

# MM-A

## Référentiel régional ARS PACA MYELOME MULTIPLE-AMYLOSE v. 2025



# • SOMMAIRE

1/ GAMMAPATHIE MONOCLONALE ASYMPTOMATIQUE (AMG, SANS CRITÈRES DE TRAITEMENT : GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (MGUS) ET MYÉLOME INDOLENT .....	03
2/ PLASMOCYTOME SOLITAIRE .....	04
3/ MYÉLOME AVEC INDICATION THÉRAPEUTIQUE .....	05
4/ MYÉLOME EN RECHUTE .....	11
○ A - Définition progression .....	11
○ B - Critères de retraitement .....	11
○ C - Traitement de rechute .....	12
5/ TRAITEMENTS DE SUPPORT OBLIGATOIRES .....	18
○ A - Biphosphonates .....	18
○ B - Prophylaxie anti thrombotique avec IMID .....	19
○ C - Prophylaxie anti-infectieuses .....	19
6/ AMYLOSE AL .....	19
○ A - Amylose AL localisée (Sous cutanée, ORL, pulmonaire etc..) .....	19
○ B - Amylose AL systémique (Rein, Coeur, Foie etc...) .....	19
ANNEXE .....	23

# ● 1 / GAMMAPATHIE MONOCLONALE ASYMPTOMATIQUE (AMG, SANS CRITÈRES DE TRAITEMENT : GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (MGUS) ET MYÉLOME INDOLENT

**Pas de critère CRAB et ratio CLL impliquée / non impliquée <100**

**Bilan diagnostique après découverte d'un pic monoclonal sanguin ou urinaire chez un patient asymptomatique :**

- Biologie standard (avec albumine, calcémie corrigée)
- Protides, électrophorèse, immunofixation, dosage pic monoclonal
- Dosage pondéral des immunoglobulines
- Dosage CLL chaînes légères libres sériques (non remboursé en externe)
- Protéinurie des 24 heures, électrophorèse et immunofixation urinaire
  
- Facteurs péjoratifs de MGUS (pour progression symptomatique à 10 ans) :
  - composant monoclonal non IgG
  - pic monoclonal > 15 g/L
  - ratio chaînes légères libres (CLL) i/ni: anormal
  - (Normal = 0,25-1,65, risque intermédiaire ratio >8<0,08)

**Attention si ratio proche de 100 : cf. « myélome précoce »**

Si patient asymptomatique, bilan standard normal et  
- moins de 3 facteurs péjoratifs

**Conduite à tenir :**

- Pas de myélogramme (faible risque d'envahissement massif > 50 %)
- Pas d'imagerie systématique (faible risque de lésions ostéolytiques)
- Surveillance tous les 6 à 12 mois par le médecin généraliste (les CLL ne sont pas à refaire en ville)
- Nouvelle consultation hématologue si critères CRAB ou pic monoclonal sanguin > 20g/L ou urinaire > 200mg (pour réflexion dosage CLL et imagerie)
- Commenter et remettre un document d'information aux patients atteints d'AMG /MGUS (voir annexe) et à leur médecin

*[Macioccia2016, Van de Donck 2016, Fouquet 2015]*

- 3 facteurs péjoratifs : myélogramme et surveillance hématologue

### **Définition d'un myélome indolent :**

Pic monoclonal sanguin (IgG ou IgA)  $\geq 30\text{g/L}$  ou urinaire  $\geq 500\text{mg}/24\text{h}$  et/ou plasmocytose médullaire entre 10 et 60%

Absence de critères de traitement (CRAB, SLiM) ni de stigmata d'amylose.

Pas d'indication hors essais thérapeutiques de traitement, y compris myélomes indolents à haut risque « 20/20/20 »

- $> 20\%$  plasmocytes médullaires
- rapport CLL i/ni  $> 20$
- pic monoclonal  $> 20\text{g/L}$
- présence d'anomalies cytogénétique telles que t(4 ;14) t(14 ;16) +1q del(13q) del(17p)]

Probabilité de progression à 2 ans allant de 46% à 59%.

Surveillance 4 à 6 mois (Lakhsman 2018) (Cocito et al. 2019)

## ● **2/ PLASMOCYTOME SOLITAIRE**

### **Bilan myélome standard incluant TEP TDM**

#### **Traitement :**

1. La radiothérapie est le traitement standard pour les plasmocytomes solitaires osseux et extra osseux (40-50 Gy avec marges de 2 cm) quel que soit le degré de résection chirurgicale
2. Puis réévaluation du plasmocytome à 6 mois (composant monoclonal + TEP TDM) :  
traitement type myélome si absence d'obtention d'une Réponse Partielle (sérique + TEP TDM), si RP surveillance
3. Essai thérapeutique IFM

[Caers2018,Chang2020]

## ● 3/ MYÉLOME AVEC INDICATION THÉRAPEUTIQUE

- Consulter newsletter essais thérapeutiques IPC :  
<https://www.institutpaolicalmettes.fr/essais-cliniques/>
- Newsletter essais thérapeutiques CHU Nice Hôpital Archet ou contacter [richez-olivier.v@chu-nice.fr](mailto:richez-olivier.v@chu-nice.fr)
- Répertoire régional des essais cliniques en cancérologie :  
<https://www.oncopacacorse.org/repertoire-essais-cliniques/>

### ○ Critères S Li M de traitement myélome « précoce » ou marqueurs de malignité

**Pas de critère CRAB mais 1 des 3 critères S ou Li ou M prédisant 80% de critères CRAB à 2 ans.**

Ces patients peuvent être traités comme des myélomes symptomatiques, certainement si âge < 70 ans; à pondérer selon risques et bénéfices si > 75 ans.

**S (Sixtypercent) Plasmocytose médullaire > 60%**

**Ou**

**Li (Light chain) Plasmocytose médullaire >10% ET Ratio chaînes légères libres impliquées / non impliquées > 100**

**Ou**

**M (Metabolic imaging) Plasmocytose médullaire > 10% et TEP ou IRM >1 lésion macro focale**

[Rajkumar 2014]

### ○ Critères de traitement myélome « symptomatique » : HISTOLOGIE + CRAB, quelle que soit la taille du pic

**1- Histologie : Plasmocytose médullaire > 10% et/ou biopsie lésion pathologique**

**2- Un des critères CRAB suivants :**

**[C] Calcium > 2,75mmol/l**

**[R] Créatinine > 177µmol/l ou clairance < 40ml/mn (liée au myélome)**

**[A] Hémoglobine < 10g/dl ou baisse de 2 grammes/valeur normale pour l'âge**

**[B] Lésions lytiques TDM low dose ou IRM ou TEP (1 macro focale >5mm ou ≥ 2 micro focales)**

[IMWG 2015]

## **Bilan diagnostique :**

- Biologie standard
- Albumine, LDH
- Bêta2microglobuline
- Protides Electrophorèse, immunofixation + dosage pic monoclonal
- Dosage des immunoglobulines
- Dosage chaînes légères libres sériques CLL (non remboursé en externe)
- Protéinurie des 24 heures, électrophorèse et immunofixation urinaire
- TEP TDM, plutôt qu'IRM corps entier (au moins rachis + bassin, IRM indispensable pour épидурite) plutôt que TDM low dose
- Radiographies standard sur zones non explorées par IRM/TEP si nécessaire
- Myélogramme
- Génétique plasmocytes médullaires : NGS de référence (peu décisionnel chez les patients UNFIT)

## **Score pronostic IFM 2019 :**

L'IFM a développé un score pronostic génétique après analyse en NGS à 6 variables selon lequel les essais développés depuis 2018 seront stratifiés et analysés.

Trisomie 5 = - 0,3

Trisomie 21 = + 0,3

T4 ;14 = + 0,4

Gain1q = + 0,5

Del1p = +0,8

Del 17p = 1,2

Bas risque :  $\leq 0$

Risque intermédiaire : 0 à 1

Haut risque :  $>1$

(Perrot 2019)

## **IMS consensus 2024 (à venir) :**

-Del17p ( $>20\%$ ) OU

-TP53mut OU

-Del(1p32) del/del OU

-Gain/amp 1q + del(1p32)del/wt OU

-t(4;14) ou t(14;16) ou t(14;20) + gain/amp 1q ou del(1p32)del/wt



## Critères réponse IMW2011 :

**-RC (Rémission Complète) Stringente : RC + ratio CLL normales**

**-RC :** immunofixation sang et urine négative et < 5% plasmocytes médullaires

**-VGPR (Very Good Partial Response)** diminution composant monoclonal sérique > 90 % et protéine monoclonale urinaire < 100mg/24h

**-RP (Réponse Partielle) : diminution composant monoclonal > 50% et < 90%**

**-Maladie stable réponse < 50%**

**-Réfractaire :** progression sous traitement ou dans les 60 jours après l'arrêt

**[Rajkumar 2011]**

## Cas particuliers :

- **MM non ou peu sécrétant : réponse métabolique = normalisation TEP (évaluation à 3 mois et fin de traitement)**

## Autres critères de réponse, selon la politique des centres ou essais thérapeutiques:

- Réponse métabolique complète (TEP TDM normalisé à 3 mois post autogreffe ou 12 mois si traitement continu [Cavo 2017, Moreau 2017])
- **MRD médullaire :** Evaluation de la Maladie Résiduelle Médullaire phénotypique ou par NGS (Next Generation Sequencing) : réservée aux patients en RC ou VGPR en essais thérapeutiques

**Réponse complète métabolique et MRD négative (<10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup>)**

[Moreau 2017 ; Avet loiseau 2017 ; Perrot 2019]

## ○ **Traitement de première ligne**

Privilégier dans tous les cas un essai thérapeutique

**NB : radiothérapie première si épидурите/ envahissement parties molles associée ou non à dexaméthasone ou chimiothérapie**

**A - Patient ≤ 65-70 ans éligibles à une autogreffe, hors leucémie à plasmocytes, traitement de référence :**

**Induction par D-VRD 4 cycles/ autogreffe / consolidation D-VRD 2 cycles / LENALIDOMIDE maintenance (la consolidation peut être faite avant l'autogreffe**

- **Induction par D-VRD 4 cycles de 28 jours**

Daratumumab par voie sous-cutanée : 1800mg en dose fixe J1 J8 J15 J22 pour C1 C2 puis J1 J15 pour C3 C4

Velcade® (Bortezomib) par voie sous-cutanée : 1,3 mg/m<sup>2</sup> J1 J4 J8 J11 (possibilité de faire en hebdo)

Lenalidomide 25mg par jour 21 jours sur 28 (à adapter à la fonction rénale)

Dexaméthasone 20 ou 40mg par jour, au minimum les jours de DARATUMUMAB selon les habitudes des centres

- **Collecte Cellules souches périphériques après C4**

(Stimulation au minimum 14 jours après C4J21 du D-VRD), favoriser une collecte en état stable avec recours au MOZOBIL

- **Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> + autogreffe CSP**

- Adaptation posologie du Melphalan à 140mg/m<sup>2</sup> pour insuffisants rénaux avec clearance MDRD >39 et <59ml/mn,
- Pas d'autogreffe si clearance MDRD <40ml/mn
- (Dimopoulos et al. 2016)
- Pas d'adaptation posologie du Melphalan selon âge/comorbidités ; appréciation pendant l'induction de la faisabilité du Melphalan 200mg/m<sup>2</sup>
- Si autogreffe non faisable : poursuite du D-VRD (8 cycles au total, selon toxicités) puis DR jusqu'à progression

- **Consolidation par 2 cycles de D-VRD (peut être faite avant l'autogreffe)**

Daratumumab par voie sous-cutanée : 1800mg en dose fixe J1 J15 pour C5 C6

Velcade® (Bortezomib) par voie sous-cutanée : 1,3 mg/m<sup>2</sup> J1 J4 J8 J11

Lenalidomide 25mg par jour 21 jours sur 28 (à adapter à la fonction rénale)

Dexaméthasone 20 ou 40mg par jour, au minimum les jours de DARATUMUMAB selon les habitudes des centres

(Etude PERSEUS, Sonneveld P et al., ASH 2023)

**LENALIDOMIDE maintenance 10 à 15mg/jour en continu jusqu'à 3 ans (AMM) (peut être réalisé 21 jours sur 28 selon le cas) mais jusqu'à progression si haut risque cytogénétique.**

[Moreau 2017 Mc Carthy 2017 Jackson 2017 Stadmauer 2020]



## B - Leucémie à plasmocytes

- Induction par 1 cycle de PAD (Velcade® Adriamycine® (Doxorubicine) Dexaméthasone) puis D-VRD 4 cycles
- Collecte CSP ·Patient <70 ans double autogreffe à favoriser avec Melphalan 200mg/m<sup>2</sup>
- Consolidation 2 cycles de D-VRD 2 cures
- LENALIDOMIDE maintenance 10 à 15mg par jour jusqu'à progression (au minimum 3 ans)

Pour les patients inéligibles à une autogreffe : PAD suivi de DRD

[adapté de Royer 2016]

## C - Patients > 65-70 ans

### Evaluation de fragilité : calcul de l'ECOG proxy

Category	Score
<b>Age</b>	
≤ 75 years	0
76-80 years	1
> 80 years	2
<b>Charlson Comorbidity Index</b>	
≤ 1	0
> 1	1
<b>ECOG Performance Status Scale</b>	
ECOG = 0	0
ECOG = 1	1
ECOG ≥ 2	2
<b>Sum of Scores</b>	
Non-frail	0-1
Frail	≥ 2

(Facon et al. 2020)

Pondérations assignées aux maladies	Troubles de comorbidité
1	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, maladie vasculaire périphérique, maladie cérébro-vasculaire, démence, maladie pulmonaire chronique, maladie des tissus conjonctifs, ulcères, faible maladie du foie, diabète
2	Hémiplégie, maladie modérée ou sévère du rein, diabète causant des dommages aux organes, tumeur quelconque, leucémie, lymphome.
3	Maladie du foie modérée ou sévère.
6	Tumeur solide métastatique, SIDA.

(Charlson et al. 1987)

Privilégier dans tous les cas un essai thérapeutique

### 1) D-RD jusqu'à progression

- Daratumumab 1800mg à dose fixe par voie sous-cutanée: une fois par semaine pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines puis toutes les 4 semaines jusqu'à progression
- LENALIDOMIDE 25 mg par jour 21 jours sur 28 (à adapter à la fonction rénale)
- Dexaméthasone 20 à 40mg hebdomadaire selon l'âge, à réévaluer voir à arrêter après 2 cycles (cf étude IFM 2017 03)

(Facon et al.2019) (Manier et al. ASH 2022)

### 2) Discuter D VRD 8 cycles puis DRD jusqu'à progression selon CEPHEUS

### 3) Discuter (hors AMM) ISATUXIMAB VRD selon IMROZ/BENEFIT pour les patients FIT <80ans

(Leleu X ASCO 2024 ; Facon T ASCO 2024)

### Cas particulier Myélome avec insuffisance rénale aiguë au diagnostic :

- Traitement à initier en urgence comprenant un bloc de DEXAMETHASONE (20-40mg par jour 4 jours) et traitement du myélome comprenant du bortézomib (exemple D VRD, au moins 1 cycle)

(Dimopoulos july 2023 lancet oncol)

## ● 4/ MYÉLOME EN RECHUTE

**NB** : surveillance après fin de traitement sans interruption, examen clinique et bilan biologique (**CLL et immunofixation uniquement si pertinent, protéinurie sur échantillon**) x 3-4/mois, bilan osseux si progression biologique ou signes cliniques

### ○ A - Définition progression

Augmentation > 25% Composant M sérique (augmentation absolue  $\geq$  5g/l)  
ou Composant M urinaire (augmentation absolue > 200mg/24h).

**ou** plasmocytose médullaire > 10%

**ou** nouvelle lésion osseuse / extra osseuse ou augmentation de 50% de la taille des lésions TEP/IRM

**ou** hypercalcémie > 2,8 associée au myélome.

**Pouvant être différente des critères de retraitement.**

### ○ B - Critères de retraitement

#### **Rechute Clinique :**

- Nouvelle lésion osseuse / extra osseuse ou augmentation de 50% de la taille des lésions TEP/IRM
- Hypercalcémie > 2,8
- Anémie récente < 10 g ou < 2g/âge
- Aggravation insuffisance rénale liée à paraprotéine.

#### **Rechute Biologique :**

Augmentation significative Composant monoclonal :

1. Doublement pic sanguin et/ou urinaire < 2 mois  
(à partir de 5g / litre de sang et/ou 200 mg/urines des 24 heures)  
ou

2. Augmentation en valeur absolue à 2 prélèvements consécutifs  
> 10g/l dans le sang  
> 500 mg/24h dans les urines  
> 200 mg/l si CLL sériques (ratio anormal)

[IMW2016]

## —○ C - Traitement de rechute

Favoriser les essais thérapeutiques

- Consulter newsletter essais thérapeutiques IPC :  
<https://www.institutpaolicalmettes.fr/essais-cliniques/>
- Newsletter essais thérapeutiques CHU Nice Hôpital Archet ou contacter **richez-olivier.v@chu-nice.fr**
- Répertoire régional des essais cliniques en cancérologie :  
<https://www.oncopacacorse.org/repertoire-essais-cliniques/>

Hors essais, pour toutes les lignes (sauf exception type arrêt incidentel) préférer SWITCH : introduction nouvelle drogue différente de ligne précédente, trithérapie idéale si disponible.

**En l'absence d'essai thérapeutique disponible, réflexion selon agressivité rechute et fragilité patient**

Agressivité:

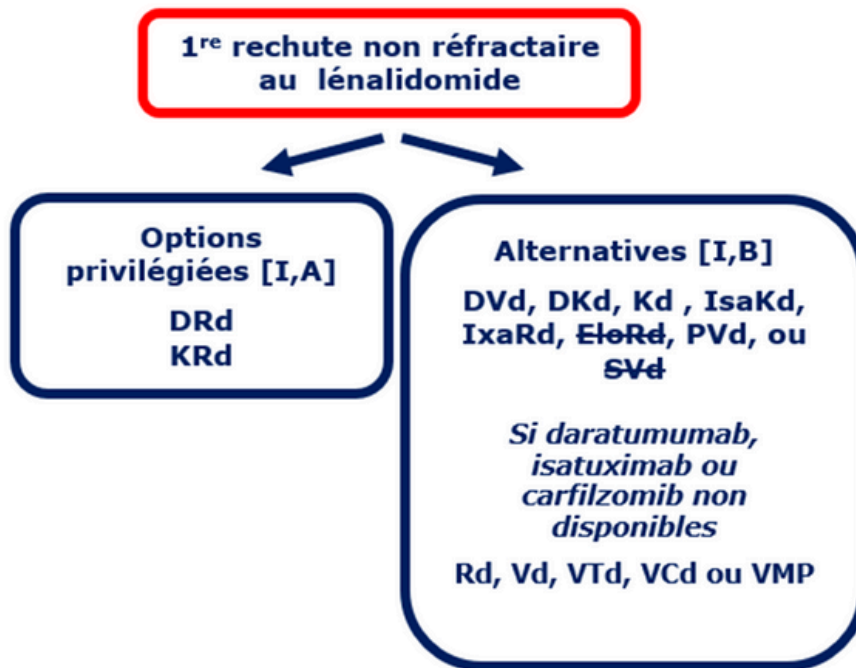
- Rapidité (Time To Retreatment +/- 2 ans : rapide versus lente)
- Statut réfractaire LENALIDOMIDE et/ou anti CD38 (<60 jours)
- Symptomatique: CRAB versus indolent
- Critères pronostics péjoratifs : génétique haut risque (nouveau caryotype optionnel)
- 

**Rediscuter d'une autogreffe si non réalisée en première ligne et FIT à la rechute.**

### 1 - Première rechute

**1<sup>er</sup>. Patients naïfs ou exposés non réfractaires au LENALIDOMIDE**

- DRD de préférence si non réfractaires aux anti CD38
- KRD optionnel
- Si contre-indication ou UNFIT discuter autres traitements possibles selon schéma

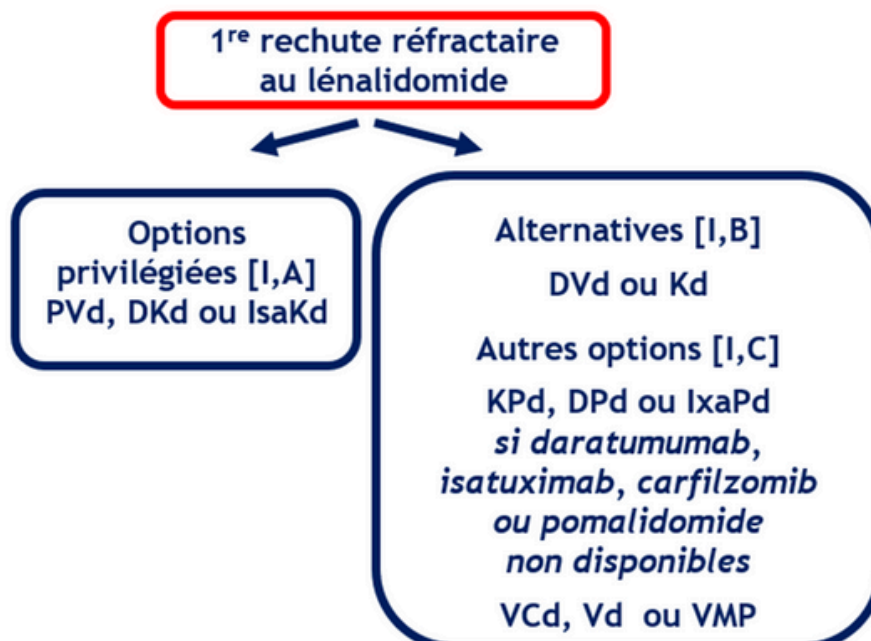


(Moreau P, et al. Lancet Oncology 2021)

### Ib. Patients LENALIDOMIDE réfractaires

IKD ou DKD à privilégier dans l'arsenal thérapeutique  
 Mais favoriser IKD chez les hauts risques cytognétiques

(Ref spika euro journal of hemato 2022 sous-analyse de IKEMA)



(Moreau P, et al. Lancet Oncology 2021)

## 1c. Patients réfractaires aux anti CD38

- KD ou KRD ou KPD selon le statut réfractaire ou non au LENALDOMIDE et si éligible au CARFILZOMIB
- Sinon PVD ou PD ou PCD ou IXAZOMIB PD

### 2 - Deuxième rechute

- Si inéligible à un essai thérapeutique, recours aux CAR-T cell (ABECMA®)
- Ou recours aux molécules ou combinaisons déjà citées à adapter aux schémas thérapeutiques antérieurs éviter les agents alkylants (BENDAMUSTINE ++ , ENDOXAN, MELPHALAN).

### 3 - Troisième rechute

Privilégier les essais thérapeutiques

Si inéligible à un essai thérapeutique, recours aux thérapeutiques en AP : CART cell (ABECMA®), anticorps bispécifiques anti-BCMA (TECLISTAMAB/ ELRANATAMAB) et anti-GPRC5D (TALQUETAMAB si disponible).

Envisager traitement par CART cell pour les patients FIT et maladie contrôlable ; concernant le bridge favoriser les molécules type inhibiteurs du protéasome, POMALIDOMIDE, SELINEXOR si disponible ; penser à la radiothérapie dans les maladies extra-osseuses.

Privilégier les anticorps bispécifiques en cas de maladie rapidement progressive et insuffisance rénale (CL <30min/ml).

Prophylaxies anti-infectieuses indispensables : BACTRIM, VALACICLOVIR, substitution en immunoglobulines polyvalentes à considérer en cas de gammaglobulines <4g/l, vaccins à jour.

Au-delà des immunothérapies actives, recours à des traitements type BENDAMUSTINE, SELINEXOR si disponible et soins palliatifs.



## 4 - Description des combinaisons

- **KRD**

Carfilzomib 20/56mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire (J1 J8 J15) /28 jours  
Revlimid® 25 mg J1 à 21 /28jours (à adapter à la fonction rénale)  
Dexaméthasone 40mg hebdomadaire

Induction 12 mois

Consolidation mois 13 à 18

Surveillance cardiologique /3 mois

Maintenance Revlimid® jusqu'à progression

*[Stewart 2016-Avet Loiseau 2016]*

- **KPD**

Carfilzomib 20/56mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire (J1 J8 J15) /28 jours  
Pomalidomide 4mg J1 à 21 /28jours  
Dexaméthasone 40mg hebdomadaire

Induction 12 mois,

Consolidation mois 13 à 18 Carfilzomib 2/3 de dose par ex sans 2ème ou 3ème semaine

Surveillance cardiologique /3 mois

Maintenance Pomalidomide jusqu'à progression

*[Zou2017-Sonneveld2018]*

- **DVD**

Daratumumab 1800mg SC (schéma classique) jusqu'à progression

Velcade® J1, 4, 8, 11 pendant 8 cures selon neuropathie (possibilité de le faire en hebdo)

Dexaméthasone 20mg jour du Velcade® et lendemain

*[Palumbo2016]*

- **DRD**

Daratumumab 1800mg dose unique SC (schéma classique)

Revlimid® 25 mg J1 à 21 /28jours (à adapter à la fonction rénale)

Dexaméthasone hebdomadaire jour Dara

DRD Jusqu'à progression

*[Dimopoulos 2016]*

- **PID**

Pomalidomide 4mg J1 à 21 /28jours

Isatuximab 10mg/kg hebdomadaire mois 1 puis tous les 15 jours

Dexaméthasone 40mg hebdomadaire

Jusqu'à progression

*[Attal2019]*

- **IRD ou IPD**

Ixazomib 4mg J1,8,15/28 jours

Revlimid® 25mg J1 à 21 /28j ou Pomalidomide 4mg 21 jours sur 28

Dexaméthasone hebdomadaire

Jusqu'à progression

*[Moreau 2015]*

- **VCD**

Velcade® Dexaméthasone standard

Cyclophosphamide 300mg per os hebdomadaire J1,8,15 /21j ou 1cp /j continu  
8 cures

*[Morgan 07]*

- **Pomalidomide dex**

Pomalidomide 4mg J1 à 21 /28jours

Dexaméthasone 20-40 mg /semaine

Jusqu'à progression

- **PCD**

Pomalidomide 4mg J1 à 21 /28jours jusqu'à progression

Cyclophosphamide 300mg per os J1,8,15 /21jours C1 à C6

Dexaméthasone 40mg J1,4,8,15,22

*[Baz 2014]*

- **KD Carfilzomib 70 Dex**

Carfilzomib 27 puis 70mg/m<sup>2</sup>J1,8,15 /28j

Dexaméthasone 40mg hebdomadaire

Jusqu'à progression

*[Moreau2018] (pas de données connues après 2 ans)*

- **DKD**

Daratumumab dose unique 1800mg SC (schéma classique)

Carfilzomib 56mg/m<sup>2</sup> j1,2,8,9,15,16/mois ou possibilité de faire 70mg/m<sup>2</sup> J1,8,15

Dexaméthasone 20mg per os bi hebdomadaire

[Dimopoulos 2020]

- **IsaKD**

Isatuximab 10mg/kg IV J1,8,15,22 mois 1 puis J1 et 15

Carfilzomib 56mg/m<sup>2</sup> j1,2,8,9,15,16/mois ou possibilité de faire 70mg/m<sup>2</sup>J1,8,15

Dexaméthasone 20mg per os bi hebdomadaire

[Moreau EHA2021]

- **Bendamustine (hors AMM)**

100-120 mg/m<sup>2</sup> J1,2/28j

Prednisone 100mg J1 à 5

6 à 8 cures

[Knop 2005 –Cheson 2010]

- **Pomalidomide Velcade dex**

Pomalidomide 4mg/14j j/21j

Velcade j1,4,8,11 /21 jours (possibilité de faire en hebdo)

Dexaméthasone 20-40mg jour du Velcade® et lendemain

8 cures

Puis poma dex standard jusqu'à progression

(Richardson 2019)

- **TECLISTAMB :**

TECVAYLI® 10 mg/mL solution injectable TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable

Schéma posologique	Jour	Dose <sup>a</sup>	
<b>Tous les patients</b>			
<b>Schéma d'escalade de dose<sup>b</sup></b>	Jour 1	Palier 1 de l'escalade de dose	0,06 mg/kg en SC, dose unique
	Jour 3 <sup>c</sup>	Palier 2 de l'escalade de dose	0,3 mg/kg en SC, dose unique
	Jour 5 <sup>d</sup>	Première dose d'entretien	1,5 mg/kg en SC, dose unique
<b>Schéma posologique hebdomadaire<sup>b</sup></b>	Une semaine après la première dose d'entretien et une fois par semaine par la suite <sup>c</sup>	Doses d'entretien ultérieures	1,5 mg/kg en SC une fois par semaine
<b>Patients qui présentent une réponse complète ou mieux pendant au moins 6 mois</b>			
Schéma posologique toutes les deux semaines <sup>b</sup>	Envisager une réduction de la fréquence d'administration à 1,5 mg/kg en SC toutes les 2 semaines		

En cas d'obtention d'une VGPR/RC possibilité d'espacer les injections de TECLISTAMAB à tous les 15 jours.

- **ELRANATAMAB :**

ELREXFIO® 40 mg/mL, solution injectable

Flacon contenant 44 mg d'elranatamab dans 1,1 mL (40 mg/mL).

Flacon contenant 76 mg d'elranatamab dans 1,9 mL (40 mg/mL).

Doses recommandées en sous-cutanée :

une escalade de dose de 12 mg au jour 1 et de 32 mg au jour 4, suivi d'une dose complète de traitement de 76 mg par semaine de la semaine 2 à la semaine 24.

Pour les patients ayant reçu au moins 24 semaines de traitement et ayant obtenu une réponse, l'intervalle entre les doses doit passer à 2 semaines.

Le traitement par ELREXFIO® doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

- **CART CELL Abecma®**

Abecma® est strictement réservé pour une utilisation autologue.

- La fabrication et la mise à disposition d'Abecma® prennent environ 4 à 5 semaines.
- Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion de la dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs contenue dans une ou plusieurs poches de perfusion.

La dose cible est 420 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T viables CAR-positifs dans un intervalle compris entre 260 et 500 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T viables CAR-positifs.

## ● 5/ TRAITEMENTS DE SUPPORT OBLIGATOIRES

### ○ A - Biphosphonates

Tout patient atteint de myélome, avec au moins 1 lésion ostéolytique quelle que soit la ligne, doit bénéficier de l'administration de Biphosphonates, par **acide zolédronique** :

- Tous les 3 mois pendant au moins 2 ans
- Respecter les contraintes de l'acide zolédronique en matière d'insuffisance rénale (adaptation clearance 30 à 50ml/mn ; CI si clearance <30) et de soins dentaires (consultation dentiste de moins de 6 mois+ panorex avant traitement)
- association à NatecalD3\*1cp/j +/- UV dose

NB : Denozumab : non inférieur à acide zolédronique, pas de CI rénale, pas d'AMM en 2024

[Himmelstein 2017]

## —○ **B - Prophylaxie anti thrombotique avec IMID**

**Respecter les recommandations associées aux protocoles en essais thérapeutiques**

- Apixaban 2.5 mg x 2/j per os ou Rivaroxaban 10 mg/j per os
- Enoxaparine 4000UI SC/j ou Dalteparine 5000 UI SC/j (AOD CI : valves mécaniques et AOD déconseillés : malabsorption, SAPL)
- Héparine calcique 5000 UI SC x 2/j si IR avec clairance < 15 mL/min.

Relai par anti-agrégant plaquettaire pour la maintenance par LENALIDOMIDE en cas de maladie contrôlée.

## —○ **C - Prophylaxies anti-infectieuses**

Dès le diagnostic de la maladie : vaccination anti pneumococcique recommandée, vaccins grippe/covid à jour pour le patient et pour son entourage.

Pour les patients sous inhibiteurs du protéasome et/ou anticorps anti CD38 : valaciclovir 500mg 2 fois par jour toute la durée du traitement + 3 mois (à adapter à la fonction rénale).

Prophylaxie pneumocystose recommandée, notamment avant l'autogreffe : Bactrim Forte® 1cptrois fois par semaine

Prophylaxies anti-infectieuses indispensables pour les patients sous bispécifiques ou CART CELL : BACTRIM®, VALACICLOVIR, substitution en immunoglobulines polyvalentes à considérer en cas de gammaglobulines <4g/l, vaccins à jour.

## ● **6/ AMYLOSE AL**

### —○ **A - Amylose AL localisée (Sous cutanée, ORL, pulmonaire etc..)**

Résection (R0) ou surveillance en abstention

Discuter radiothérapie si très localisé et récidivant (souvent LNH sous-jacent)

### —○ **B - Amylose AL systémique (Rein, Coeur, Foie etc...)**

- Typage de l'amylose indispensable : au minimum biopsies périphériques (BGSA, graisse abdominale, BOM) et score de PERUGINI 0-1 (scintigraphie cardiaque au Technétium), au mieux biopsie d'organe.
- Le traitement dépend de gammopathie/hémopathie sous-jacente et de l'importance de l'atteinte d'organe (classification Mayo Clinic)

- Bilan myélome : comprenant un phénotype médullaire et NGS (pertinent même si plasmocytose très réduite) ou si indisponible au moins recherche translocation (11;14) en FISH + NT proBNP, Troponine

## Facteurs pronostics cardiaques

### 1- Stade 1, 2, 3 Mayo Clinic

1 : 0 facteur

2 : 1 facteur Tropono > 0,035 ou NT proBNP > 332

3 : 2 facteurs Tropono ET NT proBNP

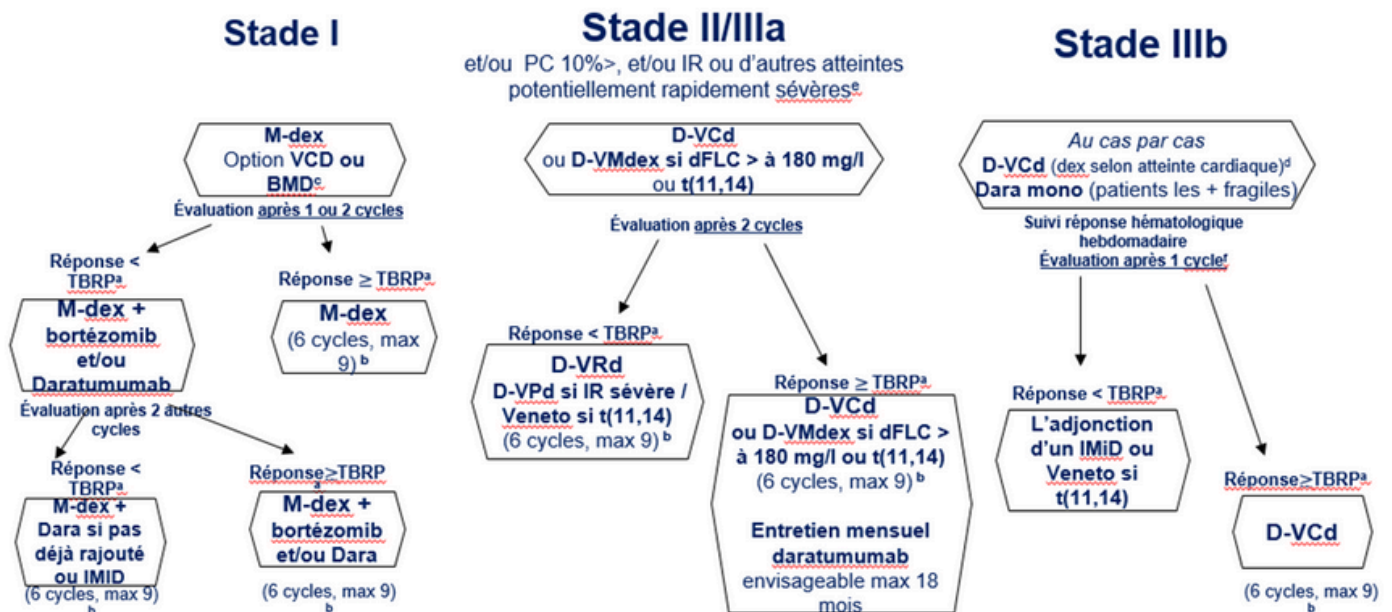
**3+ : NT proBNP > 8500**

Cardiac (NT-proBNP based)	NT-proBNP >332 ng/L cTnT >0.035 ng/mL (or cTnI >0.01 ng/mL)	I. No markers above the cutoff II. One marker above the cutoff IIIa. Both markers above the cutoff and NT-proBNP <8500 ng/L IIIb. Both markers above the cutoff and NT-proBNP ≥8500 ng/L	I. Median survival not reached, 57% with 10-y survival II. Median survival 67 mo IIIa. Median survival 15 mo IIIb. Median survival 4 mo
---------------------------	---	---	--

Wechalekar2013 Lilleness2019

## Proposition algorithme thérapeutique

- Si amylose AL associé à une IgM (lymphome de bas grade) privilégier le traitement de l'hémopathie lymphoïde.
- En cas d'amylose AL associée à un myélome avec indication de traitement (critères CRAB et /ou slim CRAB) favoriser un traitement de type myélome.
- Si amylose AL primitive ou associée à un myélome sans critère CRAB ni SLIM :



a. TBRP, dFLC < 40 mg/l ou < 10 mg/l pour les patients ayant une dFLC initiale peu élevée (< 50 mg/l) b. Le traitement doit comporter six cycles en cas de RC ou au moins deux cycles après la meilleure réponse, sans dépasser neuf cycles pour éviter les complications telles que les myélodysplasies secondaires. c. Etant donné le taux plus élevé de réponses profondes obtenues par l'adjonction du bortezomib, les schémas de type VCD et BMD sont une option intéressante pour le traitement de première ligne des patients avec une amylose AL, stade 1 de la Mayo Clinic. Le choix entre le schéma M-dex et les triplets à base de bortezomib doit prendre en compte la fragilité et la préférence du patient (traitement injectable ou per os). d. Souvent 10 mg de dex par semaine e. En particulier atteinte hépatique avec bilirubine élevée et syndrome néphrotique avec albumine effondrée. f. Le traitement doit être modifié en l'absence de TBRP au maximum après un cycle complet, voire plus rapidement pour les patients les plus graves avec un risque rapide de décès d'origine cardiaque PC : plasmocytes médullaires ; IR : insuffisance rénale ; dFLC : chaînes légères libres sériques ;



## **CONSENSUS / RCP Nationale (Pr A Jaccard) ; Février 2023 v11. PNDS Amylose AL 2023;**

**Consulter mise à jour sur** [http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/medecins/prise-en-charge/traitement\\_amylose/](http://www.unilim.fr/cr-amylose-al/medecins/prise-en-charge/traitement_amylose/)

### **Description des combinaisons :**

- **MD**

Melphalan per os 2mg/10kg de J1 à J4 (adaptation si IR)  
Dexaméthasone 40 mg per os J1 à J4 ou hebdomadaire  
6 à 12 cycles selon réponse

- **VMD (BMD) :** cycles de 28-35 jours

Velcade® 1.3mg/m<sup>2</sup> SC J1, J8, J15 et J22  
Melphalan per os 2mg/10kg de J1 à J4 (adaptation si IR)  
Dexaméthasone 40 mg per os J1 à J4 ou hebdomadaire  
6 à 12 cycles selon réponse  
(Merlini, Kastiris manuscrit en préparation IMW 2019)

- **D-VCD :** cycles de 28 jours

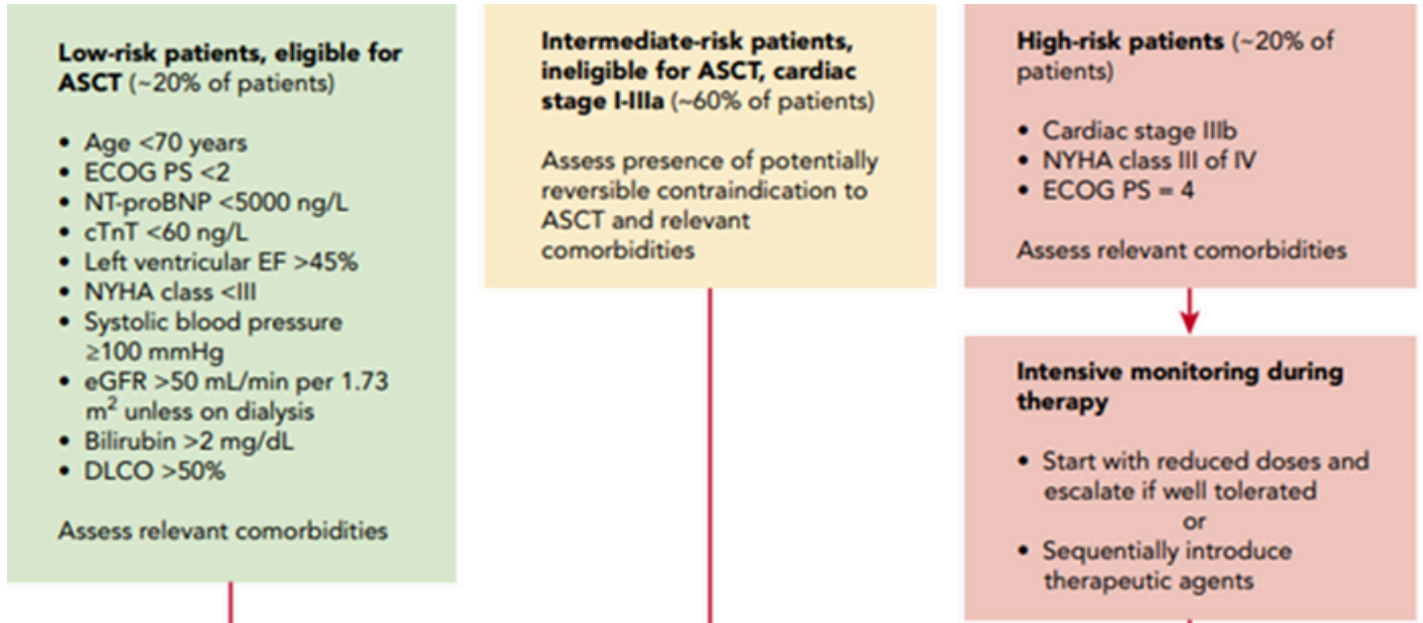
Daratumumab SC : 1800 mg J1, J8, J15, J22 cycles 1 et 2 ; J1 et J15 cycles 3 à 6, puis maintenance J1-J28 18 mois  
Velcade® 1.3mg/m<sup>2</sup> SC J1, J8, J15 et J22  
Cyclophosphamide 300mg/m<sup>2</sup> per os J1, J8, J15, J22 (pas d'adaptation à insuffisance rénale)  
Dexaméthasone per os 20 à 40mg hebdomadaire  
6 cycles  
Adaptation Dex à fragilité cardiaque  
(Kastiris E, NEJM, 2021)

- **VENETOCLAX :** 400 mg/j 6 à 9 mois (au moins 2 mois de RC)

Doxycycline 100mg 2 fois par jour pour stade 3

*[Jaccard 2014, RTU Velcade Amylose 2015, Le Bras 2017]*

## Pour les non répondeurs discuter autogreffe selon critères :



Palladini 2020

## Evaluation réponse :

- Hématologique (tous les mois jusqu'à 6 mois) :
  - Réponse complète : disparition pic sérique et urinaire normalisation ratio CLL
  - Réponse partielle : diminution Pic et CLL de 50%
  - VGPR très bonne réponse partielle : diminution 90% Pic et CLL + différentiel CLL (dFLC) < 40mg/l

Cas particulier des atteintes cardiaques 3 + péjoratives : Objectif dFLC<10mg/l après C3

- Organes
  - Rein : réponse diminution albuminurie > 30% ou Protéinurie <0,5g/24h en l'absence de progression insuffisance rénale
  - Cœur :
    - Diminution NTpBNP >30% et 300mg si baseline > 650
    - Diminution 30% et >50 mg si baseline 150-650mg

[Merlini 2016]

3ème ligne Préférer essai ou RCP mensuelle nationale amylose /MIDD Pr Jaccard Pr Bridoux

Contact [rcpamylose@CHU-limoges.fr](mailto:rcpamylose@CHU-limoges.fr)

## ● ANNEXE

- Document d'information pour patients atteints MGUS

# GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE (MGUS) OU ASYMPTOMATIQUE (AMG)

Ce document décrit ce qu'est une MGUS et comment elle est diagnostiquée et prise en charge

### **Qu'est-ce qu'une MGUS ?**

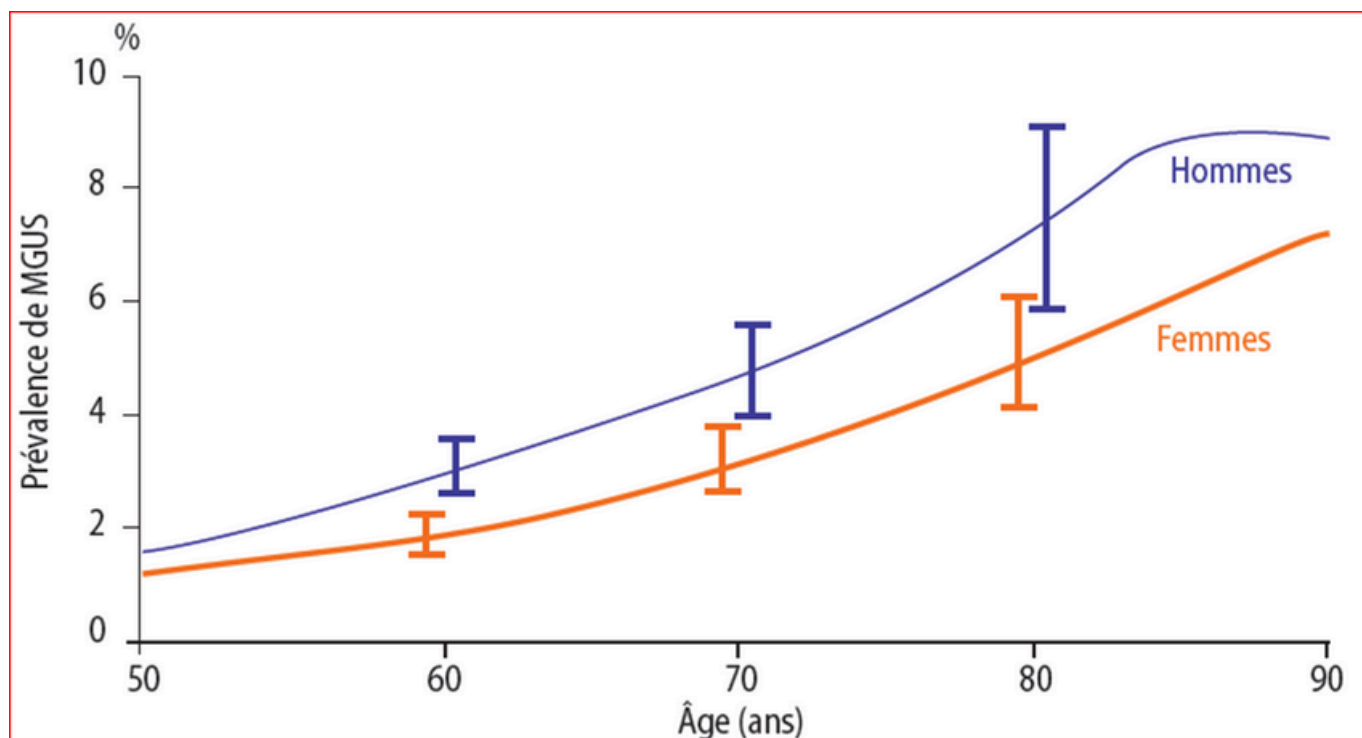
La MGUS (Monoclonal Gamopathy of Unknown Significance) ou AMG (asymptomatic monoclonal gamopathy) est une situation qui ne cause aucun symptôme et généralement diagnostiquée par hasard à l'occasion de bilans nécessaires à d'autres problèmes. La MGUS ne nécessite aucun traitement.

La MGUS est caractérisée par la présence d'un anticorps anormal dans le sang et/ou dans les urines. Les anticorps (aussi appelé Immunoglobulines- Ig-) sont des protéines qui aident à lutter contre les infections et sont produits par les plasmocytes présents dans la moelle osseuse. Dans la MGUS, les plasmocytes anormaux produisent un excès d'un seul type d'immunoglobuline appelée para protéine ou protéine monoclonale (le plus souvent Ig entière G,A,D,M,E ou fraction chaines légères kappa ,lambda ) qui n'a pas d'activité.

Les MGUS peuvent être catégorisées selon le type d'Immunoglobuline Ig affectée : MGUS Non -IgM ; MGUS à Chaines Légères ; MGUS IgM.

### **Qui peut développer une MGUS ?**

La MGUS est une situation fréquente qui augmente avec l'âge. Environ 1 personne sur 30 de plus de 50 ans et 1 personne sur 20 (5%) de plus de 70 ans et 1 sur 10 (10%) de plus de 80 ans a une MGUS. La MGUS est 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et 2 fois plus fréquente chez les individus d'origine Africaine que chez les Caucasiens. Quatre personnes sur 5 (80%) présentant une MGUS n'en auront jamais connaissance car la MGUS ne cause généralement pas de symptôme ni ne conduit à un diagnostic plus sérieux.



### Qu'est ce qui cause une MGUS ?

La ou les causes exactes des MGUS ne sont pas connues avec précision mais il est évoqué de complexes remaniements génétiques des plasmocytes.

### Quels sont les symptômes d'une MGUS ?

Il n'y a pas de symptômes associés aux MGUS et les MGUS ne nécessitent pas de traitement. Généralement les symptômes que présentent les patients avec MGUS sont associés à d'autres problèmes médicaux.

Cependant, les patients avec MGUS doivent être attentifs aux symptômes qui peuvent être associés au développement d'un diagnostic plus sérieux – comme un myélome par exemple. Les signes fréquents de myélome incluent les douleurs osseuses, l'insuffisance rénale, la fatigue et la propension aux infections récurrentes. Il est important de signaler ces symptômes au médecin traitant pour une prise en charge appropriée.

### Comment la MGUS est-elle diagnostiquée ?

Comme la MGUS n'est associée à aucun symptôme, la para protéine /protéine monoclonale est généralement découverte à l'électrophorèse des protéines lorsque d'autres bilans sont réalisés pour éliminer ou documenter d'autres problèmes de santé : par exemple insuffisance rénale, anémie par carence, ostéoporose, syndrome inflammatoire ou encore elle peut être découverte à l'occasion de bilan de routine préopératoire. Quand la para protéine est découverte, il est important d'être certain qu'elle n'est pas associée à un diagnostic plus sérieux comme un myélome et donc d'autres bilans sont probablement réalisés.

Dans une MGUS, le bilan sanguin et urinaire montrera :

- Une para protéine-dessinant un pic à l'électrophorèse des protéines sanguines - inférieure à 30 grammes par litre dans le sang
- très peu de para protéine (éventuellement l'absence) dans les urines
- Un taux de calcium non élevé
- Une fonction rénale normale
- L'absence d'anémie

Référentiel MMA - Décembre 2024

Si une aspiration de la moelle osseuse (myélogramme) est faite : plasmocytes <10%

Si des radios sont faites : absence de lésions osseuses

Certains patients atteints de MGUS peuvent avoir des résultats anormaux en relation avec une autre cause. Par exemple il est possible d'avoir une MGUS avec une anémie causée par un manque de fer, des lésions d'arthrose due au vieillissement.

Après le diagnostic d'une MGUS le patient aura des bilans réguliers, le plus souvent pour le restant de sa vie. Une surveillance est importante parce qu'il y a un petit risque que les patients présentant une MGUS développent un diagnostic plus sérieux comme un myélome. Le but de la surveillance est de détecter les anomalies significatives le plus tôt possible.

### **Quel est le lien entre MGUS et myélome ?**

Il est maintenant connu que tous les patients atteints de myélome ont eu une MGUS avant. Cependant, seul un petit pourcentage de patients avec MGUS développeront un myélome. Chaque année environ 1 patient MGUS sur 100 sera diagnostiqué d'un myélome et nécessitera un traitement.

Les MGUS restent généralement stables pendant de nombreuses années sans progression vers un myélome. Les données suggèrent que si la MGUS est stable pendant 2 ans, elle restera stable pendant 10 ans avant de développer un myélome.

### **Y a-t-il un moyen pour dire si une MGUS va développer un myélome ?**

Il n'est actuellement pas clair d'expliquer pourquoi seulement une minorité de patients progressent vers un myélome, et, lorsque la MGUS est diagnostiquée, il n'existe aucun test définitif prédisant qui va progresser vers un myélome et qui va rester stable à long terme.

Cependant la recherche a identifié certains facteurs qui sont associés à un risque plus élevé de progression :

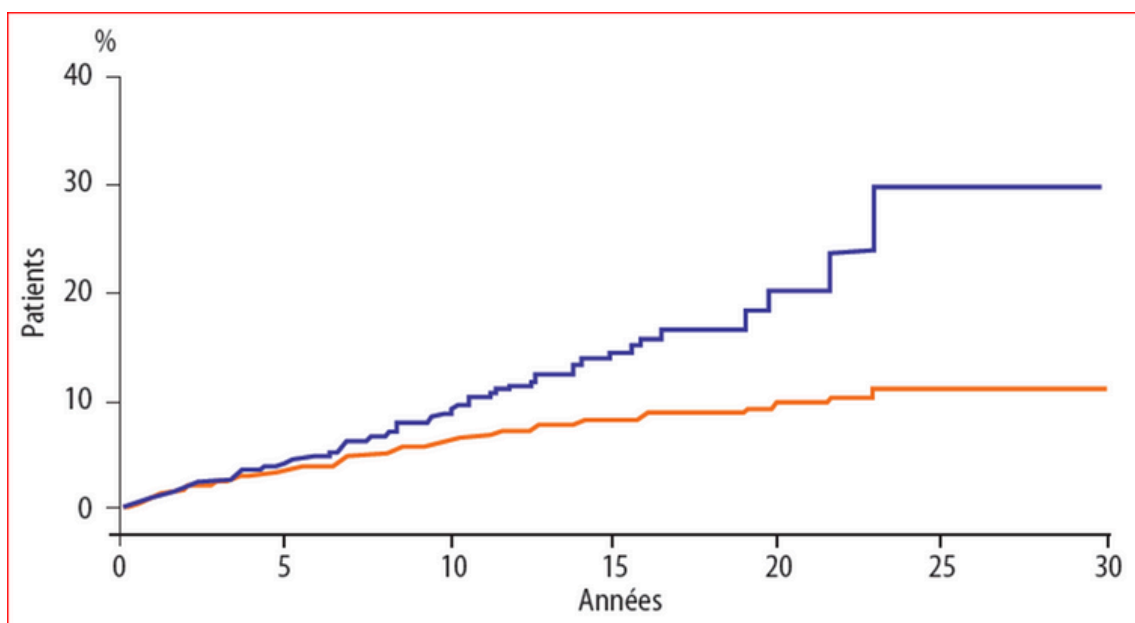
- rapport anormal des chaînes légères libres –CLL\*
- MGUS non IgG
- taux de para protéine >15g/litre

Plus il y a de ces facteurs, plus le risque de développer un myélome est élevé, bien que ce risque reste faible. Ceci affecte la manière avec laquelle les patients sont surveillés.

\*Le dosage des chaînes légères libres-CLL dans le sang est un test sensible qui peut être utilisé pour la surveillance des MGUS et aider à détecter une progression. Il mesure la partie libre dans le sang des chaînes légères kappa et lambda de l'immunoglobuline et leur rapport (l'immunoglobuline est constituée d'une chaîne lourde et légère liées, il existe normalement seulement une très petite quantité équilibrée de CLL libres dans le sérum)

*NB : En France le dosage n'est pas remboursé (70 à 80€). Il est fait gratuitement lors d'une consultation spécialisée si nécessaire.*

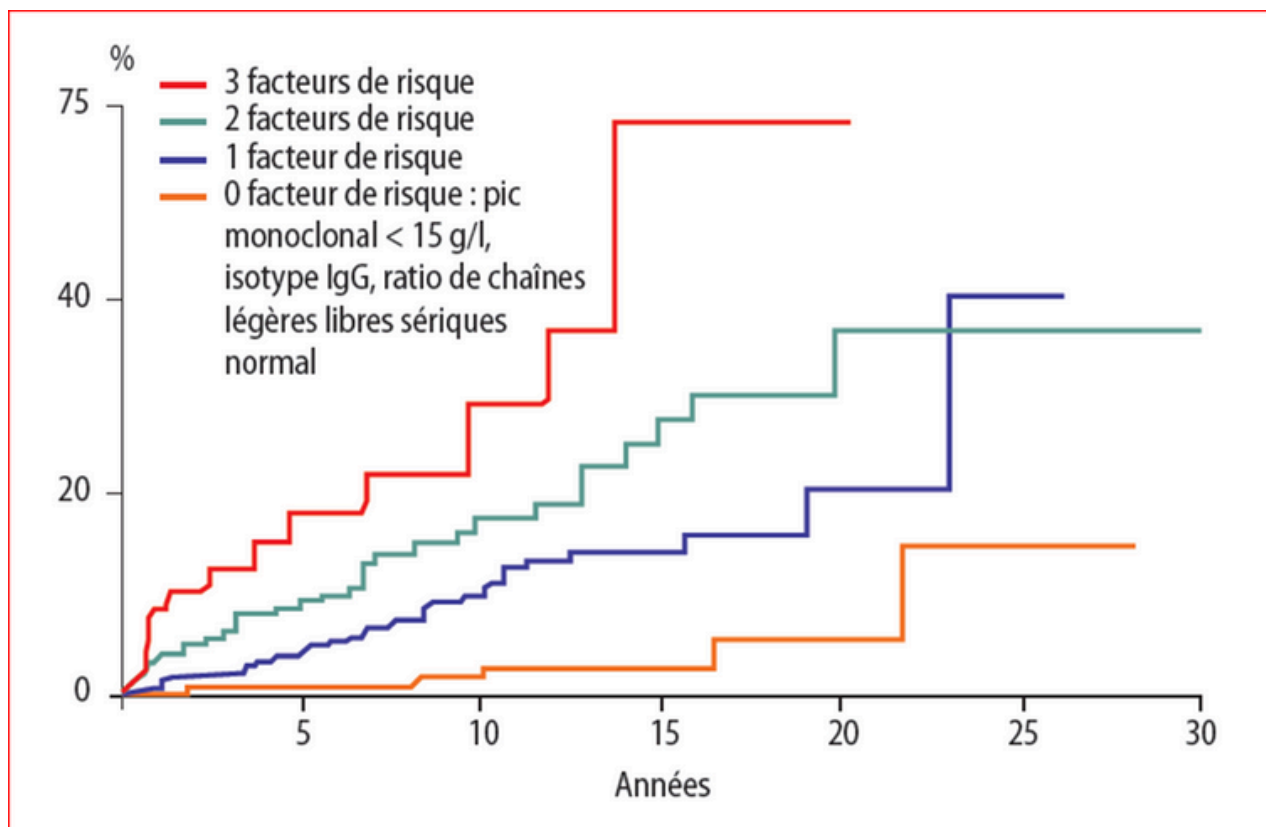
La cause de la progression vers un myélome n'est pas connue mais implique probablement de nouveaux changements de la génétique des plasmocytes.





La courbe bleue –du haut– représente le risque brut de progression d’une MGUS estimé à 1 % par an, soit 25 % à 25 ans.

La courbe orange –du bas– représente ce même risque, recalculé en intégrant le risque de décès de causes non liées à la gammopathie, estimé ainsi à 11 % à 25 ans.



Risque de progression d’une MGUS en myélome multiple, selon le modèle de stratification du risque.

### Comment une MGUS est prise en charge ?

Le consensus actuel recommande que la MGUS soit activement surveillée mais non traitée.

Les patients réalisent et communiquent à leur médecin traitant des bilans sanguins et urinaires tous les 3 à 4 mois la première année du diagnostic. Les bilans ultérieurs peuvent être éloignés tous les 6 à 12 mois si aucun symptôme n’apparaît.

La para protéine peut monter et baisser dans les MGUS, c’est normal.

Cependant une augmentation significative de la para protéine dans le sang et/ ou les urines, ou le développement de symptômes nécessitent d’autres bilans pour documenter si le patient a progressé vers un myélome ou s’il développe un autre problème.

Il est important que les patients présentant une MGUS soient vigilants et rapportent les nouveaux symptômes à leur médecin traitant rapidement.

## **Directions futures**

La MGUS est une situation bénigne mais définitive. Le diagnostic de MGUS ne conduit pas au développement d'un diagnostic sérieux comme un myélome dans la majorité des cas. La recherche fondamentale en cours a pour but de mieux comprendre ce qui influence la progression d'une MGUS vers un myélome.

## **Information à propos de ce document**

Ce document n'est pas conçu pour remplacer les recommandations de votre équipe médicale.

Il est la traduction d'un document britannique de Février 2017 disponible sur [www.myeloma.org.uk](http://www.myeloma.org.uk). ; Les figures sont issues de **Gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)** G. Fouquet\*, S. Guidez\*, C. Herbaux\*, H. Demarquette\*, X. Leleu\* Correspondances en Oncohématologie - Vol. VIII - n° 2 - Mars-avril 2013

Ce document a été soumis à la révision du comité des patients de l'institut Paoli Calmettes Marseille.