgie ou radiochimiothérapie	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de sortie d'étude
	Jour -21	Jour -14 à jour 1	Jour 1 +/-3 jours	Avant chirurgie	21 jours minimum après le dernier cycle et maximum 2 mois après le dernier cycle	28 jours après la dernière procédure de l'étude	3 mois jusqu'au décès ou maximum jusqu'à 1 an après inclusion du dernier patient	
Consentement éclairé et signé	X							
Critères d'éligibilité	X	X						
Données démographiques/ ATCD/ Diagnostic	X							
Examen clinique et signes vitaux <sup>1</sup>	X	X	X	X		X	X	X
Evaluation radiologique <sup>2</sup>		X		X		X	X	X (si applicable)
Biochimie sanguine <sup>3-4</sup>		X	X	X	X <sup>7</sup>	X	X	
Hématologie <sup>5</sup>		X	X	X	X <sup>7</sup>	X	X	
Autres <sup>6</sup>		X		X		X		
β-HCG test sanguin		X						
Évaluation de la tolérance : AE grade 3-4, EIG	X	X	X	X	X	X	X jusqu'à 3 mois après la dernière procédure	
Traitements concomitants	X	X	X					
<b>Recherche translationnelle obligatoire</b>								
Echantillon tumoral		X			X en cas de chirurgie uniquement			

## Cohorte prospective

	Screening	Visite d'éligibilité	Traitement adjuvant 4 cycles	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de sortie d'étude
	Jour -21	Jour -14 à jour 1	Jour 1 +/-3 jours	28 jours après la dernière procédure de l'étude	3 mois jusqu'au décès ou maximum jusqu'à 1 an après inclusion du dernier patient	
Consentement éclairé et signé	X					
Critères d'éligibilité	X	X				
Données démographiques/ ATCD /Diagnostic (pièce opératoire)	X					
Examen clinique et signes vitaux <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X
Evaluation radiologique <sup>2</sup>		X		X	X	X (si applicable)
Biochimie sanguine <sup>3-4</sup>		X	X	X	X	
Hématologie <sup>5</sup>		X	X	X	X	
Autres <sup>6</sup>		X		X		
β-HCG test sanguin		X				
Évaluation de la tolérance : AE grade 3-4, EIG	X	X	X	X	X jusqu'à 3 mois après le dernier traitement	
Traitements concomitants	X	X	X			
Recherche translationnelle obligatoire						
Echantillon tumoral	X Chirurgie +/- Biopsie si disponible					



**Abréviations :** ATCD, antécédents ;  $\beta$ -HCG, hormone chorionique gonadotrope ; AE, adverse event

1. Y compris les signes vitaux (pression artérielle, pouls et température), Indice de performance OMS (Organisation Mondiale de la santé), Indice de masse corporelle (IMC), symptômes à la Baseline et un examen abdominal.
2. Scanner TAP de lésions mesurables et /ou évaluables dans les 21 jours avant l'inclusion et TEP pour le statut ganglionnaire et éliminer les atteintes secondaires viscérales et/ou osseuses (résultat de l'écho-endoscopie si faite (usTNM)- pour rectum et œsophage notamment et / ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) rectale).
3. Fonction rénale : clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, urée sanguine (uniquement à la Baseline).
4. Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase.
5. Hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes).
6. NSE (enolase neurospécifique), Chromogranine A, Lactate déshydrogénase (LDH)
7. Pour la radiochimiothérapie : hématologie et biochimie sanguine laissées au choix de l'investigateur.

## 8. ÉVALUATION HISTOLOGIQUE – RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Une étude translationnelle obligatoire sera réalisée sur les échantillons tumoraux.

### 8.1. Collections et première lecture histologique dans chaque centre

Les détails des résultats anatomopathologiques obtenus avant l'inclusion des patients lors de biopsies initiales et/ou suite à une intervention chirurgicale (étude des pièces opératoires) ainsi que les blocs de paraffine correspondants seront récupérés de façon anonymisée auprès des anatomopathologistes de chaque site.

Il sera précisé si l'interprétation histologique initiale est faite par un anatomopathologiste faisant partie du réseau TENpath.

Ces prélèvements sont faits dans le cadre des soins habituels et ne sont pas réalisés spécifiquement pour la recherche.

### 8.2. Rapatriement des lames (ou blocs) à l'hôpital Beaujon pour centralisation et analyses

Rapatriement des lames (ou blocs) à l'hôpital Beaujon pour centralisation dans un but de relecture et d'analyse translationnelle.

Après inclusion du patient, les comptes rendus anatomopathologiques (biopsie diagnostique et éventuelle pièce chirurgicale dans l'étude de phase II / pièce chirurgicale dans la cohorte prospective) seront récupérés à l'initiative du GERCOR qui fera la demande de rapatriement auprès des services investigateurs.

Dans l'étude de phase II ainsi que la cohorte, les marqueurs moléculaires seront mesurés sur le tissu prélevé au moment du diagnostic (biopsies initiales et pièces opératoires). Pour une meilleure homogénéité et reproductibilité, les tissus des pièces opératoires seront regroupés sur un « *Tissue Array* ». Ce dernier sera construit à l'hôpital Beaujon. L'analyse immunohistochimique, se fera également à l'hôpital Beaujon sur des automates de routine (Ventana NEXES). Les principaux marqueurs moléculaires suivants seront notamment analysés, par ordre de priorité décroissante : Rb, p16, p53, MSS/MSI.

En fonction de l'abondance en cellules tumorales, des copeaux seront réalisés pour extraction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) puis séquençage d'un panel somatique par séquençage nouvelle génération (NGS).

Dans l'étude de phase II néoadjuvante, les mêmes analyses seront notamment réalisées associées à une analyse de la réponse histologique pour les patients opérés.

## **9. SECURITE ET TOLERANCE**

### **9.1. Document de référence de sécurité**

Dans cet essai, les RCP de chaque produit sont considérés comme le document de référence de sécurité sur la base desquelles l'évaluation des EI sera effectuée. La version 5.0 du NCI-CTCAE est le document de référence pour grader les EI.

### **9.2. Informations sur les bénéfices / risques**

L'étude porte sur des traitements standards utilisés et recommandés selon l'accord d'expert du TNCD (version en vigueur du 12/10/2017) chez les patients atteints d'un carcinome neuroendocrine digestif localisé. Les modalités d'administration et la réalisation des traitements sont conformes aux données disponibles de chaque molécule administrée et il n'est pas attendu que l'étude modifie le rapport bénéfice/risque en termes de toxicité pour les patients.

La stratégie thérapeutique proposée par un traitement néoadjuvant dans cette indication pourrait apporter un bénéfice significatif en termes de temps sans récurrence.

### **9.3. Définition et notification des événements d'événement indésirable (EI) et d'effet indésirable grave (EIG)**

Un événement indésirable est un événement médical indésirable chez un patient ou un sujet d'investigation clinique auquel un médicament a été administré et qui n'a pas nécessairement de relation de cause à effet avec ce traitement.

Un événement indésirable peut donc être tout signe défavorable et involontaire, y compris un résultat de laboratoire ou un électrocardiogramme (ECG) anormal et cliniquement significatif, tout symptôme, syndrome ou maladie temporairement associée à l'utilisation d'un médicament, qu'il soit ou non lié au médicament, qu'il soit nouveau ou non exacerbé par la détérioration d'une condition préexistante.

La relation de causalité au médicament à l'étude est déterminée par un médecin et doit être utilisée pour évaluer tous les effets indésirables. La relation de causalité peut être l'une des suivantes :

- Relié : Il existe une relation de cause à effet raisonnable entre l'administration du médicament à l'étude et les effets indésirables.
  
- Non relié: il n'y a pas de relation de cause à effet raisonnable entre l'administration du médicament à l'étude et les effets indésirables.



L'expression "lien de causalité raisonnable" signifie qu'il existe des preuves permettant de suggérer un lien de causalité.

Un événement indésirable grave (EIG) est un effet indésirable qui, à tout moment, remplit un ou plusieurs des critères suivants :

- Conduit au décès,
- Menace le pronostic vital : la vie est-elle en danger, c'est-à-dire que le patient était sur le point de mourir immédiatement au moment de l'événement ? il ne s'agit pas d'un événement qui aurait pu causer la mort s'il était plus grave,
- Nécessite une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation existante, c'est-à-dire qu'une hospitalisation signifie que le patient a été placé en détention, ce qui implique généralement au moins une nuit,
- Entraîne une invalidité / incapacité persistante ou importante, c'est-à-dire une perturbation substantielle de la capacité d'une personne à exercer les fonctions de la vie normale,
- Est une anomalie congénitale



- Tout événement médical important qui ne menace pas immédiatement la vie ou entraîne la mort ou l'hospitalisation mais qui, selon un jugement médical approprié, peut mettre le patient en danger ou peut nécessiter une intervention pour prévenir l'un des autres résultats énumérés dans la définition ci-dessus.

- La surdose, l'abus / le mésusage, ou la toxicomanie, de médicaments, qu'il y ait ou non présence de signes ou de symptômes cliniques, doivent être rapportés comme des EIG.

Les événements initialement rapportés en tant qu'effet indésirable peuvent devenir graves. Par exemple, la diarrhée peut devenir débilante et nécessiter une hospitalisation ou une prolongation de son hospitalisation ; elle est alors rapportée comme un événement indésirable grave.

Une distinction doit être faite entre les EI non graves et graves. La sévérité est une mesure d'intensité alors que la gravité est basée sur les critères de gravité décrits ci-dessus.

#### **9.4. Considérations spécifiques à l'étude**

Une hospitalisation pour des procédures chirurgicales prévues est autorisées par le protocole, ainsi que l'état qui a conduit à ces mesures, si l'état était connu avant le début du traitement à l'étude. Ces hospitalisations ne sont pas être considérées comme des événements indésirables graves.

Une progression ou une aggravation du patient sera enregistrée, le cas échéant, mais ne sera pas signalée comme un EI / EIG.

Les hospitalisations suivantes ne sont pas considérées comme des EIG :

1- Consultation aux urgences ou dans un autre service de l'hôpital de moins de 24 heures, n'ayant pas entraîné d'admission (à moins que cela ne soit considéré comme un événement médical important ou mettant en jeu le pronostic vital)

2- Chirurgie planifiée avant la signature du consentement,

3- Admissions pour une procédure médicale / chirurgicale planifiée dans le cadre du protocole,

4- Évaluation systématique de l'état de santé général nécessitant une admission (par exemple, la coloscopie de routine),

5- Admission médicale / chirurgicale autre que pour remédier à un problème de santé et prévue avant l'entrée dans l'étude. Une documentation appropriée est requise dans ces cas,

6- Admission pour une autre circonstance sans incidence sur l'état de santé et ne nécessitant aucune intervention médicale / chirurgicale (par exemple, manque de logement,



insuffisance économique, répit pour les aidants naturels, situation de famille, raisons administratives),

7- Admission pour l'administration d'un traitement anticancéreux de l'étude en l'absence de tout autre EIG.

### **9.5. Enregistrement de l'évènement indésirable**

Afin de garantir la collecte complète des données de sécurité, tous les EI de grade 3-4 et les EIG quels que soient leurs grades survenus pendant l'étude, y compris les périodes de pré-traitement et de post-traitement requises par le protocole, doivent être enregistrés.

Outre les événements indésirables observés cliniquement par l'investigateur, le patient aura la possibilité de signaler spontanément des événements indésirables. Une question générale sera également donnée pour détecter les événements indésirables, par exemple "Avez-vous remarqué quelque chose d'inhabituel dans votre santé depuis votre dernière visite ?"

L'investigateur est responsable de l'enregistrement de toutes les informations pertinentes concernant l'évènement.

L'investigateur est invité à évaluer la relation entre les traitements de l'étude et la survenue de chaque événement indésirable grave / indésirable. L'investigateur utilisera son jugement clinique pour déterminer la relation. Les causes alternatives, telles que l'histoire naturelle des maladies sous-jacentes, le traitement concomitant, les autres facteurs de risque et la relation temporelle de l'évènement au traitement de l'étude seront considérées et étudiées.

Le grade sera évalué selon le NCI-CTCAE version 5.0 et la causalité relié/non relié (au traitement ou en rapport avec la maladie ou la chirurgie / radiochimiothérapie) sera recueilli dans le CRF.

### **9.6. Période de collecte d'événements indésirables**

Afin de garantir la collecte complète de données de sécurité, tous les EI des grade 3-4 et tous les EIG quels que soient leurs grades survenus pendant l'étude, y compris les périodes de pré-traitement et de post-traitement requises par le protocole, doivent être enregistrés.

La période d'observation pour cette étude va de la signature du consentement éclairé jusqu'à 3 mois après la fin de toute procédure liée à l'étude (chimiothérapie ou chirurgie ou radiochimiothérapie si applicable).



### **9.7. Notification des événements indésirables graves**

L'investigateur doit transmettre au promoteur (GERCOR) sans délai, dès que l'investigateur a eu connaissance de l'événement, un « FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'UN ÉVÉNEMENT INDESIRABLE GRAVE » dûment rempli. Le formulaire de notification est disponible dans le CRF électronique (eCRF) et doit être complété puis imprimé. Le formulaire de notification doit être transmis même si les données sont incomplètes et s'il est évident que davantage de données seront nécessaires pour tirer toute conclusion, les éléments indispensables pour la déclaration sont les suivants :

- identification de la personne déclarant l'évènement,
- identification de l'étude clinique (qui identifie le produit),
- identification du patient (numéro et / ou initiales du patient),
- description de l'EIG et de la causalité.

Le cas échéant, l'investigateur assurera un suivi de l'EIG initial en menant des investigations complémentaires, selon les indications, afin de déterminer la nature, le résultat ou le lien de causalité de l'EIG avec les traitements à l'étude. Cela peut inclure des tests de laboratoire supplémentaires, des examens histopathologiques et des consultations avec d'autres professionnels de santé ou toute découverte post mortem. Ces informations de suivi doivent être fournies au promoteur dans les 24 heures suivant leur disponibilité. Tous les EIG doivent être suivis jusqu'à la résolution ou la stabilisation.

En cas de suivi d'un événement EIG, pour lequel des informations / modifications supplémentaires sont fournies, le suivi sera consigné dans un nouveau "FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE GRAVE", la case "Suivi" étant cochée et envoyée. Le rapport de suivi d'un EIG doit être envoyé par fax dans les 24 heures.

<p><b>DESTINATAIRE : GERCOR</b> <b>NUMERO FAX : 01 40 29 85 08</b></p>
--

Lorsque la transmission par télécopie n'est pas possible, la notification par téléphone est acceptable, mais elle doit être suivie d'un « FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE GRAVE » dûment rempli, signé et faxé par l'investigateur dès que possible.

Appelez immédiatement le : 01 40 29 85 00 en cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital du patient.

### **9.8. Grossesse**

Pour les patientes en âge de procréer, un test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l'étude sera réalisé.

Il sera demandé au patient de sexe masculin ou féminin de ne pas envisager de débiter une grossesse avec son partenaire dans l'année suivant la fin du traitement à l'étude.

Néanmoins, dès connaissance d'une grossesse en cours, la patiente devra stopper immédiatement le traitement à l'étude. Les données concernant la grossesse, son suivi jusqu'à l'accouchement et le suivi de l'enfant dans sa première année seront recueillies dans un formulaire spécifique.

L'investigateur doit :

- colliger les coordonnées du médecin/ gynécologue/ obstétricien qui assure le suivi de la grossesse de la patiente
- informer le Promoteur de cet évènement
- et tenir informé le Promoteur régulièrement de tout développement.

### **9.9. Recueil des Décès**

Tous les décès survenus pendant l'étude ou dans un délai de 3 mois après la fin de toute procédure liée à l'étude (chimiothérapie ou chirurgie ou radiochimiothérapie si applicable) doivent être signalés au promoteur comme suit :

- en cas de décès reliés à la progression de la maladie, le décès est documenté mais non déclaré en EIG
- en cas de décès non reliés à la progression de la maladie, l'évènement indésirable ayant conduit au décès doit être déclaré en EIG sans délai au promoteur.
- les décès d'origine inconnue sont à déclarer en EIG.

### **9.10. Exigences réglementaires de sécurité**

Le promoteur informera les autorités françaises de la santé, à savoir l'ANSM (Agence nationale du médicament et des produits de santé) et l'EMA, de nouveaux événements, c'est-à-dire de tout événement grave inattendu, non mentionné ou de nature, d'intensité ou de fréquence différente de celle indiquée dans les RCPs. Le terme « inattendu » fait référence à une expérience médicamenteuse indésirable qui n'a pas été observée auparavant.

Le promoteur veillera à ce que les investigateurs, ainsi que toutes les autres personnes concernées, soient informés dans les plus brefs délais des données nouvelles qui pourraient affectées la sécurité des patients.

Au cours de l'étude, le promoteur (GERCOR) soumettra aux autorités de santé et au CPP,



une fois par an ou sur demande, un rapport de sécurité décrivant de manière succincte toutes les nouvelles données pertinentes relatives à la sécurité des patients sur la période de référence.

#### **9.11. Comité de surveillance de la recherche**

Aucun comité de surveillance de la recherche n'est requis dans l'étude.

Les traitements de l'étude sont utilisés selon les recommandations d'experts sans risques additionnels attendus pour les patients ; le profil de sécurité des différents traitements de l'étude a déjà été largement étudié.

## **10. STATISTIQUES**

### **10.1. Hypothèse statistique**

#### **Phase II :**

Hypothèse dans l'étude de phase II :

H0 : Un taux de patients vivants et sans récurrence à 1 an de **40%** est jugé insuffisant.

H1 : Un taux de patients vivants et sans récurrence à 1 an de **60%** est attendu avec la chimiothérapie néoadjuvante et sera jugé comme intéressant.

Selon un schéma de type A'Hern (10, 11) et avec :

Risque alpha = 5%

Risque beta = 80 %

Le nombre de patients nécessaire pour tester notre hypothèse est de 44 patients évaluable à 1 an.

Nous estimons un taux de patients perdus de vue/non évaluables à 10%, soit 4 patients dans notre population. Il faut donc inclure un total de 48 patients dans l'étude de phase II.

#### **Cohorte prospective :**

Nous évaluons à 30 le nombre de patients qui seront traités selon les recommandations actuelles de chimiothérapie adjuvante après une chirurgie d'emblée curative ou une chirurgie première pour une autre histologie ayant permis d'établir le diagnostic durant la période d'inclusion de l'étude de phase II.

## 10.2. Populations analysées

### Population en Intention de traiter (ITT)

La population ITT comprendra tous les patients. La population ITT sera la population primaire pour l'analyse d'efficacité.

### Population pour l'analyse de la tolérance

La population pour l'analyse de la tolérance comprendra tous les patients ayant au moins reçu une administration du traitement à l'étude. Les patients seront analysés conformément au traitement qu'ils auront réellement reçu.

## 10.3. Définitions des critères de jugement

Survie globale (SG) : intervalle de temps entre la date du diagnostic de la maladie et la date de décès (toutes causes). Les patients vivants sont censurés à la date de dernière nouvelle.

Survie sans rechute (SSR) : intervalle de temps entre la date du début du traitement (chimiothérapie) et la date de 1<sup>ère</sup> rechute (locale ou à distance) ou de décès (toutes causes). La rechute est définie selon les critères RECIST version 1.1.

Réponse objective : sera évaluée selon les critères RECIST version 1.1.

Tolérance : sera évaluée par les toxicités (classification NCI-CTCAE version 5.0) et l'évolution des signes généraux (poids, OMS).

## 11. RAPPORT D'ETUDE

Un rapport d'étude clinique sera produit par le Promoteur en collaboration avec l'investigateur coordonnateur.

Dans l'année qui suivra la fin de l'étude, le Promoteur et uniquement le Promoteur transmettra aux Autorité compétente le résumé du rapport.

Le rapport d'étude ne pourra être utilisé ni dans sa globalité ni partiellement sans l'approbation préalable du Promoteur.

### Information du patient sur les résultats globaux de l'étude

Un résumé des résultats globaux de l'étude sera préparé par le Promoteur. Conformément aux droits du patient selon l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique, l'Investigateur



mettra les résultats globaux de l'étude à disposition du patient ayant participé à l'étude et qui en ferait la demande. Le cas échéant, l'investigateur devra documenter dans le dossier du patient que cette information lui a bien été délivrée.

### **11.1. Analyses**

Pour la phase II, si parmi les 44 premiers patients évaluable, 23 (54.8%) ou plus de 23 patients sont en vie et libre de progression à 1 an alors l'hypothèse H0 sera rejetée et l'hypothèse H1 acceptée et l'essai sera déclaré comme positif.

Pour la cohorte prospective, l'estimation de la survie sans rechute chez des patients opérés d'emblée et recevant une chimiothérapie adjuvante sera réalisée à l'aide d'une estimation de Kaplan Meier et décrite à l'aide de la médiane et de son intervalle de confiance à 95% ou à l'aide d'estimation à des temps d'intérêts.

#### **Données démographiques de la population de patients**

Les données démographiques et autres caractéristiques des patients seront présentées sous la forme de tableaux pour chacun des deux bras de la population FAS. Les données catégorielles telles que le sexe seront présentées sous la forme de tableaux de contingence. Les données numériques seront résumées selon la moyenne, la médiane, l'intervalle des valeurs et l'écart-type.

Les variables quantitatives seront décrites selon la médiane, la moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et pourcentages.

Les courbes de survie seront estimées à l'aide de la méthode Kaplan Meier et décrites à l'aide de leurs médianes et de leurs intervalles de confiance à 95%.

#### **Exposition au traitement à l'étude**

La durée du traitement et l'activité cumulée administrée à chaque patient seront présentées, ainsi que les interruptions et arrêts du traitement.

#### **Analyse du critère principal**

Le critère d'efficacité principal est la SSR évaluée par l'investigateur du centre.

## 12. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

### 12.1. Accès aux données

Conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC):

- Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, en cas d'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### 12.2. Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du Code de la Santé Publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche ne s'est pas opposée à sa participation ni à l'accès de ses données individuelles.

Le promoteur veillera à ce que les différents traitements des données recueillies au cours de l'étude soient dans le respect des dispositions de la loi n°18-17 du 6 janvier 1978 (modifiée) relative à l'information, aux fichiers et aux libertés et du règlement général sur la protection des données.

### **12.3. CRF électronique**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans l'eCRF. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'attaché de Recherche Clinique (ARC) de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence.

L'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

## **13. TRAITEMENT ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DONNEES**

### **13.1. Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données**

Les données seront recueillies par le médecin investigateur en charge du patient ou par délégation à un autre médecin ou un attaché de recherche clinique. Le data management sera réalisé par le GERCOR, responsable du traitement, et l'analyse statistique sera réalisée par l'UMQVC de Besançon.

### **13.2. Traitements des données (La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés [CNIL])**

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales » (MR-001).

### **13.3. Archivage**

Les documents spécifiques à la recherche seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 25 ans après la fin de la recherche.

### **13.4. Propriété des données**

Le GERCOR (Promoteur) est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

## **14. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE**

### **14.1. Organisation générale**

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

A cet effet le promoteur définira une stratégie d'ouverture des centres et pourra le cas échéant mettre en place un contrôle qualité des données.

### **14.2. Contrôle qualité des données**

Un ARC sera mandaté par le promoteur pour s'assurer de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'ARC.

### **14.3. Gestion des non conformités**

Tout évènement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur. Ces non conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

### **14.4. Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal**

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ (CV) personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro au Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS). Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

## **15. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

### **15.1. Modalités d'information et de recueil du consentement éclairé des personnes se prêtant à la recherche**

Conformément au Code de la santé publique, aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans l'expression de son consentement libre et éclairé, et exprès après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente ou par la personne qualifiée avant l'inclusion de la personne dans la recherche, lors d'une consultation.

Le consentement est révocable à tout moment sur décision de la personne, quelle qu'en soit la raison.

Un exemplaire du formulaire du consentement éclairé daté et signé par l'investigateur ou le médecin qui le représente, sera remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil du consentement ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve l'exemplaire original du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

### **15.2. Indemnité**

Aucune indemnisation des sujets n'est prévue dans le cadre de cette recherche.

### **15.3. Obligations légales du promoteur**

Le GERCOR est le promoteur de cette recherche et en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. Le GERCOR se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives ; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.



#### **15.4. Assurance**

Le Promoteur a souscrit un contrat d'assurance responsabilité civile spécifique à l'Etude : un certificat d'assurance figure en annexe 19.4.

#### **15.5. Déviations au protocole**

Le Promoteur n'endossera aucune responsabilité du fait d'une modification ou déviation au protocole qui n'aurait pas été au préalable formellement approuvé par le Promoteur.

#### **15.6. Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP**

Le GERCOR en tant que promoteur obtient pour la recherche, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### **15.7. Demande d'autorisation à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

Le GERCOR en tant que promoteur obtient pour la recherche, préalablement à sa mise en œuvre une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

#### **15.8. Déclaration normale auprès de la CNIL**

Le promoteur atteste de son engagement de conformité à la « Méthodologie de Référence MR001 ».

#### **15.9. Modifications de la recherche**

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et /ou de l'ANSM.

La note d'information et consentement éclairé pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

### **16. AUDIT ET INSPECTION**

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.



Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

## **17. CONFIDENTIALITE ET PUBLICATION**

### **17.1. Confidentialité vis à vis du patient**

La confidentialité sur les données du patient sera préservée ainsi que l'anonymat en utilisant les numéros de code et/ou des initiales.

Le Promoteur ou ses représentants ont l'obligation de respecter le secret médical et d'assurer la non divulgation de toute donnée personnelle portée à leur connaissance.

### **17.2. Communication et publication**

Toutes les informations résultant de cette étude sont considérées comme confidentielles, au moins jusqu'à ce que l'analyse appropriée et le contrôle par le promoteur, l'investigateur coordonnateur et le statisticien de l'essai soient achevés.

Toutes publications, abstracts ou présentations comprenant les résultats de l'étude doivent être soumis pour approbation au GERCOR.

L'investigateur coordonnateur de l'étude sera le signataire principal de la communication et le rédacteur du document, il peut éventuellement déléguer cette tâche à une autre personne.

Les investigateurs suivants seront cités au prorata du nombre de patients recrutés parmi les centres investigateurs ayant le plus recruté. Le statisticien de l'essai sera également cité.

## 18. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cadiot G, Baudin E, Coriat R, Couvelard A, de Mestier L, Dromain C, et al. «Tumeurs neuro-endocrines». Thésaurus National de Cancérologie Digestive 2017. Disponible sur: <http://www.tncd.org>
2. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1057-64.
3. Brieau B, Lepere C, Walter T, Lecomte T, Guimbaud R, Manfredi S, et al. Radiochemotherapy Versus Surgery in Nonmetastatic Anorectal Neuroendocrine Carcinoma: A Multicenter Study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Med Baltim oct* 2015;94(42):e1864.
3. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):2956-62.
4. Shafqat H, Ali S, Salhab M, Olszewski AJ. Survival of Patients With Neuroendocrine Carcinoma of the Colon and Rectum: A Population-Based Analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58(3):294-303.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10 2017 355 p.
6. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer* 2018;124(4):807-815.
7. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine Tumors Version 3. 2017 Disponible sur: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf)
8. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology - Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):196-200.
9. Haugvik S-P, Janson ET, Österlund P, Langer SW, Falk RS, Labori KJ, et al. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1721-8.
10. A'Hern, RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Stat Med* 2001;20(6):859-66.
11. Fleming, TR. One-sample multiple testing procedure for Phase II clinical trials. *Biometrics* 1982 1:143-151.
12. Pellat et al, Chemotherapy in resected neuroendocrine carcinomas of the digestive tract: a national study from the French Group of Endocrine Tumours (GTE).

**19. ANNEXES**

**19.1. Classification OMS 2017**

# CLASSIFICATION OMS 2017

---

**World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms**

<b>Well differentiated NENs</b>	<b>Ki67index* </b>	<b>Mitotic index</b>
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF
<b>Poorly differentiated NENs</b>		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		

**Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)**

MANEC = tumeur mixte avec contingent adénocarcinomateux

---

*WHO classification of tumours of endocrine organs, 2017*

**19.2. Information consentement patient version 1.2 du 30 décembre 2019**

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à prendre part à une étude clinique qui s'adresse à des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs peu différenciés localisés opérables et dont le but est de suivre l'évolution de la maladie pendant au moins un an après avoir reçu de la chimiothérapie avant la chirurgie (ou la radio-chimiothérapie). Cette recherche est menée par le GERCOR, association sans but lucratif qui a pour objet d'améliorer les soins aux patients atteints de cancer en développant la recherche clinique.

Cette étude est composée d'une étude sur l'efficacité de la chimiothérapie et d'une étude de recherche en biologie moléculaire (dite de recherche translationnelle) obligatoire. Cette recherche biologique proposée est indissociable de la participation à l'étude sur l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante (administrée avant la chirurgie ou avant la radio-chimiothérapie) dans les carcinomes neuroendocrines localisés.

Si vous envisagez de participer à cette étude, veuillez prendre le temps nécessaire de lire et de comprendre les informations contenues dans ce document décrivant l'objectif, les procédures, les bénéfices et les risques éventuels ainsi que vos droits par rapport à cette étude.

Interrogez le médecin investigateur de l'étude (dont le nom figure ci-dessous) si un élément ne vous semble pas clair ou si vous souhaitez des informations supplémentaires. Afin de vous aider à prendre votre décision de participer ou non à cette étude, parlez-en avec les membres de votre famille, vos amis et/ou médecin traitant si nécessaire. Votre décision de participer à cette étude est totalement volontaire. Si vous décidez d'y participer, il vous sera demandé de signer le formulaire de consentement ci-joint, conformément à la réglementation. Aucune activité liée à l'étude n'aura lieu avant que vous ne donniez votre accord. Il vous sera remis, en plus de cette lettre d'information, un exemplaire daté et signé.

Conformément à l'article L.1122-1 du code de la santé publique, vous avez le droit d'être informé(e) des résultats globaux de cette étude dès qu'ils seront disponibles. Pour cela, il suffira de vous rapprocher du médecin investigateur mentionné ci-dessous.

Si vous choisissez de ne pas prendre part à l'étude, ceci n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge médicale.

Cette étude sera conduite par le Dr/Pr.....(nom en majuscules) désigné dans ce document sous le terme de « médecin investigateur ».

**Pourquoi cette étude est réalisée ?**

Cette étude s'adresse aux patients pour lesquels il a été diagnostiqué un carcinome neuroendocrine digestif localisé. Il s'agit d'un cancer rare et agressif pour lequel peu d'études existent et dont la prise en charge repose sur des consensus d'experts.

Les données scientifiques sont rares mais semblent montrer que l'administration d'une chimiothérapie pourrait améliorer la survie des patients.

Actuellement, il est recommandé d'administrer une chimiothérapie associant deux molécules pendant 3 mois après la chirurgie de la tumeur initiale. En fonction de la localisation tumorale initiale, quelques patients reçoivent une radio-chimiothérapie plutôt qu'une chirurgie.

Un de ces travaux scientifiques suggère une efficacité de l'administration de la chimiothérapie avant la chirurgie (la chimiothérapie est dite « néoadjuvante »). En effet celle-ci pourrait permettre de diminuer la taille de la tumeur afin de faciliter la chirurgie, ou même de repérer les patients non candidats à la chirurgie (maladie très agressive, pas de diminution suffisante de la maladie pour réaliser une chirurgie et discussion d'un

	<p>traitement associant radiothérapie et chimiothérapie).</p> <p>L'étude NEONEC se propose d'étudier l'efficacité d'une chimiothérapie chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables et souhaite étudier l'évolution de la maladie sans récurrence des patients à un an en réalisant la chimiothérapie avant la chirurgie.</p> <p>Pour certains patients le diagnostic de la maladie est fait lors d'une chirurgie.</p> <p>Ces patients qui auront été opérés d'emblée seront également suivis dans l'étude et recevront alors le même traitement mais après l'opération (dans ce cas le traitement est dit « adjuvant ») afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement dans la survie sans récurrence.</p> <p>Ainsi l'étude NEONEC comprend 2 groupes de patients et vous serez inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soit sur la base du résultat de la biopsie réalisée lors de votre diagnostic initial, vous recevrez d'abord la chimiothérapie puis la chirurgie ou la radiochimiothérapie en fonction de votre localisation tumorale. Ce groupe sera constitué de 48 patients.</li> <li>• Soit sur la base du résultat du diagnostic obtenu sur la pièce opératoire de la chirurgie, vous recevrez la chimiothérapie sans autre traitement par la suite. Ce groupe sera constitué de 30 patients.</li> </ul> <p>C'est le médecin investigateur qui détermine le groupe auquel vous pourrez participer.</p>
<p><b>Quelles sont les caractéristiques ou les étapes du traitement proposé ?</b></p>	<p>Si vous acceptez de participer à cette recherche et que les résultats des examens remplissent les critères de sélection, vous ne pourrez participer à aucune autre étude clinique évaluant un médicament ou un matériel médical.</p> <p>Tant que vous serez traité(e) dans le cadre de cette étude, vous ne pourrez pas prendre d'autres traitements spécifiques pour votre cancer, qu'il s'agisse de chimiothérapie, de radiothérapie ou de toute autre thérapie anticancéreuse.</p> <p><b><u>Etape 1 : Phase de Sélection - 21 jours maximum avant la réalisation du premier traitement</u></b></p> <p>Avant que vous ne commenciez le traitement, vous devrez effectuer une première visite (visite de sélection) visant à déterminer si vous correspondez aux critères de sélection de l'étude.</p> <p>Les examens réalisés et les informations recueillies sont habituellement demandés et réalisés dans le cadre de votre prise en charge même si vous ne participez pas à cette étude.</p> <p>Si certains de ces examens ont été récemment réalisés, il pourra ne pas être nécessaire de les refaire. A chaque fois que cela sera possible, les informations seront recueillies à partir de votre dossier médical plutôt que par l'intermédiaire d'un examen ou d'une analyse.</p> <p>Les données et examens suivants seront nécessaires afin de déterminer si vous pouvez participer à l'étude :</p>

- Données démographiques : date de naissance, sexe,
- Antécédents médicaux et traitements antérieurs et actuels,
- Les informations concernant la chirurgie si celle-ci a lieu avant le traitement de chimiothérapie,
- Examen clinique incluant la mesure de la taille, du poids, pression artérielle, température, pouls, vos éventuels symptômes et l'évaluation de votre état général,
- Prise de sang en vue d'examens biochimiques, hématologiques dont le comptage des cellules du sang, la recherche de biomarqueurs spécifiques (enolase neurospécifique (NSE) et chromogranine A)
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien,
- PET scanner (examen de médecine nucléaire),
- IRM abdomino-pelvienne (parfois nécessaire pour certaine localisation tumorale),
- Test sanguin de grossesse pour les femmes non ménopausées.

Pour les patientes, il est important de noter que si votre test de grossesse est positif, vous ne pourrez pas participer à cette étude tout comme si vous prévoyez de débiter une grossesse. Le médicament pris dans le cadre de cette étude peut être nocif pour l'enfant à naître ; vous ne devez donc pas débiter de grossesse pendant l'étude.

Si vous décidez de participer à cette étude et que vous êtes une femme pouvant débiter une grossesse, vous devrez accepter d'utiliser une méthode de contraception approuvée par votre médecin investigateur pendant toute la durée de l'étude sans interruption et pendant 6 mois après la dernière administration du traitement à l'étude.

En cas de grossesse au cours de l'étude, vous devrez en informer immédiatement le médecin investigateur. Si cela se produit, votre participation à cette étude sera arrêtée. En cas de grossesse au cours des 6 mois suivant la dernière administration du traitement à l'étude, vous devrez en informer immédiatement le médecin-investigateur.

Pour les hommes : si votre partenaire est une femme en âge de procréer, vous et votre partenaire devrez utiliser une méthode de contraception approuvée par un médecin, pendant toute la durée de l'étude et pendant 6 mois après la dernière administration du traitement à l'étude. En cas de début de grossesse de votre partenaire au cours de l'étude ou au cours des 6 mois suivant la dernière administration du traitement à l'étude, vous devrez en informer immédiatement le médecin-investigateur.

Dans tous les cas de grossesse, si vous ou votre partenaire décidez de poursuivre la grossesse, vous ou votre partenaire accepterez que le médecin investigateur recueille des données sur la grossesse jusqu'à son terme, ainsi que sur le développement de votre enfant pendant sa première année le cas échéant.

## Etape 2 : Phase de traitement

Avant chaque traitement les analyses et procédures suivantes seront réalisées :

- Une revue des médicaments que vous avez pris ou prenez actuellement, y compris les suppléments à base de plantes et les médicaments sans ordonnance.
- Un interrogatoire par votre médecin sur les effets indésirables ressentis. Au cours de l'étude, vous devez signaler à chaque visite à l'hôpital toute apparition et développement, ou aggravation, d'un problème médical (depuis votre dernière visite) au médecin-investigateur ou à un autre membre de l'équipe qui s'occupe de vous.
- Un examen physique afin de rechercher les éventuels effets indésirables du traitement ainsi que la mesure de votre poids.
- Un bilan sanguin sera effectué dans les 72 heures avant chaque administration du traitement dans votre laboratoire habituel pour évaluer plusieurs mesures de chimie sanguine, notamment le fonctionnement des reins et du foie, nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes.
- Un bilan sanguin sera effectué pour l'analyse biologique finale en fin de traitement par chimiothérapie (mêmes analyses que pour la phase de sélection, incluant dont les biomarqueurs spécifiques).
- Un examen radiologique par scanner thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé à la fin de la chimiothérapie.

Le traitement de chimiothérapie sera administré selon les modalités suivantes :

Le traitement prévu dans cette étude est une chimiothérapie, associant deux molécules : du VP 16 (étoposide) et des sels de platines (cisplatine ou carboplatine). Cette chimiothérapie est administrée pendant 3 jours (cisplatine ou carboplatine le premier jour puis étoposide le premier, deuxième et troisième jour) toutes les 3 semaines pour 4 cycles soit 12 semaines de traitement. La chimiothérapie est administrée en milieu hospitalier par voie intraveineuse par l'insertion d'une aiguille dans une veine de votre bras ou dans votre cathéter.

Votre médecin peut vous imposer une hospitalisation pour la réalisation de ce traitement.

Les doses de chimiothérapie et leurs adaptations sont laissées à l'appréciation du médecin investigateur et selon les procédures habituelles du centre dans lequel vous êtes traité.

	<p style="text-align: right;"><b>SUIVI</b></p> <p><b>48 patients attendus</b></p> <p><b>30 patients attendus</b></p> <p><u>Chirurgie ou radiochimiothérapie :</u></p> <p>Les modalités sont spécifiques à la localisation de votre pathologie. La décision du traitement par chirurgie ou radiochimiothérapie revient à votre médecin investigateur qui vous détaillera les modalités spécifiques du traitement choisi.</p> <p>L'étude collectera les informations des traitements qui seront décidés sans en imposer les modalités qui vous seront détaillées spécifiquement par le médecin investigateur.</p> <p><b><u>Etape 3 : Phase de suivi</u></b></p> <p>Après la fin de votre traitement, vous serez suivi(e) toutes les 12 semaines (3 mois) avec la réalisation d'un bilan sanguin, d'un scanner ou d'une IRM et d'une consultation avec votre médecin investigateur.</p> <p>Ce bilan aura lieu pendant toute la durée d'observation de l'étude c'est-à-dire au maximum jusqu'à un an après l'inclusion du dernier patient.</p>
<p><b>Durée de la participation, fréquence des visites, des examens à effectuer qui ne sont pas inclus dans la pratique de routine</b></p>	<p>Vous recevrez le traitement de l'essai pendant 3 mois.</p> <p>Après la fin de votre traitement vous serez suivi au minimum pendant 12 mois dans le cadre de l'étude mais votre suivi peut s'étendre à la durée totale de l'étude estimée à 4 ans.</p> <p>48 patients participeront au traitement néoadjuvant avant la réalisation de la chirurgie et 30 patients sont attendus pour recevoir le traitement après la chirurgie. Cette étude est réalisée en ouvert c'est-à-dire que vous et le médecin investigateur connaîtrez le traitement reçu.</p> <p>Une quinzaine de centres en France participeront à cette étude.</p>

<p><b>Suis-je dans l'obligation de poursuivre l'étude jusqu'à son terme ?</b></p>	<p>Vous pourrez décider de cesser de participer à l'étude à tout moment sans avoir à vous justifier. Votre décision n'affectera pas vos relations avec l'équipe médicale qui vous suit ni vos soins médicaux futurs.</p> <p>Si vous changez d'avis et décidez de ne plus participer à l'étude, veuillez en informer le médecin investigateur.</p> <p>Toute nouvelle information sur l'étude pouvant affecter votre choix de demeurer dans l'étude concernée vous sera communiquée dès que possible, et, si vous décidez de continuer à y participer, on vous demandera de dater et signer un formulaire de consentement mis à jour.</p> <p>Votre médecin investigateur pourra vous demander d'interrompre votre le traitement si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats de certains examens montrent que cette étude ou le médicament à l'étude ne vous convient pas,</li> <li>• Vous ne suivez pas les instructions relatives au traitement ou aux visites de suivi,</li> <li>• Vous présentez un nouveau problème de santé durant l'étude,</li> <li>• Pour les femmes, vous débutez une grossesse ou souhaitez débiter une grossesse,</li> <li>• Le médecin investigateur juge que l'arrêt du traitement est dans votre intérêt.</li> </ul> <p>Dans le cas d'un arrêt du traitement, vous serez encore suivi(e) par le médecin investigateur dans le cadre de l'étude.</p> <p>Par ailleurs, l'étude pourra être arrêtée par décision du GERCOR (promoteur de l'étude), d'une autorité réglementaire ou le médecin investigateur ; dans ce cas, le motif de cet arrêt vous sera expliqué.</p> <p>Si vous sortez de l'étude, il vous sera demandé de revenir pour effectuer une visite de sortie d'étude au cours de laquelle il sera recueilli des informations sur votre état de santé (tolérance des traitements, toxicités résiduelles, évaluation de la maladie).</p> <p>Après cette visite de sortie d'étude, aucune information supplémentaire vous concernant ne sera recueillie et traitée pour l'étude. Toutes les informations recueillies durant l'étude et la visite de sortie seront cependant encore utilisées de la façon décrite dans cette lettre d'information. Si vous retirez votre consentement, vous aurez le droit de demander la destruction de tous les échantillons tumoraux recueillis afin d'empêcher toute analyse future.</p>
<p><b>Y a t-il des avantages à prendre part à l'étude?</b></p>	<p>L'étude NEONEC vous permet de participer actuellement à la seule étude en France sur cette pathologie.</p> <p>Ceci pourrait avoir un impact positif sur votre santé, en améliorant le suivi de votre maladie (temps sans récidence). Les médecins espèrent que la stratégie à l'étude pourrait être plus adapté à votre maladie, il n'y a pas actuellement de preuve.</p> <p>Une autre conséquence indirecte de votre participation à cette étude est que vous allez contribuer au recueil d'informations sur les carcinomes neuroendocrines digestifs, qui pourraient à l'avenir se révéler être profitables à d'autres patients pour améliorer leur prise en charge.</p>

<p><b>Quels effets indésirables puis-je avoir dans cette étude ?</b></p>	<p>Tous les examens ou traitements, comme la biopsie, la chimiothérapie et la chirurgie ou la radiochimiothérapie, sont des éléments de prise en charge habituelle, leur fréquence est la même que pour les patients qui ne participent pas à l'étude.</p> <p>Vous recevrez donc une information circonstanciée adaptée à votre situation si ceux-ci s'avèrent nécessaires. Toutefois, si vous présentez un symptôme imprévu ou inhabituel en cours d'étude, prévenez immédiatement votre médecin investigateur.</p> <p>Une prise de sang peut occasionner un inconfort, une douleur, un bleu au niveau du point de ponction. Elles peuvent être effectuées lors des procédures habituelles.</p> <p>La réalisation d'une IRM si elle est nécessaire, n'est pas douloureuse mais peut être inconfortable en cas de claustrophobie.</p> <p>La réalisation d'un scanner ou du TEP n'est pas douloureuse mais peut être inconfortable et des réactions allergiques peuvent se produire lors de l'injection de produit de contraste.</p> <p>Comme avec tout médicament, vous pourriez éprouver des effets indésirables en recevant la chimiothérapie de l'étude. Ces effets indésirables peuvent être légers ou sévères, et la majorité de ces effets sont connus à ce jour.</p> <p>Les toxicités des 2 traitements utilisés peuvent se cumuler, il est important de prévenir votre médecin en cas de symptômes. Vous recevrez soit du cisplatine ou du carboplatine avec de l'étoposide.</p> <p>Les effets indésirables connus des chimiothérapies à l'étude sont :</p> <p><u>Pour le cisplatine :</u></p> <p>Les toxicités les plus fréquentes (retrouvées chez plus de 1% des patients) peuvent être des infections (parfois fatales ont été décrites), des baisse de globules blancs, de plaquettes et de globules rouges, une insuffisance de fonctionnement du rein (insuffisance rénale aiguë avec augmentation de la créatinine et de l'urée sanguine) des troubles biologiques (baisse du sodium dans le sang), une baisse de l'audition définitive est possible et des acouphènes, une toxicité sur les nerfs avec abolition des réflexes ostéotendineux et des fourmillements dans les mains et les pieds qui peuvent être permanents, des troubles du rythme cardiaque (accélération ou ralentissement du rythme), une gêne respiratoire, infection pulmonaire ou insuffisance respiratoire, une rougeur de la peau.</p> <p><u>Ou pour le carboplatine :</u></p> <p>Les toxicités les plus fréquentes (retrouvées chez plus de 1% des patients) peuvent être de la fatigue, des infections (parfois fatales ont été décrites dans moins 1% des cas), des baisse de globules blancs, de plaquettes et de globules rouges, des risques de tumeurs secondaires, des risques de saignements, des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales, des troubles digestifs (diarrhées ou constipation), inflammation des gencives, perte de cheveux, douleurs articulaires, une baisse de l'audition, des troubles visuels, une toxicité sur les nerfs avec abolition des réflexes ostéotendineux et des fourmillements dans les mains et les pieds, des troubles du rythme cardiaque (accélération ou ralentissement du rythme), une gêne respiratoire, une infection pulmonaire ou une insuffisance respiratoire, des réactions allergiques lors de la perfusion et des réactions cutanées graves en cas d'extravasation (perfusion en dehors de la veine ou du cathéter) des troubles du bilan biologique du rein et du foie.</p>
--	---

	<p><u>Pour l'Etoposide :</u></p> <p>Les toxicités les plus fréquentes (retrouvées chez plus de 1% des patients) peuvent être des baisses de globules blancs (91%), de plaquettes (23%) et de globules rouges (72%), une fatigue (39%), une chute de cheveux (33%) de la fièvre ou des frissons (24%), des risques de leucémies secondaires, des réactions allergiques lors de la perfusion et de réaction cutanées graves en cas d'extravasation (perfusion en dehors de la veine), une baisse ou une augmentation de la tension artérielle, vertiges, sensation de malaise, syndrome de lyse tumorale (diminution brutale de la tumeur avec perturbations du bilan biologique, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde, des douleurs abdominales et des troubles du bilan hépatique).</p> <p><u>Pour le traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) :</u></p> <p>Pour diminuer les risques de baisse de globules blancs, il vous sera prescrit des injections de facteurs de croissance (G-CSF) par voie sous cutanée pendant quelques jours après la chimiothérapie. Plusieurs molécules sont disponibles et vous recevrez une information spécifique et adaptée par votre médecin investigateur en fonction de la molécule choisie.</p> <p><u>Pour la chirurgie ou la radio-chimiothérapie :</u></p> <p>Les effets secondaires ou les toxicités peuvent varier en fonction du type d'intervention chirurgicale et de sa localisation. Il en va de même pour la radiochimiothérapie. Aussi votre médecin investigateur vous expliquera en fonction de votre situation spécifique les risques attendus de chaque procédure le cas échéant.</p>
<p><b>Quel autre choix aurais-je si je ne prends pas part à cette étude?</b></p>	<p>En cas de non-participation, votre médecin investigateur vous proposera les alternatives thérapeutiques sans perte de chance pour vous, et qu'il juge les plus adaptées à votre maladie et votre état de santé.</p>
<p><b>Ethique et autorisations</b></p>	<p>Ce formulaire a été relu par le Comité de patients de la Ligue Nationale contre le cancer.</p> <p>La documentation liée à cette étude, y compris ce formulaire de consentement a obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) Est 1 le XX/XX/20XX et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) le XX/XX/2019.</p>
<p><b>Coûts potentiels et prise en charge</b></p>	<p>Vous n'aurez pas de frais supplémentaires liés à l'étude principale et/ou recherche translationnelle si vous y participez : pas de frais liés aux examens supplémentaires ni à la prise en charge des effets indésirables. Vous ne serez pas rémunéré(e) en cas de participation à l'étude principale ou la recherche translationnelle.</p> <p>Pour pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de Sécurité Sociale (<i>incluant le dispositif PUMa : Protection Universelle Maladie</i>).</p> <p>Le GERCOR, qui organise cette étude en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie QBE Europe SA/NV, police numéro 056552/01/2019.</p>
<p><b>Confidentialité et données à caractère personnel</b></p>	<p>Le GERCOR est responsable de vos informations à caractère personnel.</p> <p>Votre participation à cette étude figurera dans votre dossier médical. L'accès direct à votre dossier médical par des personnes désignées par le GERCOR sera nécessaire à la vérification des données collectées pour l'étude. Les données collectées demeureront</p>

strictement confidentielles et codées (voir pseudonymisées). La confidentialité de votre dossier médical sera maintenue comme l'exige la réglementation en vigueur par la codification de vos données (création d'un numéro qui vous sera attribué). Le médecin investigateur et les personnes autorisées seront les seules personnes en mesure d'établir un lien entre ce code et votre nom, par le biais d'une liste qui sera conservée par l'hôpital conformément à la réglementation.

Des informations à caractère personnel de base seront enregistrées, notamment vos initiales, sexe, taille poids, ainsi que des informations sur vos antécédents médicaux. Relativement à l'étude et la recherche translationnelle, des données cliniques, biologiques, radiologiques et échantillons de tumeurs issus de biopsies ou de la chirurgie seront collectés.

L'utilisation de vos informations personnelles est fondée sur votre accord (par l'apposition de votre signature en bas du formulaire de consentement) et la nécessité de traiter ces données à des fins de recherches scientifiques conformément à la réglementation applicable.

Vos données codées seront transférées en toute confidentialité au GERCOR, ses sous-traitants, ou aux personnes autorisées, à des autorités sanitaires françaises ou étrangères ou d'autres entités. Le GERCOR prendra toutes les mesures nécessaires pour assurer la confidentialité des données recueillies. Elles seront transférées sur une base de données informatisée et traitées afin de permettre l'analyse et le rapport ou la publication des résultats de l'étude principale et de la recherche translationnelle. Si les résultats de l'étude et de la recherche translationnelle sont publiés, votre identité demeurera confidentielle.

Vos données personnelles pourront être transférées à des destinataires/partenaires se trouvant dans d'autres pays au sein et en dehors de l'Espace Économique Européen (EEE). Concernant ce dernier cas, si ces destinataires/partenaires sont dans des pays qui ne sont pas en mesure d'assurer un niveau de protection équivalant à celui pratiqué dans l'EEE, le GERCOR procèdera à une autorisation auprès des autorités chargées de la protection des données personnelles ou signera avec ces destinataires/partenaires des accords de protection des informations transférées.

Le GERCOR en tant que responsable de traitement, veillera à ce que les différents traitements de vos données recueillies au cours de l'étude et de la recherche translationnelle soient conformes aux conditions définies dans cette lettre d'information et dans le respect des dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 (modifiée) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et du Règlement général sur la protection des données (RGPD, n°2016/679 en application depuis mai 2018).

Conformément à la réglementation, nous sommes dans l'obligation de vous informer que vous disposerez, à tout moment au cours de l'étude, d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement de vos données personnelles (à moins qu'il soit susceptible de compromettre la réalisation et l'objectif de l'étude ou que leur conservation relève d'une obligation légale), de limitation et d'opposition à leur traitement ; dans ce dernier cas, vous ne pourrez plus participer à la présente étude et conformément à la réglementation, les données recueillies préalablement à l'exercice de votre droit, pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues dans cette lettre d'information. Ces droits s'exercent par écrit auprès du médecin-investigateur.

Si vous avez des questions, commentaires ou réclamations au sujet du traitement de vos informations, nous vous invitons à contacter le délégué à la protection des données du



	<p>GERCOR dont les coordonnées sont les suivantes : <a href="mailto:dpo@gercor.com.fr">dpo@gercor.com.fr</a> ou Délégué à la Protection des Personnes, GERCOR, 151, rue du Faubourg Saint Antoine -75011 Paris.</p> <p>Si vous n'êtes pas satisfait des réponses que vous obtenez et/ou que vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez vous adresser à la Commission Nationale de l'informatique et des Libertés (CNIL) en utilisant le lien : <a href="https://www.cnil.fr/">https://www.cnil.fr/</a></p>
<p><b>Recherche translationnelle</b></p> <p><b>Analyse tumorale</b></p>	<p><b>La recherche translationnelle est obligatoire.</b></p> <p>Le but de cette recherche est d'identifier des marqueurs pronostiques et de réponse au traitement.</p> <p>Afin de permettre cette recherche, des échantillons biologiques de votre tumeur seront collectés :</p> <p>Un échantillon de votre tumeur, issu d'une chirurgie et /ou d'une biopsie sera collecté et conservé au département d'anatomopathologie de l'hôpital Beaujon.</p> <p>Ces échantillons tumoraux seront traités avec la même confidentialité que le reste des données recueillies.</p> <p>A l'issue de la recherche, s'il restait du matériel biologique tumoral, si vous ne vous y opposez pas, d'autres recherches biologiques, exclusivement scientifique dans le domaine du cancer y compris la réalisation d'analyses génétiques non identifiantes, pourraient être menées ultérieurement sur ce matériel biologique avec des partenaires académiques ou industriels nationaux et internationaux (notamment des laboratoires de recherche ou entreprises commerciales dans le domaine de la santé).</p> <p>A ce matériel biologique restant, il est associé des données personnelles, notamment clinico-biologiques telles que (des initiales, mois et année de naissance, numéro de patient) afin de permettre de les identifier, de les sélectionner et de réaliser des recherches ultérieures. Il vous est demandé de consentir au recueil, à l'utilisation et traitement informatisé de ces données associées au prélèvement.</p> <p>Ce matériel biologique tumoral et les données associées seront conservés par le GERCOR jusqu'à épuisement du matériel biologique.</p>



Je soussigné (e) Prénom:

NOM :

Adresse : CP |\_|\_|\_|\_|\_|

Ville :

Accepte librement et volontairement de participer à l'étude intitulée **NEONEC : Etude de phase II d'évaluation de l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs peu différenciés localisés résécables**

Etant entendu que :

- Le médecin investigateur, le Dr/Pr (Prénom/nom)

Adresse :

Numéro de téléphone :

- m'a informé des objectifs, des bénéfices potentiels et des désagréments pouvant résulter de cette étude, et qui a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude,

- Je pourrai obtenir du médecin investigateur au cours ou à l'issue de l'étude les informations qu'il détient concernant ma santé,

- J'ai bien compris dans la lettre d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette étude je dois être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas,

- Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à participer à cette étude quelles que soient mes raisons et sans avoir à justifier ma décision et sans aucune conséquence négative sur ma prise en charge médicale mais je m'engage à en informer le médecin investigateur. Cela ne portera pas atteinte à ma relation avec ce médecin, ni aux soins ultérieurs prodigués.

- Si je change d'avis quant à ma participation à l'étude, aucune donnée à caractère personnel supplémentaire ne sera recueillie. Toutefois, j'ai bien compris que mes données à caractère personnel recueillies jusqu'à mon retrait de consentement continueront à être utilisées.

- J'ai compris que les données médicales me concernant resteront confidentielles.

- Si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin investigateur des résultats globaux de cette étude,

- Je consens à ce que les données de l'étude, incluant les données médicales codées me concernant et les résultats d'analyses d'échantillons médicaux prélevés, puissent être utilisées et partagées à des fins scientifiques.

- Mon consentement ne décharge en rien le médecin investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi,

- Je m'engage à répondre à toutes les questions qui me seront posées à propos de mes antécédents médicaux et à suivre toutes les consignes et instructions qui me seront données par le médecin investigateur ou son équipe. Par ailleurs, si je présente un symptôme imprévu ou inhabituel anormal en cours d'étude, je m'engage à contacter le médecin investigateur dans les délais les plus brefs,



- J'accepte que le médecin investigateur autorise l'accès à mes données individuelles de santé par des représentants (attachés de recherche clinique, auditeurs, etc.) mandatés par le GERCOR.

- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'accepte que les données codées résultant de l'étude puissent être transférées dans d'autres pays au sein et en dehors de l'espace Economique Européen (EEE) notamment aux Etats-Unis aux destinataires/partenaires éventuels du GERCOR afin d'être utilisées dans le cadre de l'étude ou d'une recherche scientifique future.

- J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (modifiée) (art. 39) et le Règlement général sur la protection des données (RGPD, n°2016/679 en application depuis mai 2018) s'exerce à tout moment auprès du médecin investigateur qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification, de suppression et d'opposition auprès de ce même médecin investigateur ou en écrivant au délégué à la protection des données du GERCOR à l'adresse suivante : [dpo@gercor.com.fr](mailto:dpo@gercor.com.fr) ou GERCOR, 151, rue du Faubourg Saint Antoine -75011 Paris.

Si je ne suis pas satisfait(e) des réponses apportées à mes questions et que j'estime que mes droits ne sont pas respectés, je peux adresser une réclamation à la CNIL en utilisant le lien : <https://www.cnil.fr/>

**EN SIGNANT CE DOCUMENT J'ACCEPTÉ DE PARTICIPER A CETTE ETUDE CLINIQUE DANS LES CONDITIONS DECRITES CI-DESSUS ET DANS LA LETTRE D'INFORMATION. J'AI EU UNE REPONSE A TOUTES MES QUESTIONS ET J'ATTESTE AVOIR RECU UN EXEMPLAIRE ORIGINAL DE CE DOCUMENT.**

<b>J'accepte de participer à l'étude principale et à l'étude translationnelle sur les tumeurs</b>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
---	---

Date	Date
Patient: (Nom et signature)	Investigateur (Nom et signature)



L'utilisation de mes tissus tumoraux :

Pour la recherche translationnelle obligatoire je suis informé(e) sur l'utilisation de mes échantillons tumoraux.

Je ne m'oppose pas à ce que mes échantillons de tissus qui n'aurait pas été utilisés ou restants lors de l'étude ou la recherche translationnelle (matériel biologique restant), puissent être conservés pour des recherches ultérieures, exclusivement scientifiques dans le domaine du cancer, y compris la réalisation d'analyses génétiques non identifiantes.

Ma décision n'affectera pas mes soins ni ma participation à l'étude principale.

Je consens à ce que les données associées à ce matériel biologique tumoral restant, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé.

J'ai bien noté que ces recherches pourraient être menées sur ce matériel biologique avec des partenaires académiques ou industriels nationaux et internationaux (notamment des laboratoires de recherche ou entreprises commerciales dans le domaine de la santé).

**J'accepte l'utilisation ultérieure de mes échantillons tumoraux:**  OUI  NON

Date	Date
Patient: (Nom et signature)	Investigateur (Nom et signature)

**Si la personne est inapte à lire et à écrire le français :** le cas échéant,

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de Mme, M ..... , la personne de confiance, le membre de la famille ou le proche ci-dessous, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au patient la lettre d'information et le présent formulaire de consentement, et recueilli son accord pour signer ici en son nom.

Mme, M.....

Date : Signature.....

J'ai signé un document de 13 pages décrivant la totalité de l'information que j'ai reçue pour ma participation dans l'étude principale et l'étude complémentaire qui m'ont été proposées.

Chaque personne signant le formulaire de consentement éclairé doit inscrire de sa main la date à laquelle elle signe. Ce document doit être réalisé en triple exemplaire : Exemplaire n°1 : remis au patient, Exemplaire n°2 : destiné à l'investigateur (doit être conservé conformément à la réglementation – actuellement 25 ans). Exemplaire n°3 destiné au Promoteur dans une enveloppe scellée.

### 19.3. Liste TENpath

Région	Coordonnateur régional						
Aquitaine	Geneviève Belleannée	Hôpital du Haut Lévêque	Avenue de Magellan	33604	Pessac cedex	05 57 65 61 14	geneviève.belleannee@chu-bordeaux.fr
Auvergne	Jean-Louis Kemeny	Hôpital Gabriel Montpied	BP69	63 003	Clermont-Ferrand cedex 1	04 73 75 18 10	jlkemeny@chu-clermontferrand.fr
Bretagne - Pays de Loire	Jean-Paul Saint-André	CHU	Rue Larrey	49933	Angers cedex 09	02 41 35 37 39	jpsaint-andre@chu-angers.fr
	Marie-Christine Rousselet	CHU	Rue Larrey	49933	Angers cedex 09	02 41 35 37 39	jpsaint-andre@chu-angers.fr
	Marie-Françoise Heymann	Hôtel Dieu	30 boulevard Jean Monet	44093	Nantes cedex 1	02 40 08 73 90	mfheymann@chu-nantes.fr
	Jean-François Mosnier	Hôtel Dieu	30 Bd Jean Monnet	44093	Nantes cedex 1	02 40 08 73 92	jeanfrancois.mosnier@chu-nantes.fr
	Laurent Doucet	Hôpital Cavale Blanche		29609	Brest	02 98 34 77 19	laurent.doucet@chu-brest.fr
Bourgogne - Franche Comté	Laurent Martin	CHU	BP87900	21079	Dijon cedex	03 80 29 57 15	laurent.martin@chu-dijon.fr
Champagne - Ardennes	Marie-Danièle Diebold	Hôpital Robert Debré	Avenue du Général Koenig	51092	Reims cedex	03 26 78 43 00	mddiebold@chu-reims.fr
Centre - Poitou - Charentes	Serge Guyétant	Hôpital Trousseau		37044	Tours cedex 09	02 47 47 80 69	serge.guyétant@univ-tours.fr
Ile de France	Jean-Yves Scoazec (coordonnateur national)	Gustave Roussy	39 rue Camille Desmoulins	94805	Villejuif cedex	01 42 11 44 63	jean-yves.scoazec@gustaveroussy.fr
	Anne Couvelard	Hôpital Bichat	46 rue Henri Huchard	75877	Paris cedex 18	01 40 25 80 12	anne.couvelard@aphp.fr
	Claire Danel	Hôpital Bichat	46 rue Henri Huchard	75877	Paris cedex 18	01 40 25 82 96	claire.danel@aphp.fr
	Jérôme Cros	Hôpital Beaujon	100 Bd du Général Leclerc	92118	Clichy cedex	01 40 87 58 61	jerome.cros@aphp.fr
	Catherine Julié	Hôpital Ambroise Paré	9 av Charles de Gaulle	92104	Boulogne cedex	01 49 09 57 26	catherine.julie@aphp.fr
	Magali Svrcek	Hôpital Saint-Antoine	184 rue du Fbg St Antoine	75571	Paris cedex 12	01 49 28 21 70	magali.svrcek@aphp.fr
	Tchao Meatchi	Hôpital Européen Georges Pompidou	56 rue Leblanc	75908	Paris cedex 15	01 56 09 38 86	tchao.meatchi@aphp.fr
	Benoît Terris	Hôpital Cochin	27 rue du Faubourg Saint Jacques	75679	Paris cedex 14	01 58 41 14 79	benoit.terris@aphp.fr
Catherine Guettier	Hôpital de Bicêtre	78 rue du Gal Leclerc	94275	Le Kremlin-Bicêtre	01 45 21 20 24	catherine.guettier@aphp.fr	
Languedoc - Roussillon	Marie-Jeanne Ramos	CHU Gui de Chauliac	80 avenue Augustin Fliche	34295	Montpellier cedex 5	04 67 33 72 82	j-ramos@chu-montpellier.fr
Limousin	Béna Coulibaly	CHU Dupuytren	2 avenue Martin Luther King	87042	Limoges cedex	05 55 05 61 68	bema.coulibaly@chu-limoges.fr
Midi - Pyrénées	Marie Danjoux	CHU Purpan	place du Dr Baylac	31059	Toulouse	05 61 77 21 08	Danjoux.m@chu-toulouse.fr
Normandie	Florence Le Pessot	CHU de Rouen	1 rue de Germont	76031	Rouen	02 32 88 82 12	Florence.Le-Pessot@chu-rouen.fr
	Céline Bazille	CHRU Côte de Nacre		14033	Caen	02 31 06 44 06	bazille-c@chu-caen.fr
Nord - Pas de Calais - Picardie	Emmanuelle Leteurtré	CHRU	2 avenue Oscar Lambret	59037	Lille cedex	03 20 44 49 85	e-leteurtre@chru-lille.fr
Provence - Alpes - Côte d'Azur	Flora Poizat	Institut Paoli Calmettes	232 boulevard de Sainte Marguerite	13309	Marseille	04 91 22 34 47	poizatf@ipc.unicancer.fr
	Stéphane Garcia	Hôpital Nord	Chemin des Bourrely	13915	Marseille cedex 20	04 91 96 55 86	stephane.garcia@ap-hm.fr
	Valérie Hervieu	Hôpital Edouard Herriot	3 place d'Arsonval	69437	Lyon	04 72 11 07 41	valerie.hervieu@chu-lyon.fr
Rhône Alpes	Myriam Decaussin Petrucci	Centre Hospitalier Lyon Sud		69495	Pierre Bénite Cedex	04 78 86 20 28	myriam.decaussin-petrucci@chu-lyon.fr
	Sylvie Lantuejoul	Hôpital Michallon	BP 217	38043	Grenoble cedex 09	04 76 76 54 86	SLantuejoul@chu-grenoble.fr

**19.4. Copie certificat assurance étude**



**Attestation d'Assurance  
Responsabilité Civile Promoteur de Recherches Impliquant la Personne Humaine**

Nous soussignés, QBE Europe SA/NV dont le siège social est sis Regentlaan 37 Boulevard du Régent 1000 Brussels, Belgium via its UK branch Plantation Place 30 Fenchurch Street London EC3M 3BD, certifions par la présente que la Société:

**GERCOR**  
151 rue Faubourg Saint-Antoine, 75011 Paris, France

a souscrit auprès de notre Compagnie un contrat d'assurance sous le n° 056552/01/2019 pour couvrir les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile que l'Assuré peut encourir en sa qualité de promoteur de la recherche impliquant la personne humaine dont la dénomination est indiquée ci-dessous, et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existants entre lesdits intervenants et le promoteur.

La garantie de ce contrat est conforme aux prescriptions des Articles L1121-10 et R1121-4 à R1121-9 du code de la santé publique pour la recherche impliquant la personne humaine dénommée ci-après.

La présente attestation est délivrée pour servir et valoir ce que de droit et ne saurait engager l'Assureur au-delà des clauses et conditions du contrat auquel elle se réfère.

<b>Dénomination de la recherche, avec nom du (des) produit(s) testé(s)</b>	Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résecables
<b>Numéro de protocole</b>	NEONEC D19-01
<b>EudraCT N°</b>	2019-004096-39
<b>Date prévue pour le début de la recherche</b>	02/01/2020
<b>Date prévue pour la fin de la recherche</b>	02/01/2025
<b>Nombre de sujets testés prévu pour l'ensemble des sites d'expérimentation situés en France</b>	78

**Fait à Londres le 23/10/2019**



**Signed on behalf of the Underwriters  
QBE Europe SA/NV**

QBE European Operations is a trading name of QBE Europe SA/NV, VAT BE 0690.537.456, RPMRPR, Brussels, IBAN No. BE53949007944353 and SWIFT/BIC No. HSBCEHBR, ('QBE Europe'), and of (1) QBE UK Limited, no. 01761561 ('QBE UK'), (2) QBE Underwriting Limited, no. 01035198 ('QUL'), (3) QBE Management Services (UK) Limited, no. 03153567 ('QMSUK') and (4) QBE Underwriting Services (UK) Limited, no. 02262145 ('QSUK'), all four companies having their registered offices at Plantation Place, 30 Fenchurch Street, London, EC3M 3BD, and being incorporated in England and Wales. QBE Europe is authorised by the National Bank of Belgium under licence number 3093. QBE UK and QUL are authorised by the Prudential Regulation Authority and regulated by the Financial Conduct Authority and the Prudential Regulation Authority. QUL is a Lloyd's managing agent. QMSUK and QSUK are both Appointed Representatives of QBE Europe and QUL.