

## SYNOPSIS (FRANÇAIS)

### ***IFM 2017-04***

**EVALUATION DE L'IMPACT DE LA MISE A JOUR DES CRITERES D'EVALUATION DU MYELOME MULTIPLE (IMWG) SUR L'HISTOIRE NATURELLE DU MYELOME INDOLENT AFIN D'ETABLIR DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI ET L'EVALUATION DES FACTEURS PRONOSTIQUE DU MYELOME INDOLENT.  
CARRISMM**

**Indication:** Myélome multiple indolent (SMM)

**Phase:**

**IDRCB Number:**

**2019-A01024-53**

Investigateur coordonnateur  
Pr Olivier Decaux  
Service d'Hématologie Clinique,  
CHU de Rennes,  
Hôpital Pontchaillou  
2 rue Henri Le Guilloux  
35033 Rennes  
Tel : 02 99 28 76 92  
Email [olivier.decaux@chu-rennes.fr](mailto:olivier.decaux@chu-rennes.fr)

Promoteur  
IFM SAS  
75 avenue Parmentier  
75544 Paris Cedex 11  
Tel +33 (0)1 40 21 24 01

Ce document confidentiel est la propriété de l'IFM. Aucune information non publiée contenue dans ce document ne peut être divulguée sans l'autorisation écrite préalable de l'IFM.

## SYNOPSIS

<b>TITRE</b>	<p>CARRISMM (Optimisation of CARE and RISK stratification of SMoldering Myeloma)</p> <p>Evaluation de l'impact de la mise à jour des critères d'évaluation du myélome multiple (IMWG) sur l'histoire naturelle du myélome indolent afin d'établir de nouvelles recommandations pour le suivi et l'évaluation des facteurs pronostique du myélome indolent.</p>
<b>PROMOTEUR</b>	Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	<p>Pr Olivier Decaux, Service d'Hématologie Clinique, CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033s Rennes, 02 99 28 76 92 <a href="mailto:olivier.decaux@chu-rennes.fr">olivier.decaux@chu-rennes.fr</a></p>
<b>RATIONNEL / CONTEXTE</b>	<p>En 2014, l'IMWG a proposé une classification révisée du myélome multiple (MM) et du myélome indolent (SMM). L'histoire naturelle et le risque de progression du SMM nouvellement diagnostiqué ne sont pas connus et doivent être évalués. Le devenir des patients restera probablement hétérogènes et l'identification de nouveaux facteurs prédictifs adaptés reste un objectif important.</p>
<b>ORIGINALITE ET ASPECTS INNOVANTS</b>	<p>Etant donné que la nouvelle définition du SMM proposée récemment par IMWG exclut « SMM très haut risque », le profil d'évolution du SMM va changer. Par conséquent, les connaissances sur le SMM doivent évoluer pour optimiser notre gestion et prise en charge des patients. Ce projet devrait décrire plus précisément le nouveau paysage des SMM.</p> <p>Nos résultats aideront à établir de nouvelles recommandations pour les soins standard du SMM et en particulier pour définir un suivi précis, adéquat et une stratification des risques.</p>
<b>OBJECTIF PRINCIPAL</b>	Évaluer le risque annuel estimé à 2 ans de la progression du SMM vers un MM, en appliquant des nouveaux critères IMWG de 2014.
<b>OBJECTIFS SECONDAIRES</b>	<p>* Étudier l'impact pronostique de facteurs précédemment décrits en appliquant les nouveaux critères IMWG 2014.</p> <p>* Recherche de nouveaux facteurs prédictifs de la progression du SMM</p> <p>:</p>

	<p>- Etude de l'impact des marqueurs biologiques et radiologiques dynamiques tels que les variations des taux sériques / urinaires d'immunoglobuline monoclonale, les concentrations en chaînes légères libres sériques, les anomalies IRM (lésions focales et infiltration diffuse), le pourcentage de cellules plasmiques de la moelle osseuse anormales (BPMC), Anomalies PET-CT (si réalisés).</p> <p>- Recherche de facteurs pronostiques génétiques de la progression du SMM : mutations géniques, altérations génétiques, translocations d'immunoglobuline et réarrangements V (D) J spécifiques à la tumeur.</p> <p>* Décrire l'évolution clonale et sous-clonale du SMM.</p> <p>* Décrire le risque annuel de progression de SMM en MM à 5 de suivi.</p>
<p><b>CRITERE D'EVALUATION PRIMAIRE</b></p>	<p>Progression vers un MM.</p> <p>La progression vers le MM sera définie, selon la classification IMWG 2014, par l'apparition d'un ou plusieurs événements définissant le myélome multiple :</p> <p>1) Preuve de lésions aux organes cibles pouvant être attribuées au MM sous-jacent (critères CRAB):</p> <p>a. une. Hypercalcémie : calcémie &gt; 0,25 mmol / L (&gt; 10 mg / L) supérieure à la limite supérieure de la normale ou &gt; 2,75 mmol / L (&gt; 110 mg / L)</p> <p>b. Insuffisance rénale : clairance de la créatinine &lt;40 ml par minute ou créatinine sérique &gt; 177 µmol / L (&gt; 20 mg / L)</p> <p>c. Anémie : taux d'hémoglobine &gt; 2 g / dL inférieur à la limite inférieure de la normale ou taux d'hémoglobine &lt;10 g / dL</p> <p>d. Lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur la radiographie du squelette, le scanner ou le PET-CT.</p> <p>2) La présence d'un des marqueurs biologiques suivants de malignité (nouveaux critères de MM introduit par l'IMWG en 2014 :</p> <p>a. Plasmocytose clonale de la moelle osseuse ≥ 60%</p> <p>b. le ratio sérique des FLC impliqué / non impliqué ≥ 100 (la chaîne légère libre impliquée doit être ≥ 100 mg / L)</p> <p>c. Présence d'une ou plusieurs lésions focales identifiées par IRM (chaque lésion focale doit avoir une taille de 5 mm ou plus).</p>
<p><b>CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES</b></p>	<p>* le risque d'évolution vers le MM selon les facteurs prédictifs biologiques et radiologiques précédemment décrits (évolution comparée par rapport aux valeurs du screening)</p> <p>- Protéine M sérique ≥ 30 g / l</p> <p>- SMM IgA</p> <p>- Immuno- parésie avec réduction de 2 isotypes d'immunoglobuline non sollicités</p> <p>- Ratio sérique FLC impliqué / non impliqué ≥ 8 (mais &lt;100)</p> <p>- Cellules plasmiques de la moelle osseuse clonale 50-60%</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cellules plasmatiques anormales immunophénotypage (<math>\geq 95\%</math> des cellules plasmatiques de la moelle osseuse sont clonales) et réduction <math>\geq 1</math> des isotypes d'immunoglobulines non impliqués</li> <li>- t (4; 14) ou del (17p) ou 1q gain</li> <li>- IRM avec anomalies diffuses ou une lésion focale</li> <li>- TEP-CT (le cas échéant) avec lésion focale à absorption accrue sans destruction osseuse ostéolytique sous-jacente</li> </ul> <p>* Risque de progression vers un MM selon l'évolution des marqueurs biologiques et radiologiques (niveau monoclonal de protéine, la concentration libre des chaînes légères, le pourcentage d'anomalies BPMC et anomalies décelées à l'IRM)</p> <p>a. Progression biologique (adapté des critères IMWG) : progression du niveau de composant monoclonal définie par une augmentation <math>\geq 25\%</math> d'un ou plusieurs des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Composant M sérique - l'augmentation absolue doit être <math>\geq 5</math> g / L</li> <li>⇒ Composant M urinaire - l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math> mg / 24 h</li> <li>⇒ Différence entre les concentrations FLC impliquées et non impliquées - l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 100</math> mg / L</li> </ul> <p>b. Progression du pourcentage de BMPC phénotypiquement anormaux définis par une augmentation <math>\geq 10\%</math> de la valeur d'inclusion ou une augmentation à plus de 95%</p> <p>c. Progression IRM (selon Merz) : Progression des anomalies IRM définies par un ou plusieurs des critères suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Apparition d'une nouvelle lésion focale ou d'une nouvelle infiltration diffuse de régions précédemment non affectées</li> <li>⇒ Croissance de lésions antérieures préexistantes qui étaient <math>&lt; 5</math>mm</li> <li>⇒ Infiltration diffuse progressive d'os déjà atteints</li> </ul> <p>* Risque de progression en fonction des anomalies génétiques : mutations géniques, altérations génétiques, translocations d'immunoglobuline et réarrangements V (D) J spécifiques à la tumeur.</p> <p>* Evolution clonale et sous-clonale de la SMM.</p> <p>* Progression de SMM à MM à 5 ans</p>
<b>METHODOLOGIE</b>	Etude multicentrique interventionnelle prospective.
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	1) Age $\geq 18$ ans.

	<p>2) SMM définie selon les critères IMWG 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Protéine monoclonale sérique (IgG or IgA) <math>\geq 30</math> g/L et/ou protéine monoclonale urinaire <math>\geq 500</math> mg per 24 h et/ou cellules tumorales re moelle osseuse 10–60%</li> <li>b. Absence d'événements déterminants du myélome ou d'une amylose</li> </ul> <p>3) Diagnostiqué au maximum 1 an avant l'inclusion.</p> <p>4) Capable donner un consentement éclairé écrit valide. Les patients doivent donner leur consentement éclairé écrit conformément aux directives locales et institutionnelles.</p>
<p><b>CRITERES DE NON-INCLUSION</b></p>	<p>1) Tout traitement antérieur pour myélome y compris les bisphosphonates.</p> <p>2) Autre tumeur maligne primaire et / ou maladie auto-immune traitée par des médicaments immunosuppresseurs.</p> <p>3) Preuve d'atteinte d'organes pouvant être liés au SMM sous-jacent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hypercalcémie : calcium sérique <math>&gt; 0.25</math> mmol/L (<math>&gt; 10</math> mg/L) supérieure à la limite supérieure de la normale ou <math>&gt; 2,75</math> mmol / L (<math>&gt; 110</math> mg / L)</li> <li>b. Insuffisance rénale : clairance de la créatinine <math>&lt; 40</math> mL / min ou créatinine sérique <math>&gt; 177</math> <math>\mu</math>mol / L (<math>&gt; 20</math> mg / L)</li> <li>c. Anémie : taux d'hémoglobine <math>&gt; 2</math> g / dL inférieur à la limite inférieure de la normale ou taux d'hémoglobine <math>&lt; 10</math> g / dL</li> <li>d. Les lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques sur la radiographie du squelette, CT ou PET-CT</li> </ul> <p>4) Présence de l'un des biomarqueurs suivants de malignité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Plasmocytose clonale de la moelle osseuse <math>\geq 60\%</math></li> <li>b. Le ratio des FLC sérique impliquées/non impliquées <math>\geq 100</math> (La chaîne légère libre impliquée doit être <math>\geq 100</math> mg / L)</li> <li>c. Présence d'une ou plusieurs lésions focales / IRM (la taille de chaque lésion doit être <math>\geq 5</math>mm))</li> </ul> <p>5) Antécédents de cancer autre que le SMM dans les 3 ans avant l'inclusion</p> <p>6) Amylose</p> <p>7) Syndrome de POEMS</p>

	<p>8) Contreindication à la réalisation d'IRM</p> <p>9) Grossesse et allaitement</p> <p>10) Adultes légalement protégés (sous protection judiciaire, tutelle ou surveillance)</p>
<p><b>STRATEGIES / PROCEDURES</b></p>	<p>Chaque patient inclus sera suivi pendant 5 années :</p> <p><b><u>À l'inclusion :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Examen physique</li> <li>● Analyses du sang (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enumération sanguine complète, calcium, urée, créatinine, électrophorèse des protéines sériques (SPE), immunofixation sérique, IgG, IgA, IgM, <math>\beta</math>2-microglobulin (<math>\beta</math>2M), LDH</li> </ul> </li> <li>● Analyses urinaires (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Recueil des urines des 24h: protéines totales, ratio protéinurie/créatininurie, immunofixation, électrophorèse des protéines urinaires (si protéinurie&gt;0.1g/24h)</li> </ul> </li> <li>● Analyses du sang (laboratoire central) (un tube sec – un tube EDTA – deux tubes Paxgene cfDNA) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mesure des chaînes légères libres de sérum</li> <li>○ Immunophénotypage de cellules immunitaires</li> <li>○ Plasma pour la détection de l'ADN tumoral en circulation</li> <li>○ Cryoconservation du sérum</li> <li>○ Cryoconservation de cellules mononucléées (ficoll)</li> <li>○ Cryoconservation du plasma</li> </ul> </li> <li>● Prélèvement de moelle osseuse (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evaluation du taux infiltration des plasmocytes</li> </ul> </li> <li>● Prélèvement de moelle osseuse (laboratoire central) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunophénotypage des cellules du MM et immunitaires</li> <li>○ Cryopréservation de BMPC purifiées et de la fraction négative issue du tri (cellules du microenvironnement) pour analyse génétique</li> <li>○ Cryopréservation de plasma de moelle osseuse.</li> </ul> </li> <li>● Tomodensitométrie à faible dose ou examen radiologique du squelette</li> <li>● IRM rachis / pelvis</li> <li>● PET-CT recommandé mais non obligatoire</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Test de grossesse négatif à l'inclusion</li> </ul> <p><b><u>Suivi initial (M0-M24)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Examen physique tout les 6 mois.</li> <li>● Analyses de sang et d'urines chaque 3 mois (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enumération sanguine complète, calcium, urée, créatinine, électrophorèse des protéines sériques (SPE), immunofixation sérique, IgG, IgA, IgM.</li> <li>○ Recueil des urines des 24 h</li> </ul> </li> <li>● Analyses de sang (laboratoire central) chaque 6 mois (un tube sec – un tube EDTA – deux tubes Paxgene cfDNA) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mesure des chaînes légères libres de sérum</li> <li>○ Immunophénotypage de cellules immunitaires</li> <li>○ Plasma pour la détection de l'ADN tumoral en circulation</li> <li>○ Cryoconservation du sérum</li> <li>○ Cryoconservation de cellules mononucléées (ficoll)</li> <li>○ Cryoconservation du plasma</li> </ul> </li> <li>● Prélèvement de moelle osseuse (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evaluation du taux infiltration des plasmocytes</li> </ul> </li> <li>● Prélèvement de moelle osseuse 1 fois par année (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunophénotypages cellules du MM et immunitaires</li> <li>○ Cryopréservation de BMPC purifiées et de la fraction négative issue du tri (cellules du microenvironnement) pour analyse génétique</li> <li>○ Cryopréservation de plasma de moelle osseuse.</li> </ul> </li> <li>● Tomodensitométrie à faible dose ou examen radiologique du squelette (1 par an)</li> </ul> <p><b><u>Suivi à long terme (M24-M60)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Examen physique tout les 6 mois.</li> <li>● Analyses de sang et d'urines chaque 6 mois (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enumération sanguine complète, calcium, urée, créatinine, électrophorèse des protéines sériques (SPE), immunofixation sérique, IgG, IgA, IgM.</li> <li>○ Recueil des urines des 24 h</li> </ul> </li> <li>● Analyses de sang (laboratoire central) chaque 6 mois (un tube sec – un tube EDTA – deux tubes Paxgene cfDNA)</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Mesure des chaînes légères libres de sérum</li> <li>o Immunophénotypage de cellules immunitaires</li> <li>o Plasma pour la détection de l'ADN tumoral en circulation</li> <li>o Cryoconservation du sérum</li> <li>o Cryoconservation de cellules mononucléées (ficoll)</li> <li>o Cryoconservation du plasma</li> </ul> <p><b>EN CAS DE PROGRESSION BIOLOGIQUE ASYMPTOMATIQUE ET / OU DE PROGRESSION SYMPTOMATIQUE,</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation physique</li> <li>• Analyses de sang et d'urines (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Enumération sanguine complète, calcium, urée, créatinine, électrophorèse des protéines sériques (SPE), immunofixation sérique, IgG, IgA, IgM.</li> <li>o Recueil des urines des 24 h</li> </ul> </li> <li>• Analyses de sang (laboratoire central) (un tube sec – un tube EDTA – deux tubes Paxgene cfDNA) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Mesure des chaînes légères libres de sérum</li> <li>o Immunophénotypage de cellules immunitaires</li> <li>o Plasma pour la détection de l'ADN tumoral en circulation</li> <li>o Cryopréservation du sérum</li> <li>o Cryoconservation de cellules mononucléées (ficoll)</li> <li>o Cryopréservation du plasma</li> </ul> </li> <li>• Prélèvement de moelle osseuse (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Evaluation du taux infiltration des plasmocytes</li> </ul> </li> <li>• Prélèvement de moelle osseuse (laboratoire local) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Immunophénotypages des cellules du MM et immunitaires</li> <li>o Cryopréservation de BMPC purifiées et de la fraction négative issue du tri (cellules du microenvironnement) pour analyse génétique</li> <li>o Cryopréservation de plasma de moelle osseuse.</li> </ul> </li> <li>• Tomodensitométrie à faible dose ou examen radiologique du squelette.</li> </ul> <p>À la fin de l'étude, un examen NGS (next generation sequencing) sera réalisé pour 180 patients à l'aide d'un modèle de contrôle cas imbriqué (45 avec progression vers MM et 135 sans progression).</p>
--	--

<b>NOMBRES DE PATIENTS</b>	450 patients
<b>DUREE DE L'ETUDE</b>	<p>Durée de l'étude : 8 années</p> <p>Durée de la phase d'inclusion des patients : 2 années</p> <p>Durée de la phase de suivi des patients : 5 années</p> <p>Analyse des données : 1 année</p>
<b>CONCLUSIONS ATTENDUES ET IMPACT</b>	<p>Suite à la nouvelle définition du SMM proposée récemment par IMWG exclut le « SMM à risque ultra élevé », le profil d'évolution du SMM va changer. Par conséquent, nous devons mettre à jour nos connaissances sur le SMM pour optimiser la gestion et le suivi des patients.</p> <p>Ce projet devrait décrire plus précisément le nouveau paysage du SMM lié à l'application des nouveaux critères IMWG. Nous supposons que nos résultats nous aideront à établir de nouvelles recommandations pour les soins standard du SMM et en particulier pour définir un suivi précis et une stratification des risques.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le taux de progression annuel observé renseignera sur la fréquence optimale du suivi clinique et biologique</li> <li>- le pourcentage de patients pour lesquels on diagnostiquera un «MM précoce » par aspiration systématique de la moelle osseuse, dosage des FLC et réalisation d'IRM nous aidera à définir l'intérêt potentiel de l'ajout de ces explorations à un suivi standard.</li> <li>- l'observation de patients dont la progression vers le MM sera précédée d'une progression asymptomatique de biomarqueurs dynamiques nous permettra de décrire de nouveaux facteurs prédictifs de la progression de la SMM basés sur des biomarqueurs dynamiques.</li> <li>- l'identification de nouveaux facteurs génétiques prédictifs de la progression aidera à optimiser la stratification du risque et à adapter le suivi du risque individuel.</li> </ul>