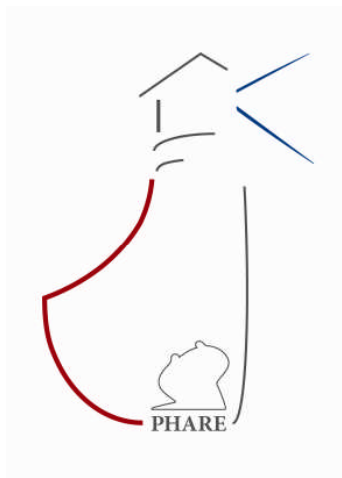


PROMOTEUR : INSTITUT NATIONAL DU CANCER
52 avenue André Morizet – 92513 BOULOGNE-BILLANCOURT



PHARE

Protocole d'Herceptin[®] Adjuvante Réduisant l'Exposition

Essai randomisé comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin[®] en situation adjuvante

PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE

N° EudraCT 2006-000070-67

Autorisé par l'Afssaps le 3 mai 2006

Approuvé par le CPP de Franche-Comté le 15 mai 2006

Version N° 07 du 21/06/2013

Phase :	III
Nombre de patientes prévu :	3400
Nombre de centres prévu :	150
Durée des inclusions :	51 mois
Durée de suivi :	10 ans 5 ans
Durée totale de l'essai :	14 ans et 3 mois 9 ans et 3 mois

RATIONNEL DE L'ESSAI

Les résultats préliminaires de quatre essais cliniques avec Herceptin[®] (trastuzumab) en traitement adjuvant du cancer du sein ont été présentés au congrès 2005 de l'American Society of Clinical Oncology et au symposium annuel 2005 du cancer du sein à San Antonio (Slamon *et al*, 2005) ; trois de ces quatre essais ont déjà fait l'objet d'une publication (Romond *et al*, 2005 ; Piccart-Gebhart *et al*, 2005). Ces essais ont montré un bénéfice significatif de l'utilisation d'Herceptin[®] en termes de survie sans progression (Romond *et al*, 2005 ; Piccart-Gebhart *et al*, 2005) et de survie globale (Romond *et al*, 2005). La durée de traitement par Herceptin[®] dans ces essais était de 12 mois. Sur la base des résultats de l'étude HERA, l'autorité européenne d'évaluation des médicaments (EMA), a accordé en juin 2006 une extension de l'AMM d'Herceptin en situation adjuvante et recommandé une durée de traitement de 12 mois.

L'essai clinique HERA comporte aussi un bras de traitement par Herceptin[®] pour une durée de 2 ans. Les résultats de l'essai pour ce bras ne sont pas connus à ce jour, le comité de surveillance de l'essai n'ayant pas autorisé l'analyse faute de recul suffisant en durée de suivi.

Les résultats de l'essai clinique FinHer (Joensuu *et al*, 2006) ont également été présentés lors du symposium annuel du cancer de sein à San Antonio et publiés ensuite. Cet essai compare 2 bras de chimiothérapie adjuvante (docetaxel 80mg/m² vs vinorelbine 25mg/m², 3 cycles + 3 FEC60) et comporte une deuxième randomisation des patientes HER2 positif (Herceptin[®] vs nil). Le traitement par Herceptin[®] est initié en concomitant avec la chimiothérapie adjuvante et la durée de traitement est de seulement 9 semaines. Après un suivi médian de 38 mois, il résulte que l'utilisation d'Herceptin[®] pendant 9 semaines améliore de façon significative la survie sans rechute (HR=0,46 ; p=0,0078) et montre une tendance d'amélioration de la survie globale : 6/115 événements dans le bras Herceptin[®] vs 14/116 dans le bras contrôle [HR=0,41 (0,16-1,08) ; p=0,07]. Il est à noter que les estimations du gain sur la survie sans rechute sont les mêmes que celles obtenues dans l'essai HERA.

La durée optimale de l'exposition à l'Herceptin[®] n'est pas connue à ce jour. Il a été par ailleurs démontré que le risque de cardiotoxicité est augmenté chez les patientes traitées par Herceptin[®], particulièrement chez celles ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'antracyclines (Slamon *et al*, 2001 ; Piccart-Gebhart *et al*, 2005 ; Romond *et al*, 2005).

Dans ce contexte, l'INCa propose un essai clinique randomisé, ouvert, visant à étudier la non-infériorité en termes de survie sans progression et sur l'incidence de la toxicité cardiaque d'une réduction de l'exposition à l'Herceptin[®] : 6 mois *versus* 12 mois avec stratification sur le mode d'administration du traitement (concomitante ou séquentielle avec la chimiothérapie). Cet essai se veut pragmatique, incluant un très grand nombre de patientes et avec un suivi aussi proche que possible de celui utilisé en pratique clinique. La participation à l'essai est proposée à tous les investigateurs et centres de soins en France traitant des patientes ayant un cancer du sein. L'objectif est d'inclure toutes les patientes recevant un traitement adjuvant par Herceptin[®], afin d'atteindre le plus rapidement possible le recrutement des 3400 patientes pour une durée des inclusions de 51 mois.

OBJECTIFS DE L'ESSAI

Hypothèse : Un traitement de 6 mois d'Herceptin® n'est pas inférieur à un traitement de 12 mois en termes de durée avant progression, mais induit moins de toxicité.

Objectif principal : Comparer l'effet sur la durée avant progression d'un traitement par Herceptin® pendant 6 mois *versus* 12 mois chez des patientes ayant déjà été traitées par Herceptin® pendant 6 mois.

Objectifs secondaires :

- Comparer la toxicité cardiaque entre les 2 bras de traitement.
- Comparer l'effet sur la durée avant progression d'une administration concomitante Herceptin® / chimiothérapie avec une administration séquentielle.
- Comparer la toxicité cardiaque entre les 2 modes d'administration (concomitante et séquentielle).

Etude annexe :

- Etudier le lien entre le polymorphisme HER2 et la durée avant progression / cardiotoxicité.

ELIGIBILITE DES PATIENTES

Critères d'inclusion :

1. Femme de plus de 18 ans
2. Adénocarcinome du sein confirmé histologiquement, non métastatique et opérée
3. Ganglions axillaires positifs ou ganglions axillaires négatifs et taille de tumeur ≥ 10 mm
4. Ayant reçu au moins 4 cycles d'une chimiothérapie pour ce cancer du sein
5. Patientes pour lesquelles un traitement adjuvant d'Herceptin® a été initié
6. Valeur de FEV gauche obtenue par échocardiographie (méthode de Simpson) ou par scan MUGA 3 mois (± 1 mois) après le début du traitement par Herceptin® permettant de poursuivre le traitement
7. Surexpression d'HER2 dans la composante invasive de la tumeur primitive (3+ selon ICH ou 2+ avec confirmation de la positivité par technique FISH ou CISH)
8. Consentement éclairé signé entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois du traitement par Herceptin®

Critères de non-inclusion :

1. Utilisation antérieure de traitements par anti-HER2 hors Herceptin®
2. Maladie cardiaque grave ou conditions médicales ne permettant pas d'administrer l'Herceptin® (antécédent documenté d'insuffisance cardiaque, fort risque d'arythmie non contrôlée, angine de poitrine nécessitant traitements, dyspnée de repos sévère ou oxygénodépendante)
3. Allergie connue au trastuzumab, aux protéines murines ou l'un des excipients
4. Femme enceinte ou allaitant
5. Patiente ne pouvant se soumettre à un suivi médical pour des raisons géographiques, sociales ou psychologiques

RANDOMISATION

Les patientes ayant été informées et ayant signé préalablement un consentement éclairé (annexe 1) seront incluses dans l'essai et randomisées. La randomisation sera stratifiée sur les critères suivants : centre, traitement concomitant avec la chimiothérapie, hormonothérapie adjuvante. Une randomisation par minimisation sera effectuée. L'information de la patiente sera faite au plus tôt après la mise en route du traitement par Herceptin®. Le consentement signé sera recueilli après la vérification de l'éligibilité de la patiente au 3^{ème} mois du traitement, notamment de la FEV gauche

normale. Dès la signature du consentement, l'investigateur envoie par fax à l'INCa une fiche de renseignements comprenant au moins les informations suivantes :

- les coordonnées du centre investigateur
- le numéro incrémentiel de la patiente qui est attribué par le promoteur lors du téléchargement du formulaire
- les initiales de la patiente
- la date de naissance de la patiente
- la date de signature du consentement éclairé
- les modalités d'administration de la chimiothérapie adjuvante (concomitante ou séquentielle)
- l'hormonothérapie (oui/non)
- la date de début d'Herceptin[®]
- le résultat de la FEV gauche à 3 mois (\pm 1 mois)

Ce document sera partie intégrante du cahier d'observation de l'essai et le numéro de fax, ainsi que l'adresse e-mail de contact y seront précisés.

Le bras de randomisation sera transmis à l'investigateur immédiatement par fax. Dans ce même document, le planning prévisionnel des bilans prévus par le protocole sera précisé et notamment la date d'arrêt d'Herceptin[®] pour les patientes randomisées dans le bras 6 mois.

SUIVI DES PATIENTES

L'inclusion se déroulera au moment de la randomisation. Les patientes qui auront signé un consentement éclairé se verront attribuer soit le bras 6 mois (donc arrêt du traitement), soit le bras 12 mois (bras de référence) après stratification sur le mode d'administration de l'Herceptin[®] et de la chimiothérapie : concomitant ou séquentiel. Le bilan d'extension à l'inclusion est laissé à la discrétion de chaque investigateur.

Les patientes seront suivies sur une durée de **10 ans** ~~5 ans~~ à compter de la date de début de traitement par Herceptin[®].

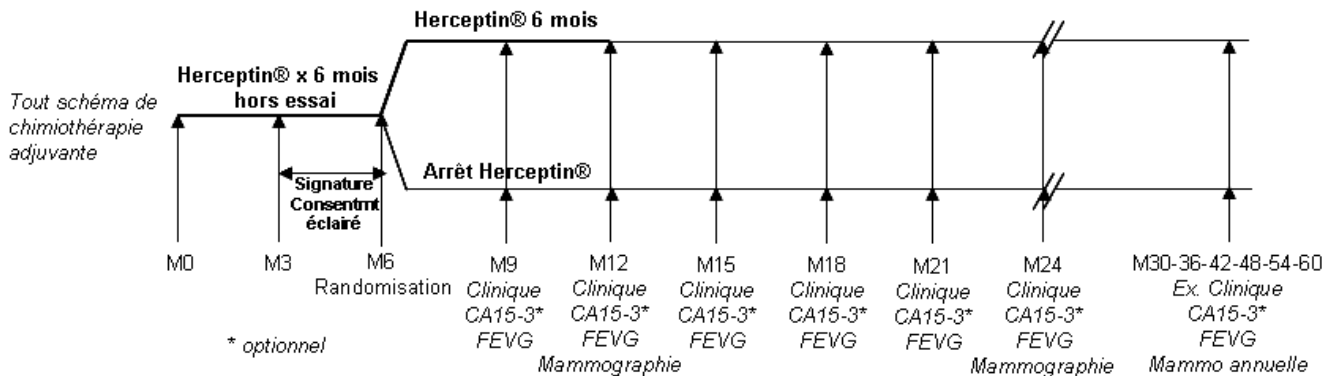
Les modalités de suivi seront :

- pendant les 2 premières années
 - examen clinique tous les 3 mois (tous les 6 mois autorisé pour la 2^{ème} année)
 - CA15-3 tous les 3 mois (optionnel)
 - FEVG tous les 3 mois
 - mammographie tous les 12 mois
- pendant les 3 années suivantes
 - examen clinique tous les 6 mois
 - CA15-3 tous les 6 mois (optionnel)
 - FEVG tous les 6 mois (tous les 12 mois autorisé pour la 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} année)
 - mammographie tous les 12 mois
- de la cinquième à la dixième année
 - **examen clinique tous les 12 mois**
 - **CA15-3 tous les 12 mois (optionnel)**
 - **FEVG tous les 12 mois (optionnel)**
 - **mammographie tous les 12 mois (optionnelle)**

Si la patiente présente des signes évoquant une toxicité cardiaque à long terme, les investigateurs sont libres de prescrire les examens adéquats, notamment FEV-G, et colliger les données relatives à cette toxicité dans le dossier médical et le cahier d'observation de l'étude.

Le suivi prévu à partir de la 3^{ème} année correspond au standard de bonnes pratiques cliniques dans cette pathologie.

SCHEMA DE L'ETUDE



ETUDE ANNEXE

Un protocole d'étude annexe est proposé : analyse du polymorphisme de HER2 qui nécessite la prise d'un échantillon sanguin.

Les centres souhaitant participer à cette étude annexe sont invités à se faire connaître du Département de Recherche Clinique et Biostatistique de l'INCa.

CRITERES D'ARRET DU TRAITEMENT

- Toxicité autre que cardiologique nécessitant l'arrêt du traitement par Herceptin®
- Volonté de la patiente
- Apparition d'une symptomatologie cardiologique
- En fonction de la FEVG :

FEVG	Diminution absolue < 10%	Diminution absolue 10-15%	Diminution absolue ≥ 16%
FEVG ≥ 50%	Poursuite	Poursuite	Arrêt
45% ≤ FEVG < 50%	Poursuite	Arrêt	Arrêt
FEVG ≤ 44%	Arrêt	Arrêt	Arrêt

CRITERES D'ARRET DE L'ESSAI

Certaines circonstances peuvent entraîner l'arrêt prématuré de l'essai, notamment pour des raisons éthiques ou de toxicité telles que :

- une fréquence et/ou une sévérité inattendue de la toxicité,
- la publication des résultats de l'essai HERA, bras Herceptin® 2 ans, démontrant une supériorité de ce bras par rapport au bras 1 an de traitement.

La surveillance des données de l'essai sera effectuée par le Comité de Surveillance des Essais de l'INCa. Un représentant du Comité des Malades, Proches et Usagers (CMPU) de l'INCa siège dans ce comité.

CRITERES D'EVALUATION

Critère principal :

- Délai avant progression : Calculé de la date de début d'Herceptin® à la date de diagnostic de la progression.

Critères secondaires :

- Toxicité cardiaque : définie par une valeur de la FEV selon la technique employée, l'examen clinique ou tout autre examen adéquat ;
- Délai avant métastase (Distant metastasis Free Survival) : Calculé de la date de début d'Herceptin® à la date d'apparition de la 1^{ère} métastase ;
- Survie Globale : délai entre la date de début d'Herceptin® et la date de décès.

METHODES STATISTIQUES

Nombre de sujets nécessaire :

L'objectif principal est de montrer qu'un traitement de 6 mois par Herceptin® n'est pas inférieur à un traitement de 12 mois. On fixe la borne d'infériorité à 15% (en termes relatifs) de la valeur du bras de référence, c'est-à-dire qu'on considèrera que le bras 6 mois n'est pas inférieur au bras 12 mois même s'il a une efficacité moindre de 15% que le bras de référence. Pour illustration, si le taux de récurrence à 2 ans est de 15% (tel que dans l'étude HERA), on acceptera un taux de récurrence maximum de 17% dans le bras 6 mois. Sous ces hypothèses, pour montrer la non-infériorité du bras 6 mois avec un seuil de signification statistique de 5% et une puissance de 80%, il faut observer 1040 événements ce qui se traduit par des effectifs nécessaires différents selon la durée du recrutement et du follow-up. Sous l'hypothèse que les 2 bras sont équivalents et que le risque instantané d'événement est constant au cours du temps, un suivi de 3 ans et un recrutement de 3 ans (soit une durée d'étude de 6 ans) un nombre de patientes à inclure égale à 3400 permettra d'observer le nombre requis d'événements.

Analyses statistiques :

Une analyse statistique intermédiaire des données de sécurité et d'efficacité sera effectuée tous les ans, et soumise au Comité de Surveillance des Essais de l'INCa. La méthode proposée par Haybittle-Peto sera implémentée pour le suivi de l'efficacité et des événements indésirables. L'arrêt du traitement sera envisagé en cas d'une différence significative à $p < 0.001$ ou $p < 0.05$ pour la toxicité. Ce suivi séquentiel n'aura pas d'incidence sur le risque d'erreur de type I pour l'analyse finale. Les analyses d'efficacité seront réalisées « *per protocole* ». Les analyses de toxicité seront réalisées en intention de traiter.

Un plan d'analyse statistique détaillé de l'essai sera établi avant la première analyse intermédiaire.

PHARMACOVIGILANCE

N'est pas considéré comme un événement indésirable grave (EIG) :

- Une hospitalisation < à 24 heures,
- Une hospitalisation programmée préalablement au début de l'essai et/ou prévue par le protocole (biopsie, chimiothérapie, etc.).

Est considéré comme un événement indésirable grave (EIG) tout évènement :

- Entraînant le décès,
- Mettant en jeu le pronostic vital,
- Entraînant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- Provoquant une invalidité permanente ou une incapacité temporaire grave,
- Médicalement significatif.

Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave :

L'investigateur informe la cellule pharmacovigilance de l'INCa de tous les **Evènements Indésirables Graves Attendus (EIG-A) et inattendus (EIG-I)**, qu'ils soient imputables ou non à la recherche, qui se produisent durant l'étude ou dans 30 jours suivant la dernière administration du traitement.

Un EIG-A est un événement déjà mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Herceptin® (annexe 2). Un EIG-I est un événement non mentionné ou différent par sa nature, son intensité, son évolution au RCP d'Herceptin®.

La déclaration se fait par envoi par fax du formulaire de « **notification d'un événement indésirable grave** » (cf annexe 3) documenté le plus précisément possible, daté et signé, dans les **48 heures** ouvrées suivant leur constatation au :

**Département de Recherche Clinique et Biostatistiques
Pharmacovigilance**

Tél. : 01 41 10 14 84 – Fax : 01 41 10 14 89

Des compléments d'informations pourront être demandés (par fax, par téléphone ou lors d'une visite) par le moniteur.

ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE

L'essai clinique est conduit conformément :

- aux principes éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1964 révisée à Edimbourg en 2000,
- aux Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH-E6, 17/07/96),
- à la Directive Européenne (2001/20/CE) sur la conduite des essais cliniques,
- à la loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 relative à la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale et modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004,
- à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés,
- à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Le protocole d'essai clinique, la note d'information et le formulaire de recueil du consentement par la patiente, ainsi que les différents amendements ou toute information ou document jugé nécessaire sont soumis par l'INCa à l'avis du CCPPRB de Franche Comté.

Le formulaire de consentement (annexe 1) sera daté et signé personnellement par la patiente et l'investigateur ou le médecin qui le représente (original archivé par l'investigateur, le duplicata sera remise à la patiente ou à son représentant légal).

Tous les documents nécessaires seront transmis pour évaluation à l'Afssaps avant, pendant et après la mise en place de l'essai. En cas d'arrêt prématuré de l'essai suite à la publication des résultats de l'essai HERA, bras Herceptin® 2 ans, démontrant une supériorité de ce bras par rapport au bras 1 an de traitement, tous les investigateurs, le CCPPRB et l'Afssaps seront informés de l'arrêt de l'essai dans les 14 jours suivant la date de publication.

PUBLICATION DES RESULTATS

Toutes les informations résultant de cet essai sont considérées comme confidentielles jusqu'à ce que l'analyse statistique de l'essai soit achevée.

La publication principale de l'essai sera faite au nom du « The PHARE Investigators ». La liste exhaustive des participants sera citée à la fin de l'article selon les règles suivantes :

1. Les participants au comité de rédaction de l'article.
2. Les participants au comité de pilotage de l'essai.
3. L'équipe opérationnelle ayant coordonné l'essai.
4. Les participants au Comité de Surveillance de l'essai.
5. La liste de groupes collaborateurs souhaitant apparaître comme tels.
6. La liste complète des investigateurs ayant inclus des patientes dans l'essai.

Ces mêmes règles seront appliquées par défaut pour les communications, publications supplémentaires et études annexes de PHARE, qui pourront également être soumises au nom d'un ou plusieurs investigateurs de PHARE, après approbation par le comité de rédaction. Tout litige concernant une publication sera soumis au Comité Stratégique de l'INCa, dont l'avis sera final.

REFERENCES

Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., *et al.* Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.

Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:809-820.

Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005, 353: 1659-1672.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005, 353: 1673-1686.

Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2 positive early breast cancer patients : BCIRG 006 study. *SABCS 2005*, abs. 1.

ORGANISATION DE L'ESSAI

Investigateur Coordonnateur

Pr Xavier Pivot

Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
Service d'Oncologie Médicale
25030 BESANCON cedex
Téléphone : 03 81 66 93 86
Fax : 03 81 66 88 58
Xavier.pivot@univ-fcomte.fr

Equipe promotion

Institut National du Cancer

Iris Pauporté, PhD – Management & Affaires Réglementaires

Téléphone : 01 41 10 14 86
ipauporte@institutcancer.fr

Sylvie Detry – Coordination & Pharmacovigilance

Téléphone : 01 41 10 14 84
sdetry@institutcancer.fr

Céline Faure – Attachée de Recherche Clinique

Téléphone : 01 41 10 15 97
cfaure@institutcancer.fr
Fax : 01 41 10 14 89

Statisticiens

Xavier Paoletti, PhD

Téléphone : 01 41 10 14 87
xpaoletti@institutcancer.fr

Marc Buyse, ScD

marc.buyse@iddi.com

Comité de rédaction du protocole

Eric-Charles Antoine, Laurent Arnould, Marc Buyse, David Cameron, Alberto Costa, Bruno Cutuli, Pierre Fumoleau, Antonio Llombart-Cussac, Michel Marty, Gérard Milano, Moïse Namer, Xavier Paoletti, Xavier Pivot, Iris Pauporté, Marc Spielmann, Patrice Viens.

ANNEXES

1. NOTE D'INFORMATION DESTINEE A LA PATIENTE SUSCEPTIBLE DE PARTICIPER AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

PHARE : Protocole d'Herceptin[®] Adjuvante Réduisant l'Exposition Essai randomisé comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin[®] en situation adjuvante

Madame,

Votre médecin vous propose de participer à un essai clinique mis en place par l'Institut National du Cancer – INCa. Votre participation à cet essai clinique doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et discutez-en avec votre médecin et vos proches, si vous le souhaitez. N'hésitez pas à poser des questions à votre médecin si vous voulez plus d'informations. Si vous acceptez de participer, vous demeurerez libre de revenir sur votre accord à tout moment sans avoir à le justifier. Cette décision serait alors sans conséquences sur les relations que vous avez avec votre médecin et avec l'équipe soignante ou sur la qualité des soins que vous êtes en droit d'attendre.

Vous êtes actuellement traitée pour une tumeur de sein par Herceptin[®] (trastuzumab). Il a été montré dans le cadre d'essais cliniques que ce médicament, en association avec la chimiothérapie, diminue le risque de rechute chez des patientes ayant la même maladie que vous.

Ce traitement a reçu en juin 2006 une autorisation de mise sur le marché dans cette indication sur la base des résultats d'une grande étude internationale, dite HERA. Cette étude a prouvé qu'un traitement par Herceptin[®] pendant un an apporte un bénéfice majeur pour les femmes traitées en diminuant de moitié le risque de rechute de la maladie. Cette étude est toujours en cours et comporte également une modalité de traitement par Herceptin[®] pendant 2 ans. Néanmoins, la durée optimale de traitement n'est pas à ce jour connue.

Une étude récente a montré qu'une exposition plus brève, d'une durée égale à neuf semaines de traitement, permettait de diminuer le risque de rechute dans les mêmes proportions. La chimiothérapie utilisée dans le cadre de cette étude n'est pas celle recommandée en France actuellement, ce qui nous mène à étudier une durée de 6 mois par rapport à 12 mois.

Il est connu par ailleurs que le traitement par Herceptin[®] est associé à un risque accru d'insuffisance cardiaque. C'est la raison pour laquelle une surveillance cardiaque régulière est faite par votre médecin.

Le but de la recherche que nous vous proposons est d'évaluer, en termes de contrôle de la maladie et d'effets sur le cœur, une durée de traitement réduite : six mois par rapport à douze mois.

Le suivi dans le cadre de cet essai durera en tout 5 ans.

Si vous acceptez de participer à la recherche, votre réelle participation à cet essai débutera à la fin du sixième mois de traitement par Herceptin[®] une fois que votre médecin aura vérifié l'état de votre santé et en particulier de votre cœur. Si vous participez, un tirage au sort sera effectué : soit vous continuerez à recevoir l'Herceptin[®], soit vous devrez l'arrêter. Dans les deux cas, votre médecin vous demandera de venir en consultation au moins tous les trois mois afin d'assurer au mieux votre surveillance. Un examen clinique sera réalisé à chaque consultation. Un prélèvement de sang sera effectué tous les 3 mois pendant 2 ans tous les 6 mois et ensuite jusqu'à 5 ans pour doser un marqueur susceptible de détecter une ré-évolution de la tumeur. Un examen cardiaque (échographie

ou scintigraphie) sera prescrit par votre médecin aux mêmes dates afin de surveiller l'effet du traitement sur le cœur. Une mammographie annuelle sera également effectuée. Ce suivi correspond à celui que vous auriez eu si vous ne participiez pas à l'essai. Il n'y a pas de contraintes particulières liées à l'essai.

Il y a tout lieu de croire que six mois de traitement n'ont pas moins d'effet sur le risque de rechute que douze mois. Si vous acceptez de participer à cet essai clinique et que l'Herceptin[®] est arrêté après six mois de traitement, le principal bénéfice attendu pour vous est une amélioration de votre qualité de vie du fait d'une période de traitement plus courte. Dans le cas où vous feriez partie des patientes suivant le traitement pendant douze mois, rien ne changera par rapport au traitement habituel.

Comme mentionné plus haut, le risque principal du traitement par Herceptin[®] est lié à ses effets sur le cœur. Certains produits de chimiothérapie que vous avez pu recevoir, augmentent également le risque d'effets sur le cœur. En fonction de votre état de santé et des traitements que vous avez déjà eus, votre médecin assurera un suivi étroit de votre cœur.

L'Herceptin[®] est administré en perfusion ; la durée de cette perfusion varie entre 30 et 90 minutes. Des effets secondaires liés à la perfusion peuvent apparaître, tels que réactions de type allergique ou pulmonaire, et arrivent généralement lors des premières perfusions. D'autres effets peuvent apparaître tels que douleurs, notamment musculaires, asthénie, frissons, fièvre, céphalées, diarrhées, nausées, vomissements, réactions sur la peau, cycles irréguliers.

Il ne vous sera pas permis de participer à cette recherche si vous êtes enceinte, si vous allaitez un enfant ou si, étant en âge d'avoir des enfants, vous n'utilisez pas une méthode contraceptive considérée comme efficace par le médecin investigateur. Vous devrez donc utiliser une contraception pendant toute la durée de cette recherche et au moins 28 jours après la fin de votre participation. Si vous débutez une grossesse pendant la recherche, vous-même ou votre enfant pourriez être exposés à des risques qui sont actuellement inconnus. C'est pourquoi nous vous demandons d'en informer immédiatement le médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche. Dans ce cas, vous devrez interrompre le traitement.

L'Herceptin[®] peut aussi entraîner une baisse transitoire, mais parfois importante, des globules blancs, des globules rouges ou très rarement des plaquettes. Il faut néanmoins souligner que ces effets ont été observés chez des patientes recevant en même temps une chimiothérapie et qu'ils sont davantage liés à cette dernière qu'à l'Herceptin[®].

Dans le cas où de nouveaux résultats, et notamment ceux de l'étude dite HERA comportant 2 ans de traitement par Herceptin[®], apporteraient de nouvelles informations susceptibles de modifier votre prise en charge, votre médecin vous avvertirait le plus rapidement possible et discuterait avec vous du suivi le plus adapté à vous proposer.

En cas de refus de participation à cet essai clinique, vous déciderez avec votre médecin du traitement le mieux adapté sans que la qualité des soins qui vous sont prodigués ne soit en aucun cas altérée. En cas d'interruption de participation, la possibilité vous sera offerte de continuer avec le même type de traitement.

Le promoteur de cet essai, qui en assure la gestion et la responsabilité, est l'Institut National du Cancer (INCa) situé au 52 avenue André Morizet, 92513 Boulogne-Billancourt.

L'INCa a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004.

L'INCa, devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales conformément à la législation en vigueur : contrat n° 126382, auprès de La Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles, 18 rue Edouard Rochet – 69372 LYON cedex 08.

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887).

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation de deux instances, lesquelles ont pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits :

- L'Autorité Compétente (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - Afssaps) a autorisé cet essai le 3 mai 2006 sous le n° 060129-35.
- Le Comité de Protection des Personnes (CPP) de Franche Comté a rendu un avis délibératif favorable le 15 mai 2006.

Ce protocole a été relu par les représentants du Comité des Malades, Proches et Usagers de l'INCa.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement, par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Les données médicales à caractère personnel recueillies dans le cadre de cet essai clinique feront l'objet d'un traitement automatisé garantissant l'anonymat, conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel (Loi Informatique et libertés).

Conformément à la loi "Informatique et Libertés", vous disposez d'un droit d'accès et de rectification relativement aux données personnelles vous concernant, que vous pouvez exercer à tout moment, soit auprès de l'INCa, soit par l'intermédiaire du Docteur _____ ou auprès de tout médecin de votre choix désigné par vous à cet effet.

De plus, selon les dispositions de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades, vous serez informée, à votre demande et par l'investigateur, des résultats globaux de l'essai. Vous pouvez avoir accès à des informations sur l'essai en consultant le site internet de l'INCa (www.e-cancer.fr).

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'essai clinique (titre, nom, prénom, adresse et téléphone) :
.....
.....
.....

FORMULAIRE DU RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE

Titre de l'essai clinique :

PHARE : Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition. Essai randomisé comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin® en situation adjuvante.

Je soussignée,

Nom :

Prénom :

Certifie avoir pris connaissance de la note d'information (pages 1 à 3) m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus et concernant les objectifs de l'essai clinique, ses conditions, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques liés à la participation à cet essai. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et ma décision de participer à cet essai.

J'accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale PHARE, dans les conditions précisées dans la note d'information et autorise à cette fin les professionnels de santé agissant dans le cadre de cette étude à échanger les informations me concernant dans le respect du secret professionnel et médical.

J'accepte que les données médicales enregistrées à l'occasion de cet essai clinique puissent faire l'objet d'un traitement informatisé conformément à la loi.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification dont je bénéficie concernant les informations personnelles me concernant, lequel s'exerce soit auprès de l'Institut National du Cancer, soit par l'intermédiaire du Dr _____ ou d'un médecin de mon choix désigné à cet effet, et de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données personnelles me concernant.

J'ai été informée de la possibilité d'interrompre ma participation à cet essai clinique à tout moment et ce, sans avoir à me justifier et sans ne supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette étude ne portera pas atteinte aux relations avec mon médecin et à la qualité des soins que je suis en droit d'attendre. Si cela est possible, il me proposera alors un autre traitement si je le souhaite.

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

Partie à remplir par la patiente	Partie à remplir par le médecin investigateur
Nom et prénom de la patiente	Nom et prénom du médecin
Signature :	Signature :
Date :	Date :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT HERCEPTIN®

Veillez trouver le Résumé des Caractéristiques du Produit dans le site de l'European Medicines Agency (EMA) :

<http://www.ema.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm>

2. FORMULAIRE DE NOTIFICATION EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

N° EudraCT :	Protocole PHARE	Pays :
<input type="checkbox"/> Evénement Indésirable Grave ATTENDU (1)	<input type="checkbox"/> Evénement Indésirable Grave INATTENDU (1)	
Centre investigateur :	Nom de l'investigateur :	

(1) Selon le RCP (Vidal)

1. INFORMATIONS PATIENT			
N° inclusion : ____	Nom (3 lettres) : __ __	Prénom (2 lettres) : __	Date de naissance : __ / __ / __
Sexe : <input checked="" type="checkbox"/> F	Poids (kg) : ____	Taille (cm) : ____	Bras de traitement : ____

2. INFORMATIONS SUR L'ÉVÈNEMENT	
Date de survenue événement : __ / __ / __	Toxicité (grade NCI – CTC V3): <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5
Diagnostic ou principaux symptômes	

3. TYPE D'ÉVÈNEMENT	
<input type="checkbox"/> Décès date __ / __ / __	<input type="checkbox"/> Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente
<input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital	<input type="checkbox"/> Autre cancer :
<input type="checkbox"/> Hospitalisation (> 24h) ou prolongation d'hospitalisation) date __ / __ / __	<input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation fœtale
<input type="checkbox"/> Médicalement significatif, préciser:	

4. ÉVOLUTION	
<input type="checkbox"/> Événement en cours	<input type="checkbox"/> Décès en relation avec l'événement
<input type="checkbox"/> Résolution sans séquelle, date __ / __ / __	<input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'événement
<input type="checkbox"/> Résolution avec séquelles, date __ / __ / __	<input type="checkbox"/> Inconnu
Nature des séquelles :	Date de fin d'hospitalisation : __ / __ / __

5. TRAITEMENTS		DATES		DOSES ET UNITES		IMPUTABILITE
HERCEPTIN, CHIMIOThERAPIE, RADIOTHERAPIE, ...	VOIE	Dates de traitement avant apparition de l'événement		Dernière dose administrée	Dose cumulative depuis la 1 ^{ère} administration	1 : Exclu 2 : Douteux 3 : Plausible 4 : Vraisemblable 5 : Très vraisemblable 6 : Ne peut conclure
1.		Du __ / __ / __	au __ / __ / __			__
2.		Du __ / __ / __	au __ / __ / __			__
3.		Du __ / __ / __	au __ / __ / __			__
4.		Du __ / __ / __	au __ / __ / __			__
5.		Du __ / __ / __	au __ / __ / __			__

Un ou des traitements ont-ils été arrêtés ? <input type="checkbox"/> Oui N° __ N° __ N° __ N° __ N° __ <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	Un ou des traitements ont-ils été réintroduits ? <input type="checkbox"/> Oui N° __ N° __ N° __ N° __ N° __ <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
Disparition de l'événement après arrêt d'un ou des produits ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA	Réapparition de l'événement après réintroduction ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA

6. IMPUTABILITE GLOBALE (Selon vous, cet événement est plutôt lié)	
<input type="checkbox"/> Herceptin	<input type="checkbox"/> à la progression de la maladie
<input type="checkbox"/> au protocole de l'essai	<input type="checkbox"/> autre(s) maladie(s) concomitante(s)
<input type="checkbox"/> autre(s) traitement(s) concomitant(s)	<input type="checkbox"/> autre(s)

7. INVESTIGATEUR	
Adresse : Tél. : Fax : E-mail :	Date __ / __ / __ Signature de l'investigateur