

# Propositions pour le référentiel national 2024 pour le traitement du Myélome inéligible à l'autogreffe

## **I- Critères diagnostiques :**

Critères de l'IMWG (2014) (Annexe 1).

## **II- Bilan au diagnostic :**

### **1- Bilan biologique standard :**

- NFS
- GS + Phénotype érythrocytaire
- Bilan d'hémostase (TP, TCA, Fibrinogène)
- Bilan rénal (créatinémie et clairance MDRD), ionogramme, glycémie à jeûn, calcémie, uricémie et bilan hépatique.
- Bandelette urinaire
- LDH et CRP
- $\beta$ 2microglobuline, albuminémie

### **2- Bilan immunoprotéique :**

- Electrophorèse des protéines sériques (**avec si possible cadrage**) et immunofixation sérique
- Electrophorèse des protéines urinaires et immunofixation urinaire.
- Protéinurie de 24 heures.
- Dosage des chaînes légères libres sériques (technique freelite): myélome multiple (MM) à chaînes légères, MM non excréteur ou MM non évaluable sur l'EPP.

### **3- Bilan médullaire ou extra-médullaire :**

- Myélogramme
- BOM si myélogramme non concluant
- Biopsie d'une éventuelle lésion extra-médullaire en l'absence d'une infiltration plasmocytaire médullaire
- Monotypie  $\kappa$  ou  $\lambda$  au besoin

#### **4- Bilan radiologique : Critères de l'IMWG (2019) (Annexe 2) :**

- **Scanner low-dose du corps entier +++**
- **+/- IRM du corps entier OU pelvi-rachidienne**
- **NB : La TEP-FDG (projet) : est discutée dans le cadre d'un projet → chaque centre doit discuter avec le service de médecine nucléaire → intérêt pour les localisations extra-médullaires et examen de référence pour évaluation ultérieure de la réponse métabolique.**
- **NB : Le bilan radiologique standard n'a plus d'indication dans le bilan initial (sous-estimation des lésions ostéolytiques)**

#### **5- Bilan pré-thérapeutique:**

- Sérologies Hépatites B (Ag Hbs, anti-Hbc, anti-Hbs), hépatite C et HIV
- Echographie cardiaque (avec mesure de la fraction d'éjection, SIV)

#### **6- Critères pronostiques :**

- Calcul de l'ISS en fonction des taux de l'albumine et de la  $\beta_2$  microglobuline (Annexe 3)
- MM avec localisation para/extramédullaire (Annexe 4)

### **III- Traitement :**

Le traitement comporte trois étapes :

- 1- Evaluation gériatrique au diagnostic
- 2- Traitement d'induction adapté au score de fragilité
- 3- Traitement d'entretien

#### **1. Evaluation gériatrique au diagnostic :**

*Revised Myeloma Comorbidity Index: R-MCI (Annexe 5)*

L'évaluation gériatrique se fait au diagnostic en utilisant le score R-MCI.

Elle permet de différencier trois groupes de patients :

- *fit*: score : 0-3
- *intermédiaire*: score :4-6
- *fragile*: score :7-9

Ce score peut être calculé sur le site internet suivant :

[www.myelomacomorbidityindex.org](http://www.myelomacomorbidityindex.org)

## **2. Traitement d'induction adapté au score de fragilité :** (annexes 6)

L'objectif du traitement varie selon le groupe de patients :

- ❖ **Fit** (score : 0-3) : efficacité, réponse optimale :
  - traitement par 9 cycles VMP
  
- ❖ **Intermédiaire** (score : 4-6) : balance efficacité-toxicité :
  - 9 cycles VMP avec adaptation des doses

Un traitement selon le protocole Lénalidomide-dexa peut être proposé chez les patients de groupe fit et intermédiaire en cas de neuropathie sévère, ou d'impossibilité de traitement par bortezomib.

- ❖ **Fragile** (Score 7-9) : traitement à toxicité minimale
  - 6- 9 cycles Bortezomib-dexa.  
Toutefois, chez les sujets fragiles, en cas d'impossibilité de faire les injections de Bortezomib, on peut traiter selon les protocoles suivants :  
MPT / CTD / MP / CP

## **3. Evaluation de la réponse :**

Evaluation de la réponse après : 6 et 9 cycles, puis tous les 3 mois  
Evaluation selon les critères de l'IMWG 2014 (Annexe 7)

#### **4. Traitement de rattrapage en cas d'échec d'induction :**

Un traitement de rattrapage par 06 cycles Lénalidomide-Dexa, est indiqué pour les patients : en échec d'induction :

- en réponse < 50% après 6 cycles ou
- en réponse < VGPR après 9 cycles ou
- en progression au cours du traitement d'induction

Les cycles sont administrés tous les 28 jours avec des doses adaptées à chaque groupe de patients (Annexe 6).

#### **5. Traitement d'entretien :**

Traitement d'entretien par lénalidomide pendant 02 ans, à débiter un mois après la fin du traitement d'induction:

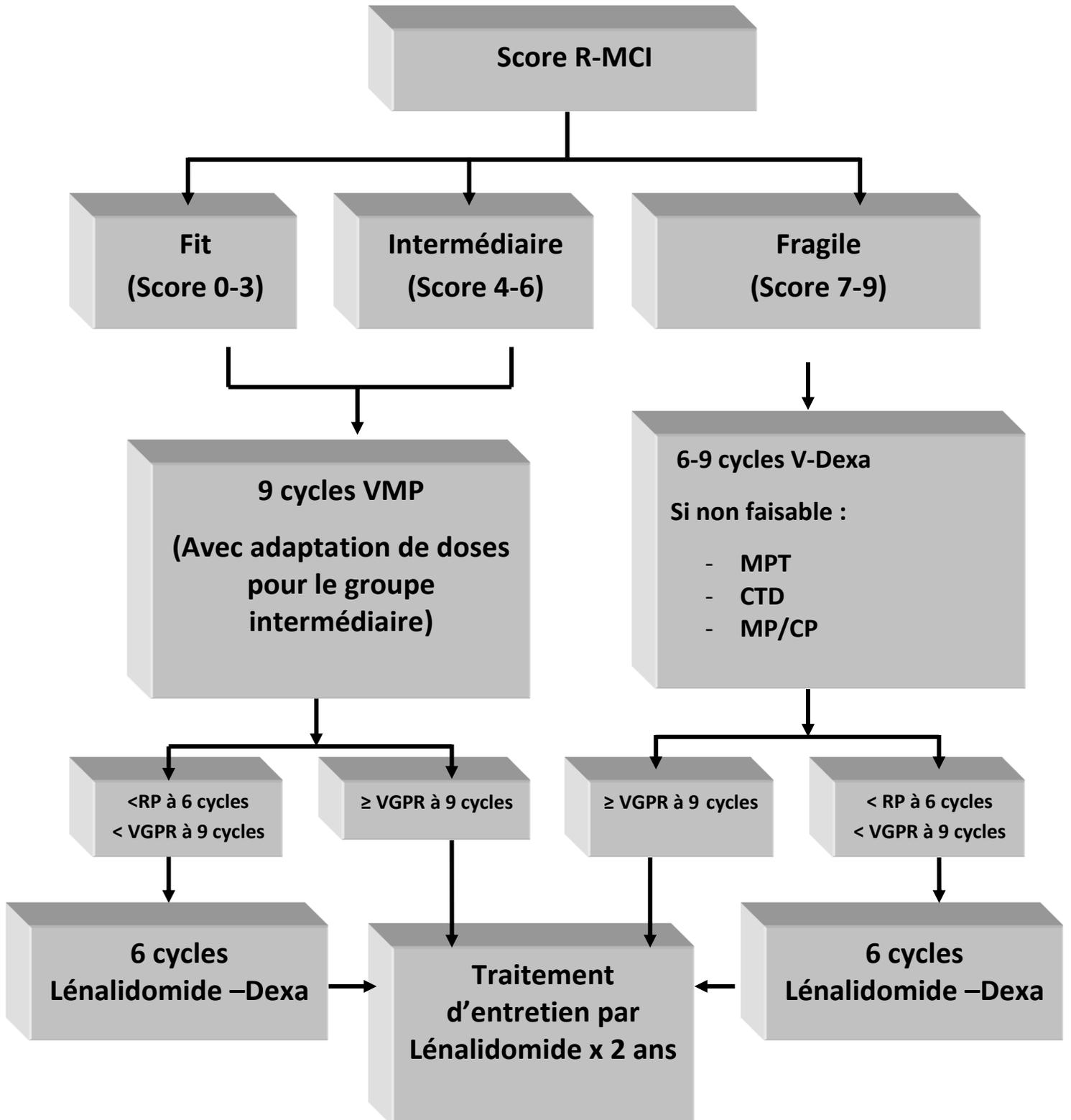
Lénalidomide : 10 mg/j x 21 j, dans des cycles de 28 j

**NB :** Une adaptation des doses de lénalidomide est préconisée si toxicité hématologique (annexe 8)

#### **6. Soins de support : ( voir annexe 9)**

- *Prophylaxie anti-infectieuse*
- *Traitement antalgique*
- *Prophylaxie thromboembolique*
- *Bisphosonates*
- *Radiothérapie au besoin*

*Schéma général du traitement du Myélome Multiple des sujets inéligibles à l'autogreffe*



## **7. Traitement des myélomes en rechute ou progression :**

- Un traitement de rattrapage est indiqué chez les patients myélomes multiples symptomatiques (annexe 10).
- Le traitement de rattrapage des patients myélomes multiples en rechute ou progression dépend des traitements reçus précédemment et de leur sensibilité :

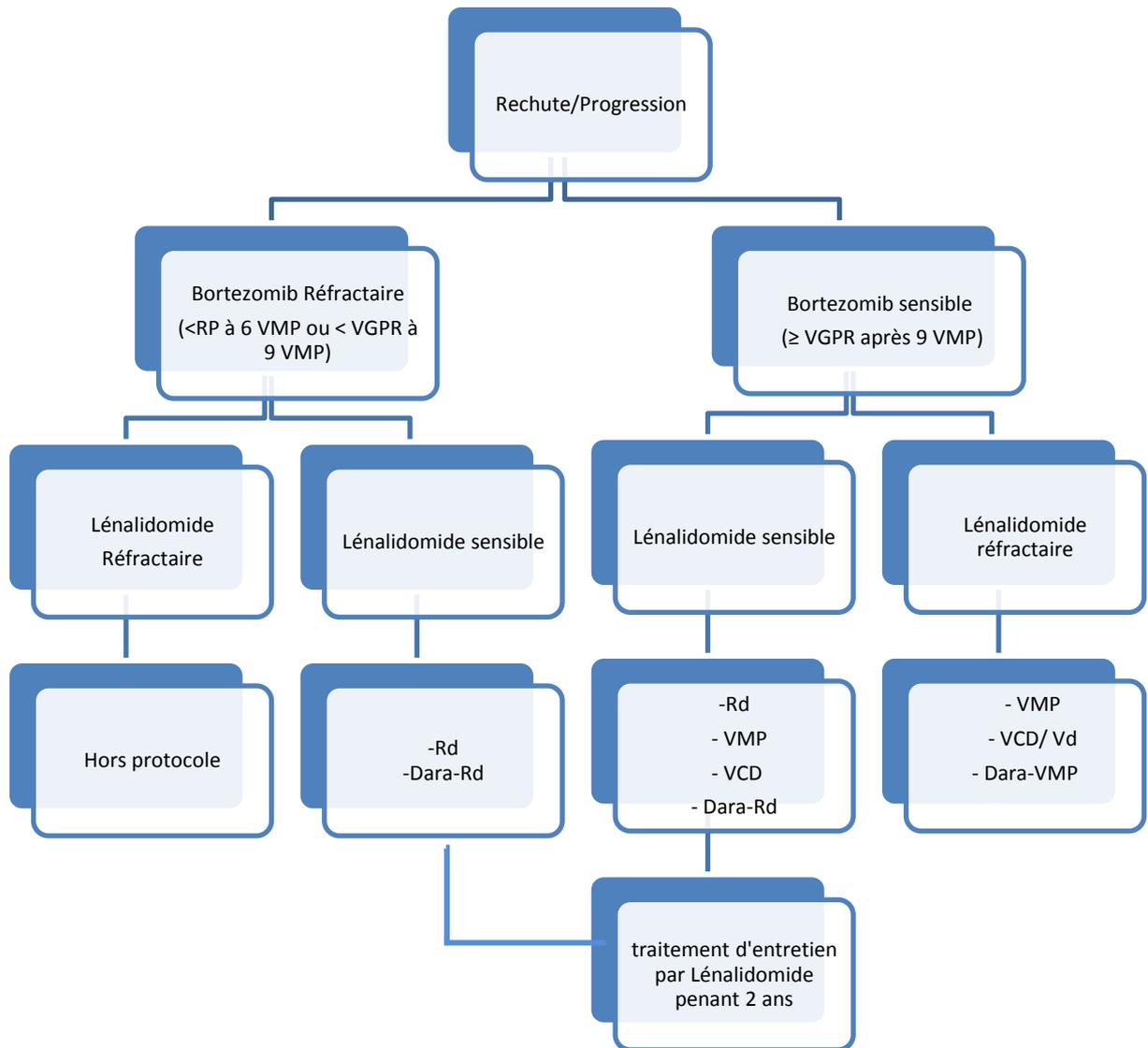
-Les patients en rechute dans un délai < 6 mois après la fin du traitement d'entretien sont classés réfractaires au lénalidomide .

- Les patients qui avaient obtenu une réponse au traitement d'induction en VGPR ou plus après 9 cycles VMP sont classés sensibles au bortezomib.

Le traitement de rattrapage peut être proposé selon les protocoles suivants : (annexe 6)

- Patients bortezomib sensibles, lénalidomide sensibles :
    - Rd, VMP, VCD pour les patients fit et intermédiaire
    - Rd, Vd pour les patients fragiles
  - Les patients bortezomib sensibles, lénalidomide réfractaires :
    - VMP, VCD pour les patients fit et intermédiaire
    - Vd pour les patients fragiles
  - Patients bortezomib réfractaires, lénalidomide sensible : Rd
  - Patients bortezomib réfractaires, lénalidomide réfractaires : hors protocole
- 
- Une mise à jour des protocoles est envisagée en fonction de l'obtention d'AMM de nouveaux traitements. Chez les patients en rechute ou progression, un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne selon les protocoles Dara-VMP ou Dara-Rd pourrait être proposé. (annexe 6)
  - Les patients classés non réfractaires au lénalidomide pourront bénéficier du traitement d'entretien par ce traitement.

**Schéma de traitement des patients en rechute/progression :**



# ANNEXES

## Annexe 1 : Critères diagnostiques du Myélome multiple (IMWG 2014)

- Protéine monoclonale sanguine et/ou urinaire : ✗ critère non obligatoire dans la définition du myélome Permet de distinguer MM sécrétant/ non sécrétant <u>et/ou</u>	
- Plasmocytose médullaire 10% ou plasmocytome extramédullaire	
+ au moins un événement définissant le myélome (myeloma defining event) :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- au moins un signe CRAB et/ou</li> <li>- au moins un marqueur de malignité :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*lésions focales IRM &gt; 1</li> <li>*plasmocytose médullaire ≥ 60%</li> <li>*ratio CCLimpliquées (i)/CLLnon impliquées (ni) ≥ 100</li> </ul>

## Annexe 2 : Algorithme décisionnel pour le choix de l'imagerie chez les patients atteints de myélome au diagnostic selon les recommandations de l'IMWG 2019

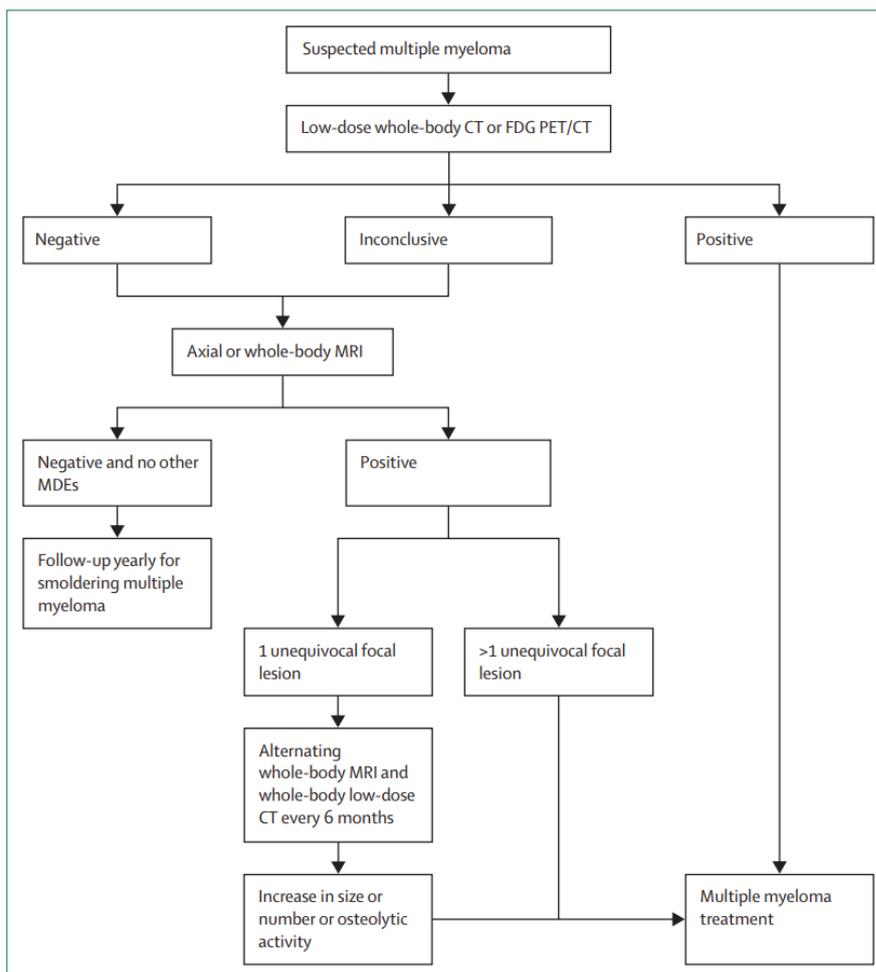


Figure 4: Imaging algorithm for patients with multiple myeloma at first diagnosis  
Minimal requirements as recommendations for clinical trials. FDG=fluorodeoxyglucose. MDEs=myeloma-defining events.

## Annexe 3 : Score ISS

<b>Stade I</b>	Albumine $\geq 35$ g/l	beta-2-microglobuline $\leq 3,5$ mg/l	<b>Survie médiane: 62 mois</b>
<b>Stade II</b>	-Albumine $< 35$ g/l <b>et</b> -Albumine $\geq 35$ g/l <b>et</b>	beta-2-microglobuline $\leq 3,5$ mg/l <b>ou</b> beta-2-microglobuline entre 3,5–5,5 mg/l	Survie médiane: 44 mois
<b>Stade III</b>		beta-2-microglobuline $\geq 5,5$ mg/l	Survie médiane: 29 mois

## Annexe 4 : Classification des lésions extra médullaires

Table 1. Classification of EMD.

Type of EMD	Definition
a. Solitary Plasmacytoma (SP) with no marrow involvement	Biopsy-proven bone or soft tissue lesion with evidence of clonal plasma cells. However, marrow has no clonal PCs and no additional abnormality on imaging and absence of CRAB criteria.
b. Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement	SP with $< 10\%$ clonal BMPC
c. Bone associated EMD with MM (EMM)	Soft tissue mass arising from bone lesions and growing contiguously
d. Bone independent EMD with MM (EMM)	Isolated extra-osseous plasma cell tumors not contiguous with bone lesions
e. Organ infiltrating EMD	CNS myeloma, diffuse liver involvement etc
f. Plasma cell leukemia (PCL)	Traditionally, this aggressive variant of MM was defined by the presence of circulating PCs ( $> 20\%$ and/or absolute count $> 2 \times 10^9/L$ ). However, this criteria was updated recently by including those with $\geq 5\%$ cPCs or an absolute number $\geq 0.5 \times 10^9$ cells/L detected morphologically on a peripheral blood smear [5]. The corresponding quantitative cutoff for circulating PCs was determined as 200 cPCs/ $\mu$ l on multiparametric flow cytometry [8].

## Annexe 5 : Score R-MCI : (Hematologica2017,vol 102(5) :910-921)

### Score R-MCI :

- **5 facteurs:**

- *fonction rénale: clairance MDRD*
- *atteinte pulmonaire*
- *indice de Karnofsky*
- *âge*
- *Fragilité*

La fragilité est définie par les signes suivants :

- Perte de poids involontaire
- Vitesse marche lente
- Faible endurance
- fatigue ressentie par le patient
- Activités physiques réduites

- **3 groupes:**

- fit: 0-3
- intermédiaire: 4-6
- fragile: 7-9

**Score R-MCI :** (Hematologica2017,vol 102(5) :910-921)

**Table 3.** Multivariate Cox proportional hazards model of the training set analysis (n=552) based on backward selection for overall survival (OS), and the value of inclusion of cytogenetics (n=353).

Multivariate Cox proportional hazards model of the training set analysis (n=552)						
	Definition	n=552 (%)	HR (2.5-97.5%)	P-value	log(HR)	Score weight
1. Renal disease (eGFR <sub>MDRD</sub> ) <sup>a</sup>	≥90	184 (33)	1 (-)	<0.0001	0	0
	60-89	193 (35)	1.25 (0.92-1.68)		0.22	0
	<60	175 (32)	1.96 (1.43-2.68)		0.67	1
2. Lung disease	No/mild	470 (85)	1 (-)	0.0005	0	0
	Moderate/severe	82 (15)	1.65 (1.24-2.18)		0.50	1
3. KPS	100%	35 (6)	1 (-)	0.0036	0	0
	80-90%	207 (38)	2.17 (1.04-4.52)		0.77	2
	≤70%	310 (56)	2.96 (1.43-6.12)		1.08	3
4. Age (years)	<60	226 (41)	1 (-)	<0.0001	0	0
	60-69	185 (33)	1.43 (1.06-1.92)		0.36	1
	≥70	141 (26)	2.08 (1.50-2.89)		0.73	2
5. Frailty	No/mild	323 (59)	1 (-)	<0.0001	0	0
	Moderate	140 (25)	1.54 (1.17-2.04)		0.43	1
	Severe	89 (16)	2.02 (1.45-2.82)		0.70	1
± Cytogenetics	Favorable					0
	Unfavorable					1
	Unavailable					0
Maximum points						9

Ce score peut être calculé sur le site internet suivant :

[www.myelomacomorbidityindex.org](http://www.myelomacomorbidityindex.org)

## Index de Karnofsky :

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

Karnofsky D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, New-York 1949 :191-205

## Annexe 6: Protocoles thérapeutiques :

### ➤ *Traitement d'induction :*

Groupe de risque	Traitement
<b>Fit ( score: 0-3)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 09 cycles VMP toutes les 6 semaines:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup>: j1, j8,j15,j22</li> <li>- melphalan: 0.25 mg/kg de j1- j4</li> <li>- prednisone: 2 mg/kg de j1-j4</li> </ul> </li> </ul>
<b>Intermédiaire (score: 4-6)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 09 cycles VMP toutes les 6 semaines:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup>: j1, j8,j15,j22</li> <li>- melphalan: 0.18 mg/kg de j1- j4</li> <li>- prednisone: 1 mg/kg de j1-j4</li> </ul> </li> </ul>
<b>Fragile ( score: 7-9)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Bortezomib-dexa</b> : 6 à 9 cycles toutes les 6 semaines:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Bortezomib: 1 mg/m<sup>2</sup>: j1, j8,j15,j22</li> <li>-Dexa: 10 mg : j1, j8,j15,j22</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>MPT</b> : 12 cycles toutes les 6 semaines :</li> <li>➤ Thalidomide : 50 mg /j</li> <li>➤ Melphalan : 0,18 mg/kg/j x 4j</li> <li>➤ Prednisone: 1 mg/kg/j x 4j</li>   <li>▪ <b>CTD</b>: cycles de 28 jours:</li> <li>➤ Endoxan: 500 mg/ semaine à j1, j8, j15</li> <li>➤ Thalidomide : 50 mg/j</li> <li>➤ Dexaméthasone : 10 mg/ semaine à j1, j8,j15,j22</li> <li>▪ <b>CP</b>:</li> <li>-Endoxan: 50 mg: 1J/2</li> <li>-Prednisone: 25 mg: 1J/2</li> </ul>
--	---

➤ **Traitement de rattrapage :**

	<b>fit</b>	<b>intermédiaire</b>	<b>fragile</b>
<b>Lénalidomide-dexa</b> (cycles de 28j)	-Lénalidomide : 25 mg/j de j1 à j21 -Dexaméthasone : 40 mg à j1, j8, j15 et j22	- Lénalidomide : 15 mg/j de j1 à j21 - Dexaméthasone : 20 mg à j1, j8, j15 et j22	- Lénalidomide : 10 mg/j de j1 à j21 - Dexaméthasone : 10 mg à j1, j8, j15 et j22
<b>VRD</b> (cycles de 35j)	- Bortezomib : 1,3 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8, j15 et j22 - Lénalidomide : 15 mg /j de j1 à j21 - Dexaméthasone : 20 mg/j à j : 1,2, 8,9, 15,16,22,23	- Bortezomib : 1,3 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8, j15 et j22 - Lénalidomide : 15 mg /j de j1 à j21 - Dexaméthasone : 20 mg/j à j : 1, 8,15,22	
<b>VCD</b> (cycles de 28j)	- Bortezomib : 1,3 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8, j15 et j22 -Cyclophosphamide : 300 mg/m <sup>2</sup> (max 500 mg) à j1,j8,j15 - Dexaméthasone : 40 mg à j1, j8, j15 et j22	- Bortezomib : 1,3 mg/m <sup>2</sup> à j1, j8, j15 et j22 -Cyclophosphamide : 300 mg/m <sup>2</sup> (max 500 mg) à j1,j8,j15 - Dexaméthasone : 20 mg à j1, j8, j15 et j22	
<b>Dara-Rd</b> (6 cycles de 28j)	-Daratumumab :16 mg/kg IV/ semaine X 8 semaines (cycles 1-2), puis toutes les 2 semaines X 16 semaines (cycles 3-6) -Lénalidomide : 25 mg/j de j1 à j21 -Dexaméthasone : 40 mg à j1, j8, j15 et j22		

<b>Dara-VMP</b> (9 cycles de 6 semaines)	-Daratumumab :16 mg/kg IV /sem (cycles 1), puis toutes les 3 semaines cycles 4– 9 -09 cycles VMP toutes les 6 semaines: -Bortezomib: 1.3 mg/m2: j1, j8,j15,j22 - melphalan: 0.25 mg/kg de j1-j4 -prednisone: 2 mg/kg de j1-j4		
---	---	--	--

➤ **Traitement d'entretien:**

<b>Traitement d'entretien</b>	<b>Durée : 2ans</b>
Lénalidomide :	10 mg/j x 21 j, dans des cycles de 28 j

## Annexe 7: Evaluation de la réponse (IMWG 2014)

Réponse	Réponse Critères IMWG
<b>sCR</b> (Réponse complète stricte)	- <b>sCR</b> , CR comme défini ci-dessous + ratio chaînes légères libres (FLC) sérique normal et absence de cellules clonales en immunohistochimie ou immunofluorescence
<b>CR</b> (Réponse complète)	- <b>Immunofixation</b> négative dans le sérum et les urines - Disparition des plasmocytomes et du tissu mou, et - $\leq 5\%$ plasmocytes dans la moelle osseuse
<b>VGPR</b> (Très bonne réponse) partielle)	- Protéine monoclonale (M-protéine) détectable dans l'urine ou le sérum par immunofixation mais pas par électrophorèse ou - Réduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique, la protéine monoclonale urinaire $<100$ mg par 24 h
<b>PR</b> (Réponse partielle)	- $\geq 50\%$ réduction de la M-protéine sérique mesurable et réduction de $\geq 90\%$ de la M-protéine urinaire ou taux $<200$ mg/24h - Si la M-protéine sérique et urinaire ne sont pas mesurables, une diminution de $\geq 50\%$ du ratio FLC est requise. - Si le ratio FLC n'est pas mesurable, $\geq 50\%$ de diminution des cellules plasmiques dans la moelle est requise ( $\geq 30\%$ infiltration plasmocytaire au diagnostic nécessaire pour ce critère) - En plus des critères susmentionnés, si présence au diagnostic d'un <b>plasmocytome</b> , nécessité d'une diminution de $\geq 50\%$ de sa taille
<b>SD</b> (Maladie stable)	(utilisation non recommandée comme indicateur de réponse) Critère non valable pour CR, VGPR, PR ou la progression de la maladie
<b>PD</b> (Progression de la maladie)	- Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus basse d'un ou plusieurs composants suivants : • Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/dl) • Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être $\geq 200$ mg/24h) • Si les Ig monoclonales ne sont pas mesurables dans le sang ou les urines : la différence entre les FLC impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être $> 10$ mg/dl) • Si, ni les Ig monoclonales sériques et urinaires, ni le dosage des chaînes légères libres ne sont mesurables : le pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être $\geq 10\%$ ) OU - Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses existantes ou des plasmocytomes des tissus mous OU - Hypercalcémie (calcium sérique corrigé $> 11,5$ mg/dl ou $2,65$ mmol/l) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération des plasmocytes.
<b>MR</b> (Réponse mineure)	- Protéine monoclonale sérique réduite de $\geq 25-49\%$ - Protéine monoclonale urinaire réduite de $\geq 50-89\%$ - Plasmocytes dans la <b>moelle</b> osseuse réduits de $\geq 25-49\%$ - Pas de développement de lésions osseuses - Taille des plasmocytomes dans les tissus mous réduite de $\geq 25-49\%$
<b>SD</b> (Maladie stable)	Ni MR ni PD

## Annexe 8: adaptation des doses de lénalidomide :

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Chute $< 30 \times 10^9/l$ Retour $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par le lénalidomide. Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute $< 30 \times 10^9/l$ Retour $\geq 30 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par le lénalidomide. Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure en une prise par jour.

- *Numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) - neutropénie*

Numération des PNN	Action recommandée <sup>a</sup>
Chute $< 0,5 \times 10^9/l$ Retour $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par le lénalidomide. Reprendre le lénalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute $< 0,5 \times 10^9/l$ Retour $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Interrompre le traitement par le lénalidomide. Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure en une prise par jour.

<sup>a</sup> À l'appréciation du médecin, si la neutropénie est la seule toxicité quel que soit le palier de dose, ajouter un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) et maintenir la dose de lénalidomide

## Annexe 9 : Traitement des complications et soins de support

### 1/ En cas d'insuffisance rénale (Recommandations IMWG 2023)

→ Démarrer les mesures préventives urgentes :

- Agir sur les facteurs précipitants : arrêt des médicaments à type de AINS ; Bloqueur du système rénine angiotensine, des diurétiques, des antibiotiques néphrotoxiques et proscrire les explorations radiologiques nécessitant une injection de produit de contraste iodé
- Hydrater avec au minimum 3 litres de sérum physiologique (selon la tolérance cardiaque, l'évaluation des signes de surcharge clinique) moyennant une surveillance clinique (diurèse, poids, auscultation pulmonaire)
- Alcalinisation avec du sérum Bicarbonaté 14<sup>°</sup>/<sup>∞</sup>
- Rechercher et traiter toute infection
- **Traiter l'hypercalcémie** (Bisphosphonates selon le degré de l'insuffisance rénale; dexaméthasone, dialyse ponctuelle avec bain pauvre en calcium).

NB : Si l'aggravation de la fonction rénale est post Bortezomib → compléter par un bilan de lyse tumorale.

## **2/Prévention de la maladie osseuse :**

Prescription de biphosphonates après bilan dentaire pour tout patient débutant un traitement quel que soit le bilan d'imagerie et la présence de lésion lytique

- Durée et fréquence : une fois par mois, pendant 2 ans

▶ Acide zoledronique 4mg en IVL 15 mn par mois

▶ Bilan : Clairance de la créatinine avant chaque perfusion (adaptation de la dose).

▶ Traitement adjuvant : Apport journalier de Ca<sup>++</sup> (Calperos : 1cp/jour) et vitamine D3 (400UI/ VO) après normalisation de la calcémie.

▶ Hygiène bucco-dentaire ++++ et suspendre le traitement si soins dentaires obligatoires

▶ Si insuffisance rénale sévère : Cl Créât : < 30ml/mn : Indication à l'ibandronate à la dose de 2mg/mois en IVL 2 heures.

## **3/ Prophylaxie anti-infectieuse:**

- Valaciclovir 500 1cp x 2/j ou Aciclovir200 2cp x2/j pendant minimum 6 mois (Si traitement par inhibiteur du protéasome ou Ac monoclonal),
- Vaccination:

Il est recommandé de vacciner avant de débuter le traitement :

- Pneumocoque : Prevenar13 puis Pneumo23 ≥ 2 mois après

- Haemophilus influenza

- Grippe saisonnière pour le patient et son entourage

#### 4 / Prophylaxie thromboembolique :

##### Stratification du risque thromboembolique : Possibilité de calculer l'IMPEDE-VTE score

Variable	Score
Immunomodulatory drug	+4
Body Mass Index $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	+1
Pelvic, hip, or femur fracture	+4
Erythropoiesis-stimulating agent	+1
Doxorubicin	+3
Dexamethasone Dose	
High-Dose	+4
Low-Dose	+2
Ethnicity/Race = Asian/Pacific Islander	-3
History of VTE before MM	+5
Tunneled line/central venous catheter	+2
Existing thromboprophylaxis: therapeutic LWMH or warfarin	-4
Existing thromboprophylaxis: prophylactic LWMH or warfarin	-3

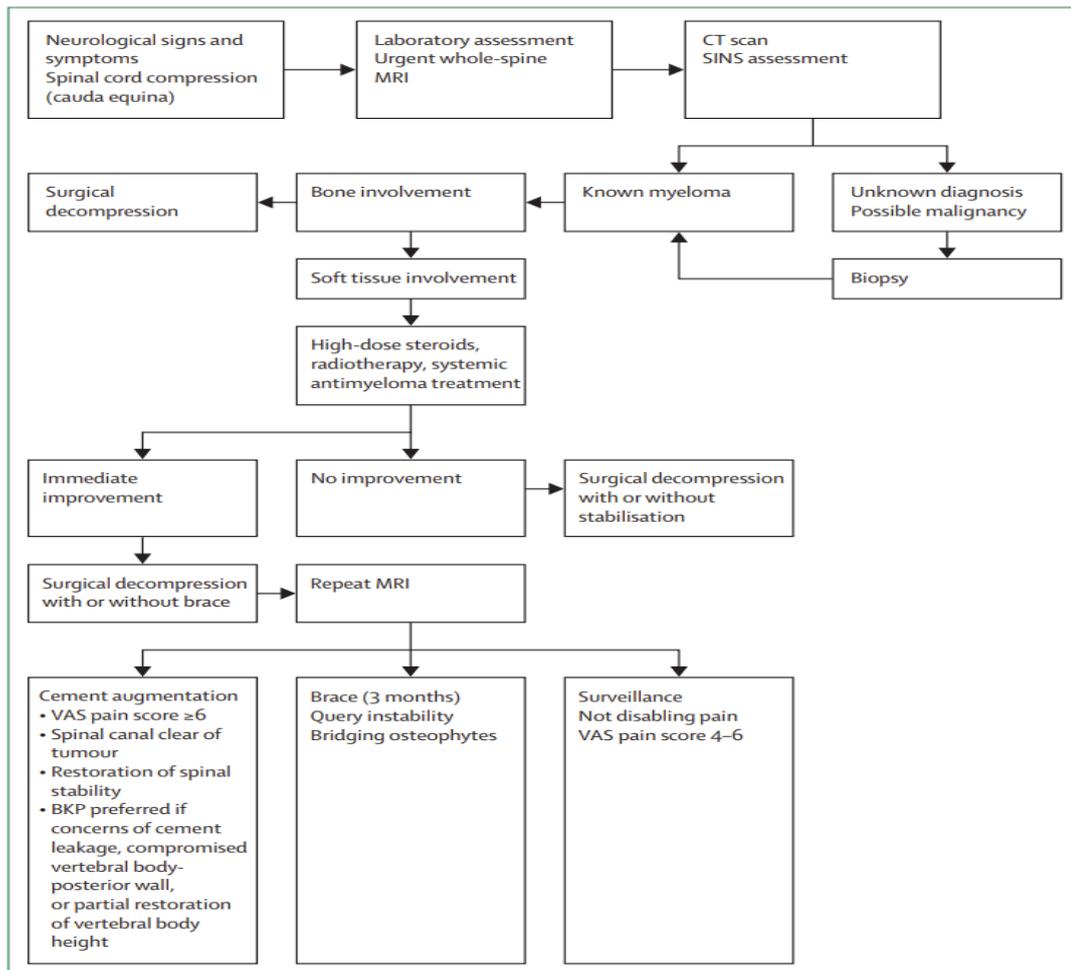
**Abbreviations:** VTE, venous thromboembolism; MM, multiple myeloma; LWMH, low weight molecular heparin.

- Si < 4 : aspirine 100 mg/j en continu sauf intolérance ou contre-indications
- Si entre 4 et 7 : HBPM préventive (lovenox 0.4 ml) par jour pendant 6 mois puis relais par aspirine 100mg
- Si  $\geq 8$  : HBPM dose curative (Innohep 175 UI/kg) ou sintrom

#### 5/ Traitement des complications osseuses (Recommandations IMWG 2021)

Une étroite collaboration entre radiothérapeutes, orthopédistes, neurochirurgiens et hématologues est indispensable pour la décision de la modalité de la décompression médullaire en urgence en fonction de :

- La présence ou non d'une confirmation diagnostique du myélome
- La gravité des signes neurologiques
- La présence de signes d'instabilité



**Figure: Algorithm for the use of cement augmentation, radiotherapy, and surgery in vertebral complications due to multiple myeloma**  
 BKP=balloon kyphoplasty. SINS=spinal instability neoplastic score. VAS=visual analogue scale.

Algorithme décisionnel pour le choix de traitement en cas de complication vertébrale

**Traitement des douleurs nociceptives** (en l'absence d'une urgence décompressive) :

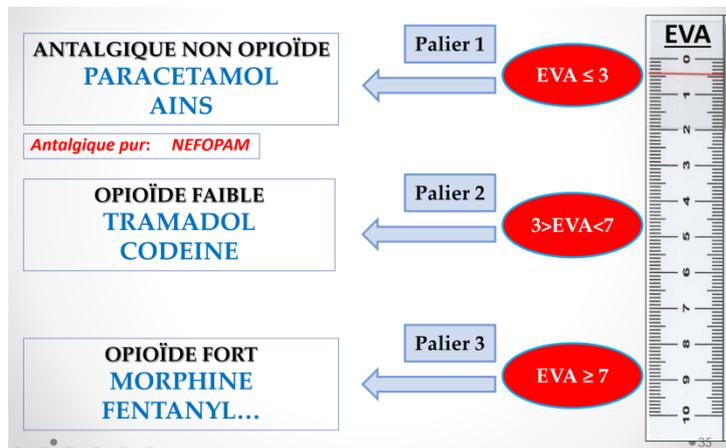
\*Traitement antalgique selon les 3 paliers de l'OMS :

- 1<sup>er</sup> palier ANTALGIQUE NON OPIOIDE : paracétamol
- 2<sup>ème</sup> palier OPIOIDE FAIBLE: Tramadol

Codéine

- 3<sup>ème</sup> palier OPIOÏDE FORT: Morphiniques: Moscontin, Skénan, Acti –Skénan

Fentanyl : Durogésic patch cutané



-Chez le sujet âgé, on débutera par de faibles doses, on augmentera la dose de 30 % seulement si pas d'amélioration au bout de 24H.

-Une adaptation des doses est préconisée en cas d'insuffisance rénale.

\*Radiothérapie à visée antalgique

**Traitement des douleurs neuropathiques** confirmées par EMG:

-Gabapentine 300-900 mg/jour ; titrer jusque 2400 mg/jour

-Pregabaline 150 mg/jour, titrer jusque maximum 600 mg/jour (dose maximale)

→ Si pas d'amélioration → prévoir une prise en charge dans un centre anti-douleur ou en Neurologie

## Annexe 10 : Critères de retraitement en cas de rechute

Un retraitement est indiqué en cas de

- ✓ **Rechute clinique (symptomatique) :**
  - Développement de nouveaux plasmocytomes des tissus mous ou de lésions osseuses
    - Augmentation nette (50 %) de la taille des plasmocytomes existants ou des lésions osseuses.
    - Hypercalcémie ( $\geq 11,5$  mg/dL ; 2,875 mmol/L)
    - Diminution de l'hémoglobine de 2 g/dL, ou  $< 10$  g/dL due à l'infiltration myélomateuse.
    - Augmentation de la créatinine sérique de 2 mg/dL ou plus (177 mmol/L), secondaire au myélome
    - Hyperviscosité nécessitant une intervention thérapeutique
- ✓ **Progression biochimique rapide selon les critères IMWG sans rechute clinique:**
  - Doublement de la composante M sur 2 mesures consécutives espacées de 2 mois avec une valeur de référence de 5 g/L

**ou**

  - Lors de 2 mesures consécutives, l'un des éléments suivants augmente :
    - les niveaux absolus de protéine M sérique de 10 g/L, ou
    - une augmentation de la protéine M urinaire de 500 mg par 24 h, ou
    - une augmentation du niveau de FLC impliqué de 20 mg/dL (plus un ratio FLC anormal) ou une augmentation de 25 % (selon le plus grand des deux)
- ✓ Les patients en rechute ne remplissant pas ces critères peuvent être surveillés tous les 2 à 3 mois.

Table 2. Indications for treatment at relapse

Type of relapse	Indications
Clinical relapse	Development of new soft-tissue plasmacytomas or bone lesions <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definite increase (<math>\geq 50\%</math>) in size of existing plasmacytomas or bone lesions</li> <li>• Hypercalcemia (<math>\geq 11.5</math> mg/dL; 2.875 mmol/L)</li> <li>• Decrease in hemoglobin of <math>\geq 2</math> g/dL (1.25 mmol/L), or of <math>&lt; 10</math> g/dL because of myeloma</li> <li>• Rise in serum creatinine by <math>\geq 2</math> mg/dL or more (<math>\geq 177</math> mmol/L), due to myeloma</li> <li>• Hyperviscosity requiring therapeutic intervention</li> </ul>
Significant biochemical relapse in patients without clinical relapse	Doubling of the M-component in 2 consecutive measurements separated by 2 months with the reference value of 5 g/L, or <ul style="list-style-type: none"> <li>• In 2 consecutive measurements, any of the following increases:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o the absolute levels of serum M-protein by <math>\geq 10</math> g/L, or</li> <li>o an increase of urine M-protein by <math>\geq 500</math> mg per 24 h, or</li> <li>o an increase of involved FLC level by <math>\geq 20</math> mg/dL (plus an abnormal FLC ratio) or 25% increase (whichever is greater)</li> </ul> </li> </ul>

## Références :

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
2. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019; 20: e302–12.
3. Bansal R, Rakshit S and Kumar S et al. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 2021; 11:161.
4. Dimopoulos MA, Merlini G, Bridoux F, on behalf of the International Myeloma Working Group. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2023; 24: e293–311.
5. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, on behalf of the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e119–30.
6. Osterhoff G, Kreinest M, Kuhnt T, and the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). Management of Pathological Thoracolumbar Vertebral Fractures in Patients With Multiple Myeloma: Multidisciplinary Recommendations. *Global Spine Journal* 2023, Vol. 13(1S) 85S–93S.
7. Kyriakou C, Molloy S, Vrionis F, et al. The role of cement augmentation with percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures in multiple myeloma: a consensus statement from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Blood Cancer* 2019 J 9(3):27
8. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *Am J Hematol* 2019; 94(11): 1176–84.
9. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006. 20;1467–73.
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97:1086–1107.
11. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise Revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Hematologica* 2017 ;102 (5) :910-921.
12. Larocca, Dold SM, Zweegman S, Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2018;32:1697-1712.
13. Larocca A, Mina R, Offidani M, et al. First-line therapy with either bortezomib-melphalan-prednisone or Lenalidomide-dexamethasone followed by lenalidomide for transplant ineligible multiple myeloma patients: a pooled analysis of two randomized trials. *Hematologica* 2020; 105(4):1074-1080.
14. Holstein, S.A., Suman, V.J., Hillengass, J., McCarthy, P.L., et al. Future Directions in Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2261.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos O, et al. Multiple myeloma :EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2021;32(3):309-322.
16. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology* 2017; 508-17.
17. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e105–18.



# **Proposition d'un référentiel national 2024 de prise en charge du myélome multiple nouvellement diagnostiqué du sujet inéligible à une intensification**

**Elaboré par le Groupe d'étude du Myélome en Tunisie**

**Coordinateur:** Pr Tarek Ben Othman

**Membres:**

- Pr Sami Zriba
- Pr Moez Mdhafer
- Pr Hela Ghedira
- Pr Ag Raoudha Mansouri
- Pr Ag Faten Kallel
- Pr Ag Nesrine Ben Saied
- Pr Ag Manel Bchir
- Pr Ag Sarra Boukhris
- Pr Ag Dorra Belloumi
- Dr Latifa Khalifa
- Dr Wiem Boufrikha