

# Référentiel national Tunisien 2024 pour la prise en charge du myélome multiple de novo du sujet éligible à une intensification (Leucémie à plasmocytes exclue)

## 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 jeun, calcémie, uricémie et bilan hépatique.
- Bandelette urinaire
- LDH et CRP
- $\beta_2$ microglobuline, 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 par l'EPP.

### 3- Bilan 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 par immunohistochimie

- CaryotypeFISH : Anomalies à rechercher : **del 17p, t(4,14), gain 1q21, délétion 1p32**

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

- **Scanner low-dose du corps entier +++**
- **Et/ou IRM du corps entier OU pelvi-rachidienne**
- **NB : La TEP-FDG (projet en cours):** →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 sauf s'il y a des signes d'appels (sous-estimation des lésions ostéolytiques)**

**5- Bilan pré-thérapeutique :**

- Sérologies Hépatite B (Ag Hbs, anti-Hbc, anti-Hbs), Hépatite C et HIV
- $\beta$ HCG pour les femmes en âge de procréation
- Echographie cardiaque (avec mesure de la fraction d'éjection, SIV)
- Calcul du score de comorbidités (Annexe 3)
- Prévoir un typage HLA pour les patients < 50 ans et de haut risque

### III- Critères pronostiques:

Facteurs pronostiques		
Au diagnostic		Dynamiques
Liés à la maladie	Liés au patient	Réponse au TTT
<b>Biochimie:</b> - $\beta$ 2M > 5,5 mg/L -Albumine < 35g/L -LDH >N <b>Cytogénétique FISH:</b> -t(4,14) Del17p -Anomalies du Ch 1 <b>TEP: (projet)</b>	-Age/ fragilité -Comorbidités -Insuffisance rénale	-Maladie résiduelle -Réponse métabolique <b>(projet)</b>

- **Calcul de l'ISS** en fonction des taux de l'albumine et de la  $\beta_2$  microglobuline (Annexe 4)
- **Calcul du R-ISS** en fonction de l'ISS, du taux des LDH et du résultat du FISH (Annexe 5)
- MM avec localisation para/extramédullaire (Annexe 6)

**Identification d'un groupe à « Haut risque » défini par la présence d'au moins un parmi ces critères :**

- Anomalies cytogénétiques défavorables en FISH
- Score ISS à 3
- Insuffisance rénale (créatinémie > 173  $\mu$ mol/L ou clairance MDRD < 40 ml/mn)
- Localisation para/extramédullaire

#### IV- **Traitement d'induction:**

**NB : Une mise à jour des protocoles sera prévue en fonction des modifications des AMM.**

##### **1) Protocole d'induction :**

Induction triple selon le protocole **VTD : Bortézomib-Thalidomide-Dexaméthasone (C1 et C2: J1-J21 et de C3 à C6 :J1-j28)** pour tous les patients (Annexe 7)

**NB :** Il conviendrait de veiller au respect des doses de Bortézomib, ainsi que de l'intervalle inter-cycles +++

**NB :** En cas de non disponibilité du Thalidomide, on peut utiliser de préférence le Lenalidomide ou à défaut la Cyclophosphamide.

Il faut envisager une mobilisation de CSP au décours du 4<sup>ème</sup> cycle quel que soit la réponse.

A partir du 3<sup>ème</sup> cycle, passer au schéma de Bortézomib 1fois/semaine **(cycles J1-J28)** (Annexe 7).

En cas d'insuffisance rénale sévère (CL<30ml/mn) ou de neuropathie sévère (grade 3-4 selon l'OMS), le protocole **VCD (Bortézomib-Cyclophosphamide- Dexaméthasone) (6 cycles : J1-J21)** peut être envisagé (Annexe 7).

En cas de présentation agressive (localisations extra-médullaires), le protocole **VTD-PACE** peut être envisagé d'emblée (Annexe 7).

##### **2) Soins de support (Annexe 8) :**

##### **3) Evaluation de la réponse après 4 cycles et à 6 cycles VTD:**

**NB :** Veiller au respect des délais inter-cures et le délai entre le dernier cycle de chimiothérapie-autogreffe.

***Critères de la maladie mesurable :***(Durie et al, Leukemia 2006)

La maladie est considérée « mesurable », en présence d'au moins un parmi les 3 critères suivants :

- Taux sérique de protéine monoclonale  $\geq 10$ g/l (précisé par le cadrage)
- Taux urinaire de protéine monoclonale  $\geq 200$  mg/24h
- Dosage sérique des chaînes légères libres (Technique Freelite) :  
Chaînes légères libres  $\geq 100$ mg/l à condition que le ratio des chaînes légères libres soit anormal

***NB : Il faut compléter par un dosage des chaînes libres sériques si le taux sérique de protéine monoclonale < 10 g/L au cadrage ou < 20g/l à l'EPP.***

***Evaluation selon les critères de l'IMWG (2014).***

(RCs- RC-TBRP-RP-RM-MS-MP) (Annexe9)

**Si la maladie est non mesurable :** Myélogramme +/- PET-scanner

#### **4) Critères d'éligibilité à l'intensification (Annexe 3)**

- Age <70ans
- Performance status <3
- Fonction cardiaque conservée (FEVG >50%)
- Fonction respiratoire conservée (Capacité vitale ou diffusion du CO > 50%) New York Heart Association functional status < III
- Absence d'atteinte hépatique définie par : Bilirubine directe < 35  $\mu$ mol/litre ou transaminases < 4N
- Clairance de la créatinine >30 ml/mn

#### **V- Mobilisation de CSP :**

La mobilisation sera programmée, quelque soit la réponse après le 4<sup>ème</sup> cycle d'induction selon le protocole Etoposide (375mg/ m<sup>2</sup> : J1-J2) + GCSF à la dose de 10  $\gamma$ /kg/jour

Un minimum de **8 x 10<sup>6</sup>** CD34/kg/poids du receveur est recommandé (greffon optimal pour une éventuelle double autogreffe).

-En cas d'échec après une 1<sup>ère</sup> tentative par Etoposide+ GCSF 10  $\gamma$ /kg/jour, réaliser une 2<sup>ème</sup> tentative par Plerixafor : Mozobil®+ GCSF 10  $\gamma$ /kg/jour (Annexe 7 et 10).

## **VI- Traitement de rattrapage en cas d'échec de l'induction :**

Pour les myélomes en échec d'induction après VTD ou VCD (réponse < à 50% après 4 cycles), on propose un traitement de rattrapage par 4 cures par l'un de ces protocoles (Annexe 7): Dara-VRD ; Dara-Lénalidomide Dexa.

## **VII- Autogreffe des CSP :**

- Elle sera réalisée chez tous les patients de moins de 65 ans éligible à la greffe ayant :
  - au moins une RP au traitement de 1ère ligne
  - ou quelque soit la réponse au traitement de rattrapage (en dehors d'une progression)
- Considérer l'autogreffe pour les 65-70 ans au cas par cas si éligibilité.
- Réduire le délai fin induction – autogreffe (idéalement < 2 mois)
- Encourager les autogreffes sans cryopréservation.
- Le conditionnement standard est : MELPHALAN HD : 200mg/m<sup>2</sup>. Le GCSF à la dose de 5γ/kg/jour est débuté à J+5 post-autogreffe. La dose de Melphalan est diminuée à 140 mg/ m<sup>2</sup> en cas d'insuffisance rénale (60ml/mn < Cl < 30ml/mn) et chez les patients éligibles âgés de plus de 65 ans.  
NB : Si impossibilité de faire l'auto, passer directement à la consolidation (2 cycles VTD) puis à l'entretien.
- Evaluation à J+100 de l'autogreffe.

## **VIII- Traitement post-autogreffe :**

**1) Proposer une 2<sup>ème</sup> autogreffe de CSP en tandem entre 4 et 6 mois de la 1<sup>ère</sup> Autogreffe, pour:**

→ **Le groupe de haut risque OU**

→ **En cas de réponse <VGPR en post-autogreffe**

**2) Traitement de consolidation :**

▪ **Indication :**

Patients chez qui une 2<sup>ème</sup> autogreffe est indiquée mais non faite (refus du patient, greffon insuffisant, contre-indication à la greffe, problème logistique)

- **Type** : 2 cycles VTD (protocole GIMEMA), ou le protocole de rattrapage si réponse (annexe 7).

### 3) Traitement d'entretien :

- **Indication** : Tous les patients en post-greffe sauf rechute ou progression.
- **Schéma** : Lenalidomide **10 mg/j**, 21jours/cycle (J1-J28), si bonne tolérance hématologique après 3 mois de traitement, utiliser le Lenalidomide à la dose de **15 mg/ j** 21jours/cycle (J1-J28)

**NB** : Une adaptation des doses est préconisée si toxicité hématologique (Annexe 11)

- **NB** : Pour les myélomes classés à haut risque cytogénétique, il est utile d'associer un traitement de maintenance par du Bortezomib (une injection tous les 15 jours en S/C).
- **Durée** : 36 mois à partir de J+100 post-autogreffe ou post-consolidation.

### 4) Allogreffe des CSH :

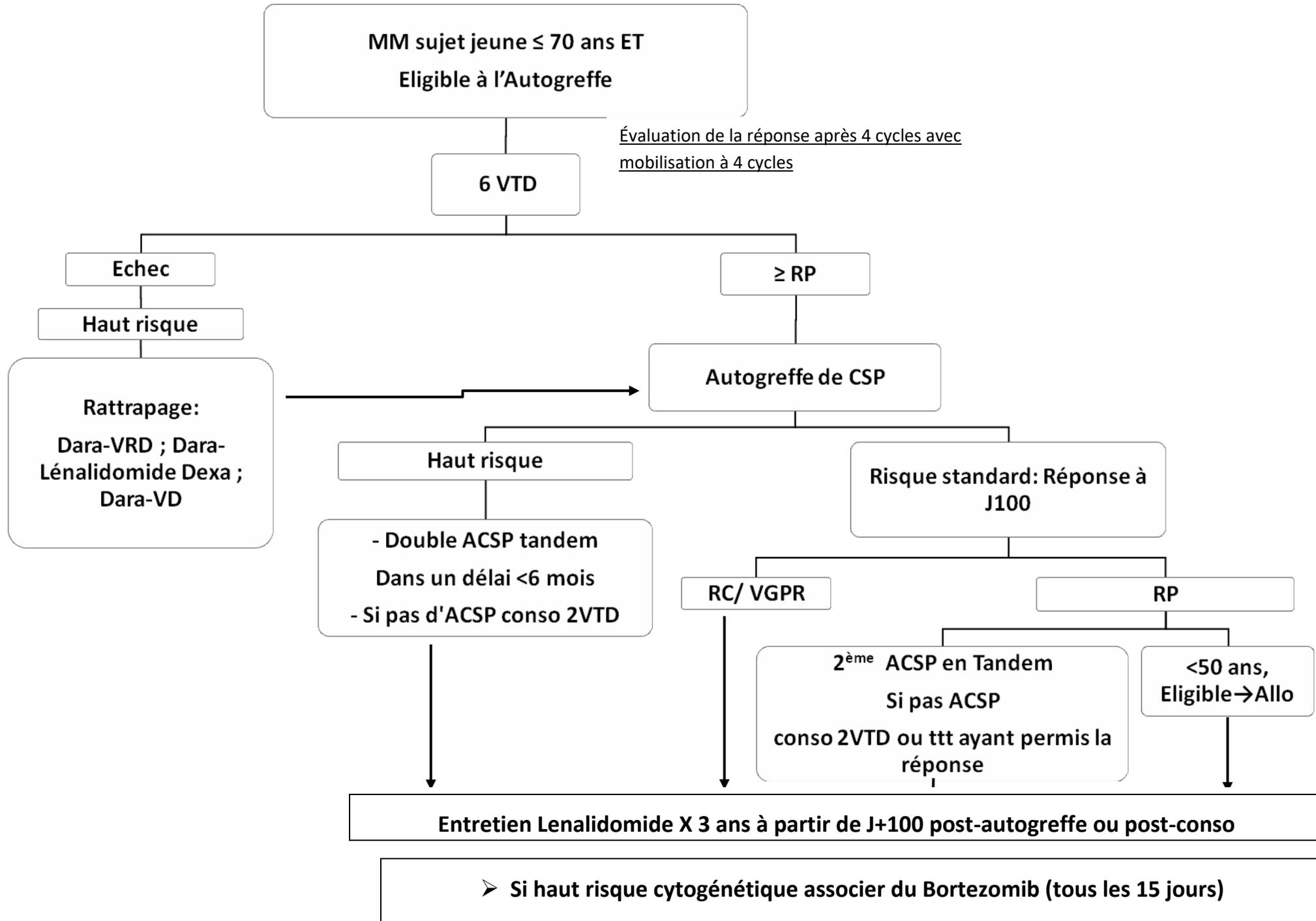
Elle sera réservée aux patients de moins de 50 ans ayant un donneur géno-identique et éligible à une allogreffe.

Elle est indiquée en Tandem entre 3 et 6 mois de la 1<sup>ère</sup> Autogreffe, pour les:

-MM en échec d'induction après VTD

-MM à Haut risque n'ayant pas obtenu de réponse optimale après autogreffe (< VGPR après une première ASCT).

## Schéma général du traitement du MM du sujet jeune



## 5) Traitement du MM du sujet jeune en rechute/ progression (Annexe 12):

### Après la 1<sup>ère</sup> autogreffe :

- **En cas de rechute précoce <12 mois :** les patients seront traités hors référentiel et discutés au cas par cas.

- **En cas de rechute  $\geq 12$  mois :**

-**Asymptomatique :** Surveillance tous les 2 à 3 mois.

-**Symptomatique (Annexe11) :**

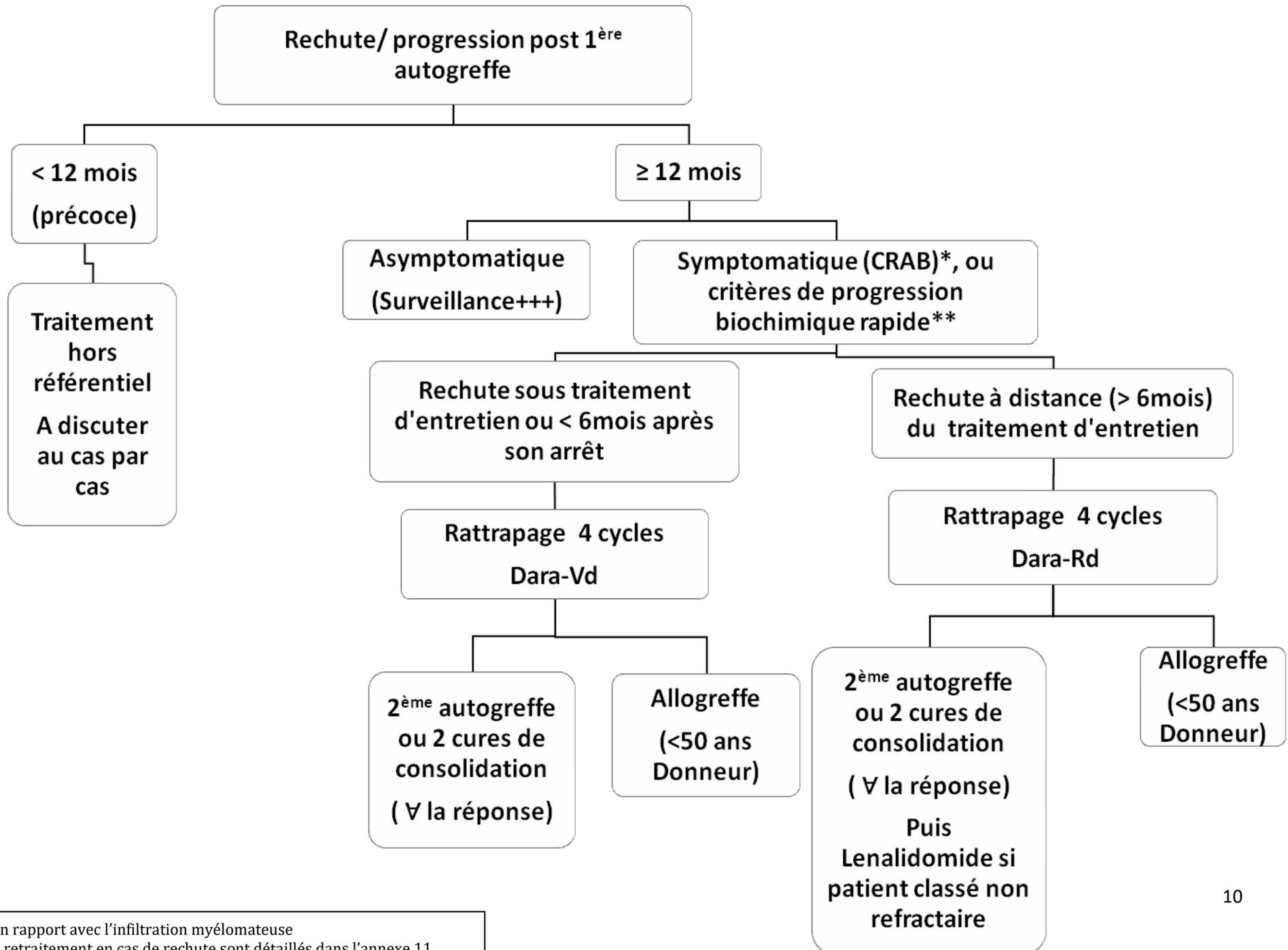
- ✓ **En cas de rechute sous traitement d'entretien ou < 6mois après son arrêt : Rattrapage** par 4 cures Dara-VD (Annexe 7)
- ✓ **Rechute à distance (> 6mois) du traitement d'entretien :** Rattrapage par 4 cycles Dara-Rd(Annexe 7)

Le traitement de rattrapage sera suivi d'une 2<sup>ème</sup> autogreffe ou 2 cures de consolidation selon les possibilités.

Les patients âgés < 50 ans et disposant d'un donneur génomique seront proposés pour allogreffe de CSP.

**Les myélomes classés non réfractaires au Lenalidomide pourront bénéficier du traitement d'entretien.**

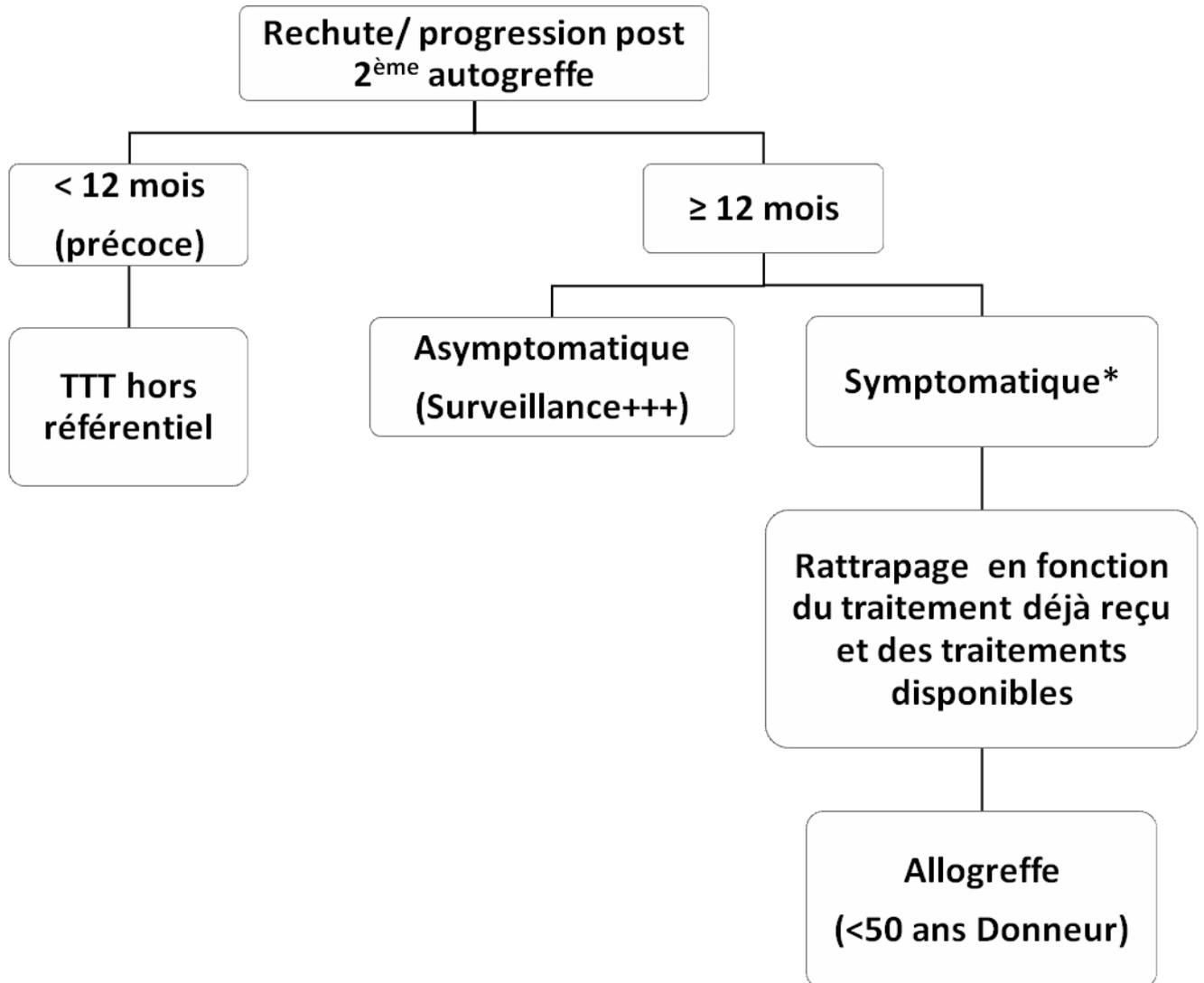
# SCHEMA DE TRAITEMENT EN CAS DE RECHUTE /PROGRESSION POST 1ERE AUTOGREFFE



\* critères CRAB en rapport avec l'infiltration myélomateuse

\*\* Les critères de retraitement en cas de rechute sont détaillés dans l'annexe 11

**Après 2<sup>ème</sup> autogreffe ou 2<sup>ème</sup> progression :**



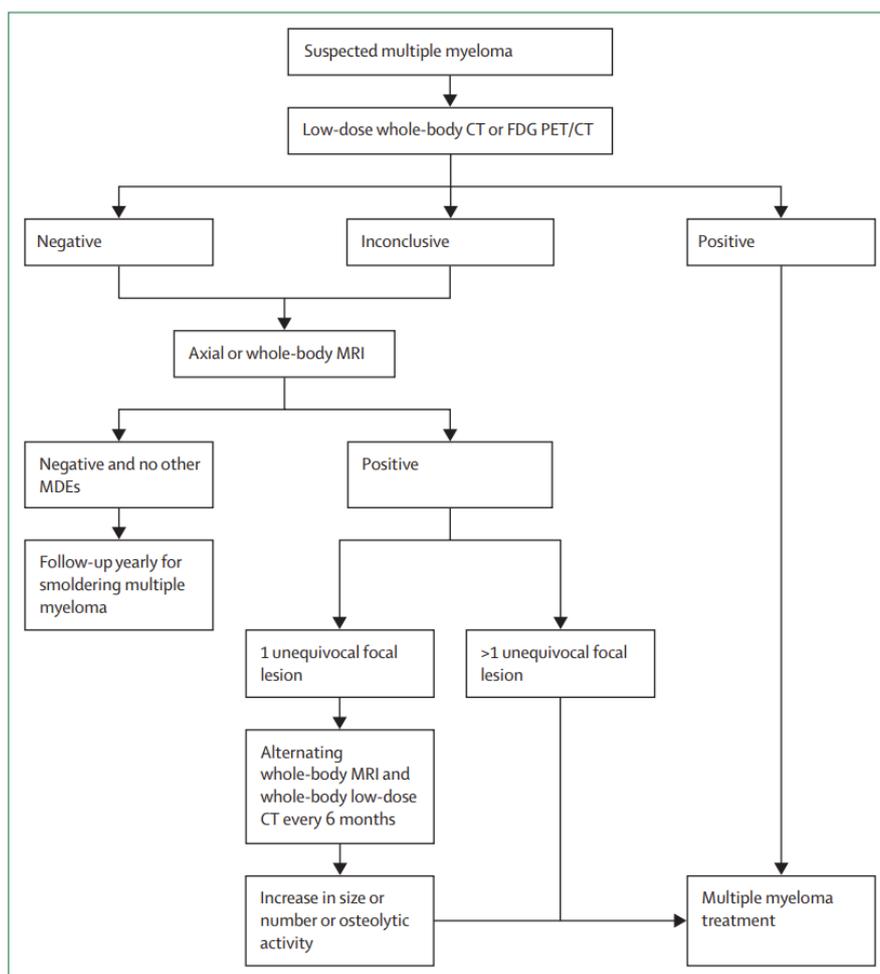
\*Les critères de retraitement en cas de rechute sont détaillés dans l'annexe 11

# 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 <b>et/ou</b>	
- Plasmocytose médullaire 10% ou plasmocytome extramédullaire	
+ au moins un événement définissant le myélome (myeloma defining event) :	
- au moins un signe CRAB et/ou	*lésions focales IRM > 1
- au moins un marqueur de malignité :	*plasmocytose médullaire ≥ 60%
	*ratio CCLimpliquées (i)/CLLnon impliquées (ni) ≥ 100

## 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 : Estimation du score de comorbidité prégreffe (HCT-CI) (Sorroretal, Blood 2005)

Comorbidities	Definitions	HC
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, and ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or ejection fraction $\leq 50\%$	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression/anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin $> ULN - 1.5 \times ULN$ , or AST/ALT $> ULN - 2.5 \times ULN$	1
Obesity	Patients with a body mass index $> 35 \text{ kg/m}^2$	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine $> 2 \text{ mg/dL}$ , on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV <sub>1</sub> $> 65\%-80\%$ or Dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV <sub>1</sub> $\leq 65\%$ or Dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin $> 1.5 \times ULN$ , or AST/ALT $> 2.5 \times ULN$	3

### Annexe 4 : Score ISS

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

### Annexe 5 : Score RISS

Facteurs pronostiques	Critères
<b>Score ISS</b>	
I	Albumine $\geq 35 \text{ g/l}$ et beta-2-microglobuline $\leq 3,5 \text{ mg/l}$
II	Pas de critères I ou III
III	beta-2-microglobuline $\geq 5,5 \text{ mg/l}$
<b>Caryotype sur FISH</b>	
Haut risque	Présence de del(17p) et/ou translocation t(4;14) et/ou translocation t(14;16)
Risque standard	Pas d'anomalies ci-dessus
<b>LDH</b>	
Normales	Inférieures à la valeur seuil
Élevées	Supérieures à la valeur seuil
<b>R-ISS</b>	
I	ISS = I <b>et</b> FISH risque standard <b>et</b> LDH normales
II	Pas de critères I ou III
III	ISS = III <b>et</b> : FISH haut risque <b>ou</b> LDH élevées

## Annexe 6 : 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 7: Schémas thérapeutiques

### ➤ Traitement d'induction :

<b>1/ Induction triple selon le protocole :VTD</b>	<b>2 premiers cycles : J1=J21</b>
BORTEZOMIB	1,3mg/m <sup>2</sup> S/CàJ1,J4,J8 etJ11
THALIDOMIDE	100 mg /J per os le soir de J1 à J21
DEXAMETHASONE	40 mg/jour per os de J1 à J4 et de J8 à J11
<b>2/ Induction triple selon le protocole :VTD</b>	<b>A partir du 3<sup>ème</sup> cycle : J1=J28 (4 cycles)</b>
BORTEZOMIB	1,3mg/m <sup>2</sup> S/C àJ1, J8, J15 et J22
THALIDOMIDE	100 mg /J per os le soir de J1 à J21
DEXAMETHASONE	20 mg/jour per os J1J2 J8J9 J15J16 J22J23

<b>3/ Protocole VCD</b>	<b>6 cycles : J1=J21</b>
BORTEZOMIB	1,3mg/m <sup>2</sup> S/Cà J1,J4,J8 et J11
CYCLOPHOSPHAMIDE	300 mg /m <sup>2</sup> per os àJ1, J8 et J15
DEXAMETHASONE	40 mg/jour per os à J1, J8 et J15

<b>3/ Protocole VRD</b>	<b>6 cycles : J1=J21</b>
BORTEZOMIB	1,3mg/m <sup>2</sup> S/Cà J1,J4,J8 et J11
LENALIDOMIDE*	25mg/J per os de J1 à J14
DEXAMETHASONE	40 mg/jour per os à J1, J8 et J15

\*Une adaptation des doses est requise en cas d'insuffisance rénale

### ➤ Traitement de consolidation :

<b>4/ VTD (protocole GIMEMA) en consolidation</b>	<b>J1=J35</b>
BORTEZOMIB	1,3mg/m <sup>2</sup> S/Cà J1,J8,J15 etJ22
THALIDOMIDE	100 mg /J per os le soir en continu
DEXAMETHASONE	40 mg/jour per os J1-2, J8-9, J15-16 et J22-23

➤ **Traitement d'entretien :**

<b>5/ En cas de Haut Risque Cytogénétique</b>	<b>Durée=3ans</b>
BORTEZOMIB	1,3mg/m <sup>2</sup> S/Ctous les 15 jours
LENALIDOMIDE	10 mg/j, 21jours/cycle (J1-J28) pendant 3 mois, puis 15 mg/j si bonne tolérance hématologique.
<b>6/ Pas de Haut Risque Cytogénétique</b>	<b>Durée=3ans</b>
LENALIDOMIDE seule	10 mg/j, 21jours/cycle (J1-J28) pendant 3 mois, puis 15 mg/j si bonne tolérance hématologique.

➤ **Protocole de mobilisation :**

<b>7/ Mobilisation par VP16 + G-CSF :</b>	
ETOPOSIDE	375 mg/m <sup>2</sup> /j x 2 jours
G-CSF	10 γ/kg/j à partir de J+3 jusqu'à mobilisation de CSP

<b>8/ Mobilisation par Plerixafor + G-CSF :</b>	
PLERIXAFOR	La dose quotidienne recommandée de plérixafor par injection sous-cutanée (SC) est de : -20 mg en dose fixe ou 0,24 mg/kg pour les patients pesant ≤ 83 kg. -0,24 mg/kg pour les patients pesant > 83 kg. Elle doit être administrée par injection sous-cutanée 6 à 11 heures avant le début de chaque cytophèrese, après 4 jours de traitement préalable par G-CSF.
G-CSF	10 γ/kg/j à partir de J+1 jusqu'à mobilisation de CSP

➤ **Traitement de rattrapage :**

<b>9/ Protocole Dara-Lenalidomidedexa</b>	<b>6 Cycles J1=J28</b>
DARATUMUMAB	16 mg/kg IV/ semaine X 8 semaines (cycles 1-2), toutes les 2 semaines X 16 semaines (cycles 3-6), puis toutes les 4 semaines
LENALIDOMIDE	25 mg PO X 21 jours
DEXAMETHASONE	40 mg/semaine

<b>10/ Protocole Dara-Bortezomibdexa</b>	<b>8 Cycles J1=J21</b>
DARATUMUMAB	16 mg/kg IV /sem(J1-J8et J15) cycles 1-3, puistoutes les 3 semaines cycles 4-8, puistoutes les 4 semaines
BORTEZOMIB	1,3mg/m <sup>2</sup> S/Cà J1,J4,J8 et J11
DEXAMETHASONE	20 mg/jour per os à J 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12

<b>11/ Protocole VDT-PACE</b>	<b>4 cycles : J1=J28</b>
BORTEZOMIB	1mg/m <sup>2</sup> S/Cà J1,J4,J8 etJ11
THALIDOMIDE	100 mg /J per os le soir de J1 à J21
DEXAMETHASONE	40 mg/jour per os de J1 à J4
CISPLATINE	10 mg/m <sup>2</sup> /j en perfusion IV continue J1–J4
DOXORUBICINE	10 mg/m <sup>2</sup> /j en perfusion IV continue J1–J4
ETOPOSIDE	40 mg/m <sup>2</sup> /j en perfusion IV continue J1–J4
CYCLOPHOSPHAMIDE	400 mg/m <sup>2</sup> /j en perfusion IV continue J1–J4
G-CSF	5γ/kg/j à partir de J+6

## **Annexe 8 : 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°/∞
- 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 et éventuels soins dentaires 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 une durée minimale de 6 mois (Si traitement par inhibiteur du protéasome ou Ac monoclonal),
- Vaccination:  
Il est recommandé de vacciner minimum quinze jours avant de débiter 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 ≥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.

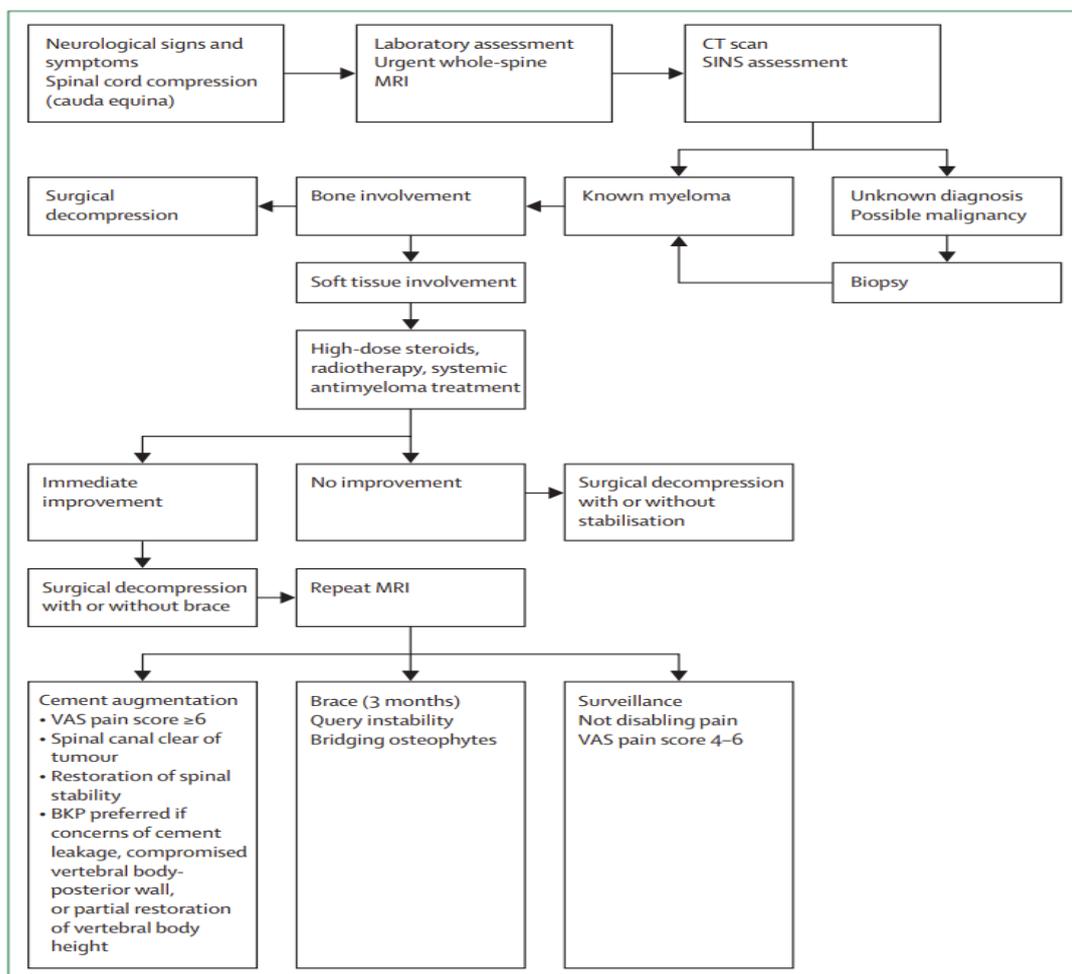
- Si < 4 : aspirine 100 mg pendant 4 à 6 mois (à arrêter une semaine avant la mobilisation et l'hospitalisation pour autogreffe)

- 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 radiologues, 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

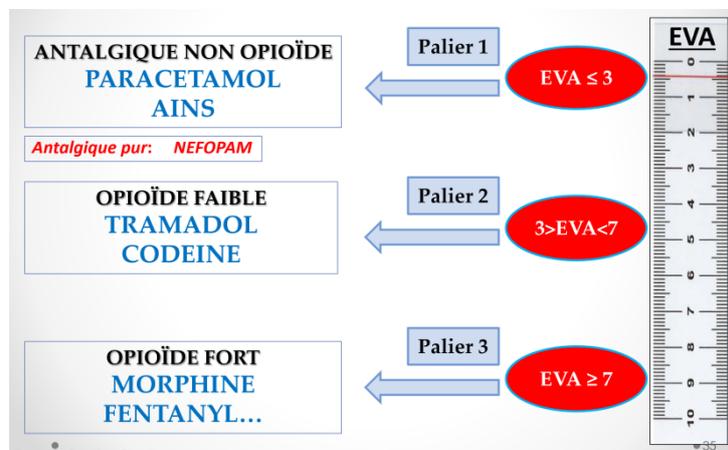
Une Kyphoplastie peut être indiquée en cas de (Recommandations IMWG 2019) :

- Douleurs persistantes en rapport avec une fracture vertébrale prouvée par IRM.
- Symptômes réduisant les activités quotidiennes non résolus après 4 semaines de traitements médicaux.
- Douleurs en rapport avec des instabilités vertébrales.

**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 OPIOÏDE : paracétamol
- 2<sup>ème</sup> palier OPIOÏDE FAIBLE: Tramadol  
Codéine
- 3<sup>ème</sup> palier OPIOÏDE FORT: Morphiniques: Moscontin, Skénan,  
Acti -Skénan  
Fentanyl : Durogésic patch cutané



-Pour les sulfates de morphine (Morphine à libération prolongée : Moscontin\*) : starting dose chez l'adulte est de 30mg x2/j à 12h d'intervalle En l'absence d'amélioration concrète dans les 24 heures, **on augmentera de 50 % la dose** quotidiennement jusqu'à l'obtention d'une antalgie effective ( $EVA \leq 2-3$ ) → Il n'existe pas de dose limite supérieure pour la morphine

-Chez le sujet âgé, on débutera par de plus 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, titré jusqu'à 600 mg/jour (dose maximale)

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

## Annexe 9 : Evaluation de la réponse (IMWG 2014) :

Réponse	Réponse Critères IMWG
<b>sCR</b> (Réponse complète stricte)	- sCR 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)	- Immunofixation 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 plasmocytome, 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 moelle 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 10 :

Echec de mobilisation : Nombre de cellules CD34+ circulants  $< 20/\mu\text{l}$   
 Echec de recueil : Richesse du greffon  $< 4 \cdot 10^6$  cellules CD34+/Kg

## Annexe 11 : Adaptation des doses de Lenalidomide en entretien

- *Thrombopénie*

Numération plaquettaire	Action recommandée
Chute < 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrompre le traitement par le lenalidomide.
Retour ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Reprendre le lenalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute < 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrompre le traitement par le lenalidomide.
Retour ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Reprendre le lenalidomide 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 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrompre le traitement par le lenalidomide.
Retour ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Reprendre le lenalidomide au palier de dose -1 en une prise par jour.
Pour toute nouvelle rechute < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Interrompre le traitement par le lenalidomide.
Retour ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Reprendre le lenalidomide 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 lenalidomide

## Annexe 12 : 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 (≥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 :

o les niveaux absolus de protéine M sérique augmente de 10 g/L, ou

o une augmentation de la protéine M urinaire de 500 mg par 24 h, ou

o 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. SorrowML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106: 2912-19.
3. 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.
4. Bansal R, Rakshit S and Kumar S et al. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal* 2021; 11:161.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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
9. 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.
10. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006. 20;1467-73.
11. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia.* 2014;28:690-693.
12. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97:1086-1107.
13. Bumma N, Dhakal B, Fraser R et al. Impact of bortezomib-based versus lenalidomide maintenance therapy on outcomes of patients with high-risk multiple myeloma. *Cancer* 2023; 129 (14): 2179-91.
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. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology* 2017; 508-17.
16. 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.



# Référentiel national 2024 de prise en charge du myélome multiple de novo du sujet éligible à une intensification

Elaboré par le Groupe d'étude du Myélome en Tunisie

Coordonateur: Pr Tarek Ben Othman

Membres:

- Pr Sami Zriba
- Pr Moez Mdhafer
- Pr Ag 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