

Actualités thérapeutiques des amyloses AL, quid des bispécifiques ?

Dr Stéphanie Cordeil
Hôpitaux Necker/Cochin - Paris

Journée organisée par :

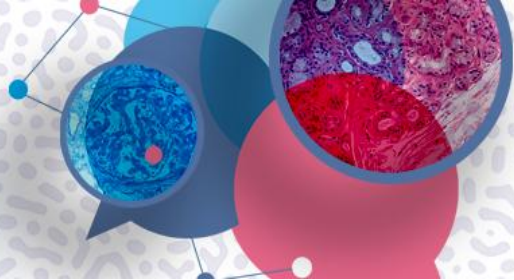


R'EPOF



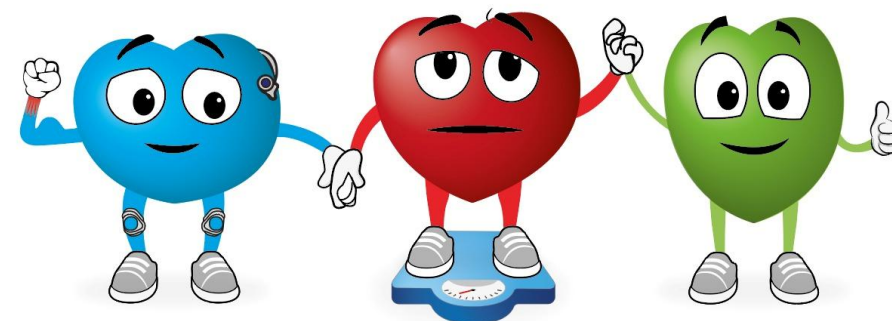
www.masterclass-amylose.com





Liens d'intérêts

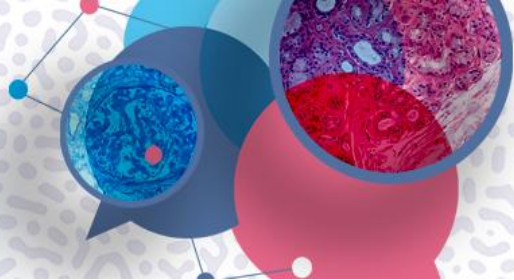
- Alnylam



R¹EPOF

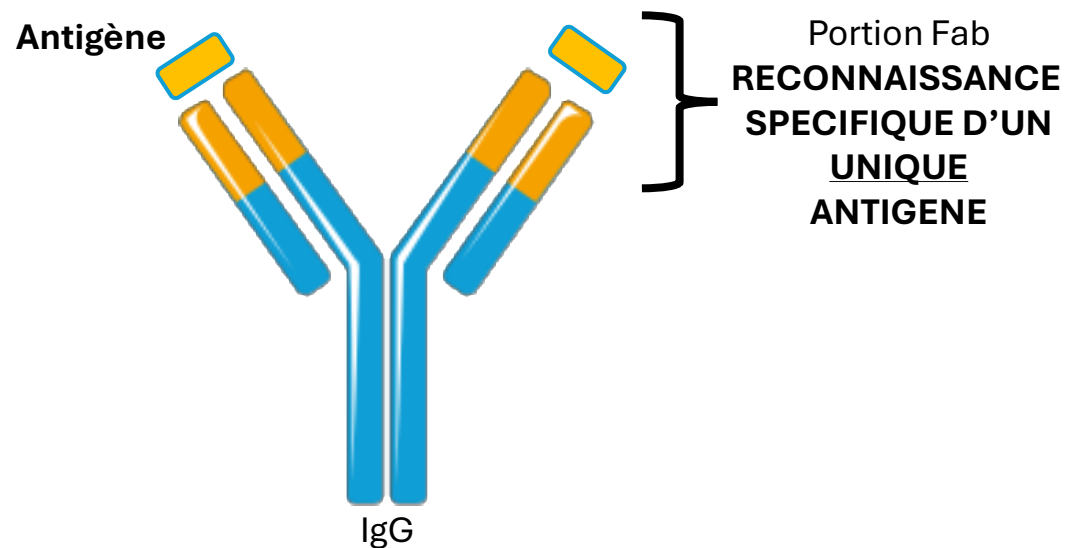
EPOF

EPON

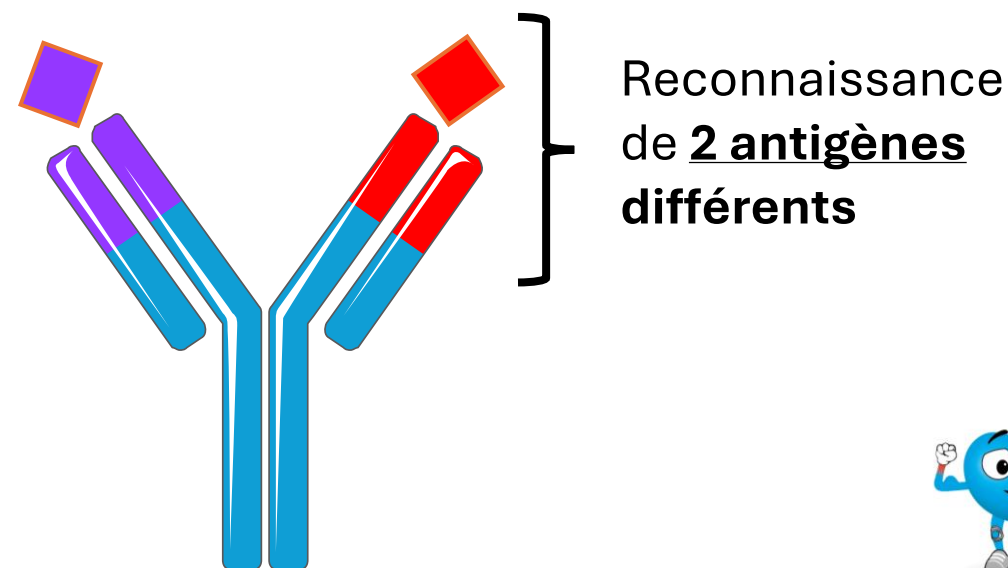


Qu'est-ce qu'un anticorps bispécifique ?

Anticorps monoclonal

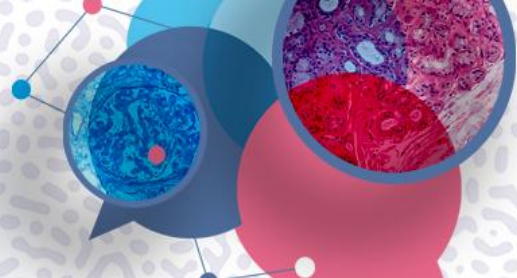


Anticorps bispécifique

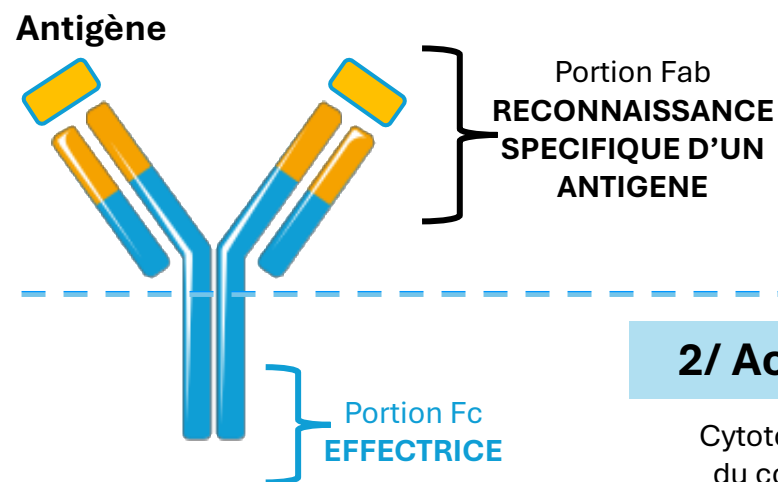


Suurs et al. *J.pharmthera.* 2019

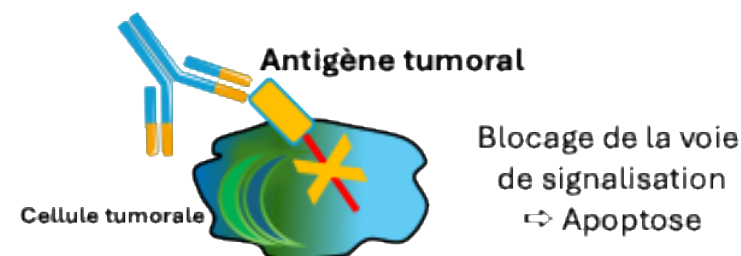
R'EPOF



Modes d'action des anticorps monoclonaux

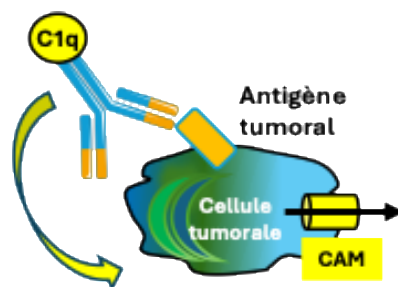


1/ Action directe bloquante

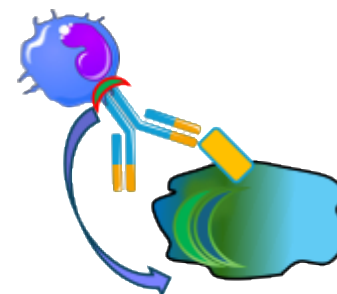


2/ Action indirecte de lyse cellulaire par recrutement du système immunitaire

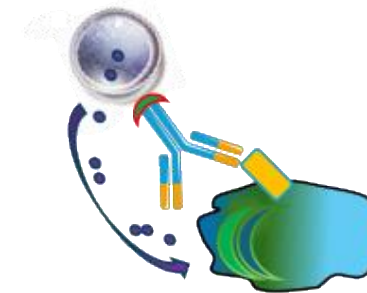
Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)

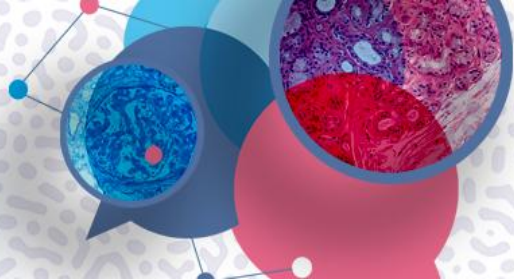


Phagocytose dépendante des anticorps (ADP)

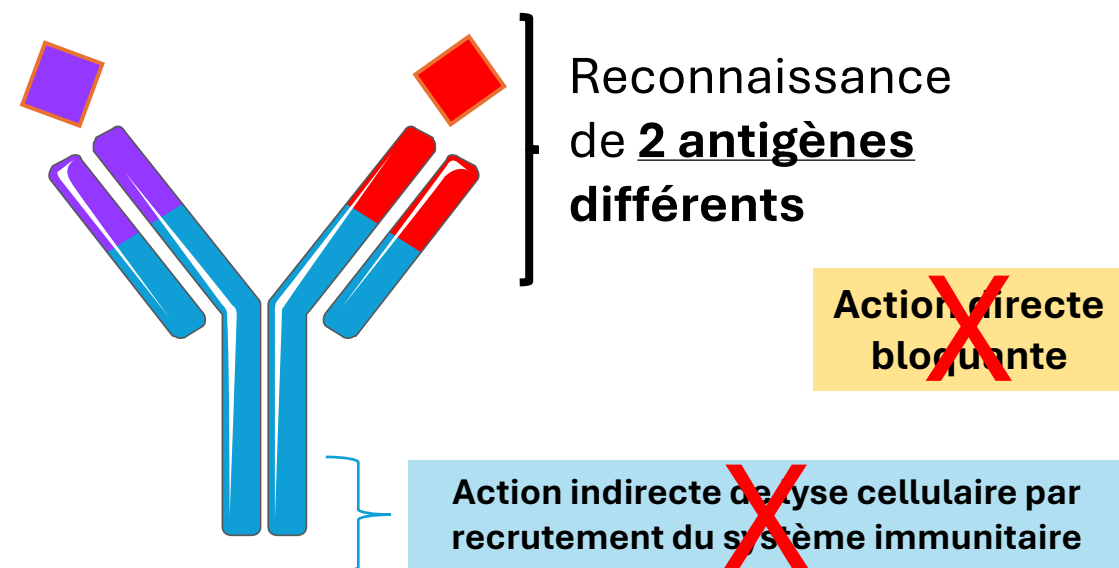


Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

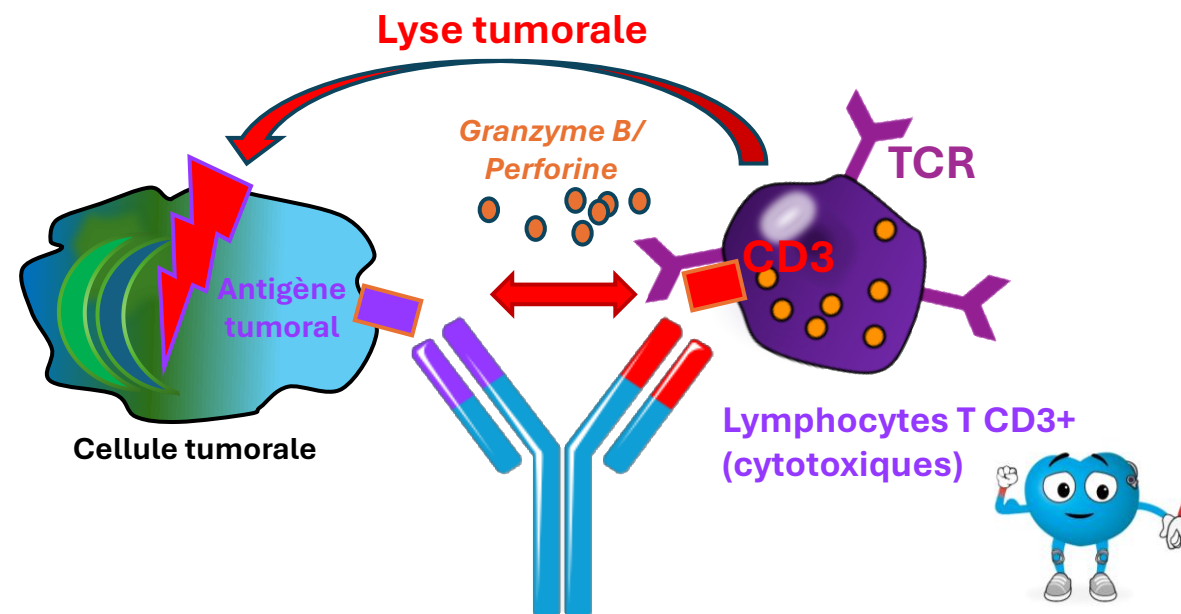




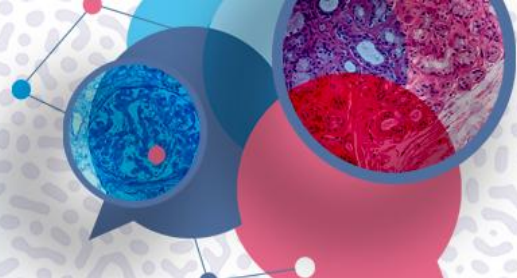
Comment fonctionne un anticorps bispécifique ?



1/ Action directe de rapprochement physique
« pseudo-synapse immunologique »



R'EPOF

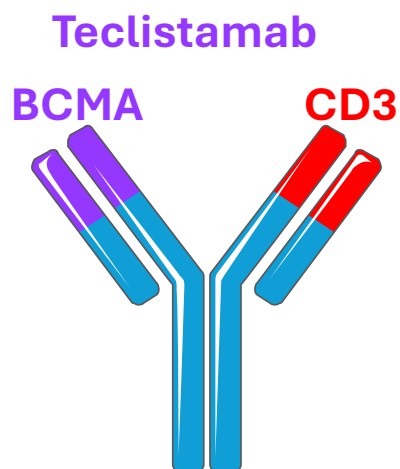


Cibler la cellule plasmocytaire par anticorps bispécifiques : du myélome à l'amylose AL

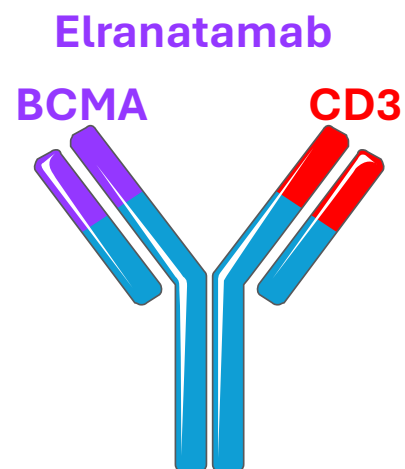
BCMA (*B-cell maturation antigen*)

GPRC5D (*G-protein-coupled receptor family C group 5 member D*)

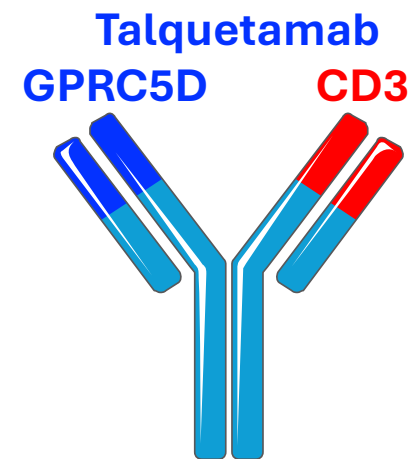
- **AMM** en 4^{ème} ligne
de traitement du
myélome triple
réfractaire
(IMiD, anti-CD38,
inhibiteur du
protéasome)



AMM remboursée



Accès précoce

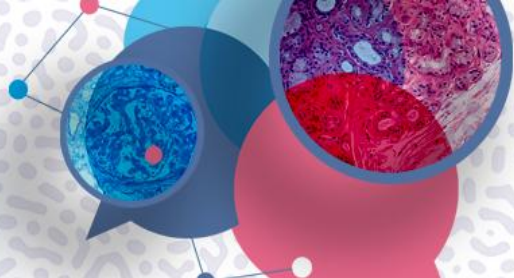


Pas d'accès

Réponse : TBRP (%)	58,8	56,1	57
Délai de réponse (mois)	1,2	1,2	1,2

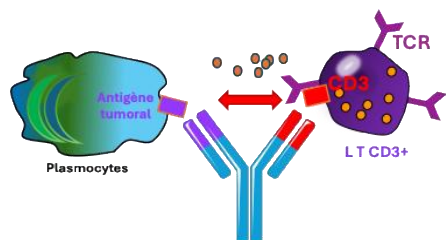


R'EPOF



Toxicité des anticorps bispécifiques

1/ Syndrome de relargage cytokinique = CRS (Cytokine Release Syndrome)



=> **Sécrétion de cytokines**
IFN gamma, TNF

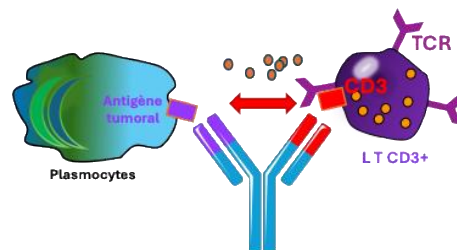


=> **Sécrétion de cytokines**
IL-6, IL-1, NO

=> **Fièvre +/- défaillance d'organes**

- Grade 1 : Fièvre
- Grade 2 : Hypotension /oxygène-requérance
- Grade 3 : USC (amine, OHD)
- Grade 4 : IOT, ≥ 2 vasopresseurs

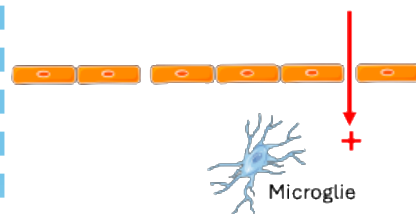
2/ Neurotoxicité = ICANS (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)



=> **Sécrétion de cytokines**
IFN gamma, TNF



=> **Sécrétion de cytokines**
IL-6, IL-1, NO

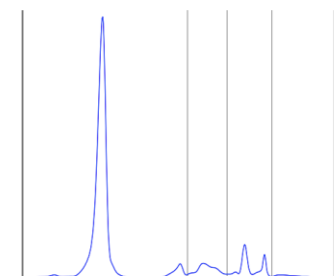


- Grade 1 : Manque du mot, dysgraphie
- Grade 2 : Confusion, aphasie + marquée
- Grade 3 : Déficit moteur, convulsions
- Grade 4 : Coma, œdème cérébral (IOT)



GRACE
GROUP FOR RESEARCH ON AMYLOIDOSIS AND CARDIAC EXCELLENCE
F-CRIN NETWORK

3/ Infection (hypogammaglobulinémie)



Anticorps
bispécifiques
anti-BCMA

- Risque **bactérien**
- 50% d'infections **sévères** (grade 3-4)
- Prévention = **supplémentation d'immunoglobulines** systématique (anti-BCMA)

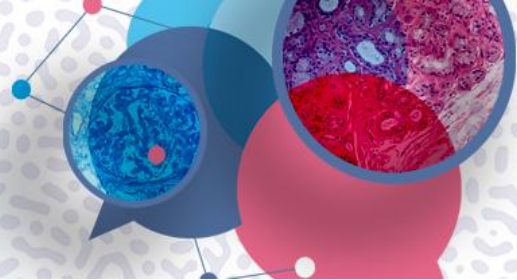
- VALACICLOVIR (réactivation Herpès)
- COTRIMOXAZOLE (Pneumocystose)



R'EPOF



Devasia et al. Blood Cancer J. 2024



Etudes rétrospectives

*Safety and efficacy of **teclistamab** in systemic immunoglobulin light chain amyloidosis*

Patient	Baseline dFLC (mg/dl)	Baseline NT-proBNP (pg/ml) and NYHA Class	Mayo 2004 staging at teclistamab start	Baseline proteinuria (g/24 hours)	Organs Involved	Number of Prior Lines of Therapy	Best Hematologic Response	Organ Response	Vital Status
#1 (60 y/o M)	5.28	3307; NYHA II	II	1.67	Heart Kidney Peripheral Nerves	7	Heme-CR	Cardiac organ response achieved (<i>Renal response not assessed</i>)	Alive (in Heme-CR)
#2 (79 y/o F)	5.82	19,557; NYHA III	IIIb	9.76	Heart Kidney	3	Heme-CR	Cardiac and Renal organ response achieved	Alive (in Heme-CR)
#3 (60 y/o F)	20.5	17,035; NYHA I	IIIb ^a	Not evaluable (patient on peritoneal dialysis)	Kidney	5	VGPR	Not evaluable	Alive (in VGPR)
#4 (65 y/o F)	13.55	614; NYHA I	II	0.075	Heart Autonomic Nervous System GI Tract	6	VGPR	Not evaluable	Alive (in VGPR)
#5 (58 y/o F)	476.7	8601; NYHA IV	IIIb	0.075	Heart Kidney GI Tract Musculoskeletal System	7	VGPR	No Response	Dead (in VGPR at the time of death)
#6 (59 y/o F)	21.34	214; NYHA I	I	0.12	Heart	3	VGPR	Not evaluable	Alive (in VGPR)
#7 (71 y/o M)	35.93	1487; NYHA II	IIIa	0.46	Heart Kidney GI Tract	2	VGPR	Cardiac Organ Response Achieved	Alive (in VGPR)

**Réponse hématologique (100%)
profonde (dFLC < 1 mg/l) et
rapide (médiane 0,6 mois)**

Tolérance

CRS grade 1 (4/7)

Pas d'ICANS

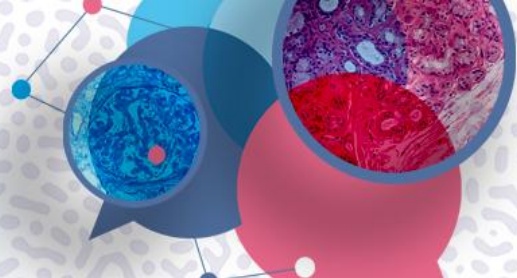
Infections
grade 3 (2/7)



Faible masse
tumorale

Stade IIIb

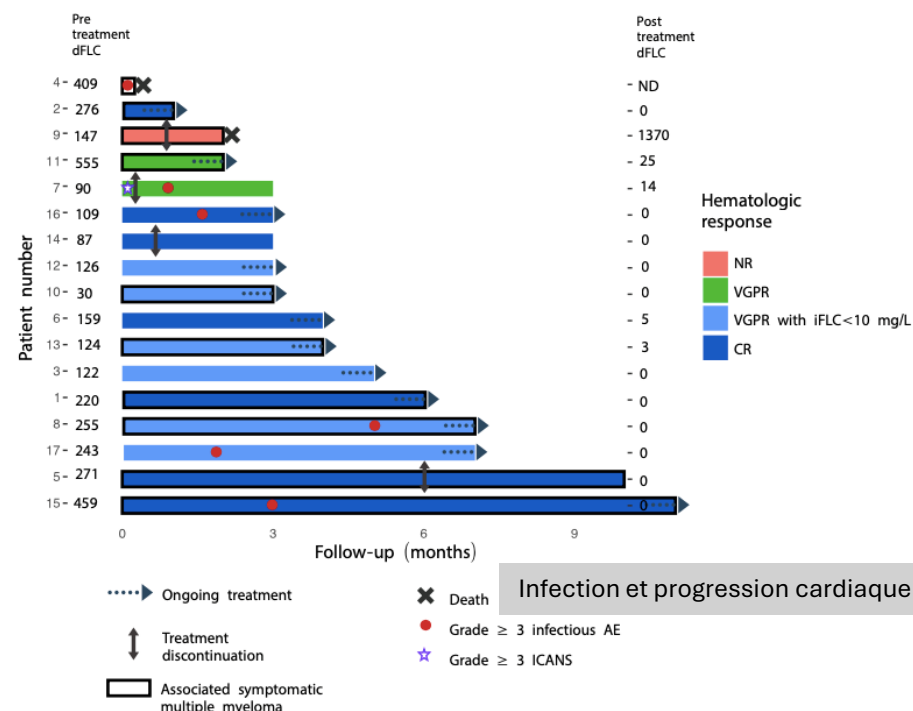
Multi-traités



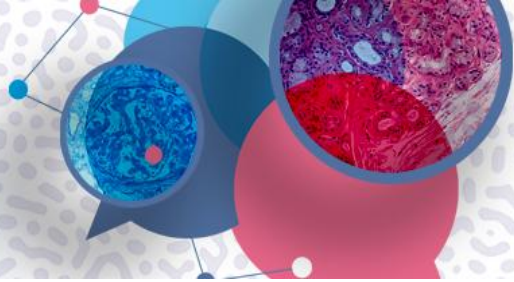
Etudes rétrospectives

Teclistamab in relapsed or refractory AL amyloidosis, a multinational retrospective case series

Patients (n)	17
Âge (ans)	67
Atteinte cardiaque	94% (4 au stade IIIb)
Atteinte rénale	59% (2 en dialyse)
Myélome symptomatique	59%
dFLC (mg/l) médiane	159
Lignes antérieures (n)	4
VGPR et CR (%)	88%
Délai meilleure réponse (jours)	28
CRS (grade 1)	57%
ICANS (grade 3)	1 patient (contexte maladie inflammatoire)
Infection (≥ grade 3)	29%



R'EPOF

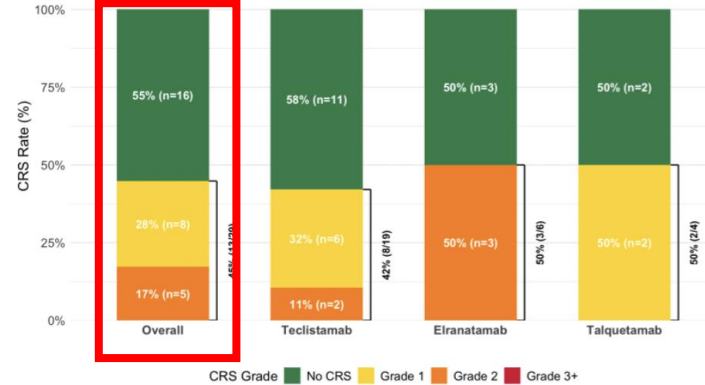


Etudes rétrospectives

The real-world safety and efficacy of bispecific t-cell engager therapy in systemic AL amyloidosis

- Patients : n=29
 - n=19 teclistamab
 - n=6 elranatamab
 - n=4 talquetamab
- Amyloses AL réfractaires ~ 4/5 lignes
- Stade IIIb n=5

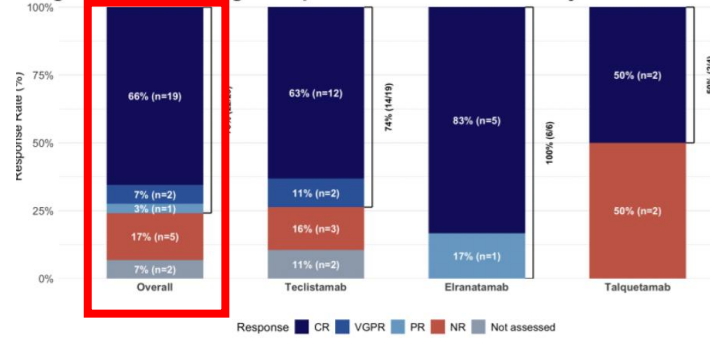
Figure 1. Rates of cytokine release syndrome overall and by TCE.



Tolérance =

- ICANS 14% (grade 1)
- CRS grade 1 : 45%, pas de grade 3
- 20% d'infections grade 3 (1 décès)

Figure 2. Hematologic response rates overall and by TCE.

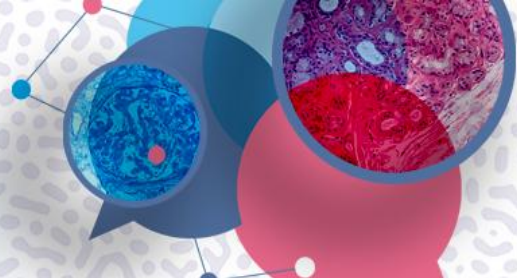


Réponse =

- Médiane de réponse (VGPR) 29 jours
- RC 66%
- Réponses d'organe
 - 64% cardiaque en 5 mois
 - 100% rénale en 4 mois



R'EPOF



Etude prospective

Phase 1/2 dose escalation and expansion study of **Etentamig** in patients with relapsed or refractory light chain amyloidosis

Etentamig

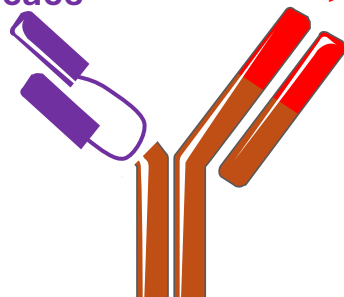
Anticorps bispécifique nouvelle
génération

CD3

Faible affinité
-> Moins de CRS

BCMA

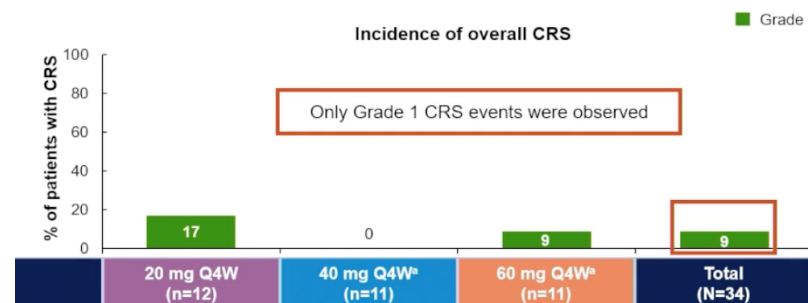
Haute affinité
-> + efficace



Fragment Fc muté
Demi-vie + longue
(1 injection/4 semaines)

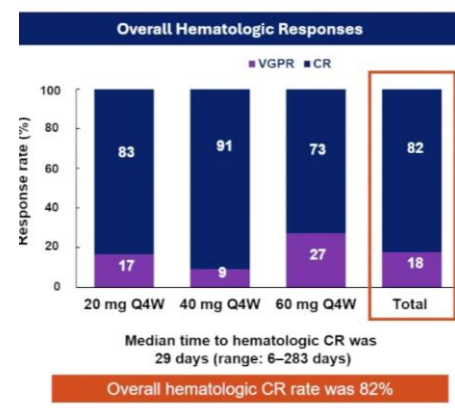
Patients : n=34
-2 lignes avant (1-8)
-dFLC 109 mg/l
-NtproBNP 596 ng/l
-Exclusion stade IIIb

-Suivi 6,9 mois
-24 cycles
(20mg, 40mg, 60 mg)



Tolérance =

- ICANS 0%
- **CRS grade 1 : 9%**
- **3% d'infections grade 3**



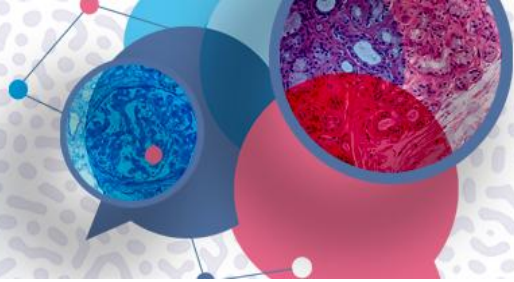
Réponse =

- Médiane de réponse (RC) 29 jours
- **VGPR 100% dont 82% RC**
- Réponses d'organe
56% cardiaque en 1 mois
50% rénale en 2 mois



R'EPOF





Anticorps bispécifiques dans l'amylose AL : données actuelles et perspectives

Messages

- ✓ Etudes rétrospectives
- ✓ **Efficacité très importante** 75-100% (due à la faible masse tumorale et/ou microenvironnement ?)
- ✓ Réponse **rapide** (15 jours-1 mois), **profonde** (VGPR/CR) et **durable**.
- ✓ Bonne tolérance (~ 50% CRS grade 1) dans cette population avec atteinte cardiaque (dont des stades IIIb)
- ✓ Risque d'infection grade 3 (25-50%) : prophylaxies et supplémentation en IgIV
- ✓ Etentamig semble prometteur en termes de tolérance (CRS < 10%) et d'efficacité
- ✓ Essai de phase 3 à venir : bispécifique versus DARA-VCD pour les amyloses en 1^{er} ligne



R'EPOF



Remerciements

Platinum sponsors



Silver sponsor



Journée organisée par :



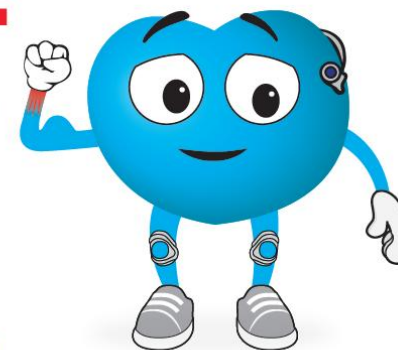
www.masterclass-amylose.com



Les atteintes rhumatologiques (synoviales) de l'amylose surviennent plusieurs années avant l'insuffisance cardiaque (EPOF)

R'EPOF

- Surdité
- Canal carpien
- Doigt à ressaut
- Rupture du tendon du long biceps
- Canal lombaire étroit
- Prothèse de hanche/genou
- Essoufflement
- Prise de poids
-  d mes
- Fatigue



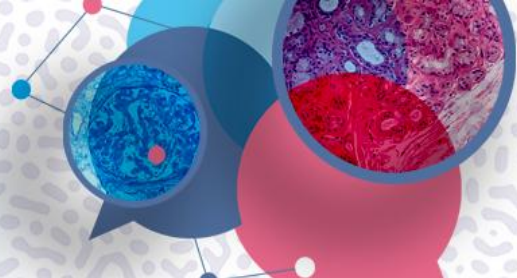
Et si c tait une
Amylose Cardiaque à
transthyrétine ?



R'EPOF

8^e

MASTERCLASS AMYLOSES CARDIAQUES



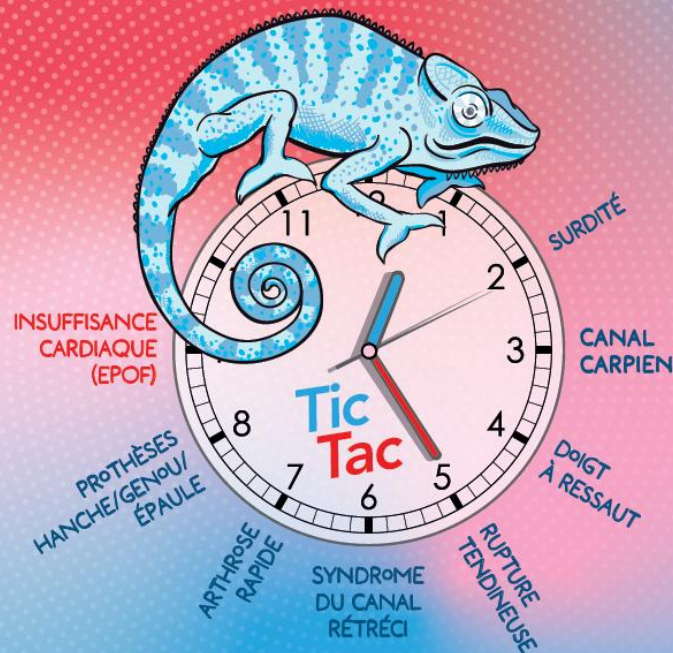
ÉVÉNEMENT HYBRIDE



Jeudi 18 décembre 2025
Fondation Biermans-Lapôte ■ PARIS

www.masterclass-amylose.com

ET SI VOUS AVIEZ
LA MALADIE CAMÉLÉON ?



GAGNEZ DU TEMPS CONTRE L'AMYLOSE CARDIAQUE,
FAITES-VOUS DÉPISTER !

Rejoignez la Campagne d'Information
et de Dépistage 2026 de la Maladie Caméléon

TIC-TAC,
Il est temps de changer de **TAC-TIC,**
Passons du **TACØTAC !!!**

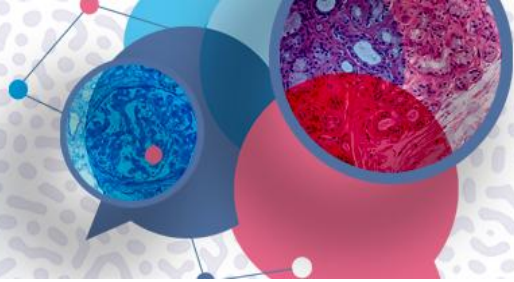


R'EPOF



www.reseau-amylose.org





Actualités thérapeutiques des amyloses AL, quid des bispécifiques

Dr Stéphanie Cordeil

Hôpitaux Necker/Cochin - Paris

Merci pour votre attention !



R'EPOF