

ELDER-GRAF

Evaluation multi-domaine et qualité de vie des patients allogreffés à 60 ans ou plus recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

ELDER-GRAF

Code projet APHP200084 / N° IDRCB: 2020-A00195-34

Investigateur principal coordonnateur

Dr Marie ROBIN

Service : hématologie - greffe

Hôpital : hôpital Saint-Louis

Coordonnées : marie.robin@aphp.fr

Tel : 01 42 49 47 24

Promoteur

AP-HP et par délégation : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)

Hôpital Saint-Louis

1, avenue Claude Vellefaux

Référent projet DRCI-Siège: **Laura BLANCHET**

Tél : 01.44.84.17.32

Courriel : laura.blanchet@aphp.fr

Structure chargée de la recherche

Unité de Recherche Clinique (URC)

Hôpital Saint-Louis

Méthodologiste : **Pr Matthieu RESCHE-RIGON**

Référent projet DRCI-URC : **El Mountacer Billah EL**

ABBASSI

Tél : 01 42 38 53 23

Courriel : el-abbassi.el-mountacer@aphp.fr

Chef de projet URC

Chafia ABBOU

URC Saint-Louis

Tel : 01 42 38 53 22

Courriel : chafia.benhaddadene@aphp.fr

Attachée de Recherche Clinique

Salima EL OUALI ZIRARI

URC Saint-Louis

Tél : 01 71 20 74 11 / 01 42 38 52 74

Courriel : salima.elouali@aphp.fr

Sommaire

1. Justificatifs de l'étude
2. Caractéristiques de l'Etude
3. Objectifs de l'essai et critères de jugement
4. Critères d'inclusion/Critères de non inclusion
5. Déroulement de l'étude
6. BPC / Réglementaire
7. eCRF

1. Justificatifs de l'étude

1.1 Description des connaissances

- L'âge des patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) augmente chaque année ; plus de 40% des patients ont maintenant plus de 50 ans au moment de la greffe.
- La survie de ses patients à moyen terme sans greffe est $< 8\%$ (Zeidan AM, Stahl M, Hu X, et al., 2018)
- La GCSH pour les patients MDS avancés de 70 ans ou plus est une option de traitement curatif avec un taux de survie globale à 3 ans de 34% (Heidenreich S, Ziagkos D, de Wreede LC, et al., 2017).
- Aucune information sur les scores fonctionnels, cognitifs ou la qualité de vie (QDV) n'a été relevée pour les patients greffés alors que des échelles ont été développées afin d'évaluer différents domaines tels que l'autonomie, les capacités physiques et cognitives, la nutrition, la psychologie, l'insertion sociale des personnes âgées (± 70 ans) recevant des thérapies anti-cancéreuses lourdes.
- L'étude ELDER-GRAF propose une évaluation prospective de l'EGC (**évaluations gériatriques complètes**) associé aux facteurs de risque habituels et de l'impact de la greffe sur le devenir du patient, aussi bien en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie.

1.2 Description des éléments sur lesquels porte la recherche

1) L'évaluation de différents domaines potentiellement prédictifs du devenir des patients :

- Capacité fonctionnelle et physique
- Indépendance
- Capacité cognitive
- Environnement social
- Nutrition
- Cardiaque
- Comorbidité

2) L'évaluation de la qualité de vie, de la nutrition, la capacité physique et l'indépendance des patients en pré-greffe, à J+100, un an et 2 ans post allogreffe.

1.3 Le choix de la population à étudier

- Les différents EGC ont été développés pour des patients en général âgés de plus de 70 ans, voire 80 ans.
- Dans cette étude, l'objectif est d'évaluer des personnes devant recevoir un traitement extrêmement toxique, dont la mortalité estimée est supérieure à 30%.
- L'âge ainsi que les comorbidités sont pronostiques pour la mortalité mais des études rapportent que les EGC sont aussi utiles et pourraient apporter des informations plus justes concernant les prédictions de la mortalité et QDV après allogreffe de moelle.

1.4 Recrutement du patient

- Le médecin hématologue référent informera le patient du protocole et recueillera **sa non opposition.**
- Tous les patients ayant les critères d'éligibilité et entrant dans l'unité de greffe pour leur greffe se verront proposés le protocole, **à savoir entre J-30 et J-5 avant la greffe.**

2. Caractéristiques de l'Etude

- **Recherche non interventionnelle**
- **Multicentrique : 18 centres recruteurs** (services d'hématologie-greffe)
- **Nombre de patients attendus : 205**
- **Durée des inclusions : 24 mois**
- **Durée d'observation du patient : 24 mois**
- **Durée de l'étude : 48 mois**
- **Avis favorable CPP : 21/04/2020**
- **Déclaration CNIL : MR003 le 26/08/2016**

3. Objectifs de l'essai et critères de jugement

3.1 Objectif et critère d'évaluation principal

Objectif Principal :

Développement d'un score pronostic intégrant les éléments d'une évaluation gériatrique complète pour prédire la mortalité à 1 an post-greffe

Critère d'évaluation Principal :

Survie globale à 1 an

3.2 Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Objectifs Secondaires :

- Evaluer la valeur du score ainsi développé sur la morbidité (réactivation CMV, EBV, GVHD aiguë ou chronique, test de marche, IADL/ADL, nutrition, Karnofsky, index de comorbidité)
- Evaluer la valeur du score ainsi développé sur la survie sans maladie
- Evaluer la valeur du score ainsi développé sur la qualité de vie (QDV)
- Evaluer l'état nutritionnel, l'autonomie et la qualité de vie au cours du temps

Critères d'évaluation Secondaires :

- Survie 2 ans post-greffe
- Morbidité à 1 an et 2 ans post-greffe évaluée par l'index de comorbidité
- Survie sans maladie, sans GVHD chronique extensive et de ses facteurs de risque à 1 an et 2 ans
- Incidence de réactivation virale nécessitant un traitement (CMV et EBV) à 1 an
- GVHD aiguë à J100
- GVHD chronique à 1 an et 2 ans
- Test de marche et QDV à J100, 1 an et 2 ans
- Score nutritionnel à J100, 1 an et 2 ans
- Indice de Karnofsky à J100, 1 an et 2 ans
- Score ADL et IADL à J100, 1 an et 2 ans
- Incidence de rechutes à 2 ans
- Durée d'hospitalisation initiale
- Durée d'hospitalisation la première année de greffe
- Evaluation de la qualité de vie à 1 an
- Taux de complétion des questionnaires
- Durée des visites pré-greffe, J+100, 1 an et 2 ans

4. Critères d'éligibilité

4.1 Critères d'inclusion

- Patients âgés de 60 ans ou plus en date de greffe
- Patient bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une hémopathie myéloïde (leucémie aiguë myéloïde, syndrome myélodysplasique, néoplasie myélo-proliférative) ou une LAL
- Non opposition du patient à la recherche

4.2 Critères de non inclusion

- Patients sous tutelle ou curatelle
- Patients ne bénéficiant pas d'un régime de sécurité sociale
- Opposition du patient à la recherche

5. Déroulement de l'essai

5.1 Calendrier de la recherche

Visite d'inclusion (Pré-greffe entre J-30 et J-5)

J+100

M12

M24

	Visite d'inclusion (Pré-greffe entre J-30 et J-5)	J+100	M12	M24
Interrogatoire sur les antécédents médicaux et les caractéristiques socio-démographiques (maladie, traitement en cours, entourage familial, chute les 6 mois précédant, vit seul ou non)*	X			
Nombre de principes actifs en cours	X	X	X	X
Evaluation de l'état nutritionnel : - Poids/taille - Mesures des circonférences brachiales et du mollet - Mini nutritionnel assessment (MNA - 6 questions)*	X	X	X	X
Index de comorbidité	X		X	X
Score de Karnosky	X	X	X	X
Score évaluant différents domaine de la santé physique ou mentale (8 questions)* Score G8	X			
Evaluation de l'état cognitif (30 questions) (MMS) *	X			
Evaluation de l'humeur (mini GDS) *	X			
Test de marche*	X	X	X	X
Biologie : CRP, albumine, ferritine**	X	X		
Questionnaire sur l'autonomie IADL/ADL *	X	X	X	X
Auto-questionnaires sur la qualité de vie (30 questions) rempli par le patient directement (questionnaire EORTC-30)	X	X	X	X

* Questionnaires ou tests faits par un professionnel de santé

** Ces examens sont pratiqués lors de la prise de sang pré-greffe dans le cadre de la routine, ils seront simplement collectés pour être analysés, aucun prélèvement supplémentaire ne sera ajouté par la recherche

Visite d'inclusion

A faire :

- Examen clinique
- Caractéristiques socio-démographiques
- Examen Biologique
- QUESTIONNAIRES / TESTS :

La durée de l'entretien : déclencher le chronomètre en début d'entretien = temps pour réaliser tous les questionnaires

Questionnaires

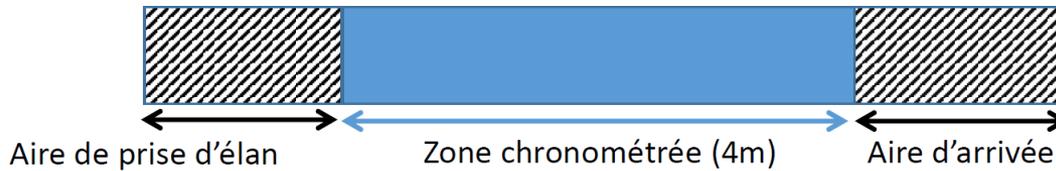
➤ Questionnaire/Tests de pré-greffe :

- Index de comorbidité, Karnofsky, IADL, ADL, Test de marche, G8/MNA
- Mini mental test (version consensuelle du GRECO)
- Echelle de dépression (mini GDS)
- Auto-questionnaire EORTC QLQ-30 version 3

➤ Questionnaire/Tests à J100, M12, M24:

- Karnofsky, IADL, ADL, Test de marche
- Questionnaire nutritionnel MNA
- Auto-questionnaire EORTC QLQ-30 version 3

Test de marche sur quatre mètres



Test considéré comme normal quand la vitesse de marche est supérieure à 0,80m/s

1. Un marquage doit être effectué en ligne droite sur 8 mètres, découpé en 2 mètres- 4 mètres- 2 mètres (voir figure ci-dessus)
2. Dire au patient de marcher normalement à son rythme habituel
3. Faire démarrer le patient sur 2 mètres (aire de prise d'élan) et lui dire de marcher jusqu'au bout de la délimitation (fin d'aire d'arrivée)
4. Mesurer le temps qu'il met à parcourir les quatre mètres (zone chronométrée)
5. Diviser la distance (4 mètres) par le temps mis pour la parcourir pour connaître la vitesse de marche

Ex : Anne a mis 4.5 secondes pour parcourir 4m, soit $4/4.5=0.89$ soit la vitesse de marche est de 0.89m/s.

Mesure de la circonférence brachiale

Principe : reflets de la composition corporelle (masse musculaire) et de l'état nutritionnel.

Instructions :

1. Prendre le bras non dominant (si patient gaucher mesurer sur le bras droit).
2. Patient assis sur une chaise, bras dégagé du dossier. Main posée sur la cuisse paume de la main vers le haut.
3. Epaule et bras complètement relâchés.
4. Mesurer la distance entre l'acromion (pointe de l'épaule) et l'olécrane (pointe du coude).
5. Poser à mi-distance le mètre ruban sans serrer lire la mesure en cm.



Mesure circonférence du mollet

Instructions :

1. Patient assis sur une chaise
2. Pieds à plat au sol, muscle relâché
3. Mesurer la circonférence d'un des deux mollets sans serrer
4. Relever la mesure la plus grande en centimètres



Echelle SEFI = EPA SCORE D'EVALUATION FACILE DES INESGTA

Question à poser au patient :

Pouvez-vous indiquer les quantités que vous mangez actuellement, en plaçant le curseur entre « rien du tout » et « comme d'habitude » ?

Le patient indique les quantités qu'il mange actuellement à l'aide du curseur sur l'échelle graduée de « rien du tout » à « comme d'habitude ». Le résultat, compris entre 0 et 10, est à consulter au verso.



5.2 Distinction entre le soin standard et la recherche

Interventions réalisées dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u>	Actes, procédures ajoutés par <u>la recherche</u>
<p>Consultations, imagerie, prise de sang</p>	<p>L'ensemble de la prise en charge liée à la greffe correspond à la prise en charge standard des patients et notamment toutes les visites, prise de sang imagerie</p>	<p>Le seul examen supplémentaire seront les questionnaires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Echelle IADL, - ADL, - Mini nutritionel assessment, - Score G8, - Mini mental test, - Mini GDS, test de marche, - Questionnaire EORTC <p>Aucune imagerie, visite, ou tube de sang supplémentaire ne sera prélevé</p>

6. BPC / Réglementaire

6.1 NIF-non opposition

Le médecin hématologue référent (**inscrit dans le FDF**) informera le patient du protocole et recueillera sa non opposition.

- ▶ Informations détaillées sur l'étude (Notice d'information)
- ▶ Recueil de la non opposition dans la NIF

Cadre réservé au service	
Nom/Prénom/Identifiant du patient :	
Opposition exprimée :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Date de délivrance de l'information :	
Signature du responsable de la consultation / du service :	

Document réalisé en 2 exemplaires. Un exemplaire doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième doit être remis à la personne participant à la recherche

Les modalités d'information du patient et d'obtention de sa non-opposition doivent être renseignées dans le dossier patient

IMPORTANT : Archivage des documents de l'étude pendant 15 ans

6.2 Formulaire de délégation de fonction

Direction de l'Organisation Médicale et des relations avec les Universités (DOMU)		ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS		Formulaire		
Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD)		Formulaire de délégation de fonction		Réf. : REC-DTYP-0132		
				Version : 02		
				Date d'application : 23/04/2015		
Titre de la recherche :						
Code Projet :		Acronyme :		Centre :		
				Le centre :		
Nom - Prénom	Paraphe (1)	Fonction	Impliqué dans la recherche	Date de fin de fonction dans la recherche	Date et Signature	Investigateur Principal : Date et Signature
			<input type="checkbox"/>		Date !	Date !
			<input type="checkbox"/>			
			<input type="checkbox"/>			
			<input type="checkbox"/>			
			<input type="checkbox"/>			
			<input type="checkbox"/>			
			<input type="checkbox"/>			
			<input type="checkbox"/>			

Ne pas oublier de faire compléter et signer le formulaire par chaque personne impliquée dans l'étude (médecin, ARC)

Le formulaire se trouve dans le classeur investigateur

6.3 Responsabilités de l'investigateur

Sanctions pénales

- Recherche sans la non opposition du patient
- Poursuite de la recherche si opposition



3 ans de prison



45 000 euros d'amende



+ Sanctions sur droits civiques et activité professionnelle



6.4 Risques et Vigilance

Les recherches non interventionnelles impliquant la personne humaine ne présentent aucun risque pour les patients.

Les effets indésirables constatés chez les patients participants à la recherche sont notifiés par les investigateurs selon les plans locaux de vigilance mis en place dans le cadre des activités de soin.

6.5 Recueil des données

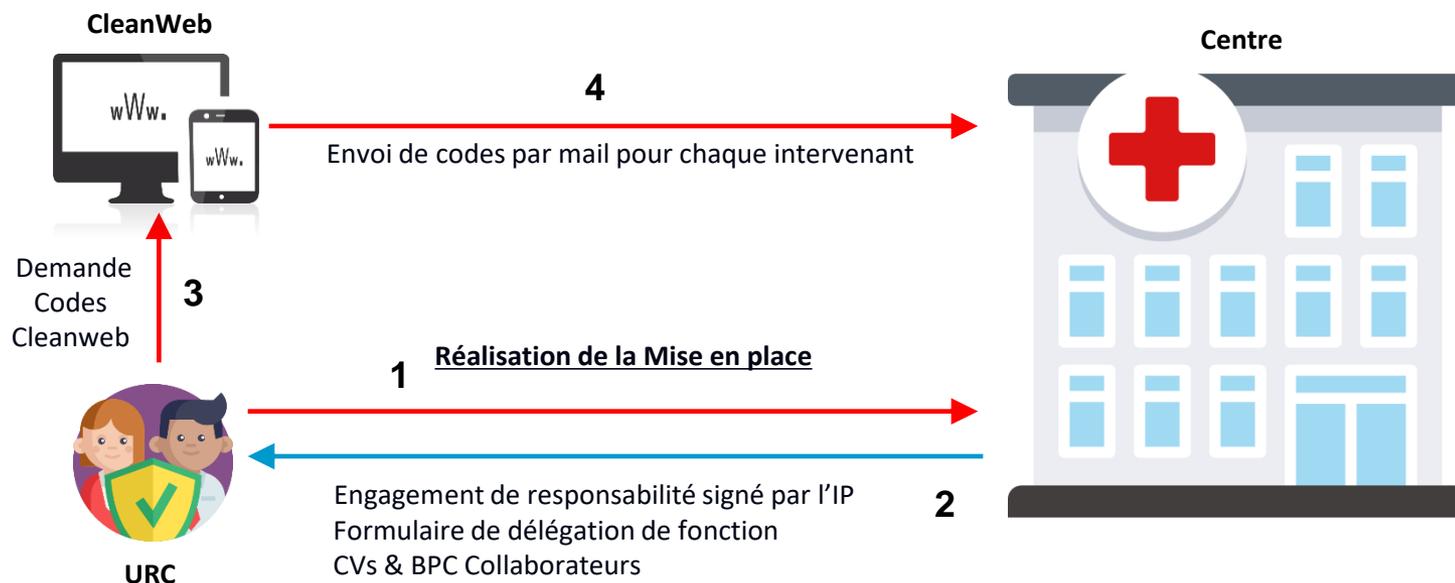


■ Cahier d'observation / données sources

- ▶ Les données des cahiers d'observations doivent être complètes et conformes aux dossiers sources
- ▶ Le cahier d'observation est un CRF électronique (CleanWeb)
- ▶ Accès direct de l'ARC aux dossiers sources dans le respect de la confidentialité des données
- ▶ Disponibilité de l'investigateur pour l'étude

7. eCRF

*Pour recevoir les codes qui vous permettent d'accéder à l'eCRF, vous devez au préalable nous faire parvenir le formulaire de délégation de fonctions, les CVs ainsi que les certificats BPC < 5 ans
Codes d'accès à CleanWeb = individuels*



Accès à l'e-CRF CleanWeb : <https://cleanweb.aphp.fr>



The image shows a web form for authentication. At the top, the logo 'CleanWeb' is displayed in orange and blue. Below it, the word 'Authentification' is written in blue. There are two input fields: 'Identifiant' and 'Mot de Passe'. Below the 'Mot de Passe' field is a yellow button labeled 'Connexion'. At the bottom of the form, there is a link 'Avez-vous oublié vos identifiants ?' and a copyright notice: 'Copyright ©2019 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés. Telemedicine Technologies S.A.S.'

Codes d'accès à CleanWeb → individuels

Les questionnaires et tests seront rapportés sur papier au moment des visites puis entrés après anonymisation dans la base de données CleanWeb

Les données seront recueillies par le personnel médical ou para-médical (papier) et intégré dans l'e-CRF par un technicien de recherche clinique.

CleanWeb

Authentification

Identifiant

Mot de Passe

Connexion

[Avez-vous oublié vos identifiants ?](#)

Copyright ©2019 Telemedicine Technologies. Tous droits réservés.
Telemedicine Technologies S.A.S.

Merci de votre attention