

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES A QUI EST PROPOSEE LA RECHERCHE

FIRST-NEC (GFPC 01-2022)

Essai de phase II évaluant l'efficacité d'une association sels de platine-étoposide-durvalumab en première ligne de traitement chez les patients atteints de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules du poumon (CNEGC)

Promoteur : CENTRE LEON BERARD - 28 rue Laennec, 69373 LYON Cedex 08

Identifiants de la recherche : N° Promoteur : **ET23-132** / N°EudraCT : **2023-506590-35-00**

Madame, Monsieur,

Le Dr..... vous propose de participer au projet de recherche ou étude clinique **FIRST-NEC**. Avant de vous décider, il est important que vous compreniez pourquoi cette étude est réalisée et ce qu'elle implique.

Ce document a été conçu pour vous apporter ces informations aussi claires que possible. Prenez votre temps pour le lire. Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez au médecin oncologue, qui vous a proposé cette étude. Avant de prendre une décision, vous pouvez également discuter de votre participation avec votre médecin référent ou vos proches. En particulier, il convient d'aborder avec votre médecin oncologue les différentes alternatives thérapeutiques possibles.

Après avoir lu attentivement ce document et disposé d'un délai de réflexion de 24 heures minimum :

- Si vous acceptez de participer à cette étude, votre médecin oncologue vous demandera de donner votre consentement par écrit en datant et signant le formulaire de consentement de participation ; vous en conserverez un exemplaire.
- Si vous refusez de participer à cette étude, cela n'affectera en rien la qualité des soins qui vous seront proposés.

1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	2
2. VOTRE PARTICIPATION A CETTE ETUDE CLINIQUE.....	2
3. DEROULEMENT DE L'ETUDE SI VOUS DECIDEZ D'Y PARTICIPER	2
4. BENEFICES ATTENDUS ET CONTRAINTES LIEES A VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE	5
5. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET RISQUES ENCOURUS LIES A LA PARTICIPATION A L'ETUDE.....	5
6. COMPLEMENTS D'INFORMATION CONCERNANT LES QUESTIONS QUE VOUS POURRIEZ VOUS POSER ..	9
7. A QUI S'ADRESSER EN CAS DE QUESTIONS OU DE PROBLEME ?	11

1. INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Votre médecin oncologue vous propose de participer au projet FIRST-NEC car vous êtes atteint(e) d'un carcinome neuroendocrine à grandes cellules du poumon (CNEGC).

Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont des tumeurs pulmonaires rares, qui sont parfois difficiles à distinguer d'autres types de tumeurs du poumon sur le plan histologique (c'est-à-dire au niveau des prélèvements réalisés sur la tumeur). Le traitement anticancer étant spécifique du sous-type de la maladie, il est important que le diagnostic de CNEGC qui a été porté dans votre cas soit confirmé par un médecin anatomopathologiste expert de cette maladie afin de proposer la meilleure stratégie thérapeutique. A ce jour, le traitement standard de première intention des CNEGC est une combinaison de deux chimiothérapies : un traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine) et l'étoposide.

Lorsque la tumeur se développe, elle neutralise le système immunitaire, ce qui contribue à faciliter son développement. Récemment, un nouveau type de traitement appelé « immunothérapie » a été développé dans certains types de cancers. Elle consiste à restimuler le système immunitaire afin qu'il reconnaisse et détruise les cellules cancéreuses.

Il a été rapporté chez des patients porteurs de CNEGC ou de tumeurs proches des CNEGC une efficacité de l'immunothérapie. Parmi les traitements d'immunothérapie, le durvalumab est déjà utilisé dans le traitement de certaines formes de cancer du poumon, pour lesquelles il dispose d'une autorisation d'utilisation en association avec une chimiothérapie à base de platine et étoposide. La tolérance de cette association durvalumab-platine-étoposide est donc actuellement bien connue.

L'étude FIRST-NEC consiste à vous proposer la combinaison de traitement par immunothérapie (durvalumab) et chimiothérapie (platine + étoposide) et en parallèle à confirmer par des médecins anatomopathologistes experts le diagnostic de votre maladie.

Cette recherche vise à étudier l'efficacité et la tolérance de l'association du durvalumab avec le traitement standard par platine et étoposide dans votre maladie.

2. VOTRE PARTICIPATION A CETTE ETUDE CLINIQUE

Votre participation est volontaire, vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Si vous refusez de participer à cette étude, cela n'affectera en rien la qualité des soins qui vous seront proposés.

Avant de prendre votre décision concernant votre participation au projet, votre médecin oncologue vous exposera les autres options possibles, à savoir le traitement standard par chimiothérapie associant carboplatine ou cisplatine et étoposide.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous pourrez interrompre le traitement de l'étude ou mettre fin à votre participation à tout moment sans avoir à vous justifier. Il vous suffira d'en informer votre médecin oncologue qui vous exposera alors les autres options qui s'offrent à vous.

Si vous décidez de vous retirer de l'étude, cette décision ne changera en rien la qualité de la prise en charge et du suivi médical dont vous bénéficierez, ni vos relations avec l'équipe soignante. Les éléments biologiques et les données collectées jusqu'au retrait du consentement seront conservés et utilisés pour les besoins de la recherche.

Votre médecin oncologue garde la possibilité d'interrompre le traitement ou votre participation à l'étude s'il juge que c'est dans votre intérêt, ou en cas de progression de votre maladie ou si vous ne pouvez plus suivre ses modalités. Le promoteur ou l'autorité compétente peuvent également décider d'arrêter temporairement ou définitivement l'étude. Votre médecin oncologue vous informera alors de cette décision et il continuera à vous proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés à votre état de santé.

3. DEROULEMENT DE L'ETUDE SI VOUS DECIDEZ D'Y PARTICIPER

L'étude sera conduite dans environ une trentaine de centres investigateurs français affiliés au Groupe Français de Pneumo-Cancérologie, pendant une période estimée à 3 ans. **51 patients avec un diagnostic confirmé de CNEGC** devront être inclus ; pour cela il est estimé que 80 patients environ devront être recrutés au total.

Un échantillon déjà archivé de votre tumeur (vous n'aurez pas de nouvelle chirurgie ou biopsie dans le cadre de l'étude) sera adressé à des médecins anatomopathologistes experts pour confirmation du diagnostic de CNEGC. Le traitement pourra être initié sans attendre le retour de l'expert. Votre oncologue sera informé en cours d'étude des conclusions de cette relecture experte. En effet, le sous-type de tumeur avec lequel les CNEGC peuvent être le plus souvent confondus bénéficie également de l'association immunothérapie et chimiothérapie. C'est pourquoi le traitement pourra être poursuivi s'il est jugé efficace par votre oncologue, et ce même si le diagnostic de CNEGC n'est pas confirmé.

Tous les patients (diagnostic confirmé ou non), seront traités et suivis de la manière suivante (voir schéma ci-dessous) :

- **Période d'induction** : carboplatine/cisplatine + étoposide + durvalumab toutes les 3 semaines pendant 12 semaines (4 cycles).
- **Période de maintenance** : durvalumab toutes les 4 semaines pendant 24 mois supplémentaires.

SELECTION	INDUCTION : 3 mois	MAINTENANCE 1 : 9 mois	MAINTENANCE 2 : 15 mois
<ul style="list-style-type: none"> • CNEGC confirmé histologiquement (matériel disponible) • Stade IV ou Stade III Localement avancé, non accessible à un traitement loco régional • PS : 0 ou 1 	4 cycles tous les 21 jours <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatine : 80mg/m² ou Carboplatine AUC 5 • Etoposide : 100mg/m² D1-D3 • Durvalumab : 1500mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Durvalumab : 1500mg toutes les 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Durvalumab : 1500mg toutes les 4 semaines
	Evaluation tumorale pendant la période d'induction : Toutes les 6 semaines	Evaluation tumorale pendant la période de maintenance 1 : Toutes les 6 semaines	Evaluation tumorale pendant la période de maintenance 2 : Toutes les 12 semaines

◆ Avant le début du traitement

Après signature du consentement de participation et avant de débuter le traitement, un bilan médical initial sera effectué afin de vérifier si vous répondez à tous les critères requis pour participer à cette recherche. Ce bilan médical comprendra les examens suivants qui font partie de la prise en charge habituelle et seraient effectués même si vous ne participez pas à cette étude ; si certains de ces examens ont déjà été réalisés dans les délais demandés par le protocole, vous n'aurez pas à les réaliser de nouveau :

- Un examen clinique complet (taille, poids, pouls, tension artérielle, température, une revue de vos antécédents médicaux, chirurgicaux et des traitements que vous prenez, une évaluation de votre état de santé général ;
- Un examen physique complet ;
- Une prise de sang (incluant un dépistage pour le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C) et une analyse d'urine ;
- Un test de grossesse sanguin ou urinaire (si vous êtes une femme en âge de procréer) ;
- Un bilan cardiaque par électrocardiogramme ou ECG (contrôle de l'activité électrique du cœur) et par échographie ou scintigraphie cardiaque (évaluation de la fonction de pompe du cœur) ;
- Un bilan d'imagerie par scanner ou IRM et PET scan, afin de préciser la taille et la localisation de votre maladie. Cet examen servira de référence pour évaluer l'efficacité de votre traitement.

Votre médecin oncologue vous précisera combien de temps avant le début du traitement ces examens devront être réalisés. Si certains examens ont été faits récemment, vous n'aurez pas forcément besoin de les réaliser à nouveau. Votre médecin oncologue avisera le cas échéant.

En complément de ce bilan, des informations concernant votre âge, votre sexe et les traitements que vous prenez actuellement seront recueillies. Si vous correspondez aux critères requis pour participer à cette recherche et que le bilan médical initial ne montre aucune contre-indication, vous pourrez recevoir les traitements de l'étude.

◆ Administration des traitements

Les traitements utilisés dans cette étude seront administrés à l'hôpital par voie intraveineuse pendant une période maximale de 27 mois :

- Le **traitement standard (platine et étoposide)** sera administré en cycles réalisés toutes les 3 semaines (platine administré au jour 1 et étoposide aux jours 1, 2 et 3). Quatre cycles de 21 jours vous seront administrés au cours des 3 premiers mois correspondant à la phase d'induction.

- Le **traitement expérimental (durvalumab)** sera administré au début de chaque cycle de 3 semaines (jour 1) pendant la phase d'induction puis au début de chaque cycle de 4 semaines (jour 1) au cours des 24 mois suivants, correspondant à la phase de maintenance soit une période maximale de 27 mois.

Les traitements pourront être interrompus prématurément en cas d'efficacité insuffisante, de toxicité ou si vous décidez d'arrêter le traitement. En cas d'arrêt définitif, d'autres traitements vous seront proposés.

◆ Suivi au cours de la période de traitement

Au cours des 4 premiers cycles de traitement, c'est-à-dire durant la période pendant laquelle vous recevrez les trois traitements, vous serez suivi(e) au **jour 1, jour 2 et jour 3 de chaque cycle** de 21 jours.

Par la suite, lorsque vous ne recevrez plus que le durvalumab, vous serez suivi(e) **de façon mensuelle**.

Tout au long de votre suivi, vous rencontrerez votre médecin oncologue et les examens standards suivants seront réalisés (leur fréquence est présentée dans le tableau « Résumé des examens à réaliser au cours de votre participation » :

- Un examen clinique complet (pouls, tension artérielle, température), une revue de tous les éventuels effets indésirables et des traitements que vous prenez, une évaluation de votre état de santé général,
- Une prise de sang, une analyse urinaire (uniquement si votre médecin investigateur le juge nécessaire),
- Un test de grossesse sanguin ou urinaire (si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants).
- Un bilan cardiaque par électrocardiogramme ou ECG (contrôle de l'activité électrique du cœur) uniquement si votre médecin investigateur le juge nécessaire ;
- Un bilan d'imagerie par scanner ou IRM et PET scan, afin d'évaluer l'efficacité de votre traitement.

Une visite de fin de traitement sera réalisée **30 jours après l'administration de la dernière dose de Durvalumab**, au cours de laquelle les examens décrits ci-dessus devront être réalisés de nouveau.

Enfin une dernière visite sera réalisée **90 jours après la dernière administration de durvalumab** pour s'assurer que vous allez bien et que tous les effets indésirables potentiels sont bien résolus. Les examens décrits ci-dessus devront être réalisés de nouveau.

Si nécessaire, votre médecin poursuivra ce suivi au-delà de cette visite jusqu'à résolution de tout évènement indésirable lié à votre participation.

◆ Suivi à long terme

Une fois la dernière visite réalisée, votre médecin oncologue pourra continuer de collecter des informations vous concernant directement dans votre dossier médical.

Vous n'aurez pas à venir à l'hôpital dans le cadre de l'étude. Votre participation à cette recherche prendra fin à la dernière visite de suivi du dernier participant.

◆ Echantillon tumoral pour confirmation anatomopathologique centralisée du diagnostic local et recherches complémentaires

En parallèle du suivi et des examens de cette recherche, des analyses complémentaires seront menées sur un échantillon de tumeur archivé. Il s'agit d'un fragment d'un échantillon tumoral déjà **prélevé au moment du diagnostic** ou d'une chirurgie antérieure. Ainsi, cet échantillon est déjà disponible dans l'hôpital où vous êtes suivi(e) et sa collecte ne nécessite pas d'examen complémentaire.

Les analyses qui seront réalisées sur ce matériel visent à confirmer le diagnostic anatomopathologique de votre maladie, à améliorer la compréhension du mécanisme d'action des traitements et ainsi déterminer un profil de patients susceptibles de bénéficier des traitements proposés.

◆ Résumé des examens à réaliser au cours de votre participation

Examens	Avant le début du traitement	Période d'induction (chimiothérapie + durvalumab) C1J1 à C4J1	Période de maintenance (durvalumab) C5J1 à C27J1	Fin de traitement
		Avant chaque administration	Tous les cycles	
Consultation	x	x	x	x
Prise de sang	x	x (toutes les semaines)	x (toutes les 4 semaines)	x
Analyse urinaire	x	Si jugé nécessaire par votre médecin		
Bilan cardiaque	x	Si jugé nécessaire par votre médecin		
Examen d'imagerie	x	x (tous les 2 cycles)	x (tous les 2 cycles jusqu'à C13 puis tous les 4 cycles à partir du C14)	

4. BÉNÉFICES ATTENDUS ET CONTRAINTES LIÉES A VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE

◆ Bénéfices attendus

Le traitement par platine et étoposide correspond à la prise en charge standard du carcinome neuroendocrine à grandes cellules du poumon. A ce jour, il n'est pas possible d'affirmer que votre participation à cette étude aura un bénéfice direct sur votre maladie mais la combinaison thérapeutique avec le durvalumab apparaît comme une option thérapeutique innovante. Les bénéfices potentiels peuvent être un arrêt de l'évolution de votre maladie voire une régression de votre tumeur.

De plus, les résultats issus de cette étude pourront également contribuer à l'avenir à améliorer la prise en charge des patients atteints de la même maladie.

◆ Les contraintes : que devrez-vous faire au cours de l'étude ?

Si vous acceptez de participer à ce projet, vous devrez :

- Vous rendre à l'hôpital pour les rendez-vous prévus avec votre médecin oncologue et les examens mentionnés dans le calendrier récapitulatif (voir page 4).
- Suivre les instructions de votre médecin oncologue et informer l'équipe médicale de tout événement qui serait survenu et de tout traitement, vitamines ou traitement à base de plante pris avant et durant votre participation à l'étude.
Certains médicaments seront interdits durant votre participation à l'étude et jusqu'à un mois après la dernière injection du traitement par durvalumab (notamment certains types de vaccins). Vous devrez discuter de tout nouveau traitement au préalable avec votre médecin oncologue.
- Informer votre médecin oncologue de tout nouvel effet indésirable, plaie, symptôme ou modification concernant votre état de santé. Vous pourrez contacter votre médecin oncologue en utilisant les coordonnées mentionnées au paragraphe 7 « A qui s'adresser en cas de questions ou de problème ? ».

5. EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES ET RISQUES ENCOURUS LIÉS A LA PARTICIPATION A L'ETUDE

◆ Effets indésirables du Durvalumab

Comme tous les médicaments, le durvalumab peut provoquer des effets indésirables, mais qui ne surviennent pas chez tous les patients. En fonction de leur gravité, ils pourront nécessiter une diminution, une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement.

Le durvalumab stimule le système immunitaire ce qui peut causer des effets secondaires pouvant survenir lors de l'administration du traitement ou une fois administré (dans les heures, jours, semaines ou mois qui suivent l'injection). Certains effets indésirables sont légers à modérés et disparaissent généralement après

l'arrêt du traitement. Cependant, certains événements indésirables peuvent s'aggraver ou mettre en jeu votre pronostic voire conduire au décès.

Il est très important que vous informiez votre médecin oncologue immédiatement de tout événement indésirable afin que vous puissiez recevoir les soins adaptés.

Les effets indésirables rapportés sous traitement par durvalumab sont les suivants :

Effets indésirables très fréquents (plus de 10% des patients)

- Fièvre,
- Diarrhées, douleurs abdominales,
- Eruption cutanée, démangeaison,
- Toux, toux productive
- Infections des voies respiratoires supérieures,
- Diminution de la production d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie) qui se manifeste par un ralentissement global de toutes les fonctions du corps. Les symptômes incluent mais ne sont pas limités à : fatigue, prise de poids, augmentation de la sensibilité au froid, constipation, peau sèche, visage bouffi, faiblesse musculaire, ralentissement du rythme cardiaque, pertes des cheveux, troubles de la mémoire. Ce dysfonctionnement peut être résolu à l'aide d'un traitement de remplacement des hormones thyroïdiennes.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10% des patients)

- Gonflement ou œdème (dû à l'accumulation de liquide),
- Inflammation du foie qui peut impliquer une augmentation des taux de certaines enzymes du foie. Ces modifications n'affecteront pas votre état général. Cependant si les niveaux augmentent beaucoup, votre médecin pourra être amené à arrêter le traitement de l'étude.
- Infection pulmonaire grave (pneumonie) qui peut se manifester par l'apparition ou l'aggravation d'une toux, des difficultés respiratoires éventuellement accompagnées de fièvre,
- Inflammation des poumons (pneumopathie)
- Augmentation de la production des hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie) qui peut se manifester par de l'anxiété ou de la nervosité, une perte de poids, des selles fréquentes et liquides, un essoufflement, une sensation de chaleur et possiblement une augmentation du rythme cardiaque. En fonction de la sévérité des symptômes, ce dysfonctionnement peut conduire à suivre l'évolution de ces symptômes, traiter les symptômes et/ou vous prescrire un traitement visant à bloquer la production d'hormones thyroïdiennes.
- Dysfonctionnement de la fonction rénale : Vous pourriez présenter, lors d'un bilan sanguin, une augmentation du niveau de créatinine, un marqueur biologique qui mesure le fonctionnement de vos reins sans présenter un quelconque symptôme ou sans vous sentir mal.
- Réactions liées à l'injection : Ces réactions peuvent survenir au cours de l'injection ou après l'injection du traitement et peuvent se manifester par de la fièvre ou des frissons et une altération de la pression artérielle ou des difficultés respiratoires qui peuvent être sévères. **Informez immédiatement votre médecin** si vous ressentez l'un de ces symptômes même s'il survient plusieurs jours après l'injection.
- En plus des effets secondaires possibles décrits ci-dessus, les patients atteints de différents types de cancer qui ont été traités avec durvalumab dans le cadre d'essais cliniques ont couramment (c'est-à-dire dans 1% à 10% des patients) rapporté: modification de la voix (voix rauque, éteinte, trop aiguë, trop grave ou bitonale [émission de deux sons simultanés]), miction (action d'uriner) douloureuse, sueurs nocturnes, mycose buccale, infection dentaire ou des tissus mous de la cavité buccale, douleur dans les muscles et syndrome grippal.

Effets indésirables peu fréquents (entre 0.1% et 1% des patients)

- Inflammation du pancréas (pancréatite) qui peut se manifester par des symptômes persistants de douleurs abdominales (parfois accentuées par le fait de manger ou boire), des nausées, vomissements et un état de fatigue générale. La pancréatite se traite habituellement avec des mesures simples mais elle

peut également être sévère voire aboutir au décès. **Vous devez informer immédiatement votre médecin oncologue si vous présentez un symptôme inhabituel.**

- Inflammation de la glande thyroïde (thyroïdite), qui peut se manifester par une prise de poids, une constipation, de la frilosité, des crampes musculaires, un ralentissement du rythme cardiaque, etc. **Vous devez informer immédiatement votre médecin oncologue si vous présentez un symptôme inhabituel.**
- Altération de la fonction des glandes surrénales qui peut se manifester par des douleurs à l'estomac, des vomissements, une faiblesse musculaire, la fatigue, la dépression, une faible tension artérielle, une perte de poids, des problèmes rénaux et des changements d'humeur et/ou de personnalité. Ces complications peuvent être permanentes ou nécessiter un traitement hormonal de remplacement.
- Inflammation des muscles (myosite). Cette inflammation peut se manifester par une faiblesse et une douleur musculaire, une sensation de fatigue en position debout ou lors de la marche, des douleurs musculaires ou des courbatures persistantes durant parfois plusieurs semaines.
- Inflammation des poumons (maladie interstitielle pulmonaire).
- Inflammation des reins (appelée néphrite) qui empêche les reins de fonctionner correctement.
- Inflammation de la peau (dermatite).
- Inflammation du foie (hépatite). Les signes et symptômes de l'hépatite sont : un jaunissement de la peau ou des blancs des yeux, des urines foncées, des nausées importantes et des vomissements, des douleurs du côté droit du ventre, des démangeaisons au niveau de la peau, perte d'appétit, des saignements ou des bleus apparaissant plus facilement que d'habitude.
- Inflammation du gros intestin (colite ou entérocolite) qui peut se manifester par des douleurs abdominales et des diarrhées avec ou sans sang. Une fièvre est possible. Cet événement peut nécessiter une réhydratation. **Informez immédiatement votre médecin** si vous ressentez l'un de ces symptômes. La survenue de tels symptômes doit être signalée le plus rapidement possible au médecin oncologue qui vous suit dans le cadre de ce projet ou à votre médecin traitant qui vous réorientera en fonction de la gravité de vos symptômes.

Effets indésirables rares ou très rares (moins de 0.1% des patients)

- Diabète de type 1 dit diabète insulino-dépendant : Il s'agit d'une augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie) qui peut se manifester par une prise de poids, une augmentation des urines, une augmentation de la soif et/ou de la faim. Ce type de diabète impliquera l'instauration d'un traitement par insuline (injections). **Vous devez informer immédiatement votre médecin oncologue si vous présentez l'un de ces symptômes.**
- Diabète insipide : Il s'agit d'une impossibilité des reins à concentrer les urines, entraînant une polyurie (émission d'une trop grande quantité de liquide dans les urines) accompagnée d'une soif intense
- Inflammation du cœur (myocardite) qui peut se manifester par une douleur dans la poitrine et des troubles du rythme cardiaque (accélération des battements cardiaques, essoufflement et œdèmes des jambes). **Vous devez informer immédiatement votre médecin oncologue si vous présentez l'un de ces symptômes.**
- Dysfonctionnement de l'hypophyse (hypopituitarisme, ou insuffisance hypophysaire) : Cela correspond à une diminution des hormones sécrétées par la glande de l'hypophyse située dans le cerveau qui peut être causée par l'inflammation de l'hypophyse. Les symptômes sont : maux de tête, diminution de la soif, vision double, perte de lait maternel ou cycles irréguliers pour les femmes. Ces complications peuvent être permanentes et peuvent nécessiter un traitement hormonal de remplacement.
- Diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopenie issue d'une réaction immunitaire) qui, si elle est particulièrement sévère peut donner lieu à une augmentation du risque de saignement et la nécessité de transfusion de plaquettes)
- Affection de la peau (pemphigoïde) pouvant se caractériser par l'apparition de bulles sur des plaques rouges (plaques érythémateuses), principalement sur les membres et souvent à l'origine de démangeaisons (prurit).
- Inflammation des yeux (uvéïte) se traduisant par une rougeur ou des douleurs de l'œil, pouvant dans de rares cas conduire à une réduction de l'acuité visuelle.

Enfin, l'immunothérapie peut provoquer de manière rare voire exceptionnelle des réactions immunitaires pouvant toucher l'ensemble des organes. Vous devrez donc informer et décrire à votre médecin oncologue l'ensemble des symptômes inhabituels que vous ressentez durant cette étude.

◆ Effets indésirables du traitement standard

Le traitement standard par platine (carboplatine ou cisplatine et étoposide est connu et approuvé dans votre situation. Ses effets indésirables potentiels sont donc bien connus et sont listés ci-dessous :

Effets indésirables très fréquents (plus de 10% des patients traités soit chez 1 patient sur 10)

- Thrombopénie (réduction des plaquettes qui, si elle est particulièrement sévère peut donner lieu à une augmentation du risque de saignement et la nécessité de transfusion de plaquettes), neutropénie, leucopénie (réduction du nombre de globules blancs qui sera prévenue par l'administration de médicaments qui stimulent la production des globules blancs au niveau de la moelle afin de réduire au maximum la durée de la leucopénie), anémie (réduction du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine ce qui peut engendrer une sensation de faiblesse et nécessiter des transfusions sanguines), myélosuppression (incapacité de la moelle osseuse de produire des quantités normales de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes)
- Vomissements, nausées, anorexie,
- Modification de certains paramètres biologiques sanguins pouvant évoquer un dysfonctionnement du foie ou du rein,
- Alopécie (perte des poils et des cheveux),
- Altération des fonctions auditives et/ou vestibulaires, pouvant se traduire par des sensations de vertige, d'étourdissement ou de perte d'équilibre.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10% des patients traités soit entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 10)

- Infections,
- Réaction de type allergique (hypersensibilité, réaction de type anaphylactique) pouvant nécessiter un traitement,
- Sensations d'engourdissements, de fourmillements, diminution des réflexes tendineux,
- Fatigue, somnolence, confusion
- Trouble sensoriel (altération du goût, troubles de la vision (incluant de rares cas de perte de vision)),
- Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, stomatite et autres troubles intestinaux,
- Hémorragie,
- Affection cardiovasculaire, troubles du rythme cardiaque, bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque), tachycardie (accélération du rythme cardiaque),
- Baisse de la tension artérielle,

Effets indésirables peu fréquents ou rares (moins de 1% des patients traités soit entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1000)

- Caillots sanguins, troubles de la circulation provoqués par la formation d'un caillot sanguin dans une veine profonde d'un membre (le plus généralement dans un mollet ou une cuisse, mais parfois aussi dans un bras, on parle de thrombophlébite), ou embolie pulmonaire (migration d'un caillot sanguin jusque vers les poumons),
- Fibrose pulmonaire (transformation fibreuse du tissu pulmonaire), présence de liquide dans la paroi pulmonaire, pneumopathie interstitielle,
- Affection respiratoire, inflammation des poumons, spasmes bronchiques, essoufflement, toux, apnée,
- Neuropathie périphérique (affection dans laquelle on retrouve des atteintes d'un ou plusieurs nerfs périphériques), leuco encéphalopathie, syndrome de leuco encéphalopathie réversible,
- Accidents vasculaires cérébraux, Infarctus du myocarde,
- Extravasation,
- Leucémie,
- Fièvre,
- Prurit, éruption, urticaire, rash, pigmentation,
- Mucosite (inflammation des muqueuses qui tapissent l'intérieur des organes de l'appareil digestif), œsophagite (inflammation de la muqueuse de l'œsophage),

- Spermatogénèse anormale.

Effets indésirables très rares (moins de 0.1% des patients traités soit entre 1 patient sur 10000 et un patient sur 1000)

- Insuffisance cardiaque,
- Réactivation d'une radiodermite, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell,
- Dysphagie (difficulté à la déglutition)

Pour votre sécurité, vous devrez signaler à votre médecin oncologue toute dégradation de votre état de santé, tout effet secondaire, toute prise de médicament et tout événement qui pourrait se produire, même si vous pensez qu'ils n'ont pas de rapport avec l'étude.

Les risques associés aux procédures de l'étude

Certaines procédures de l'étude peuvent occasionner des effets secondaires ou des risques. Vous pouvez n'en présenter aucun, certains ou tous. Durant votre participation, les examens suivants seront réalisés : prises de sang, examens radiologiques (IRM ou scanner tomodensitométrie). Il s'agit d'examen réalisés conformément aux procédures standards, qui vous seront expliqués en détail par votre médecin oncologue (déroulement des examens ainsi que les risques et/ou effets secondaires associés).

Les risques liés à la reproduction

Les effets du durvalumab sur les enfants à naître ne sont pas connus. Il est très important que vous utilisiez des méthodes de contraception efficaces pour éviter tout risque de grossesse durant l'étude.

Si vous êtes une femme, vous ne devez pas être enceinte ou allaiter et vous ne devrez pas mener une grossesse durant l'étude et jusqu'à 3 mois après l'administration de la dernière dose de durvalumab.

C'est pourquoi durant toute la durée de votre participation, il est nécessaire de réaliser régulièrement des tests de grossesse et d'utiliser une méthode de contraception efficace :

- Abstinence totale, ligature des trompes, vasectomie du partenaire
- Utilisation d'un dispositif intra-utérin (stérilet),
- Utilisation d'un traitement hormonal (pilule, injections, implants)
- Utilisation par le partenaire d'un préservatif avec spermicides pendant toute la période de l'étude.

L'allaitement et les dons de sang ne sont pas possibles durant la phase de traitement et jusqu'à 90 jours après l'arrêt des traitements de l'étude.

Si vous êtes un homme, en signant le formulaire de consentement, vous vous engagez à utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter à votre partenaire d'être enceinte et à ne pas faire de don de sperme durant votre participation à l'étude et jusqu'à 3 mois après l'administration de la dernière dose de durvalumab.

Votre médecin oncologue vous conseillera et s'assurera que les méthodes de contraception prises sont adaptées à votre participation au projet. En outre, il est conseillé que votre partenaire féminine utilise un moyen de contraception très efficace (cf. ci-dessus) pendant toute la durée de l'étude et au cours des 90 jours suivant l'arrêt de votre traitement.

Les dons de sang et de sperme ne sont pas possibles pendant toute la durée de cette étude et jusqu'à 90 jours après l'arrêt des traitements de l'étude.

Pendant que vous prenez le traitement par durvalumab ou durant les 3 mois suivant la fin du traitement, si vous avez des relations sexuelles sans méthodes de contraception ou si vous pensez que vous, ou votre partenaire, êtes enceinte, vous devez IMMEDIATEMENT arrêter de prendre le traitement de l'étude et prévenir votre médecin oncologue. En cas de grossesse, votre médecin oncologue vous demandera régulièrement des informations afin de s'assurer que le traitement de l'étude n'a pas d'effet sur l'enfant à naître. Si vous êtes un homme et que vous rapportez que votre partenaire est enceinte, le médecin oncologue demandera à s'entretenir avec elle si elle donne son accord.

6. COMPLEMENTS D'INFORMATIONS CONCERNANT LES QUESTIONS QUE VOUS POURRIEZ VOUS POSER

◆ Dépenses et indemnisation

Votre participation à cette étude n'engendrera aucun frais personnel et ne donnera lieu à aucune indemnité financière. Les frais éventuels liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur.

◆ Qu'advient-il de mes données personnelles ?

Dans le cadre de la recherche FIRST-NEC à laquelle le promoteur vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte dans des conditions assurant leur confidentialité. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Ces données, comme vos échantillons biologiques, seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. **Seul le médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche connaît votre identité.** Vous pouvez y accéder, demander leur rectification ou vous opposer à leur transmission en vous adressant à lui/elle. Voir également ci-après *Quels sont vos droits en acceptant de participer à cette étude ?*

L'étude FIRST-NEC est menée en collaboration avec le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC), qui est une association de médecin chercheurs spécialisés dans le cancer thoracique. A la fin de cette recherche, les données collectées par le promoteur seront transmises au GFPC et stockées pour donner la possibilité de mener de nouvelles recherches et développer les connaissances autour des cancers thoraciques. Ces données resteront codées de la même manière que dans l'étude FIRST-NEC, ainsi, il ne sera pas possible de connaître votre identité. Le document « note synthétique – EDS GFPC » à la fin de ce document vous apportera les informations relatives à ce transfert de données, auquel vous avez le droit de vous opposer.

◆ Quels sont vos droits en acceptant de participer à cette étude ?

Le Promoteur de cette étude, qui en assure la gestion et la responsabilité, est le Centre Léon Bérard situé 28 rue Laennec, 69373 LYON cedex 08 – France.

- Cette étude est réalisée conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), aux lois et aux réglementations européennes et françaises en vigueur concernant les recherches impliquant la personne humaine. Dans ce cadre, cette étude a reçu un **avis favorable** du Comité de Protection des Personnes **XXXXXXXXXXXXXXXXXX** le **XX/XX/20XX** et une autorisation de l'autorité compétente (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM) le **XX/XX/20XX**.
- Le promoteur atteste que le traitement informatisé des données personnelles recueillies dans le cadre de cette recherche sera réalisé conformément à la méthodologie de référence MR001 (relative aux recherches impliquant la personne humaine dans le domaine de la santé nécessitant le recueil du consentement de la personne concernée, consultable sur le site de la CNIL) ; la Direction de la Recherche Clinique du Centre Léon Bérard a effectué auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) une déclaration de conformité à cette méthodologie de référence, enregistrée sous le n°1994173 le 27/09/2016.
- Conformément à la loi, le **promoteur a souscrit une assurance** garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant au cours de la recherche auprès de la société Relyens Mutual Insurance, 18 rue Edouard Rochet 69372 LYON Cedex 08 (police N° 142883). La garantie de cette assurance couvre les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans cette recherche, dès lors que la première réclamation est adressée à l'assuré ou à son assureur entre le début de la recherche et l'expiration d'un délai de dix ans courant à partir de la fin de celle-ci.
- **Votre consentement ne décharge en rien le médecin oncologue et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités** et vous conservez tous vos droits garantis par la loi.
- Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (CNIL, loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), vous disposez d'un **droit d'accès et de rectification** des données à caractère personnel vous concernant. Vous

disposez également d'un **droit d'opposition** à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. **Ces droits s'exercent auprès du médecin oncologue qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui seul connaît votre identité.**

Le promoteur est responsable du traitement des données collectées dans le cadre de ce projet. Conformément aux lois et aux réglementations européennes et françaises en vigueur, vos données seront traitées dans le cadre de la recherche et de l'intérêt public. Vous disposez d'un **droit d'effacement** relatif aux données vous concernant. Vos données seront transmises aux autorités de santé françaises dans des conditions assurant leur sécurité en particulier leur confidentialité, intégrité et disponibilité. Vous pouvez également limiter le traitement de vos données personnelles (**droit de limitation du traitement**) pour lesquelles vous avez donné votre consentement.

Si vous avez des questions au sujet du traitement de vos données au cours de cette étude, vous pouvez contacter votre médecin oncologue ou contacter le Délégué à la Protection des Données (DPD) du Centre Léon Bérard que vous pourrez joindre à l'adresse suivante : dpd@lyon.unicancer.fr.

Si vous n'êtes pas satisfait(e) des réponses que vous obtenez, vous pouvez vous adresser à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en utilisant le lien : <https://www.cnil.fr>

Si vous souhaitez vous retirer de l'étude, les données recueillies avant votre retrait seront exploitées et ne pourront pas être supprimées. Aucune nouvelle donnée ne sera recueillie pour la base de données de l'étude.

Une fois le projet terminé, vos données seront conservées pour un maximum de deux ans après la dernière publication scientifique liée au projet de recherche. Elles seront ensuite archivées pour un maximum de vingt-cinq ans.

Vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche une fois que celle-ci sera terminée en vous adressant à votre médecin oncologue.

- Tout au long de l'étude, **vous pouvez solliciter le médecin oncologue**, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, afin **d'obtenir les informations qu'il détient concernant votre santé.**

Par ailleurs, votre médecin oncologue vous informera de toute **information nouvelle** susceptible **d'avoir un impact sur votre santé ou de remettre en question votre participation à l'étude**

7. A QUI S'ADRESSER EN CAS DE QUESTIONS OU DE PROBLEME ?

Vous pouvez vous adresser au Dr
qui pourra être contacté au numéro de téléphone suivant :

En son absence ou en cas d'urgence, vous pourrez contacter le Dr
au numéro de téléphone suivant :

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A LA RECHERCHE

FIRST-NEC (GFPC 01-2022)

Essai de phase II évaluant l'efficacité d'une association sels de platine-étoposide-durvalumab en première ligne de traitement chez les patients atteints de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules du poumon (CNEGC)

Promoteur : CENTRE LEON BERARD - 28 rue Laennec, 69373 LYON Cedex 08

Identifiants de la recherche : N° Promoteur : **ET23-132** / N°EudraCT : **2023-506590-35-00**

Je soussigné(e) : Nom : Prénom :

reconnais avoir été informé(e) par le Docteur

de l'objet et des modalités du protocole de recherche **FIRST-NEC**.

J'ai bien lu la note d'information qui m'a été remise explicitant l'objectif de l'étude, son déroulement, sa durée, ses contraintes, ses bénéfices et risques potentiels. J'ai pu poser toutes les questions que je souhaitais et j'ai reçu des réponses adaptées. J'ai bien compris les contraintes qui seront les miennes durant ma participation à cette étude et je les accepte. J'ai pu disposer d'un temps de réflexion de 24 heures minimum entre l'information et la signature du présent consentement. J'ai bien noté les coordonnées du médecin oncologue en charge de l'étude (et du médecin en cas d'urgence) que je pourrai contacter.

Je comprends que ma participation est volontaire et que je serai libre à tout moment d'y mettre fin sans avoir à en préciser les raisons et sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice. Cela ne changera ni la qualité des soins que je recevrai, ni ma relation avec l'équipe soignante. En cas de retrait de mon consentement, les éléments biologiques recueillis sur ma personne et les données personnelles collectées me concernant pourront être utilisées pour l'étude.

Je déclare sur l'honneur être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'accepte que les données qui me concernent fassent l'objet d'un traitement informatisé, par le promoteur ou pour son compte, afin d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui m'a été présenté. J'ai bien noté que toutes les données et informations qui me concernent resteront strictement confidentielles, traitées sans mention du nom et prénom, et ne seront consultées que par les organisateurs de cette étude et les représentants des autorités de santé. J'ai bien noté que mon identité n'apparaîtra dans aucun rapport ni publication.

J'ai été informé(e) que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées et au Règlement Général sur la Protection des Données, je dispose d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

J'ai bien noté que, si je souhaite me retirer de l'étude, les données recueillies avant mon retrait ne pourront pas être supprimées. Par contre, aucune nouvelle donnée ne sera recueillie.

J'ai été informé(e) de la possibilité d'accéder directement, ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix, aux informations concernant ma santé détenues par mon médecin oncologue. Ces droits s'exercent auprès du médecin oncologue qui me suit dans le cadre de la recherche, qui seul connaît mon identité et qui contactera le promoteur de la recherche.

J'ai également été informé(e) que je peux m'adresser à mon médecin oncologue ou au Délégué à la Protection des Données (DPD) du Centre Léon Bérard (dpd@lyon.unicancer.fr) pour obtenir des renseignements concernant la protection de mes données. Si je ne suis pas satisfait(e) des réponses obtenues, je peux m'adresser à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en utilisant le lien : <https://www.cnil.fr>

J'ai pris connaissance que le Comité de Protection des Personnes (CPP) XXXXXXXXXXXXXXXX a donné un avis favorable à cette recherche le XX/XX/20XX et que l'autorité compétente (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM) a émis une autorisation le XX/XX/20XX.

J'ai également été informé(e) de la souscription par le promoteur d'une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant au cours de la recherche auprès de la société Relyens Mutual Insurance, 18 rue Edouard Rochet 69372 LYON Cedex 08 (police N° 142883).

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

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au médecin en charge de la recherche,

Le Docteur Téléphone

Compte tenu des informations qui m'ont été transmises :	OUI	NON
<i>(Cocher la case appropriée en fonction de votre volonté)</i>		
J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche		
<i>Ma participation à cette étude implique que j'accepte de me conformer aux procédures du protocole.</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>J'accepte que les échantillons tumoraux collectés et les données recueillies dans le cadre de cette étude puissent être stockés et utilisés à des fins de recherche ultérieure dans la thématique.</i>		

Le participant	Le médecin investigateur
Nom/Prénom :	Nom/Prénom :
Date :	Date :
Signature :	Signature :

Dans le cadre de sa mission d'amélioration des connaissances sur le cancer du poumon, le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) en tant que groupe académique de recherche a créé un entrepôt de données de santé (EDS) qui sera alimenté de données issues d'études, recherches ou évaluations conduites par le GFPC ou par des partenaires du GFPC dans le domaine de la Cancérologie Thoracique. En tant que participant à l'Etude FIRSTNEC, les données vous concernant collectées dans le cadre de cette Etude sont susceptibles d'être versées dans l'EDS.

L'EDS est mis en œuvre sur le fondement de l'intérêt légitime du GFPC, responsable de traitement (article 6, 1, f du RGPD). Il constitue une opportunité pour soutenir la recherche scientifique et l'innovation dans le domaine de la Cancérologie Thoracique. En effet, l'EDS du GFPC est mis en œuvre pour permettre la réalisation de projets de recherche par le GFPC et ses partenaires académiques ou industriels.

Les projets de recherche seront conduits à partir des données de l'EDS et peuvent comprendre par exemple **(i)** la réalisation d'études de faisabilité (pré-screening), **(ii)** la réalisation de recherche épidémiologique, **(iii)** la réalisation d'études médico-économiques dans le domaine des tumeurs thoraciques, **(iv)** le repérage, la présélection et le suivi de cohortes, **(v)** le développement et l'évaluation d'algorithmes d'Intelligence Artificielle, **(vi)** tout autre projet de recherche portant par exemple sur l'analyse des addictions oncogéniques, et notamment les addictions rares, l'analyse des facteurs pronostiques, cliniques et biologiques, l'analyse de la réponse sous immunothérapie.

⇒ **Sauf opposition de votre part, les données vous concernant traitées dans le cadre de l'Etude FIRSTNEC, à laquelle vous allez participer, seront versées dans l'EDS du GFPC et pourront ensuite être réutilisées pour les besoins de projets de recherche du GFPC et ses partenaires.**

Vous pourrez consulter le site internet du GFPC [http:// www.g-f-c-p.org](http://www.g-f-c-p.org) afin de savoir à quels projets de recherche ont servi vos données et accéder à la notice d'information de chaque projet de recherche que vous pourrez consulter à tout moment.

Vous pouvez également consulter sur le site internet du GFPC la notice d'information complète de l'EDS pour en savoir plus sur les conditions dans lesquelles vos données seront traitées au sein de l'EDS.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, d'effacement et de limitation, ainsi que du droit de communiquer vos directives concernant le sort de vos données à caractère personnel après votre mort. En outre, vous pouvez à tout moment, et sans vous justifier, vous opposer aux traitements de vos données dans l'EDS du GFPC. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

L'ensemble de vos droits peuvent être exercés directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix :

- sur le site web du GFPC à partir de la page dédiée à l'information relative à l'EDS ;
- par contact direct auprès du médecin qui vous suit ou vous a suivi dans l'Etude et qui connaît votre identité ;
- auprès du DPO du GFPC à l'adresse : 84, avenue de la république 63050 Clermont Ferrand: Notez qu'en contactant directement le DPO du GFPC, vous acceptez de lever votre anonymat vis-à-vis du GFPC.

Vous bénéficiez d'un droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL si vous estimez que vos droits n'ont pas été respectés www.cnil.fr