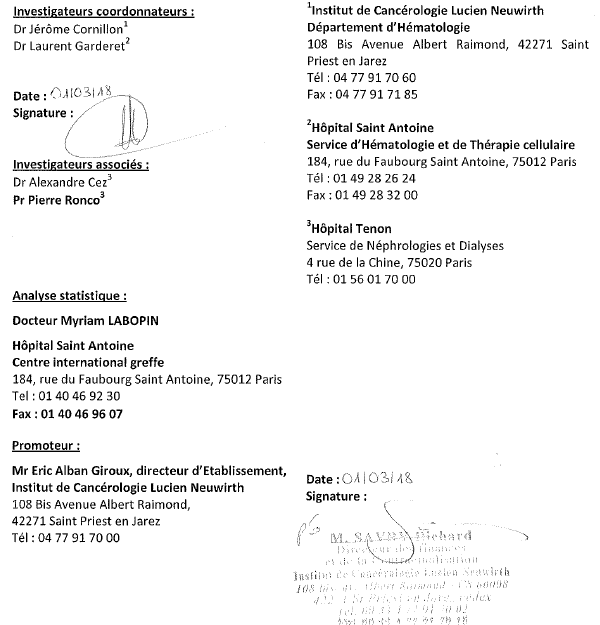
N° 2017-A02180-53

|  |
| --- |
| **Etude de cohorte prospective de patients**  **traités pour un myélome nouvellement diagnostiqué avec une insuffisance rénale sévère (DFGe <40 mL/min/1.73m², CKD-EPI) et susceptibles d’être autogreffés**  **Etude IRMYG** |

**PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE**

**VERSION N°1.2 du 27/02/2018**

## **RESUME DE L’ETUDE**

|  |  |
| --- | --- |
| Titre | **Etude de cohorte prospective de patients traités pour un myélome nouvellement diagnostiqué avec une insuffisance rénale sévère (DFGe<40 ml/min/1.73m², CKD-EPI) et susceptibles d’être autogreffés : étude IRMYG** |
| Promoteur | **Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth** |
| Investigateurs Coordonnateurs | **Dr Jérôme Cornillon**  **Dr Laurent Garderet** |
| Investigateurs Associes | **Dr Alexandre Cez**  **Pr Pierre Ronco** |
| Version du protocole | **Version 1.2 du 27/02/2018** |
| Justification / contexte | Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle hématopoïétique. Le traitement du myélome s’est considérablement amélioré avec l’avènement de nouvelles thérapeutiques ciblées. Malgré tout, l’autogreffe demeure un traitement indispensable pour tous les patients éligibles à une telle procédure. L’insuffisance rénale représente la principale cause de morbidité qui survient dans 20 à 30 % des nouveaux cas diagnostiqués de MM et qui affecte 40 à 50 % des patients au cours du MM, nécessitant une mise en dialyse chronique pour 10 % d’entre eux. Cette complication a par conséquent un effet très significatif sur la médiane de survie des patients qui est estimée à 32 mois *versus* 55 mois chez les patients avec myélome et fonction rénale préservée. La prise en charge de ces patients est un enjeu à visée multiple pour les hématologues puisqu’elle doit combiner une stratégie thérapeutique contre le myélome multiple, éventuellement une dialyse, des soins de support et une amélioration de la qualité de vie.  Chez les patients de moins de 66 ans ne présentant pas de graves lésions d’autres organes, le traitement intensif avec autogreffe de cellules souches est privilégié par rapport à une chimiothérapie conventionnelle. Cette méthode a en effet démontré un taux de réponse complète hématologique supérieur et est corrélée à une meilleure survie (sans progression et globale). Cependant, aucun consensus en termes de décision thérapeutique de première ligne ne prévaut pour les sujets présentant de surplus une atteinte rénale sévère. En effet, les toxicités induites par la chimiothérapie myéloablative par melphalan haute dose associée à un support hématopoïétique (autogreffe) restreignent l’administration de cette thérapie en cas de comorbidité rénale. Pourtant, des études récentes montrent que la collecte de cellules souches hématopoïétiques et l’autogreffe sont envisageables avec une toxicité acceptable chez les patients insuffisants rénaux. On note fréquemment une amélioration de la fonction rénale avec parfois une indépendance vis-à-vis des dialyses. De manière intéressante, la survie sans maladie ainsi que la survie globale sont proches de celles observées chez les patients sans insuffisance rénale. Il apparaît donc que l’insuffisance rénale, même terminale avec dialyse, n’est pas en soi une contre-indication à l’autogreffe.  Au vu de ces données, l’autogreffe pour les myélomes avec insuffisance rénale sévère est possible. Elle est réalisée en France avec des pratiques hétérogènes dans les centres. Les données concernant ces greffes sont colligées de façon rétrospective par la Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) dans le logiciel Promise. Nous nous proposons par cette étude non interventionnelle, observationnelle, de cohorte et prospective de collecter les données du devenir des patients traités par autogreffe ou non après traitement d’induction afin de pouvoir *in fine* mieux définir dans l’avenir sa pratique.  Comme il est d’usage dans ce genre de protocole non-interventionnel, l’analyse proposée ici s’appuiera sur une étude observationnelle. Les patients seront enregistrés à l’issue du traitement d’induction dans le cadre de la prise en charge de leur myélome, conformément à la décision du médecin référent après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) *ad-hoc*, et après information du patient. Seront ainsi inclus dans l’étude les patients ayant effectivement reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-SCT) en première ligne de traitement ainsi que les patients non greffés. De plus, les patients seront informés de cette étude et leur consentement sera recueilli avant leur inclusion dans cette cohorte observationnelle afin de colliger les données des deux populations de patients. |
| Objectif Principal | L’objectif principal de cette étude sera d’évaluer de la NRM (mortalité sans rechute préalable) à J+100 à compter de la date d’inclusion. |
| Objectifs Secondaires | Les objectifs secondaires de cette étude seront les suivants :   * Evaluation de la toxicité globale du traitement (OMS) * Evaluation de la réponse hématologique à J+100 et à 6 mois * Evaluation de la réponse rénale à 3 mois, 6 mois et 1 an * Evaluation de la survie sans progression (PFS) à 2 ans * Evaluation de la survie globale (OS) à 2 ans |
| Schéma de l’etude | Etude sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales défini dans l'article L1121-1 du code de santé publique.  Il s’agit d’une étude observationnelle, prospective, de cohorte, multicentrique, évaluant la tolérance et l’efficacité d’une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de myélome nouvellement diagnostiqué avec une insuffisance rénale sévère à l’autogreffe définie par un DFGe <40mL/min/1.73m2, CKD-EPI. Ce projet de recherche est mentionné au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (recherche non-interventionnelle). |
| Critères d’Inclusion des Sujets | * Age ≤ 66 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé et de l’inclusion dans l’étude * Diagnostic confirmé de myélome multiple nouvellement diagnostiqué avec insuffisance rénale sévère (DFGe<40mL/min/1.73m², CKD-EPI) au moment de l’inclusion * Patient ayant au moins une rémission partielle hématologique après l’induction au moment de l’inclusion * Absence d’amylose associée * Affilié au régime de la Sécurité sociale * Pouvant donner un consentement éclairé |
| Critères de Non-Inclusion des Sujets | * Patient n’ayant pas obtenu au moins une réponse partielle hématologique après la phase d’induction * Des antécédents d’une autre pathologie maligne * Incapacité légale ou capacité légale limitée. Conditions médicales ou psychologiques ne permettant pas au sujet de comprendre l’étude et signer le consentement (art. L.1121-6, L.1121-7, L.1211-8, L.1211-9) * Femme enceinte ou allaitante * Refus de signer le consentement |
| Stratégies / Procédures | L’inclusion dans l’étude sera réalisée par l’hématologue à l’issue de la phase d’induction. Selon la décision du médecin, le patient sera ou pas autogreffé. Les données concernant les traitements administrés avant et après l’inclusion seront recueillies, correspondant aux différentes étapes de la prise en charge du patient qu’il bénéficie ou non d’une autogreffe comme indiqué ci-après :   1. Schéma d’induction : recueil des données des cures d’induction réalisées après le diagnostic 2. Mobilisation et Collecte des cellules souches périphériques, conformément aux pratiques standard: recueil des données 3. Intensification chimiothérapique à base de melphalan haute dose (140 mg/m²): recueil des données 4. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : infusion d’un greffon de cellules souches périphériques prélevé pendant la phase d’induction 5. Traitement post-auto-SCT :    1. Traitement de consolidation consistant habituellement en 2 cycles de la même combinaison du traitement administré pendant la phase d’induction    2. Traitement d’entretien dont la durée sera déterminée par l’investigateur local, consistant en un traitement prolongé par le lénalidomide à des doses adaptées à l’insuffisance rénale, selon les recommandations publiées par le siteGPR (www.sitegpr.com).   Après la consolidation, le patient sera suivi, selon la pratique courante de la prise en charge du myélome, tous les 3 mois jusqu’à progression ou en l’absence de progression, jusqu’à la fin de l’étude, soit 24 mois après l’inclusion dans l’étude. La durée de la période d’inclusion étant fixée à 24 mois, la durée totale de l’étude sera de 4 ans. |
| Nombre de Patients | Cette étude observationnelle s’arrêtera lorsque 50 patients, atteints d’un myélome nouvellement diagnostiqué, âgés de moins de 66 ans, avec une insuffisance rénale sévère et ayant été autogreffés, auront été enregistrés. On prévoit une période d’inclusion de 24 mois par des centres hospitaliers membres de la SFGM-TC et un suivi pendant 24 mois après l’inclusion. |
| Durée de la Recherche | Durée de la période d’inclusion : 24 mois.  Durée de la participation pour chaque patient : 24 mois.  Durée totale de l’étude : 4 ans. |
| Retombées attendues | Cette étude non interventionnelle a pour objectif d’évaluer l’efficacité et la tolérance de l’autogreffe chez les patients atteints de myélome avec une insuffisance rénale sévère. *In fine*, cette étude permettra de mieux définir dans l’avenir les modalités pratiques d’utilisation de l’autogreffe dans cette indication. |

##### SOMMAIRE

[**RESUME DE L’ETUDE** 2](#_Toc487618751)

[I- INTRODUCTION OU RATIONNEL 7](#_Toc487618752)

[II - OBJECTIFS 9](#_Toc487618753)

[**2.1** **Objectif principal** 9](#_Toc487618754)

[**2.2** **Objectif(s) secondaire(s)** 9](#_Toc487618755)

[III - CONCEPTION DE LA RECHERCHE 9](#_Toc487618756)

[**3.1** **Critères d’évaluation** 9](#_Toc487618757)

[**3.2** **Méthodologie de la recherche** 10](#_Toc487618758)

[**3.3** **Le déroulement** 10](#_Toc487618760)

[IV - SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE 11](#_Toc487618761)

[**4.1** **Critères d’inclusion** 11](#_Toc487618762)

[**4.2** **Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche** 12](#_Toc487618763)

[V - ANALYSE STATISTIQUE 12](#_Toc487618764)

[**5.1.** **Nombre de sujets nécessaire** 12](#_Toc487618765)

[**5.2.** **Description des méthodes statistiques** 12](#_Toc487618766)

[VI - DROIT D’ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES 13](#_Toc487618767)

[**6.1.** **Droit d’accès aux données** 13](#_Toc487618768)

[**6.2.** **Description des variables recueillies et durée de suivi longitudinal** 13](#_Toc487618769)

[**6.3.** **Identification des données sources** 14](#_Toc487618770)

[VII - CONTRÔLE ET ASSURANCE QUALITE 14](#_Toc487618771)

[VIII - FAISABILITE ET CALENDRIER DE L’ETUDE 15](#_Toc487618772)

[IX - ORGANISATION DE L’ETUDE 15](#_Toc487618773)

[X - CONSIDERATIONS ETHIQUES 16](#_Toc487618774)

[**10.1.** **Principes généraux** 16](#_Toc487618775)

[**10.2.** **Protection des personnes** 16](#_Toc487618776)

[**10.3.** **Aspect réglementaire** 17](#_Toc487618777)

[**10.4.** **Rapport bénéfices/risques** 17](#_Toc487618778)

[XI - CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE 17](#_Toc487618779)

[**11.1.**  **Circuit des données** 17](#_Toc487618781)

[**11.2.**  **Modalités de traitement, vérification et validation des données (data management)** 18](#_Toc487618782)

[**11.3.**  **Archivage des documents de l’essai** 18](#_Toc487618783)

[XII - PROPRIETES DES DONNEES – PUBLICATION DES RESULTATS 18](#_Toc487618784)

[XIII - Références bibliographiques 18](#_Toc487618785)

[XIV - ANNEXES 20](#_Toc487618786)

[ANNEXE 1 : Schéma de l’étude 21](#_Toc487618787)

[ANNEXE 2 : Schéma récapitulatif du traitement 22](#_Toc487618788)

[ANNEXE 3 : Notice d’information – Consentement du patient 23](#_Toc487618789)

[ANNEXE 4 : Fiche de recueil des données (CRF), « Med B » 27](#_Toc487618794)

[ANNEXE 5 : Fiche d’enregistrement de l’inclusion 28](#_Toc487618796)

[ANNEXE 6 : Liste des centres participants 29](#_Toc487618797)

# INTRODUCTION OU RATIONNEL

|  |
| --- |
| Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire monoclonale envahissant la moelle hématopoïétique. On distingue le myélome asymptomatique du myélome symptomatique sur la base d’atteintes conjointes d’organes ou de dysfonctionnement tissulaire, incluant une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie et des lésions osseuses1. La néphropathie à cylindres myélomateux ou tubulopathie myélomateuse est la complication rénale la plus fréquente, se manifestant par une précipitation des chaînes légères d’immunoglobuline monoclonale dans la lumière des tubules rénaux. Cette morbidité survient dans 20 à 30 % des nouveaux cas diagnostiqués de MM et affecte 40 à 50 % des patients au cours du MM, nécessitant une mise en dialyse chronique pour 10 % d’entre eux. Cette complication a un effet très significatif sur la médiane de survie des patients qui est estimée à 32 mois *versus* 55 mois chez les patients avec myélome et fonction rénale préservée2-4. Par conséquent, la prise en charge de ces patients est un enjeu à visée multiple pour les hématologues puisqu’elle doit combiner une stratégie thérapeutique contre le myélome, une éventuelle dialyse, des soins de support et une amélioration de la qualité de vie.  Chez les patients de moins de 66 ans ne présentant pas de graves lésions d’autres organes, le traitement intensif avec autogreffe de cellules souches est privilégié par rapport à une chimiothérapie conventionnelle5,6. Au cours de ces dernières années, l’incorporation de nouvelles molécules telles que la famille des « imide » (*i.e.* thalidomide, lénalidomide) et le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, a modifié le paradigme des approches de traitement anti-myélome. Ceci a permis de définir diverses combinaisons thérapeutiques ou régimes (*i.e.* VTD, VRD, VCD,) dont l’administration, préalable à l’autogreffe, s’inscrit dans une phase d’induction et dont l’objectif est de potentialiser la réponse au traitement7. Pour s’assurer d’un maintien dans le temps, une phase de consolidation réalisée 3 mois après l’autogreffe avec en général la même combinaison thérapeutique utilisée à l’induction est préconisée. Ce traitement supplémentaire permet d’augmenter le taux de réponse complète et améliore la survie (sans progression et globale)5-7,8,9. Cependant, aucun consensus en termes de décision thérapeutique de première ligne ne prévaut pour les sujets présentant de surplus une atteinte rénale sévère. En effet, les toxicités induites par la chimiothérapie à haute intensité associée à un support hématopoïétique restreignent l’administration de cette thérapie en cas de comorbidité rénale.  Il y a peu d’expériences rapportées dans ce contexte. En effet, la collecte de cellules souches hématopoïétiques ne semble pas limitée et l’utilisation du plerixafor est possible10. Le groupe d’Arkansas a publié une série de 81 myélomes avec insuffisance rénale dont 38 patients étaient dialysés. La mortalité liée à la greffe était de 6% après une greffe unique et 13% après une double autogreffe en tandem. La collecte de cellules souches périphériques n’était cependant pas limitée par l’insuffisance rénale et la posologie de melphalan à 140 mg/m2 semblait aussi efficace que 200 mg/m2 (posologie des patients sans insuffisance rénale) avec moins de toxicité11. Une actualisation de cette étude a montré que, pour les patients en dialyse à l’autogreffe, la survie sans maladie et la survie globale à 5 ans étaient respectivement de 24% et 36%. De plus, un quart des patients devenait, en médiane 4 mois après l’autogreffe, sevré des dialyses12. Le groupe coopérateur espagnol a rapporté une petite série de 14 patients insuffisants rénaux à l’autogreffe avec une TRM (Treatment-Related Mortality) de 29% et une survie globale de 49%13. Goldschmidt *et al* a comparé les patients dialysés qui ont été autogreffés avec un conditionnement par melphalan 100 mg/m2 aux patients avec une fonction rénale normale et ayant reçu la dose conventionnelle de melphalan de 200 mg/m2. Les résultats sont comparables en termes d’efficacité et de tolérance14. L’équipe du M.D. Anderson rapporte 15 patients dont 21% dialysés avec une amélioration de l’insuffisance rénale par l’autogreffe dans 25% des cas, une TRM de 4% et une survie sans maladie et une survie globale respectivement de 36% et 64%15. L’actualisation en 2015 sur 24 patients confirme la faisabilité de cette procédure et suggère une posologie optimale de melphalan à 140 mg/m2 16. Une équipe canadienne a analysé plus particulièrement les patients dialysés et ils rapportent une TRM de 15%17. Dans l’expérience de la Mayo clinique, 14 sur 15 patients dialysés sont encore dialysés après l’autogreffe et cela même avec une bonne réponse hématologique18. Plus récemment, la SFGM-TC a rapporté une analyse rétrospective de 55 patients avec un myélome et ayant une clairance de la créatinine <30 mL/min à l’autogreffe dont 23 étaient en dialyse. Un quart des patients ont reçu une double autogreffe. La reconstitution hématologique est survenue dans les temps attendus avec essentiellement une toxicité digestive sous forme de mucite. Au centième jour après l’autogreffe, l’incidence cumulée de mortalité liée à l’autogreffe était de 6%. La médiane de survie sans maladie était de 73 mois, identique à celle attendue chez des patients n’ayant pas d’insuffisance rénale19. Le registre international de greffe de moelle (CIBMTR) a par ailleurs comparé 1492 patients autogreffés avec ou sans insuffisance rénale. Quelle que soit l’insuffisance rénale, la reconstitution hématologique et la toxicité étaient identiques. Plus remarquable encore, la survie sans maladie et la survie globale étaient comparables, que les patients aient ou n’aient pas une insuffisance rénale20. Il apparaît donc que l’insuffisance rénale, même terminale avec dialyse, n’est pas en soi une contre-indication à l’autogreffe et le groupe d’experts internationaux du myélome a publié des recommandations pour définir les conditions optimales à la réalisation d’une autogreffe dans ce contexte21. En particulier, le melphalan étant éliminé par voie rénale22, la dose recommandée pour une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min et en cas de dialyse est adaptée et diminuée à 140 mg/m2 23.  Au vu de ces données, l’autogreffe pour les myélomes avec insuffisance rénale sévère est possible. Si l’indication de greffe fait partie des soins courants, elle est cependant réalisée en France de façon sporadique, avec des pratiques hétérogènes dans les centres. Les données concernant ces greffes sont colligées de façon rétrospective par la SFGM-TC dans le logiciel Promise. Nous nous proposons par cette étude non interventionnelle, observationnelle, prospective, de collecter les données pour pouvoir mieux définir dans l’avenir des pratiques consensuelles. |

# II - OBJECTIFS

## 

## **Objectif principal**

Evaluer la mortalité sans rechute préalable à J+100 post-autogreffe chez des patients atteints d’un myélome multiple avec une insuffisance rénale sévère à très sévère

## **Objectif(s) secondaire(s)**

Evaluer la toxicité globale de l’autogreffe (OMS) (incidence des effets secondaires de grade 3-4)

Evaluer la réponse hématologique à J+100 et à 6 mois post-autogreffe

Evaluer la réponse rénale à 3 mois, 6 mois et un an post-autogreffe

Evaluer la survie sans maladie (PFS) à 2 ans

Evaluer la survie globale (OS) à 2 ans

# III - CONCEPTION DE LA RECHERCHE

## **Critères d’évaluation**

* Critère d’évaluation principal :
  + Mortalité sans rechute préalable à J+100 post-autogreffe
* Critère d’évaluation secondaire :
  + Tolérance de l’intensification chimiothérapique
  + Taux de réponse et de réponse complète (RC) après le traitement d’induction
  + Taux de réponse et de RC à 3 mois après intensification chimiothérapique
  + Taux de réponse et de RC 2 mois après le début du traitement de consolidation
  + PFS à 2 ans après le diagnostic de la maladie
  + Survie globale à 2 ans
  + Taux de réponse rénale à 3 mois, 6 mois et 1 an après l’autogreffe

Ces critères seront évalués à partir de la fin du traitement d’induction, date à laquelle l’inclusion dans l’étude aura lieu.

## **Méthodologie de la recherche**

## Il s’agit d’une étude non interventionnelle de catégorie 3 entrant dans le cadre de la loi Jardé (recherche impliquant la personne humaine), prospective et multicentrique visant à constituer une cohorte de patients atteints d’un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et présentant une insuffisance rénale sévère, pour laquelle sera proposée la stratégie thérapeutique suivante : traitement par autogreffe avec un conditionnement melphalan haute dose ou pas d’autogreffe selon la décision du médecin référent. L’inclusion dans l’étude sera réalisée après la phase d’induction. Si le patient présente au minimum une réponse partielle ainsi qu’une fonction rénale altérée, l’entrée dans cette étude non interventionnelle lui sera proposée. Nous prévoyons d’inclure également les patients atteints d’un myélome multiple avec une insuffisance rénale sévère qui ne seront pas autogreffés. Une présentation schématique des différentes étapes du traitement est décrite en Annexes 1 et 2.

## **Le déroulement**

**La sélection :**

L’étude sera proposée à tous les patients atteints de myélome multiple avec insuffisance rénale sévère pour lesquels soit une autogreffe de CSH, en première intention, conditionnée par melphalan, sera retenue soit une prise en charge sans autogreffe sera mise en œuvre, et après vérification des critères d’inclusion de l’étude.

- Vérification des critères d’inclusion et de non-inclusion par l’investigateur.

- Explication de l’étude au patient.

- Distribution de la notice d’information et du formulaire du consentement. La procédure de greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que la procédure de recueil et d’enregistrement des données (étude IRMYG) seront clairement expliquées au (à la) patient(e). Un formulaire de consentement à l’enregistrement des données cliniques et biologiques sera systématiquement recueilli avant l’inclusion du patient dans l’étude (Annexe 3).

- Temps de réflexion : minimum 48 heures après informations

**L’inclusion :**

***Lieu*** : Service d’Hématologie de l’établissement réalisant l’autogreffe ou prenant en charge le patient.

Vérification des critères d’inclusion et de non-inclusion.

Recueil du consentement signé et Inclusion dans l’étude.

**Le traitement :**

***Lieu :*** Hospitalisation dans le service d’Hématologie de l’établissement ou service de Néphrologie, selon les habitudes des centres.

Pour les patients non autogreffés : la prise en charge sera selon la pratique locale du centre.

Pour les patients éligibles à l’autogreffe : après mobilisation et recueil des CSP, la procédure d’autogreffe se déroulera selon le schéma suivant :

* J-3 : cycle de dialyse si le patient est dialysé
* J-2 : phase de conditionnement avec melphalan haute dose 140 mg/m2
* J-1 : cycle de dialyse si le patient est dialysé
* J0 : Administration des CSP
* J+1 : cycle de dialyse si le patient est dialysé
* J+2 ou plus tard selon les pratiques locales jusqu’à la sortie d’aplasie : Administration du G-CSF (5µg/kg/j)

Une phase de consolidation sera discutée 60 jours après l’autogreffe si la reconstitution hématologique est satisfaisante selon les habitudes de prise en charge des patients suivis pour un myélome multiple. Cette phase de consolidation est généralement constituée de 2 cycles similaires au traitement d’induction. Un traitement d’entretien par le lénalidomide à des doses adaptées ([www.sitegpr.com](http://www.sitegpr.com)) à l’insuffisance rénale sera éventuellement initié et pour une durée à définir selon les pratiques locales.

**Le suivi**:

Après la consolidation, le patient sera suivi selon la pratique courante de la prise en charge du myélome, généralement tous les 3 mois jusqu’à progression ou en l’absence de progression, jusqu’à la fin de l’étude, soit 24 mois après l’inclusion dans l’étude.

**La fin de l’étude:**

La fin de l’étude correspond à la visite de fin d’étude soit 24 mois après l’inclusion dans l’étude.

**Durée de participation à l’étude pour un patient :** 24 mois

# IV - SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

## 

## **Critères d’inclusion**

Pour être admissibles, les patients doivent satisfaire aux critères suivants :

* Age ≤ 66 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé et de l’inclusion dans l’étude
* Diagnostic confirmé de myélome multiple nouvellement diagnostiqué avec insuffisance rénale sévère (DFGe<40mL/min/1.73m², CKD-EPI) au moment de l’inclusion
* Patient ayant au moins une rémission partielle hématologique après l’induction au moment de l’inclusion
* Absence d’amylose associée
* Affilié au régime de la Sécurité sociale
* Pouvant donner un consentement éclairé

## **Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche**

* Patient n’ayant pas obtenu au moins une réponse partielle hématologique après la phase d’induction
* Des antécédents d’une autre pathologie maligne
* Incapacité légale ou capacité légale limitée. Conditions médicales ou psychologiques ne permettant pas au sujet de comprendre l’étude et signer le consentement (art. L.1121-6, L.1121-7, L.1211-8, L.1211-9)
* Femme enceinte ou allaitante
* Refus de signer le consentement

# V - ANALYSE STATISTIQUE

## **Nombre de sujets nécessaire**

L’autogreffe pour les myélomes avec insuffisance rénale sévère est réalisée de façon sporadique avec des pratiques hétérogènes dans les centres. Chaque centre a un potentiel de recrutement de 2 à 4 patients par an. Le nombre de centres participants étant de 17, le recrutement de 50 patients autogreffés apparaît tout à fait envisageable en un maximum de 24 mois. En parallèle seront également inclus les patients qui ne bénéficieront pas d’une autogreffe. Le recrutement de ces patients s’achèvera lorsque le nombre de 50 patients autogreffés aura été atteint. Dans tous les cas, la prise en charge des patients ne sera pas modifiée par l’étude. L’étude ne prévoit aucun examen supplémentaire.

## **Description des méthodes statistiques**

Les analyses statistiques seront réalisées par le Docteur Myriam LABOPIN du centre international des greffes de moelle à l’hôpital Saint-Antoine.

Toutes les variables recueillies seront décrites de la façon suivante :

Les variables quantitatives seront résumées par leur moyenne, écart-type, médiane, quartile 1 et quartile 3 ainsi que leur minimum et maximum.

Critère d’évaluation principal :

L’estimation de la rechute et de la mortalité non liée à la rechute sera réalisée par les courbes d’incidences cumulées tenant compte de la compétition entre rechute et décès. Le test de Gray sera utilisé pour la comparaison univariée.

Critère d’évaluation secondaire :

Les probabilités de survie globale et de survie sans maladie (PFS) seront calculées par la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons réalisées par le test du log-rank.

# VI - DROIT D’ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

## **Droit d’accès aux données**

Les personnes participant à cette recherche seront informées de leur droit d’accès et de rectification aux données les concernant, ainsi que des modalités d’application de ce droit via la notice d’information. Le promoteur (par l’intermédiaire du TEC ou des investigateurs) s’engage à répondre à toute demande d’accès aux données dans un délai de 2 mois maximum. Par ailleurs, seul le personnel habilité par le promoteur (investigateurs, ARC, TEC, statisticien et data-manager) et les représentants des autorités de santé pourront avoir accès à ces informations.

## **Description des variables recueillies et durée de suivi longitudinal**

Les données cliniques et biologiques seront colligées sur des fiches réalisées spécifiquement à cet effet dans un eCRF. L’attaché de recherche clinique vérifiera l’exactitude et l’exhaustivité des données recueillies par l’investigateur, au fur et à mesure des visites de l’étude. Ces données seront validées par l’investigateur qui signera (manuellement ou électroniquement) les cahiers d’observation.

Les informations recueillies dans le cadre de cette étude pour les patients non greffés sont les suivantes: *données démographiques, antécédents et histoire de la maladie, âge, poids, taille, performance status, comorbidités, nature et posologie des traitements concomitants, définition du schéma d’induction et de consolidation, statut de la maladie, réponse hématologique, réponse rénale.* Ces données seront également collectées pour les patients greffés conjointement aux données de l’autogreffe du MedA/MedB. En effet, concernant les données de l’autogreffe, les procédures de recueil des informations sur le traitement de l’étude suivront celles habituellement pratiquées selon les recommandations de prise en charge des patients atteints de myélome avec insuffisance rénale et recevant une auto-SCT. Actuellement, les données des patients greffés sont systématiquement enregistrées dans un logiciel (« promise ») au centre international de greffe de l’hôpital Saint-Antoine dirigé par le Dr Myriam Labopin, sous la responsabilité du groupe Européen des greffes de moelles et de sang (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). Les données minimales sont dans le CRF « Med A » selon le niveau d’exigences de « Med A ». Pour la réalisation de notre étude, nous nécessitons une version plus détaillée des données, correspondant à la version qualifiée de « Med B ». Ainsi, nous remplirons les CRF « Med B », l’un propre à la maladie à l’étude, le myélome, et l’autre propre à la procédure de traitement, l’autogreffe. Des extractions de la base Promise seront donc réalisées pour les besoins de l’étude.

## **Identification des données sources**

Les documents sources seront constitués par l’ensemble des informations et résultats d’examens figurant dans le dossier médical des personnes participants à cette recherche. Les informations suivantes devront figurer dans le dossier médical :

- titre de l’étude,

- date d’information et d’inclusion du patient dans l’étude (consentement du patient),

- les différentes visites du patient dans le cadre de sa prise en charge.

L’investigateur s’engage à donner un accès direct à l’ensemble de ces documents aux personnes mandatées par le promoteur.

# VII - CONTRÔLE ET ASSURANCE QUALITE

Le contrôle de qualité sera réalisé par l’Attaché de Recherche Clinique en charge de cette étude. Le promoteur a classé cette étude en niveau de monitoring minimal puisqu’il s’agit d’une étude non interventionnelle, ce qui signifie que l’ARC réalisera les visites de mise en place et visites de fermeture dans chaque centre. Ces visites seront réalisées selon les procédures opératoires standards du promoteur et donneront lieu à la rédaction de compte-rendu de visites qui seront transmis, dans un délai d’ 1 mois maximum, au chef de projet (ou la personne qu’il aura désignée) qui les validera.

# VIII - FAISABILITE ET CALENDRIER DE L’ETUDE

Chaque centre a un potentiel de recrutement de 2 à 4 patients par an. Le nombre de centres participants étant de 15, le recrutement de 50 patients autogreffés apparaît tout à fait envisageable en un maximum de 24 mois.

* Durée de l’étude : 4 ans
* Début prévisible de début des inclusions : septembre 2017
* Date de fin des inclusions : septembre 2019
* Date de fin du suivi : septembre 2021
* Analyse et validation des résultats : février 2021
* Rapport final : au plus tard 1 an après la fin du suivi du dernier patient.

# 

# IX - ORGANISATION DE L’ETUDE

* Investigateurs coordonnateurs : Dr Jérôme Cornillon, Dr Laurent Garderet
* Investigateurs associés : Dr Alexandre Cez, Pr Pierre Ronco
* Centres investigateurs, membres de la SFGM-TC :
  + Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth
  + Hôpital Saint-Antoine
  + Hôpital Tenon
  + American University of Beirut (Beyrouth)
  + CHU Angers
  + CHU Besançon
  + CHU Brest
  + CHU Caen
  + CHU Clermont-Ferrand
  + CHU Dijon
  + CHU Grenoble
  + CHU Limoges
  + CHU Montpellier
  + CHU Nancy
  + CHU Poitiers
  + CHU Rennes
  + CHU Sart Tilman (Liège)
  + CH Argenteuil
  + CU Boulogne
  + CH Saint-Quentin
  + Centre Léon Bérard
  + EHU Oran (Oran)
  + Hôpital Archet (Nice)
  + Hôpital Victor Provo (Roubaix)
  + Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
  + Hospices Civils de Lyon
  + Institut Curie
  + La Pitié Salpêtrière
* Les services concernés par la recherche : Hématologie Clinique, Néphrologie
* Le(s) responsable(s) de la mesure du (des) critère(s) d’évaluation : Investigateurs
* La personne chargée du contrôle de qualité de la recherche : ARC de l’étude
* La personne chargée de la saisie des données : ARC de l’établissement
* Le responsable de l’analyse statistique : Dr Myriam Labopin

# X - CONSIDERATIONS ETHIQUES

## **Principes généraux**

Le protocole est en conformité avec les principes d’éthique établis par la 18ème Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et par les amendements établis lors des 29ème (Tokyo 1975), 35ème (Venise 1983), 41ème (Hong Kong 1989), 48ème (Somerset West 1996), 52ème (Edinburg 2000) et révisée lors de la 54ème Assemblée Médicale Mondiale (Washington 2002). Il sera conduit conformément aux recommandations ICH de Bonnes Pratiques Cliniques.

## **Protection des personnes**

Il s’agit d’une étude entrant dans le cadre de la catégorie 3 de la loi Jardé, cette étude étant non interventionnelle. Le protocole sera soumis à l’avis du Comité de Protection des Personnes (CPP) avant de débuter les inclusions, et l’avis favorable du CPP une fois obtenu ainsi que le résumé de l’étude seront envoyés pour information à l’ANSM. Chaque patient se verra remettre une notice d’information lui expliquant l’étude, la procédure de greffe de cellules souches hématopoïétiques si applicable ainsi que la procédure de recueil et de d’enregistrement des données. Le patient et le médecin devront signer un formulaire de consentement pour l’enregistrement des données cliniques et biologiques avant le début de la recherche (Annexe 3).

## **Aspect réglementaire**

Les informations concernant les patients participant à cette étude seront anonymisées et informatisées. Les données seront extraites à partir du registre Promise qui bénéficie d’une autorisation de la CNIL. Une convention sur la confidentialité, la propriété des données et leur utilisation sera établie avec la SFGM-TC pour l’utilisation des données relatives à l’autogreffe extraites de la base de données Promise pour les 50 patients autogreffés.

## **Rapport bénéfices/risques**

Cette étude observationnelle a pour objectif d’évaluer les bénéfices d’une prise en charge par chimiothérapie basée sur un régime de triplet VTD en association avec melphalan haute dose et reconstitution hématopoïétique par autogreffe chez les patients atteints de myélome multiple et insuffisance rénale. *In fine*, cette étude permettra de définir cette stratégie thérapeutique comme le traitement standard de première ligne préconisé pour les patients nouvellement diagnostiqués avec une atteinte rénale avancée. Les contraintes et risques imposés par ce protocole ne s’additionnent pas à ceux générés lors de la pratique courante. En absence de consensus sur la prise en charge thérapeutique de ces patients, il est nécessaire de déterminer les bénéfices de ce protocole à l’étude dans le but d’augmenter la survie des patients et d’améliorer leur qualité de vie.

# XI - CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE



## **11.1. Circuit des données**

Lors de leur recueil, les informations concernant les patients participant à cette étude seront anonymisées (identification par le monogramme et le n° d’inclusion) selon les recommandations établies par la CNIL dans la déclaration de conformité enregistrée sous le n°1560499 pour l’Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth.

La saisie des données sera réalisée, sous la responsabilité de l’investigateur, par un membre de son équipe (TEC, data-manager responsable de la base sur le centre) sur la base de données promise (pour les données de l’autogreffe) et dans un eCRF hébergé (et sauvegardé de façon journalière) par un prestataire et protégé par un mot de passe.

## **11.2. Modalités de traitement, vérification et validation des données (data management)**

Aucun contrôle des données n’est prévu au moment de la saisie. Le data-management sera réalisé avant l’analyse statistique de façon succincte et automatique pour les contrôles de bornes relatives (données à vérifier) et absolues (données aberrantes) et les données manquantes. Des demandes de correction seront établies par variable (avec la liste des patients).

En fonction du cahier des charges, une validation des données sera éventuellement réalisée pour l’analyse statistique, et des demandes de correction seront émises à l’investigateur, au TEC de l’étude, qui s’engage à compéter et corriger les données en conséquence.

## **11.3. Archivage des documents de l’essai**

A la fin de la recherche, l’ensemble des documents (différentes versions du protocole, cahiers d’observation, classeur investigateur, consentements, correspondances…) figurant sur support papier seront archivés puis conservés, dans chaque centre, et chez le promoteur, durant 15 ans.

Une fois le rapport final de la recherche réalisé ou publié et, au maximum dans un délai de 5 ans après la fin de la recherche, les données figurant sur support informatique seront archivées sur CD/disque dur/clé USB et conservés pendant 15 ans dans une armoire fermée à clé du service concerné.

# XII - PROPRIETES DES DONNEES – PUBLICATION DES RESULTATS

* Les données seront la propriété du promoteur. Leur accès et leur utilisation seront sous la responsabilité de l'investigateur principal.
* L’étude devra donner lieu à une publication dans les meilleurs délais après la fin de l’étude
* Responsables de la publication : coordonnateurs de l’étude
* L’ICLN sera cité en tant que promoteur de l’étude

# XIII - Références bibliographiques

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2011 Mar; 364(11): 1046-60
2. Hutchison CA, Bladé J, Cockwell P, *et al*. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. Nat Rev Nephrol 2012 Feb; 8(4): 234-43
3. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, *et al*. Expert Opin Pharmacother 2016 Nov; (16) : 2165-2177
4. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2014 Jan; 21(1): 36-47
5. Attal M, Lauwers-Cances, Hulin C, *et al*. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation in Myeloma. N Engl J Med 2017 Apr; 376(14): 1311-1320
6. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, *et al*. Intensification Therapy with Bortezomib-Melphalan Prednisone *versus* Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). Blood (Suppl) Abst 673, ASH 2016
7. Raza S, Safyan RA, Rosenbaum E, *et al*. Optimizing current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the hematologist. Ther Adv Hematol 2017 Feb; 8(2): 55-70
8. Munshi NC, Anderson KC. Minimal residual disease in multiple myeloma. J Clin Oncol 2013 Jul; 31(20): 2523-2526
9. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, *et al*. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. J Clin Oncol 2014 Sep; 32(25): 2712-2717
10. Douglas KW, Parker AN, Hayden PJ, *et al*. Plerixafor for PBSC mobilisation in myeloma patients with advanced renal failure: safety and efficacy data in a series of 21 patients from Europe and the USA. Bone Marrow Transplant 2012 Jan; 47(1): 18–23
11. Badros A, Barlogie B, Siegel E, *et al*. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. Br J Haematol 2001 Sep; 114(4): 822-829
12. Lee CK, Zangari M, Barlogie B, *et al*. Dialysis dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. Bone Marrow Transplant 2004 Apr; 33(8): 823-828
13. San Miguel JF, Lahuerta JJ, García-Sanz R, *et al*. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? Hematol J 2000; 1(1): 28-36
14. Raab MS, Breitkreutz I, Hundemer M, *et al*. The outcome of autologous stem cell transplantation in patients with plasma cell disorders and dialysis-dependent renal failure. Haematologica 2006 Nov; 91(11): 1555-1558
15. Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, *et al*. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2009 Jul; 15(7): 812-816
16. El Fakih R, Fox P, Popat U, *et al*. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Dialysis-Dependent Myeloma Patients. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Aug; 15(8): 472–476
17. St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, *et al*. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. Bone Marrow Transplant 2015; 50(1): 95–99
18. Glavey SV, Gertz MA, Dispenzieri A, *et al*. Long-term outcome of patients with multiple myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT. Bone Marrow Transplant 2013 Nov; 48(12): 1543–1547
19. Augeul-Meunier K, Caillot D Stoppa AM, *et al*. Extending Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation As First Line Treatment in Multiple Myeloma Patients with Severe Renal Impairment: A Retrospective Study of the Francophone Society of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Blood 2016; 128(22): Abst 4637, ASH 2016
20. Mahindra A, Parmeswaran H, Fraser R, *et al*. Patients (pts) with Renal Insufficiency (RI) and Multiple Myeloma (MM) Have Similar Outcomes after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (AHCT) As Those without. Blood 2016; 128(22): Abst 994, ASH 2016
21. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, *et al*. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2010 Nov; 28(33): 4976–4984
22. Tricot G, Alberts DS, Johnson C, *et al*. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. Clin Cancer Res 1996 Jun; 2(6): 947-952
23. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, *et al*. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. J Clin Oncol 2016 May; 34(13): 1544-1557

# XIV - ANNEXES

Annexe 1 : Schéma de l’étude

Annexe 2 : Schéma récapitulatif du traitement

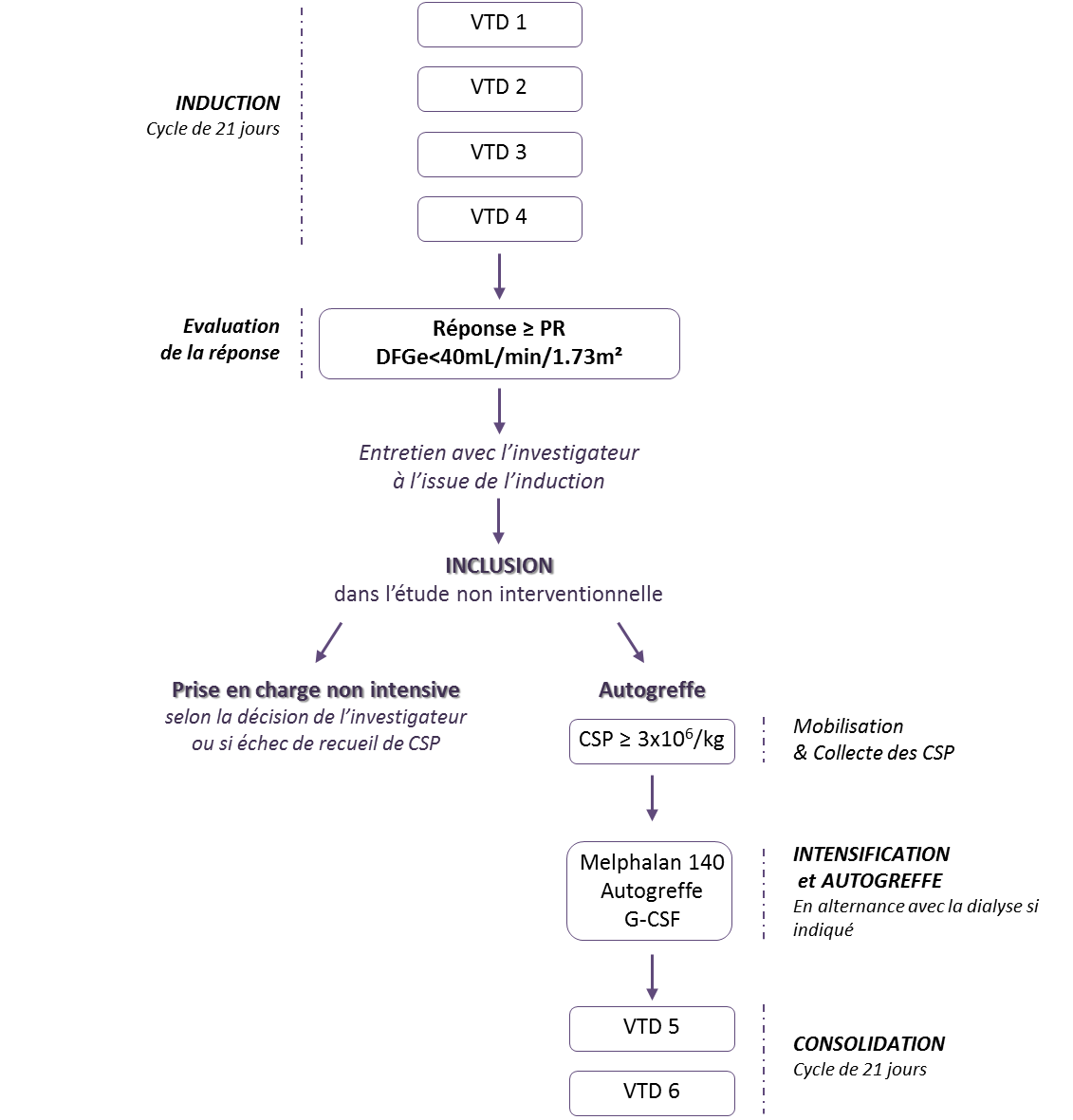
Annexe 3 : Notice d’Information et Formulaire de Consentement

Annexe 4 : Fiche de recueil des données (CRF), « Med B »

Annexe 5 : Fiche d’enregistrement de l’inclusion

Annexe 6 : Liste des centres participants

# ANNEXE 1 : Schéma de l’étude

****

# ANNEXE 2 : Schéma récapitulatif du traitement

* **Hydratation recommandée (hors dialyse)**

Par voie intraveineuse, 2 L/J de sérum physiologique. Débuter 24h avant le Melphalan et poursuivre 24h après la greffe. L’hydratation intra-veineuse est à évaluer en fonction de l’état d’hydratation extracellulaire et de l’état cardiovasculaire du patient.

* **Procédure d’autogreffe**

**1/ Mobilisation des CSP**

A l’état d’équilibre, G-CSF : 5 µg/kg x 2 par jour, en SC, pendant 5-6 jours +/- plerixafor préemptif avec un objectif de ≥3 x 106 CD34/kg, un seul greffon. Généralement, le recueil est réalisé entre le 3ème et 4ème VTD.

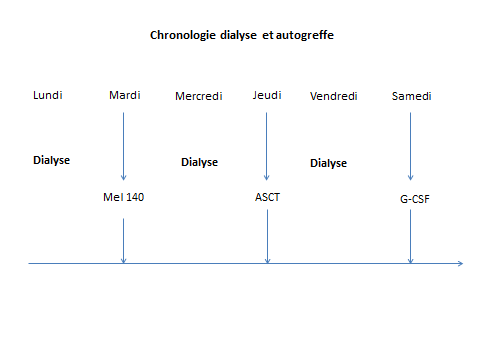
**2/ Doses et timing du melphalan**

Si dialyse, faire le melphalan après la dialyse

Dialyse et DFGe <40 ml/min/1.73m² : 140 mg/m2

Réinjection des CSP, 48 heures après le melphalan (après la dialyse pour les patients dialysés)

G-CSF : 5 µg/kg/j à débuter après l’autogreffe selon les pratiques locales



# ANNEXE 3 : Notice d’information – Consentement du patient

|  |
| --- |
| **Etude de cohorte prospective de patients**  **traités pour un myélome nouvellement diagnostiqué avec une insuffisance rénale sévère (DFGe <40 mL/min/1.73m², CKD-EPI) et susceptibles d’être autogreffés**  **Etude IRMYG**  ***Protocole n°2017-A02180-53***  **Version n°1.0 du 10/07/2017** |

***Formulaire d’information du patient***

Madame, Monsieur,

Vous êtes pris en charge par votre médecin, le Dr , pour le traitement d’un myélome multiple. C’est à ce titre qu’il vous a proposé de participer à l’étude « IRMYG » du devenir des patients porteurs d’un myélome multiple associé à une insuffisance rénale qui ont reçu ou non une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ce document est destiné à vous informer sur les objectifs de cette étude et la manière dont elle sera conduite. Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin.

**Objectifs de l’étude :**

L’étude « IRMYG », menée auprès de patients porteurs d’un myélome nouvellement diagnostiqué avec insuffisance rénale sévère, a pour but de mieux appréhender la prise en charge du myélome multiple associé à une insuffisance rénale et de mieux connaître l’évolution de la maladie. Dans la recherche proposée, nous allons évaluer la faisabilité d’une greffe autologue. La réalisation d’une autogreffe est discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire dans le centre dans lequel vous êtes pris en charge à la lecture de votre dossier médical. Si ce comité juge que l’indication d’autogreffe n’est pas recommandée, vous bénéficierez du meilleur autre traitement disponible pour traiter votre maladie.

**Déroulement, bénéfices et risques :**

Cette étude est dite « non interventionnelle », ce qui signifie qu’il n’y aura aucune consultation, ni traitement, ni examen supplémentaire à votre prise en charge habituelle. Il n’existe pas de risque ou de contraintes liés à votre participation à cette recherche puisque les examens faits à chaque visite sont des examens médicaux standards dans le cadre de votre suivi habituel. Votre médecin consignera à plusieurs reprises certaines informations relatives à vos données personnelles, à votre maladie, aux données de votre traitement ainsi que certaines données concernant votre fonction rénale.

Vous êtes libre d’accepter, de refuser de participer à cette étude ou de vous en retirer à tout moment, sans avoir à vous justifier et sans aucun préjudice sur votre suivi médical habituel et sur la qualité des soins que votre médecin continuera à vous apporter.

**Informations réglementaires :**

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle l’Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d’analyser les résultats de la recherche au regard de l’objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes agissant pour son compte, en France ou à l’étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales (première lettre de votre prénom, et première lettre de votre nom). Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d’autres entités de l’Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l’informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d’un droit d’accès et de rectification. Vous disposez également d’un droit d’opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d’être utilisés dans le cadre de cette recherche et d’être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l’intermédiaire d’un médecin de votre choix à l’ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l’article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s’exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous souhaitez faire appliquer ce droit il suffit que vous contactiez votre médecin, le Dr …………………………….au ………………………. afin de lui faire part de votre avis. Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision et demander que les données vous concernant soient retirées de l’analyse.

Cette étude a reçu l’avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée I le …../……./20……. Elle est couverte par un contrat d’assurance souscrit à la SHAM sous le numéro 128.167 par l’Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, qui est le promoteur de cette étude et localisé à Saint Priest en Jarez, au 108 bis Avenue Albert Raimond.

Si vous acceptez de participer à la recherche après avoir lu toutes ces informations et discuté tous les aspects avec votre médecin, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

|  |
| --- |
| **Etude de cohorte prospective de patients**  **traités pour un myélome nouvellement diagnostiqué avec une insuffisance rénale sévère (DFGe <40 mL/min/1.73m², CKD-EPI) et susceptibles d’être autogreffés**  **Etude IRMYG**  ***Protocole n°2017-A02180-53***  **Version n°1.0 du 10/07/2017** |

***Formulaire de consentement du patient***

Madame, Monsieur (Nom, Prénom)

Né(e) le …./…../19…..

Adresse

Le Docteur ………………………………………………………. m’a proposé de participer à une recherche organisée par l’Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, (localisé au 108 bis Avenue Albert Raimond, 42 271 Saint Priest en Jarez Cedex), promoteur de cette étude, intitulée « Etude de cohorte prospective des patients traités pour un myélome avec une insuffisance rénale sévère (DFGe<40 mL/min/1.73m², CKD-EPI) et éligibles à une autogreffe : Etude IRMYG ».

Il m’a précisé que je suis libre d’accepter ou de refuser. Cela ne changera pas nos relations pour mon traitement.

J’ai reçu et j’ai bien compris les informations suivantes :

- le but de cette recherche est d’observer la tolérance et l’efficacité du traitement chez des patients atteints de myélome présentant une insuffisance rénale sévère définie par un DFGe <40mL/min/1.73m2 après le traitement d’induction

- ma participation à l’étude ne modifie pas la prise en charge de ma maladie, seul le recueil des données me concernant sera plus approfondi

- j’accepte de participer à cette étude dans les conditions précisées lors de cette information

**- j'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées. J’ai pu disposer d’un temps de réflexion suffisant entre l'information et le consentement.**

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d’arrêter ma participation sans justification ni préjudice de ce fait. J’en informerai alors le Docteur ……………………………………………….…… .

J’accepte que les données enregistrées à l’occasion de cette recherche puissent faire l’objet d’un traitement automatisé par le promoteur pour son compte. J’ai bien noté que le droit d’accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l’informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s’exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d’opposition auprès de ce même médecin qui contactera le promoteur de la recherche.

Je pourrai à tout moment demander toutes informations complémentaires au Dr en appelant le

Fait à , en deux exemplaires (investigateur, participant) dont un est remis à l’intéressé(e)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nom du médecin |  | Nom et prénom du patient |
| le ……/….../201… |  | le ……/….../201… |
|  |  |  |
| Signature du médecin qui recueille le consentement |  | Signature du participant |

# 

# ANNEXE 4 : Fiches de recueil des données (CRF), « Med B »

Les deux documents attachés en pdf constituent le CRF avec « Med B » pour les données propres au myélome et « Med A » pour les données de l’autogreffe.

# ANNEXE 5 : Fiche d’enregistrement de l’inclusion

**Fiche d’inclusion Protocole IRMYG**

Centre :

CIC Promise :

Initiales patient Nom : \_ Prénom : \_

Date de Naissance (format MM/AAAA) : |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_ |

Date d’inclusion :

N° d’inclusion :

Numéro Promise :

N° d’inclusion :

Numéro Promise  (CICPromise-N°) :

Date de transmission unité de statistique :

Fax ICLN : 04 77 91 74 97

# ANNEXE 6 : Liste des centres participants

|  |  |
| --- | --- |
| **Centres nationaux :**  **Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth :**   * Dr Cornillon * Dr Collet * Pr Guyotat * Dr Honeyman * Dr Lejeune * Dr Mounier * Dr Portois * Dr Soglu * Dr Tavernier   **Centre Hospitalier Universitaire d’Angers :**   * Dr Dib * Dr Clavert * Dr Gardembas * Dr Moles-Moreau * Dr Tanguy-Schmidt   **Centre Hospitalier d’Argenteuil :**   * Dr Le Ray * Dr Aljijakli * Dr Andreoli * Dr Chaoui * Dr Genet * Dr Mesbah   **Centre Hospitalier Universitaire de Besançon :**   * Dr Brion * Dr Charvet * Dr Chauchet * DrDelaby * Dr Fontan   **CH Boulogne :**   * Dr Choufi * Dr Debbache   **CHU de Brest :**   * Dr Guillerm * Dr Eveillard * Dr Couturier   **Centre Hospitalier Universitaire de Caen :**   * Pr Damaj * Dr Macro   **Centre Hospitalier Universitaire de Clermont Ferrand :**   * Pr Bay * Dr Guieze * Dr Hermet * Dr Ravinet * Pr Tournilhac   **Centre Hospitalier Universitaire de Dijon :**   * Dr Caillot   **Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble :**   * Dr Molina * Dr Thiebaut * Dr Park * Dr Mariette * Dr Gressin * Dr Courby * Dr Carre * Dr Bulabois   **CHU de Limoges :**   * Dr Jaccard * Dr Turlure * Dr Gourin * Dr Abraham * Dr Girault * Dr Touati * Dr Moreau * Dr Remenieras * Dr Penot * Dr Dmytruk * Dr Kennel   **Hôpital Saint-Eloi (Montpellier) :**   * Dr Cartron * Dr Navarro * Dr Paul * Dr Quittet * Dr Tchernonog * Dr Vincent | **Centre Hospitalier Universitaire de Nancy :**   * Dr Perrot   **Hôpital Archet (Nice) :**   * Dr Richez * Dr Legros   **Hôpital Jean Bernard (Poitiers):**   * Dr Bridoux * Pr Leleu   **CHU de Rennes :**   * Dr Escoffre-Barbe * Dr Bernard * Dr Cherel * Dr Guilbert * Dr Goursaud * Dr Mear * Dr Mheidly * Dr Moignet * Dr Nimubona * Dr Decaux * Dr Houot * Dr Lamy De La Chapelle   **Hôpital Victor Provo (Roubaix) :**   * Dr Dervite * Dr Detourmignies * Dr Machin * Dr Plantier * Dr Wemeau * Dr Fawaz   **Centre Hospitalier de Saint Quentin :**   * Dr Garidi   **Hôpitaux Universitaires de Strasbourg :**   * Dr Lioure   **Hôpital Tenon :**   * Dr Boffa * Dr Michel * Dr Ronco   **Centre Léon Bérard :**   * Dr Assaad * Dr Belhabri * Dr Gilis * Dr Lebras * Dr Michallet * Dr Nicolas-Virelizier * Dr Nicolini * Dr Rey   **Hôpital Saint-Antoine :**   * Dr Garderet   **Centre Hospitalier Lyon Sud :**   * Dr Brachy * Dr Bouafia Sauvy * Dr Broussais-Guillaumot * Dr Dony * Dr Ferrant * Dr Ghergus * Dr Karlin * Dr Lazareth * Dr Safar * Dr Sarkozy * Dr Ghesquières * Pr Salles   **Institut Curie :**   * Dr Kuhnowski   **Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière**   * Dr Roos-Weil   **Centres internationaux :**  **American University of Beirut (Beyrouth):**   * Dr Bazarbachi   **CHU Sart Tilman (Liège):**   * Dr Beguin   **EHU Oran (Oran):**   * Pr Bekadja   Dr Ouldjeriouat |