

Clinical Trial Title : ICG-fluorescence imaging for intraoperative breast cancer margins evaluation: a dose-timing study

EU nbr : 2023-504024-26-00

Protocol Number : IJB-S2022-IFIBCo1

Trial name : BREASTIFLU-1

AF3.1 PROTOCOL SYNOPSIS (version 1.1 – 28/11/2023)

1. EU trial number and full trial title

ICG-fluorescence imaging for intraoperative breast cancer margins evaluation: a dose-timing study

EU Number: 2023-504024-26-00

2. Rationale

Breast cancer (BC) is by far the most frequently diagnosed cancer among women and the major cause of cancer-related mortality in women worldwide. Breast surgery represents the major pillar of the multimodal treatment in BC patients [1,2]. Breast-conserving surgery (BCS) is a standard treatment that involves the removal of the cancer along with a margin of normal tissue that has equivalent long-term survival but much better cosmetic outcomes than mastectomy. Achieving adequate margins of excision is the most important component of BCS. However, there are at least 20 % of patients in which the tumor is not completely excised after BCS, due to the lack of a rapid and accurate intraoperative margin assessment tool. The majority of this women being subjected to reoperation, which have a negative impact on healthcare budgets and on quality of life of patients with impair cosmetic outcomes, increase morbidity and complementary patient anxiety and stress [3].

Currently intra-operative margin assessment techniques used for margins evaluation in BC, either histological or imagistic is not accurate enough to predict the margins status of breast resected tumours and to guide surgery. There is an obvious need for novel intraoperative strategies to assess the margins status in BCS because of higher rates of positive margins [4].

Fluorescence imaging (FI) using indocyanine green (ICG), a non-specific fluorophore, has also been reported to be a new, promising, non-invasive and relatively low cost technology to improving the accuracy of tumor detection during surgery in different clinical cancers, such as those of the liver, colon, ovaries, head and neck, lungs and breast. Furthermore ICG-FI can provide a real-time guidance during surgery and could establish corrects margins resection by improving the visual delineation between normal and tumoral tissues [5,6]. The mechanism for preferential uptake of ICG in tumor tissues is not fully understood. The most likely hypothesis involves the enhanced permeability and retention effect observed in tumoral tissue secondary to neoangiogenesis. If injected intravenously, ICG molecules bind to serum proteins in vivo. As the half-life of ICG in blood circulation is 3-5 minutes, ICG is rapidly washed-out from the intravascular space and the extravascular accumulation of ICG will be responsible for the observed hyperfluorescence of tumoral tissue in contrast to surrounding normal tissue [7,8].

There is a paucity of information regarding the role of ICG-FI in BC surgery and consequently for intraoperative breast surgical margins assessment during BCS. Only two clinical experience of ICG-FI for evaluating surgical margins in BC was reported. In the first one, Keating and colleague reported their experience with ICG-FI in a pilot study of 12 patients [9]. After ICG intravenous (IV) injection of a dose of 5mg/kg, 24h before the surgery, they found that there was residual fluorescence in the tumoral

bed in 6 out of 12 patients (50% false positive rate), but none of these patients had positive margins at definitive pathology. More recently, our group at Jules Bordet Institute (Belgium) reported the utility of ICG-FI after intraoperative intravenous ICG injection at a dose of 0.25 mg/kg. In a study of 35 patients, we observed that the sensitivity (Se), specificity (Sp), and negative predictive value (NPV) of ICG-FI to predict margin involvement on the breast operative specimens were 100%, 60% and 100% respectively. The major contribution of this technique is the excellent NPV, allowing the surgeon to exclude the possibility of positive margins at final pathology if no residual fluorescence is visualized in the tumoral bed [10].

However, several important technical points exist in the experimental and clinical use of ICG-FI. There is a great variability of the published data regarding the baseline characteristics of the ICG, like dosage, type of administration (intravenous vs intradermic or peri-tumoral) and timing of administration (perioperative vs delayed, 6-24 h pre-operative). Furthermore, the fluorescence imaging system is almost always different. Correction for these factors it's necessary for intraoperative ICG-FI in BCS, to eliminate the causes of different interpretation of FI results within and between patients and centres. However, to date administration of an intraoperative dose of ICG has not been compared to preoperative administration (24 h before the surgery) of an unlabelled ICG dose nor has the quantification of tumoral fluorescence values been included in a dose-timing studies to find the optimal ICG dose for FI guided surgery in BC.

In this study we would like to emphasize and to get more precision about the optimal ICG doses and timing which could increase the diagnostic accuracy of intraoperative ICG-FI for resection margins assessment during BCS, after intravenously ICG administration.

3. Objective

Primary objectives:

To select the best strategy (timing for imaging and ICG dose) for surgical margins evaluation by ICG-FI during breast conserving surgery in patients treated for primary invasive BC, with an adequate negative predictive value

Secondary objectives:

To evaluate the clinical added value of intraoperative ICG-FI technique for surgical margins assessment during BCS after IV administration of ICG dye at a dose level.

To assess the fluorescence of the primary breast tumor and to get more precision about the pathophysiological mechanism of action of ICG in BC tumors (by evaluation of ICG accumulation in intra or extracellular spaces and by the relation between tumoral vascularity and ICG fluorescence of BC tumors).

To investigate the fluorescence of the correspondents axillary lymph nodes (sentinel lymph node and /or lymph nodes of complete axillary dissection) by in-vivo and ex-vivo ICG-FI

4. Main trial endpoints

The main trial endpoints is the accuracy of ICG-FI technique for the detection of positive (involved) surgical margins with an adequate negative predictive value

5. Secondary trial endpoints

The secondary endpoints will be:

The comparison of ICG-FI technique accuracy at different doses and timing;

The characterization of the breast tumor fluorescence (tumor-to-background fluorescence ratio);

The evaluation of fluorescence intensity of axillary lymph nodes.

6. Trial design

This is a phase IB/II cross-sectional diagnostic study. The trial is designed in five-arm, single-center, prospective randomized, observational-interventional and open-label study where subjects are participating for 7 days.

7. Trial population

The main inclusion criteria for this trial are: patients with early-stage invasive breast cancer, histologically proven, (cT1 and/or cT2, assessed clinically and/or radiologically), with an age of ≥ 18 years and with negative serum pregnancy test for women of childbearing potential (within 7 days before ICG injection) and able to provide written informed consent. On the contrary, the patients with advanced invasive breast cancer (cT3 and/or cT4), in situ breast cancer disease, lobular invasive histology, invasive breast cancer treated by neoadjuvant systemic therapy, history of allergy or hypersensitivity to investigational product (active substance or ingredients), history of allergy to iodine or to shellfish, have apparent hyperthyroidism, autonomous thyroid adenoma, unifocal, multifocal, or disseminated autonomy of the thyroid gland, documented coronary disease or advanced renal insufficiency (creatinine >1.5 mg/dL), chronic liver disease with the Child-Pugh class B or C, concurrent medication which reduces or increases the elimination of indocyanine green dye (ie, anticonvulsants, haloperidol, and heparin) during the 2 weeks before the expected operation and pregnancy or breastfeeding could not be included in this trial.

8. Interventions

Two preoperatively time frames will be used for the administration of a total of 5 different indocyanine green (ICG) dose as a single dose-patient arm. In the first time frame (intraoperative arms), the dose of, respectively 0.125 mg/kg and 0.25 mg/kg of ICG will be administered, by slow intravenous injection by peripheral venous catheter, at induction anaesthesia (at least 20 minutes before the BCS) in two subgroups. In the second time frame, (preoperative arms), the dose of, respectively, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, and 2 mg/kg of ICG will be administered 24 h before surgery, by slow intravenous injection by peripheral venous catheter, in 3 subgroups.

A curative BCS will be performed according to a standardised technique and local guidelines. After lumpectomy (and/or additional tumor bed re-excision) the breast surgical specimen and the breast surgical cavity will be systematically exposed and explored with the fluorescence imaging camera for the detection of eventual fluorescent signals on the operative specimen. The freshly resected breast operative specimens were additionally imaged with the FI camera, to evaluate the primary breast tumor avidity for ICG and fluorescence patterns. There will be no other invasive or diagnostic procedures other than the usual ones in the case of a BCS. The patient will be monitored only during their hospitalisation period for the surgery.

9. Ethical considerations relating to the clinical trial including the expected benefit to the individual subject or group of patients represented by the trial subjects as well as the nature and extent of burden and risks

There will not be a direct benefit of the patients participating in this study, because their surgical treatment (and respectively the surgical resection margins) will not be influenced or adapted by the results of the ICG-FI during this study. The benefits could be indirectly related to the use of ICG-FI in the future for intraoperative breast surgical margin assessment during BC surgery for future women with BC, which by consequence could reduce the number of final positive margins and re-operations. The expected risks and toxicities of ICG dye are those related to all medicines that can cause side effects, although not everybody gets them. Safety issues could arise, but published data demonstrate that ICG

IV injection both in current practice and in clinical trials is generally safe. Severe allergic reaction is very rare, and can affect less than one in every 10000 patients.

The near-infrared fluorescence imaging technique used for this study being a non-invasive imaging technique, no particular risk related to the technique is to be feared. For the patient, the only difference will be this intravenous injection given the day before the surgery or even before the surgery, although a vascular access (by peripheral venous catheter) is necessary for the part of general anaesthesia that precedes the breast surgical procedure. There will be no other invasive or diagnostic procedures, not even blood tests, physical exam or hospital visits, other than the usual ones used for patients who benefit from a BCS-type surgical intervention in our clinical practice.

References:

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232.
2. Tang S, Kaptanis S, Haddow J, et al.: Current margin practice and effect on re-excision rates following the publication of the SSO-ASTRO consensus and ABS consensus guidelines: a national prospective study of 2858 women undergoing breast-conserving therapy in the UK and Ireland. *Eur J Cancer* 2017;84:315-324.
3. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al.: Society of Surgical Oncology American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:704-716.
4. St John E, Al-Khudairi R, Ashrafian H, et al.: Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265:300-310.
5. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, et al.: Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 2009;115:2491-2504.
6. Liberale G, Vankerckhove S, Galdon MG, et al.: Fluorescence imaging after indocyanine green injection for detection of peritoneal metastases in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a pilot study. *Ann Surg* 2016;264:1110-1115.
7. Alacam B, Yazici B, Intes X, et al.: Pharmacokinetic-rate images of indocyanine green for breast tumors using near-infrared optical methods. *Phys Med Biol* 2008;53:837-859.
8. Veys I, Pop CF, Barbieux R, et al.: ICG fluorescence imaging as a new tool for optimization of pathological evaluation in breast cancer tumors after neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 2018;13:e0197857.
9. Keating J, Tchou J, Okusanya O, et al.: Identification of breast cancer margins using intraoperative near-infrared imaging. *J Surg Oncol* 2016;113:508-514.
10. Pop FC, Veys I, Vankerckhove S, et al.: Absence of residual fluorescence in the surgical bed at near-infrared fluorescence imaging predicts negative margins at final pathology in patients treated with breast-conserving surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Feb;47(2):269-275.

AF3.2 INFORMED CONSENT BREASIFLU-1 FRENCH (version 1.1 – 28/11/2023)

L'intérêt de l'imagerie en fluorescence couplée au vert d'indocyanine pour le contrôle intra-opératoire des marges de résection dans le cancer du sein

Titre de l'étude : *L'imagerie en fluorescence à l'ICG pour évaluation intra-opératoire des marges de résection dans le cancer du sein : une étude de recherche de dose d'ICG et du moment de l'imagerie en fluorescence.*

Détermination de la dose et du délai d'injection de l'ICG avant une chirurgie du cancer du sein

Numéro UE d'essai : 2023-504024-26-00

Numéro de l'étude : IJB-S2022-IFIBC01

Promoteur(s) de l'étude : *Institut Jules Bordet*

Adresse principale du centre de l'étude : Rue Meylemeersch 90, 1070 Bruxelles

Historique des révisions du document

Version N°	Date de publication	Description de la révision
1.0	22-07-2023	
1.1	28-11-2023	• Résultat négatif d'un test sanguin de grossesse ajouté dans la section "période de sélection"

Qui contacter en cas de questions ?

Nom	Fonction	En cas de	Coordonnées de contact
POP Catalin Florin	Investigateur principal du centre de l'étude	Informations, problèmes ou préoccupations	catalin.florin.pop@hubruxelles.be 02/541.32.44
Vankerckhove Sophie	Personnel de l'étude	Informations, problèmes, préoccupations, questions relatives à vos droits en tant que participant à une étude	sophie.vankerckhove@hubruxelles.be 02/541.73.41
Service de Chirurgie	Contact en cas d'urgence	Urgence	02/541.73.48
Claessens Françoise	Médiateur des Droits du patient	Préoccupations relatives à vos droits en tant que participant à une étude	02/541.35.11
Nom et adresse de la compagnie d'assurances du promoteur & coordonnées de contact de l'assureur	Compagnie d'assurances du promoteur	En cas de désaccord ou de réclamation concernant un sinistre	Police n°
	Autorité belge de protection des données	Plaintes relatives à la confidentialité de vos données	E-mail : contact@apd-gba.be

Version n° : 1.1 du 28/11/2023

Sommaire:

Historique des révisions du document	5
Qui contacter en cas de questions ?	6
L'ÉTUDE EN QUELQUES MOTS	9
CHAPITRE I - DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET de VOS DROITS EN tant que PARTICIPANT.....	12
1. Pourquoi réalisons-nous cette étude ?	12
2. Pourquoi me demande-t-on de participer ?	12
3. Suis-je obligé de participer à une étude clinique ?	13
4. Que se passera-t-il pendant l'étude ?	13
5. Vais-je tirer un bénéfice de l'étude ?	15
6. Quels sont les risques et les désagréments potentiels liés à la participation à l'étude ?	15
6.1. Quels sont les effets secondaires possibles du vert d'indocyanine.	15
6.2. Quels sont les risques ou les désagréments potentiels des examens prévus pendant l'étude ?	16
6.3. Est-ce que je peux ou est-ce que ma partenaire peut devenir enceinte ou allaiter pendant la durée de l'étude ?	16
7. Qu'en est-il si quelque chose se passe mal pendant l'étude ?	16
8. Peut-il être prématurément mis fin à ma participation à l'étude ?	17
8.1. Vous décidez de retirer votre consentement	17
8.2. L'investigateur décide de mettre fin à votre participation à l'étude	17
8.3. D'autres entités peuvent interrompre ou mettre fin à l'étude	17
9. Nouvelles informations sur l'étude et sur le traitement à l'étude.	18
10. Ma participation à l'étude entraînera-t-elle des frais supplémentaires pour moi ?	18
11. Quelles sont les données collectées sur moi pendant l'étude et qu'en adviendra-t-il ?	18
11.1. Quelles données sont collectées et traitées pendant l'étude ?	18
11.2. Comment l'investigateur traite-t-il mes données à caractère personnel ?	18
11.3. Qu'advendra-t-il des informations me concernant recueillies pendant l'étude ?	18
11.4. Comment mes données seront-elles traitées ?	19
11.5. Est-ce que j'ai accès à mes données collectées et traitées pendant l'étude et est-ce que je peux les rectifier ?	19
11.6. À part l'investigateur et son personnel, qui d'autre a accès à mes données à caractère personnel ?	19
11.7. Qu'advendra-t-il des résultats de l'étude ?	20
11.8. Mes données seront-elles utilisées à d'autres fins que l'étude à laquelle je participe ?	20

11.9.	Combien de temps mes données seront-elles conservées ?	20
12.	Quels échantillons biologiques me prélèvera-t-on pendant l'étude et qu'en adviendra-t-il ?	20
12.1.	Quels échantillons biologiques me prélèvera-t-on pendant l'étude ?	20
12.2.	Qu'advient-il des échantillons biologiques prélevés ?	21
12.3.	Comment mes échantillons biologiques seront-ils traités ?	21
12.4.	Que se passe-t-il avec les échantillons biologiques résiduels à la fin des analyses décrites dans le présent document ?	21
12.5.	Des échantillons biologiques supplémentaires seront-ils prélevés et utilisés pour des recherches supplémentaires ?	21
13.	Qui a révisé et approuvé les documents de l'étude ?	22
CHAPITRE II - Consentement éclairé.....		23
PARTICIPANT		23
TÉMOIN IMPARTIAL / INTERPRÈTE		25
MÉDECIN INVESTIGATEUR		26
GLOSSAIRE		27
RÉFÉRENCES.....		28

L'ÉTUDE EN QUELQUES MOTS

Chère madame,

Vous avez récemment appris que vous étiez atteinte d'un cancer du sein. Tout d'abord, sachez que les solutions de traitement pour votre cancer sont très efficaces de nos jours. En général, ces solutions de traitement consistent en la chirurgie, la radiothérapie et le traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie, etc). L'exérèse chirurgicale de la lésion cancéreuse du sein reste une étape incontournable. La lésion cancéreuse du sein va vous être retirée par votre chirurgien en même temps que du tissu apparemment sain autour de la tumeur. Ce type d'exérèse chirurgicale d'une lésion cancéreuse du sein est appelée une tumorectomie.

Pendant la chirurgie du cancer, la palpation et la vision de la tumeur par le chirurgien ainsi que les analyses effectuées au cours de l'opération par le médecin pathologiste, constituent la technique la plus utilisée pour le contrôle des marges, c'est-à-dire pour s'assurer que tout le tissu cancéreux a été enlevé autour de la tumeur, et que les limites de sécurité ou « marges » (composées de tissu sain) sont débarrassées de cellules cancéreuses. Malgré ces analyses, il peut arriver que l'examen microscopique final démontre que ces tissus (supposés sains) contiennent des cellules cancéreuses au niveau des marges (des marges finales positives, ou envahies), ce qui nécessite une seconde intervention chirurgicale.

Le développement d'une technique qui permette de visualiser et de distinguer les tissus cancéreux des tissus sains est donc un objectif digne d'intérêt. Une nouvelle technique d'imagerie médicale basée sur l'utilisation d'un produit de contraste fluorescent dans le proche infrarouge, le vert d'Indocyanine (ICG) pourrait nous y aider. L'ICG, après injection intraveineuse, va diffuser dans tous les vaisseaux sanguins, y compris ceux de la tumeur cancéreuse. A cet endroit, on décrit une rétention du produit de contraste et donc une fluorescence augmentée par rapport aux tissus sains adjacents, ce qui pourrait nous permettre de différencier les tissus sains des tissus cancéreux au cours de la chirurgie. A partir de ces informations, il devient possible de préciser l'ablation de la totalité de la tumeur, et cela sans enlever trop de tissu mammaire sain autour, de manière à éviter une possible déformation du sein. Cependant, l'efficacité dans l'identification des marges indemnes de tissu cancéreux est encore peu étudiée, ce qui est un frein au développement de cette technique. Pour cela nous devons observer la répartition de la molécule fluorescente qui aura été injectée par voie intraveineuse et vérifier que la fluorescence émise correspond bien aux limites de la tumeur.

Ainsi, nous vous proposons, dans le cadre de cette l'étude, le repérage de votre tumeur du sein et de ses limites par cette méthode innovante et non invasive d'imagerie en fluorescence proche infrarouge. En assurant des marges saines, exemptes de tout tissu cancéreux, par cette technique d'imagerie en fluorescence proche infrarouge, il deviendrait possible de réduire les taux de récurrence et plus largement d'améliorer la survie des patients.

Les scientifiques continuent d'améliorer leurs connaissances à propos de la nature des maladies et à développer de meilleures méthodes de diagnostic et de traitement. C'est ce que l'on appelle la recherche clinique. Par conséquent, nous vous invitons à participer à une étude clinique (ci-après dénommée "étude") destinée à évaluer l'efficacité de l'imagerie de fluorescence proche infrarouge avec ICG pour la détermination des marges de résections saines après une tumorectomie du sein.

Avant d'accepter de participer à cette étude, nous souhaitons vous informer de manière exhaustive sur ses implications en termes d'organisation, de risques et d'avantages. De cette façon, vous pourrez décider vous-même de votre participation. C'est ce qu'on appelle le "**consentement éclairé**". Ce formulaire d'information vous fournira un maximum d'informations et de détails sur l'étude proposée. Prenez le temps de le lire attentivement et d'en discuter avec vos proches. Le médecin-investigateur et le personnel médical impliqués dans l'étude répondront volontiers à toutes vos questions. N'hésitez pas à les interroger dès que quelque chose ne vous semble pas clair et/ou pour obtenir de plus amples informations.

Le **médicament à tester** dans cette étude sera le vert d'indocyanine (ICG). Ce médicament à l'étude **est déjà approuvé par les autorités européennes et belges pour l'évaluation de la vascularisation des tissus et organes avec** une imagerie en fluorescence dans le proche infrarouge **après injection intraveineuse**. Il n'a pas encore été prouvé qu'il puisse réduire le taux de marges positives après une tumorectomie. C'est ce que nous allons essayer de démontrer dans cette étude. **Il n'est donc actuellement pas certain que cela sera bénéfique pour vous.** C'est ce que nous voulons savoir précisément: est-ce que l'imagerie en fluorescence avec ICG fonctionne, ne fonctionne pas, ou pas assez pour l'évaluation peropératoire des marges de résection?

Concrètement, cela signifie que vous allez bénéficier d'un traitement chirurgical standard de type tumorectomie, avec une évaluation peropératoire standard des marges par le médecin pathologiste (c'est ce que reçoivent tous les patients dans votre situation). Si vous participez à l'étude, vous recevrez le médicament à l'étude (l'ICG) via une perfusion directement dans une veine avant l'opération et par la suite durant votre opération, une évaluation complémentaire (à la technique standard) de la tumeur du sein et des marges de résections sera réalisée avec la nouvelle technique d'imagerie en fluorescence proche infrarouge.

Vous devriez savoir que si vous acceptez de participer à l'étude, il n'y aura pas d'autre examen supplémentaire à part la mise en place de cette perfusion dont vous avez de toute façon besoin pour le bon déroulement de votre intervention chirurgicale. La durée proprement dite de l'étude correspond à la période de l'hospitalisation pour votre traitement chirurgical, et un contrôle clinique de routine vous sera proposé une semaine après votre intervention chirurgicale.

Le vert d'indocyanine (l'ICG) est un composé fluorescent qui est très bien toléré par notre organisme et qui disparaît rapidement du sang. Les réactions allergiques sont très rares et apparemment liées à la présence d'iode dans les préparations, mais pour éviter tout risque, vous ne pourrez pas prendre part à cette étude si vous présentez un antécédent d'allergie à l'iode connu.

Le promoteur de cette étude qui en assure la gestion et la responsabilité est l'Institut Jules Bordet, qui a souscrit une assurance pour cette étude. Vous ne serez pas dédommagée pour votre participation à cette étude. Le promoteur de l'étude vous fournira gratuitement le produit de l'étude. De même, vous bénéficierez gratuitement de tous les examens exclusivement requis pour cette étude, et qui ne font pas partie de vos soins médicaux réguliers.

Vous devez également savoir que certains **échantillons de la tumeur** seront prélevés (de façon habituelle à l'Institut Jules Bordet dans le cadre de cette étude) et qu'ils seront stockés pendant très longtemps. Les données recueillies au cours de cette étude seront traitées de manière **confidentielle**.

Une chose sur laquelle je tiens à insister fortement c'est que vous n'êtes absolument pas obligée de participer à cette étude. Même si vous avez commencé l'étude, vous pouvez la quitter à tout moment. On fera toujours preuve de compréhension et vous continuerez à recevoir les meilleurs soins pour votre affection. Les autorités

nationales et le comité d'éthique de notre hôpital veillent également à ce que votre participation à cette étude ne vous nuise pas. Ce n'est pas parce qu'ils ont approuvé cette étude que vous devez vous sentir obligée d'y participer. Si vous acceptez de participer à cette étude, vous ne pouvez **pas participer simultanément à un autre essai clinique** sans en avoir informé l'investigateur ou le personnel de l'étude. Nous pouvons refuser cette participation pour des raisons motivées. Il est également très **important que vous coopériez** et suiviez les instructions données par le personnel de l'étude et moi-même en ce qui concerne l'étude.

Si vous acceptez de participer à notre étude, vous devrez signer le formulaire de consentement éclairé. Je signerai également ce formulaire et confirmerai que vous avez reçu les informations nécessaires à propos de cette étude. Vous recevrez une copie datée et signée du formulaire.

Maintenant que vous avez déjà une idée de ce que cette étude implique, vous pouvez lire tranquillement les autres pages de ce document. Vous n'êtes pas obligée de faire cela en une fois. Il est particulièrement important que vous compreniez ce que vous lisez. Si vous le souhaitez, vous pouvez également discuter de cette étude avec d'autres personnes de confiance (telles que votre médecin de famille, votre famille ou vos amis). Mes collègues et moi sommes également prêts à vous aider s'il y a des choses qui ne sont pas claires. C'est notre devoir de veiller à ce que vous compreniez tout correctement.

Sincères salutations,

Votre médecin traitant et investigateur

Dr. Pop C. Florin

CHAPITRE I - DESCRIPTION DE L'ETUDE ET DE VOS DROITS EN TANT QUE PARTICIPANT

1. Pourquoi réalisons-nous cette étude ?

Les scientifiques continuent d'améliorer leurs connaissances à propos de la nature des maladies et à développer de meilleures méthodes de diagnostic et de traitement. C'est ce que l'on appelle la recherche clinique. Par conséquent, nous vous invitons à participer à une étude clinique (ci-après dénommée "étude") destinée à évaluer l'efficacité de l'imagerie en fluorescence proche infrarouge avec le vert d'indocyanine (ICG) pour la détermination des marges de résections saines après une tumorectomie du sein. Cette nouvelle technique d'imagerie en fluorescence « dans le proche infrarouge », est basée sur la diffusion d'un produit fluorescent, l'ICG, dans les vaisseaux sanguins et en particulier dans ceux qui arrivent à la tumeur cancéreuse, propre à chaque patient. L'administration intraveineuse du produit permet de différencier les tissus sains des tissus cancéreux au cours de la chirurgie. A partir de ces informations, il devient possible d'améliorer l'ablation de la totalité de la tumeur, et ça, sans enlever trop de tissus mammaires sain autour, qui engendrait une possible déformation du sein. Cependant, l'efficacité dans l'identification des marges indemnes de tissu cancéreux est encore peu étudiée, ce qui est un frein au développement de cette technique. Pour cela nous devons observer la répartition de la molécule fluorescente qui aura été injectée par voie intraveineuse et de vérifier que la fluorescence émise correspond bien aux limites de la tumeur.

Le but de cette étude est d'en apprendre davantage sur la dose d'ICG qui fonctionne le mieux, ainsi que sur le moment le plus adapté pour l'injection de l'ICG afin que la détection de la tumeur et par conséquent des marges de résection qui présentent du tissu cancéreux (positives) soit la plus adaptée pour cette technique d'imagerie en fluorescence « proche d'infrarouge » à l'ICG. En même temps une évaluation de la valeur diagnostique de la technique (évaluation de la sensibilité et de la spécificité) de l'imagerie de fluorescence proche infrarouge pour détecter en temps réel la maladie résiduelle microscopique après la résection chirurgicale d'un cancer du sein sera réalisé. La sensibilité correspond à la capacité de détecter tous les tissus cancéreux et la spécificité correspond à la capacité à ne détecter que les tissus cancéreux

2. Pourquoi me demande-t-on de participer ?

Vous avez récemment appris que vous étiez atteinte d'un cancer du sein. On vous demande de participer à cette étude parce que la lésion cancéreuse du sein doit être retirée (enlevée) par votre chirurgien ensemble avec une partie de tissus apparemment sain autour de la tumeur. Cette type d'exérèse chirurgicale d'une lésion cancéreuse du sein est appelé une tumorectomie. Pendant la chirurgie du cancer, la palpation et la vision de la tumeur par le chirurgien ainsi que les analyses effectuées au cours de l'opération par le médecin pathologiste, constituent la technique la plus utilisée pour le contrôle des marges, c'est-à-dire pour s'assurer que tout le tissu cancéreux a été enlevé autour de la tumeur, et que les limites de sécurité ou « marges » (composés de tissu sain) sont débarrassées de cellules cancéreuses. Malgré ces analyses, il peut arriver que l'examen microscopique final démontre que ces tissus (supposés saines) présentent des cellules cancéreuses dans les marges (des marges finales positifs) qui nécessite une seconde intervention chirurgicale.

Une technique qui permet de visualiser et de distinguer les tissus cancéreux des tissus sains durant l'intervention chirurgicale et donc un objectif digne d'intérêt. L'investigateur ou le personnel de l'étude discutera avec vous des conditions à remplir pour être autorisé à participer à l'étude.

3. Suis-je obligé de participer à une étude clinique ?

Votre participation à une étude est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Cela signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer de l'étude, à n'importe quel moment, sans devoir fournir de justification et cela même si vous aviez préalablement accepté d'y participer. Votre décision n'affectera pas votre relation avec l'investigateur ou votre médecin traitant, ni la qualité de vos soins médicaux futurs.

4. Que se passera-t-il pendant l'étude ?

Cette étude comprendra environ 150 - 200 participants, des patientes traitées par une chirurgie conservatrice du sein (tumorectomie) à l'Institut Jules Bordet pour leur cancer du sein.

Période de sélection :

Si vous acceptez de participer à cette étude et que vous signez le formulaire de consentement joint à cette information, lors de la visite préopératoire, le chirurgien déterminera si vous pouvez entrer dans l'étude à partir de l'examen clinique, des données d'imagerie médicale et des données histologiques (analyses microscopiques des tissus) en sa possession. Cette visite préopératoire correspond à la visite préopératoire prévue dans le cadre d'une chirurgie réalisée sans technique d'imagerie de fluorescence « proche infrarouge » (pratique standard). Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse sanguin sera réalisé.

Phase de traitement :

Si vous êtes éligible pour l'essai, l'identification des marges tumorales par technique d'imagerie de fluorescence lors du traitement chirurgical conservateur du cancer du sein sera réalisée. Cette étude est une étude qui répartit les patientes en 5 bras en fonction de la dose d'ICG, et du moment de l'injection de l'ICG. Un timing préopératoire (+/- 24 h avant l'intervention chirurgicale) ainsi qu'un timing peropératoire (+/- 20 min avant l'intervention chirurgicale) seront utilisés. La répartition des patientes dans un des 5 bras sera réalisée de façon aléatoire (randomisée) à l'aide d'un programme informatique (REDCap).

Le jour de votre hospitalisation (le jour avant la chirurgie) pour le groupe de patientes inscrites dans les bras préopératoires, ou le jour de la chirurgie, (pour les bras peropératoires) le colorant fluorescent, le vert d'indocyanine (l'ICG) vous sera injecté dans une veine du bras. Une solution d'ICG diluée dans un volume de quelques millilitres d'eau physiologique à des concentrations de : 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.25 mg/kg ou 0.125 mg/kg vous sera injectée dans la veine périphérique du bras, en fonction du groupe dans lequel vous avez été attribué par le programme informatique de sélection aléatoire.

Durant l'opération, la chirurgie se déroulera, comme d'habitude selon les standards chirurgicaux actuels. Une fois la tumeur retirée, la procédure d'imagerie en fluorescence consiste à illuminer la pièce de tumorectomie (la tumeur) puis la loge d'ablation de la tumeur. Si des tissus fluorescents sont visibles, ils seront prélevés.

Ensuite durant l'analyse par le pathologiste des tissus qui vous auront été prélevés, nous prendrons des imageries en fluorescence qui nous permettront de localiser l'ICG dans les tissus tumoraux.

Cela ne modifie en rien la prise en charge de vos autres prélèvements, ainsi que leur analyse, qui seront traités de manière tout à fait standard. Vous n'aurez à subir aucun examen supplémentaire à ceux pratiqués habituellement. Cette technique d'imagerie est non invasive et dure environ 10-15 minutes. Ensuite, nous intégrerons les caractéristiques recueillies dans une banque de données anonymisées, afin de mettre en évidence l'identification des tissus cancéreux avec l'imagerie de fluorescence couplée au vert d'indocyanine.

En pratique pour vous donc, la seule différence sera cette injection intraveineuse effectuée le jour avant la chirurgie ou juste avant la chirurgie.

Phase de suivi

Lors de votre visite post opératoire à +/- 7-10 jours, les données de l'étude de vos prélèvements vous seront remises et expliquées et l'éventuel complément de prise en charge vous sera expliqué et notifié. Le suivi spécifique de l'étude s'arrête à cette consultation de contrôle, +/- 7-10 jours après la chirurgie.

Durée de l'étude

La durée du traitement est d'une journée correspondant au jour de la chirurgie. L'arrêt du suivi correspond à cette première visite postopératoire à +/- 7-10 jours. La durée de participation à l'étude pour chaque patient est donc de +/- 7-10 jours à compter de la date de l'intervention chirurgicale. A la fin de votre participation à l'étude, si vous présentez un effet indésirable non résolu, le médecin-investigateur pourra vous contacter jusqu'à résolution de cet effet indésirable afin de s'assurer que vous bénéficiez d'un suivi médical adapté. Il pourra également vous contacter si vous déclarez un effet indésirable après votre sortie de l'étude.

Tableau récapitulatif des visites.

Procédures	1ère visite préopératoire	2ème visite préopératoire (J-1 avant la chirurgie)	1ère visite post opératoire (J+7 après la chirurgie)

Entretien avec le médecin, examen clinique, information étude	X		X
Histoire de la maladie et antécédents médicaux	X		
Recueil du consentement,	X	X	
Allocation dans un des bras de l'étude (REDCap)		X	
Données de la chirurgie			X

5. Vais-je tirer un bénéfice de l'étude ?

Les informations obtenues pendant une étude peuvent contribuer à une meilleure compréhension de l'utilisation du médicament expérimental ou au développement des nouvelles stratégies de traitement et/ou diagnostique.

Cette nouvelle technique d'imagerie en fluorescence « proche d'infrarouge » à l'ICG semble être une des nouvelles techniques d'évaluation des marges de résection après une tumorectomie du sein qui pourra en temps réel assure une exérèse (enlèvement) de la tumeur avec des marges saines (exemptes de tout tissu cancéreux), et par conséquent il deviendrait possible de réduire les taux de récurrence et plus largement d'améliorer la survie des patients.

Il n'a pas encore été prouvé que la technique d'imagerie en fluorescence « proche d'infrarouge » à l'ICG puisse réduire le taux de marges positives après une tumorectomie. C'est ce que nous allons essayer de démontrer avec cette étude. Il n'est donc actuellement pas certain que cela sera bénéfique pour vous. C'est ce que nous voulons savoir plus précisément: est-ce que l'imagerie en fluorescence avec ICG fonctionne, ne fonctionne pas, ou pas assez pour l'évaluation peropératoire des marges de résection?

6. Quels sont les risques et les désagréments potentiels liés à la participation à l'étude ?

6.1. Quels sont les effets secondaires possibles du vert d'indocyanine.

L'administration du vert d'indocyanine (vendu sous le nom de VERDYE) est très bien tolérée. Les effets indésirables sont peu fréquents et sont pour la plupart passagers. Néanmoins, ont été rapportés :

- Effets peu fréquents : nausées, voire vomissements.
- Effets rares : malaise, bouffées de chaleur, transpiration excessive (hypersudation), réactions de la peau (éruption cutanée, urticaire ou prurit isolé).
- Effets très rares: œdème de Quincke (brusque gonflement du visage et du cou avec sensation de brûlure et difficulté à respirer), choc de type anaphylactique (réactions allergiques très sévères pouvant mettre la vie en danger).

Des antécédents d'allergie au vert d'indocyanine constitueront une contre-indication formelle à cet examen. En cas d'allergie connue à d'autres produits, nous vous demandons également de nous

prévenir. Le médecin-investigateur pourra vous donner davantage d'informations à propos des risques et bénéfices liés à votre participation à cette étude clinique. N'hésitez pas à lui poser la question avant de prendre votre décision. Dans tous les cas, vous bénéficierez d'une prise en charge appropriée

Très fréquent	Chez plus d'un patient sur 10
Fréquent	Entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 10
Peu fréquent	Entre 1 patient sur 1 000 et 1 patient sur 100
Rare	Entre 1 patient sur 10 000 et 1 patient sur 1 000
Très rare	Entre 1 patient sur 100 000 et 1 patient sur 10 000

6.2. Quels sont les risques ou les désagréments potentiels des examens prévus pendant l'étude ?

La technique d'imagerie de fluorescence proche infrarouge utilisée pour cette étude étant une technique d'imagerie non invasive, aucun risque particulier lié à la technique n'est à craindre.

6.3. Est-ce que je peux ou est-ce que ma partenaire peut devenir enceinte ou allaiter pendant la durée de l'étude ?

Les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent pas participer à cette étude. Si vous êtes une femme en âge de procréer, un test de grossesse sera réalisé dans les 14 jours précédents l'injection du vert d'indocyanine pour s'assurer de l'absence de grossesse.

7. Qu'en est-il si quelque chose se passe mal pendant l'étude ?

Même sans faute, le promoteur est responsable du préjudice qui vous a été causé, qu'il soit directement ou indirectement lié à votre participation à l'étude. Le promoteur a souscrit une assurance appropriée (appelée « ASSURANCE RESPONSABILITÉ SANS FAUTE ») pour couvrir cette responsabilité (Réf. ¹). Une copie du certificat d'assurance peut être obtenue sur demande adressée à l'investigateur ou au personnel de l'étude.

Si vous (ou, en cas de décès, vos ayants droit) demandez une indemnisation pour un préjudice à votre santé résultant directement ou indirectement de votre participation à l'étude, vous devez en informer votre investigateur ou le personnel de l'étude dans les meilleurs délais.

Si l'investigateur estime qu'il peut y avoir un lien entre le(s) nouveau(x) problème(s) de santé ou l'aggravation de celui-ci (ceux-ci), il en informera le promoteur de l'étude qui se chargera de lancer immédiatement la procédure de déclaration à la compagnie d'assurances. Si la compagnie d'assurances l'estime nécessaire, elle nommera un expert qui sera chargé d'évaluer s'il existe un lien entre votre ou vos problèmes de santé rapportés et l'étude. L'assurance ne couvre pas l'évolution naturelle de votre maladie ou de votre affection ni les effets secondaires connus du traitement que vous auriez reçu sans participer à l'étude (c.-à-d. votre traitement standard).

Si vous l'estimeriez utile ou si vous ou vos ayants droit sont en désaccord soit avec l'investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances, vous pouvez contacter ou assigner la

compagnie d'assurances. Vous trouverez les coordonnées nécessaires sur la première page de ce formulaire.

8. Peut-il être prématurément mis fin à ma participation à l'étude ?

Comme expliqué en détail ci-dessous, il peut être prématurément mis fin à votre participation à l'étude si

- vous décidez de retirer votre consentement,
- l'investigateur décide de mettre fin à votre participation à l'étude, ou
- d'autres entités interrompent ou mettent fin à l'étude.

Dans tous les cas, s'il est prématurément mis fin à votre participation à l'étude, l'investigateur discutera avec vous de vos soins médicaux ultérieurs. Le promoteur pourra continuer à conserver et à utiliser toutes les données qui auront été collectées avant la fin de votre participation.

8.1. Vous décidez de retirer votre consentement

Votre participation à cette étude est entièrement libre et volontaire. Il vous est possible de participer simultanément à une autre recherche, sous réserve que vous puissiez vous soumettre au suivi prévu au protocole. Vous avez le droit de retirer votre consentement pour quelque raison que ce soit et à n'importe quel moment sans devoir justifier votre décision et sans que cela n'ait de conséquence sur votre suivi médical ni sur la qualité de vos soins ultérieurs. Si l'arrêt est lié au traitement étudié, nous vous demandons simplement de bien vouloir le préciser au médecin-investigateur. Si vous retirez votre consentement, les informations et les échantillons recueillis dans le cadre de cette étude seront conservés et analysés, sauf si vous exprimez votre refus auprès du médecin investigateur. Dans ce cas, les données de l'étude et les échantillons vous concernant seront détruits.

8.2. L'investigateur décide de mettre fin à votre participation à l'étude

Le médecin-investigateur peut également décider d'arrêter votre participation à l'étude si :

- vous nécessitez des traitements non autorisés dans cette étude
- vous ne suivez pas les instructions de l'étude
- ou pour n'importe quelle autre raison qu'il vous expliquera

8.3. D'autres entités peuvent interrompre ou mettre fin à l'étude

Le promoteur et les autorités compétentes belges peuvent interrompre ou mettre fin à l'étude pour les raisons suivantes:

- les informations recueillies montrent que le médicament à l'étude n'est pas efficace (n'apporte pas un niveau suffisant d'amélioration de la santé des participants à l'étude),
- le médicament à l'étude engendre plus d'effets secondaires (graves) que prévu, ou
- toute autre raison qui sera dûment motivée par la partie concernée.

9. Nouvelles informations sur l'étude et sur le traitement à l'étude.

Vous serez informée dans les plus brefs délais de toute nouvelle information concernant votre santé ou donnée nouvelle qui pourrait influencer votre volonté de poursuivre votre participation à cette étude. Si de nouvelles informations venaient à modifier celles qui vous sont présentées dans ce document, un nouveau document vous serait remis afin que vous en soyez informée et afin que vous confirmiez, ou non, votre souhait de poursuivre cette étude.

10. Ma participation à l'étude entraînera-t-elle des frais supplémentaires pour moi ?

Veuillez noter que les coûts engendrés par votre participation à cette étude seront intégralement supportés par le promoteur de cette étude (l'Institut Jules Bordet), respectivement par l'investigateur principal de l'étude. Aucun examen complémentaire et aucune frais supplémentaire ne vous sera réclamé si vous décidez d'y prendre part.

Vous ne serez pas payée pour votre participation à cette étude.

11. Quelles sont les données collectées sur moi pendant l'étude et qu'en adviendra-t-il ?

11.1. Quelles données sont collectées et traitées pendant l'étude ?

Les données à caractère personnel recueillies et traitées concernent des informations sur votre santé et votre maladie, y compris vos antécédents médicaux, certaines informations de contexte (par exemple, votre âge) et les résultats des examens nécessaires dans le cadre de l'étude.

11.2. Comment l'investigateur traite-t-il mes données à caractère personnel ?

L'investigateur est tenu au secret professionnel concernant les données recueillies.

Cela signifie qu'il ne révélera jamais votre identité, y compris dans une publication scientifique ou lors d'un exposé, et qu'il codera vos données (c.-à-d. remplacera votre identité par un code d'identification dans l'étude) avant de les envoyer au promoteur.

Par conséquent, seuls l'investigateur et le personnel de l'étude placé sous la responsabilité de l'investigateur seront capables d'établir un lien entre votre identité et les données transmises tout au long de l'étude, sauf dans le cas des exceptions énumérées au point 11.6.

Les données transmises au promoteur ne permettront pas à celui-ci de vous identifier.

11.3. Qu'advient-il des informations me concernant recueillies pendant l'étude ?

Votre participation à l'étude signifie que vos données à caractère personnel

- soient recueillies par l'investigateur,
- soient utilisées sous une forme codée par le promoteur de l'étude.

L'investigateur et le promoteur ne peuvent utiliser les données à caractère personnel codées à des fins de recherche dans le cadre de publications scientifiques que dans le contexte de l'étude à laquelle vous participez.

Le promoteur peut donner accès à des chercheurs extérieurs (qui ne sont pas impliqués dans cette étude). Dans le cas où un chercheur extérieur souhaite utiliser les données dans un projet autre que celui décrit dans ce document, ce projet devra être approuvé par un comité d'éthique.

11.4. Comment mes données seront-elles traitées ?

Vos données relatives à l'étude seront traitées conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD, Réf. ²) et la loi belge du 30 juillet 2018 (Réf. ³) sur la protection des données. Le promoteur est responsable de la protection des données.

La raison pour laquelle nous sommes autorisés à traiter vos données à caractère personnel, est que nous menons des recherches scientifiques et **vous avez donné votre consentement**.

11.5. Est-ce que j'ai accès à mes données collectées et traitées pendant l'étude et est-ce que je peux les rectifier ?

Vous avez le droit de demander à l'investigateur quelles sont les données collectées à votre sujet et quelle est leur utilité dans le cadre de l'étude.

Vous avez le droit :

- de recevoir les données à caractère personnel collectées vous concernant.
- de retirer votre consentement au traitement de données à caractère personnel.

Toutefois, les données à caractère personnel collectées avant le retrait seront conservées pour éviter de fausser les résultats de l'étude

11.6. À part l'investigateur et son personnel, qui d'autre a accès à mes données à caractère personnel ?

Pour vérifier la qualité de l'étude, il est possible que vos données à caractère personnel non codées ou les informations contenues dans votre dossier médical, pertinentes pour l'étude, soient examinées par des personnes extérieures au personnel de l'étude, mais toujours sous la responsabilité de ce dernier. Ces personnes doivent être soumises au secret professionnel ou à un accord de confidentialité. Les personnes suivantes pourraient donc avoir accès à vos données à caractère personnel :

- le personnel désigné par le promoteur (MONITEURS et AUDITEURS) et les personnes ou les organismes qui fournissent des services au promoteur ou collaborent avec lui. Cependant, ils ne transmettront jamais votre nom et vos coordonnées au promoteur.

- des inspecteurs des autorités compétentes de la Belgique (l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, AFMPS)
- un groupe d'audit indépendant
- des personnes désignées par le Comité d'éthique

La législation européenne et la législation belge relative à la protection des données imposent des règles en cas de transfert de données vers des pays tiers. Le promoteur doit s'assurer de la mise en place de garanties équivalentes en matière de protection des données à caractère personnel avant de transférer les données codées de l'étude aux pays tiers. À cet effet, s'il existe un accord sur la protection des données, une copie de cet accord peut être obtenue par l'intermédiaire de l'investigateur.

Vous pouvez toujours contacter votre investigateur pour obtenir de plus amples informations sur ces transferts.

11.7. Qu'advient-il des résultats de l'étude ?

Après la clôture de l'étude, une description et les résultats de cette étude clinique seront publiés dans des revues médicales spécialisées. Une copie des publications scientifiques peut être obtenue auprès de l'investigateur ou du personnel de l'étude.

Une description de l'étude sera aussi disponible sur <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> et/ou sur <https://www.Clinicaltrials.gov>. Vous pouvez faire des recherches sur ces sites web en tout temps en utilisant le numéro UE d'essai indiqué sur la première page du formulaire de consentement éclairé. Les sites Web comprendront un résumé des résultats dans l'année qui suit la fin de l'étude (Réf. ⁴).

Ces sites web ou ces publications ne contiendront pas d'informations permettant de vous identifier.

11.8. Mes données seront-elles utilisées à d'autres fins que l'étude à laquelle je participe ?

Les résultats de l'étude ne seront utilisés que pour répondre aux questions scientifiques de l'étude.

11.9. Combien de temps mes données seront-elles conservées ?

Après la fin de l'étude, vos données codées seront conservées pendant au moins 25 ans (Réf. ⁵) pour assurer la validité de la recherche. Ce sera également le cas si vous mettez prématurément fin à votre participation à l'étude.

12. Quels échantillons biologiques me prélèvera-t-on pendant l'étude et qu'en adviendra-t-il ?

12.1. Quels échantillons biologiques me prélèvera-t-on pendant l'étude ?

Les échantillons biologiques sont des échantillons de matériel corporel humain (par exemple du sang, des tissus, de l'urine, des selles...).

Dans cette étude, les échantillons biologiques suivants seront prélevés : du tissu de votre sein qui a été enlevé lors de la résection de votre tumeur du sein ainsi que les ganglions lymphatiques prélevés lors de votre chirurgie.

12.2. Qu'advient-il des échantillons biologiques prélevés ?

Les échantillons biologiques prélevés seront gérés et entreposés au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Institut Jules Bordet, qui gère le matériel biologique pour le promoteur, pendant 25 ans.

Ces échantillons biologiques seront analysés aux fins de l'étude.

12.3. Comment mes échantillons biologiques seront-ils traités ?

La procédure de codage de vos échantillons biologiques est la même que celle utilisée pour vos données à caractère personnel (voir I, § 11.3, page 18, Réf. ⁶). Les échantillons ne seront donc étiquetés qu'avec votre code d'identification lié à l'étude.

Vos échantillons biologiques sont considérés comme un « don ». Vous ne retirerez aucun bénéfice financier lié au développement de nouvelles thérapies/technologies, dérivées de l'utilisation de vos échantillons biologiques qui pourraient avoir une valeur commerciale.

12.4. Que se passe-t-il avec les échantillons biologiques résiduels à la fin des analyses décrites dans le présent document ?

Le promoteur doit les utiliser dans le contexte de l'étude auquel vous participez, conformément à la description ci-dessus.

Les progrès scientifiques dans ce domaine étant constants, le promoteur souhaite, avec votre consentement, conserver vos échantillons biologiques résiduels pendant 25 ans. Ces échantillons serviront dans des recherches futures - en dehors de l'étude pour laquelle vous participez - destinées à mieux comprendre la maladie, son traitement, les réponses aux traitements. La conservation de vos échantillons biologiques résiduels va de pair avec la conservation de vos données personnelles codées qui y sont associées.

Vous acceptez ou refusez la conservation de vos échantillons biologiques résiduels à des fins de recherche future en cochant la case appropriée au chapitre II, page 21.

Si vous acceptez, toute recherche future, en plus de ce qui est décrit ci-dessus, ne pourra être effectuée que conformément à la législation sur l'utilisation de tissus humains (Réf. ⁷) et avec l'approbation d'un comité d'éthique belge agréé. Généralement, il vous sera demandé de signer un formulaire de consentement éclairé supplémentaire dans lequel la recherche supplémentaire est clairement décrite.

12.5. Des échantillons biologiques supplémentaires seront-ils prélevés et utilisés pour des recherches supplémentaires ?

Non, durant cette étude, aucun échantillon biologique supplémentaire ne sera prélevé.

13. Qui a révisé et approuvé les documents de l'étude ?

Les documents de l'étude ont été révisés :

- par les autorités de santé compétentes belges (AFMPS) et
- par un Comité d'éthique belge indépendant

Les autorités compétentes et les comités d'éthique ont pour tâche de protéger les personnes qui participent à une étude. Les autorités compétentes veilleront à ce que l'étude soit menée conformément à la législation applicable.

Vous ne devez, en aucun cas, considérer leur approbation comme une incitation à participer à l'étude.

CHAPITRE II - CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Titre de l'étude : *L'imagerie en fluorescence a l'ICG pour évaluation intra-opératoire des marges de résection dans le cancer du sein : une étude de recherche de dose d'ICG et du moment de l'imagerie en fluorescence.*

Numéro UE d'essai : 2023-504024-26-00

Numéro de l'étude : IJB-S2022-IFIBC01

Promoteur(s) de l'étude : *Institut Jules Bordet*

Adresse principale du centre de l'étude : Rue Meylemeersch 90, 1070 Bruxelles

PARTICIPANT

CONDITIONS PRÉALABLES À VOTRE PARTICIPATION À L'ÉTUDE

- Je déclare avoir été informé et avoir compris le but de l'étude clinique, sa durée, ses risques et désagréments éventuels, et ce que l'on attend de moi. On m'a expliqué et j'ai compris mes droits en tant que participant à une étude.
- J'ai disposé de suffisamment de temps pour y réfléchir et en discuter avec une personne de confiance (amis, parents, médecin traitant, ...).
- J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.
- Je comprends que je participerai à cette étude volontairement et sans aucune contrainte, et que je suis libre de mettre fin à ma participation à l'étude à tout moment.
- J'ai compris que des données me concernant seront récoltées et que la confidentialité est garantie.
- J'accepte que mes données à caractère personnel soient traitées comme décrit au chapitre I, § 11, page 16.
- Je comprends que le promoteur a souscrit une assurance au cas où je subirais des dommages en rapport avec ma participation à cette étude.
- Je comprends qu'en participant à cette étude, je n'encourrai aucun frais à l'exception des frais liés au traitement standard que requiert ma maladie
- J'accepte que mon/mes médecin(s) traitant(s) soi(en)t informé(s) de ma participation à cette étude.
- J'accepte de ne pas participer simultanément à une autre étude clinique sans en avoir informé l'investigateur ou le personnel de l'étude, qui pourrait alors refuser ma participation pour une raison motivée.
- Je comprends que je dois coopérer et suivre les instructions de l'investigateur et du personnel de l'étude concernant l'étude.
- Je comprends qu'il peut être mis fin à ma participation à l'étude sans mon consentement si j'ai besoin d'un autre traitement, si je ne suis pas le plan de l'étude, si je subis un dommage en lien avec ma participation à l'étude ou pour toute autre raison justifiée.
- Je certifie que tous les renseignements que j'ai fournis au sujet de mes antécédents médicaux sont exacts. Je comprends que le fait de ne pas informer l'investigateur ou son représentant d'un critère d'exclusion peut me nuire.

CONSENTEMENTS FACULTATIFS QUI NE CONSTITUENT PAS UNE CONDITION PRÉALABLE À VOTRE PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE.

1. Comme indiqué au chapitre I, § 12.4., page 19, le promoteur souhaite conserver vos échantillons biologiques résiduels pendant 25 ans pour des recherches futures autres que l'étude à laquelle vous participez. Ces échantillons seront utilisés afin de mieux comprendre la maladie, son traitement et les réponses à ces traitements.

Êtes-vous d'accord pour que vos échantillons biologiques résiduels soient conservés pour des recherches futures autres que l'étude à laquelle vous participez ?

(Cochez la case appropriée, si vous laissez cette question ouverte, nous supposons que votre réponse est « Je ne suis pas d'accord ».)

☐ Je suis d'accord	☐ Je ne suis pas d'accord
---	--

Je consens à participer à l'étude, et j'ai reçu une copie signée et datée de toutes les pages du présent document.

Nom et prénom du participant :

Date :

Signature du participant :

TÉMOIN IMPARTIAL / INTERPRÈTE (RÉF. 8)

Je soussigné(e) (cochez la case appropriée),

☐ Témoin impartial

☐ Interprète

déclare avoir été présent(e) durant tout le processus d'information au participant et je confirme que l'information sur les objectifs et les procédures de l'étude a été fournie de manière adéquate, que le participant (ou son représentant légal) a apparemment compris en quoi consistait l'étude et que le consentement à participer à l'étude a été donné librement.

Je déclare, en outre, qu'en tant que témoin impartial, je suis indépendant du promoteur et de l'investigateur.

Nom et prénom du témoin impartial / de l'interprète :

Qualification du témoin impartial / de l'interprète :

Date

Signature du témoin impartial / de l'interprète :

MÉDECIN INVESTIGATEUR

Je, soussigné, médecin investigateur, confirme que :

- le participant a reçu verbalement les informations nécessaires au sujet de l'étude, a reçu des explications sur le contenu de l'étude et a reçu un original signé du présent document.
- J'ai vérifié si le participant a compris l'étude.
- J'ai laissé suffisamment de temps au participant pour décider de participer ou pas à l'étude et poser ses questions.
- Aucune pression n'a été exercée pour que le participant accepte de participer à l'étude.
- Je travaille en accord avec les principes éthiques énoncés dans la dernière version de la « Déclaration d'Helsinki », des « Bonnes pratiques Cliniques » et de la loi belge (Réf. ⁹).

Nom et prénom de l'investigateur :

Dr. POP Catalin Florin

Date

Signature de l'investigateur :

GLOSSAIRE

AFMPS : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

APD : L'autorité de protection des données veille à ce que les données à caractère personnel soient utilisées et sécurisées soigneusement, et que votre vie privée future soit également garantie.

ASSURANCE RESPONSABILITÉ SANS FAUTE :

Le promoteur sera responsable de tout préjudice ou dommage subi par le participant, directement ou indirectement liés à l'étude clinique. Vous n'avez pas à prouver qu'il y a eu erreur à cet égard.

MONITEUR et AUDITEUR

Le moniteur et l'auditeur travaillent pour le promoteur.

Le moniteur assure un contrôle de qualité continu pendant le déroulement de l'étude. L'auditeur mène une enquête après l'étude. Ils vérifient si l'étude est / a été réalisée conformément au protocole, si les données rapportées sont fiables et si l'étude est conforme aux lois applicables



HÔPITAL UNIVERSITAIRE
DE BRUXELLES
ACADEMISCH ZIEKENHUIS
BRUSSEL



RÉFÉRENCES

¹ Conformément à l'article 29 de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

² Règlement général sur la protection des données n° 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE.

³ Loi belge de 30 Juillet 2018 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel.

⁴ En vertu de la section 4.3. des Lignes directrices de la Commission : Orientations sur l'enregistrement et la publication des informations sur les résultats des essais cliniques dans le cadre de l'application de l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CE) no 726/2004 et de l'article 41(2) du règlement (CE) no 1901/2006 - 2012/C 302/3. [Après entrée en vigueur du CTR : Conformément à l'article 37 du Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE le promoteur fournit un résumé des résultats de l'essai clinique et un résumé présenté en des termes compréhensibles pour une personne profane.]

⁵ Conformément à l'article 58 du Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.

⁶ Loi belge du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique, et ses arrêtés royaux.

⁷ Conformément à l'article 21 de la loi belge du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique, et ses arrêtés royaux.

⁸ Le recours à un témoin impartial est nécessaire quand le sujet ou son représentant légal autorisé parle et/ou comprend parfaitement la langue du formulaire de consentement éclairé approuvé, mais qu'il ne peut ni lire, ni écrire en raison d'une déficience physique ou visuelle. Un interprète est nécessaire quand l'investigateur ne parle pas la langue du patient.

⁹ Loi belge du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine, et ses arrêtés.