



# ¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de amiloidosis? Parte 1: Cadenas livianas\*

Gisela Bendelman<sup>1,2</sup>, Marcelina Carretero<sup>2,3</sup>, Diego Pérez de Arenaza<sup>3,4</sup>, Eugenia Villanueva<sup>3,5</sup>, Erika B. Brulc<sup>4,6</sup>, Elsa M. Nucifora<sup>4,7</sup>, María A. Marco<sup>1,8</sup>, María S. Sáez<sup>5,9</sup>, Patricia B. Sorroche<sup>5,10</sup>, María A. Aguirre<sup>1,10</sup> y María L. Posadas Martínez<sup>5,10</sup>

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2. Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

3. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

4. Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

5. Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), CONICET - Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires - Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

## RESUMEN

La amiloidosis AL es una enfermedad debida al depósito, en órganos y tejidos, de fibrillas formadas por cadenas livianas producidas de forma patológica por plasmocitos clonales. Su tratamiento actualmente está orientado a erradicar el clon de células plasmáticas; este históricamente se extrapoló de tratamientos disponibles y estudiados para otras discrasias sanguíneas.

En el año 2020, el Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA) confeccionó distintas guías de práctica clínica para el tratamiento de la amiloidosis AL.

Desde entonces se han publicado ensayos clínicos que arrojan contundencia al conocimiento disponible hasta el momento, y están en desarrollo nuevas líneas de investigación que robustecen y estimulan el estudio en el área. En esta revisión se realiza una actualización de las guías existentes en lo que respecta al tratamiento de la amiloidosis por cadenas livianas.

Como evidencia de relevancia, en el último año estuvieron disponibles resultados de ensayos clínicos que respaldan el uso de esquemas basados en daratumumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD38+) para pacientes con diagnóstico reciente de amiloidosis AL como primera línea. Además, para el tratamiento de la amiloidosis AL refractaria o recaída, la disponibilidad de bibliografía respaldatoria es escasa y extrapolada del tratamiento del mieloma múltiple; sin embargo, actualmente existe evidencia de calidad para recomendar el uso de ixazomib, un inhibidor de proteosoma reversible por vía oral disponible en la Argentina desde 2020.

Por último, se mencionan algunas líneas de investigación con otros anticuerpos monoclonales y terapéuticas basadas en el uso de CAR-T cells.

**Palabras clave:** amiloidosis, cadenas livianas, tratamiento, actualización, guías de práctica clínica.

\* La siguiente es la primera entrega del artículo en el que se abordan las actualizaciones en el tratamiento de la amiloidosis

Autor para correspondencia: [gisela.bendelman@hospitalitaliano.org.ar](mailto:gisela.bendelman@hospitalitaliano.org.ar), Bendelman G.

Recibido:11/01/23 Aceptado: 28/08/23 En línea: 29/12/2023

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaires.v43i4.227>

Cómo citar: Bendelman G, Carretero M, Pérez de Arenaza D, Villanueva E, Brulc EB, Nucifora EM, Marco MA, Sáez MS, Sorroche PB, Aguirre MA y Posadas Martínez ML. ¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de amiloidosis? Parte 1: Cadenas livianas Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2023;43(4):214-218.

## What is new in amyloidosis treatment? Part 1: Lightweight chains

### ABSTRACT

AL amyloidosis is a disease caused by the deposit in different organs and tissues of protein fibrils formed by light chains synthetized by pathological clonal plasma cells. Its treatment is currently aimed at eradicating this plasma cell clone and it has been historically extrapolated from available and validated treatments for other blood dyscrasias.

In 2020, the Amyloidosis Study Group prepared different clinical practice guidelines for the treatment of AL amyloidosis.

Since then, clinical trials have been published that confirm and strengthen the knowledge available up to now, and new lines of research are being developed that stimulate study in the area. In this review, an update of the existing guidelines regarding the treatment of AL amyloidosis is made.

As relevant evidence, in the last year, results of clinical trials have been made available that support the use of regimens based on Daratumumab (an anti-CD38+ monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed AL amyloidosis as first line therapy. In addition, for the treatment of refractory or relapsed AL amyloidosis, where the availability of supporting literature is scant and extrapolated from the treatment of multiple myeloma, there is currently quality evidence to recommend the use of ixazomib, an oral reversible proteasome inhibitor, only available in Argentina since 2020.

Finally, some research lines exploring the efficacy of other monoclonal antibodies and therapeutic experiments based on the use of CAR-T cells are mentioned.

**Key words:** amyloidosis, light chains, treatment, guidelines.

### INTRODUCCIÓN

La amiloidosis se considera una enfermedad rara y, como tal, siempre ha representado un desafío diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, en los últimos años se han realizado grandes avances en lo que respecta al diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de amiloidosis. En el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el año 2010 existe un grupo transdisciplinario de profesionales nucleados por el interés en optimizar la atención de personas con amiloidosis, formado por profesionales de distintas especialidades y de referencia nacional, con foco en la asistencia, la docencia y la investigación. En el año 2020, este grupo –denominado Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA)– confeccionó distintas guías de práctica clínica para el tratamiento de la amiloidosis por cadenas livianas con el fin de proveer a la comunidad médica lineamientos fundamentales basados en la mejor evidencia disponible y teniendo en cuenta la aplicabilidad de las distintas recomendaciones.

Desde el año de su confección hasta la fecha han aparecido múltiples ensayos clínicos de calidad que arrojan luz sobre la eficacia de nuevos tratamientos, y nuevas líneas de investigación han visto un desarrollo exponencial. Esta revisión narrativa tiene como intención explorar el estado del arte en aquellos temas relacionados con el tratamiento de la amiloidosis AL. A tal fin, se amplía la información disponible a partir de las recomendaciones publicadas previamente por GEA<sup>1,2</sup>.

#### • Revisión de recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis AL

##### Recomendación 1

En pacientes con amiloidosis AL seleccionados se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas posterior a una inducción con esquemas basados en bortezomib, con dosis para adecuar según las características del paciente, dado que es probable que profundice la respuesta hematológica y de órgano, la durabilidad de estas y mejore la sobrevida<sup>1,2</sup>.

El esquema de inducción preferible, de ser posible, debería incluir daratumumab + bortezomib (un inhibidor de proteosoma). El esquema sugerido es daratumumab + bortezomib + ciclofosfamida (un fármaco alquilante) + dexametasona, abreviado “Dara+VCd” o “Dara+CyBorD”.

En el estudio ANDRÓMEDA se compararon *end-points* (tiempo a respuesta hematológica y respuesta de órgano) entre pacientes que se realizaron trasplante de células hematopoyéticas luego de una inducción con el esquema VCd (bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona) vs. daratumumab + VCd. En el grupo de tratamiento con Dara+VCd (13 pacientes), la respuesta hematológica se obtuvo de forma más temprana y fue más profunda, y la respuesta de órgano fue mejor que en el grupo en tratamiento con VCd solo (20 pacientes), con los mismos estándares de seguridad para ambos grupos<sup>3</sup>.

### Recomendación 2

En pacientes con amiloidosis AL seleccionados en centros especializados se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con acondicionamiento con melfalán, ya que podría profundizar la respuesta hematológica y de órgano, la durabilidad de estas y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

*Consideraciones de implementación: el acondicionamiento con melfalán es variable respecto de la dosis y debe adecuarse según las características basales del paciente. El rango de dosis es de 140 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>, vía intravenosa.<sup>1,2</sup>*

El acondicionamiento está descripto con dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> de melfalán (intensidad completa) o dosis reducidas (100-140 mg/m<sup>2</sup>) (esta última, una estrategia para pacientes más comórbidos que podrían no tolerar dosis elevadas). En centros especializados que cuentan con disponibilidad para todos los tratamientos, al conocerse que las dosis más bajas de melfalán se condicen con menores tasas de remisión completa y posterior sobrevida global, cuando el paciente no es elegible para recibir melfalán en intensidad completa, se opta por nuevas terapéuticas alternativas al trasplante autólogo que demostraron buenas respuestas en la actualidad (Dara+VCd)<sup>4</sup>.

En un informe<sup>5</sup> de 629 pacientes trasplantados en Boston University, la respuesta hematológica completa fue más elevada en pacientes que recibían melfalán en dosis completa que en aquellos que recibían dosis disminuida (200 mg/m<sup>2</sup> vs. 100-140 mg/m<sup>2</sup>, 45% vs. 34%, respectivamente; P = 0,0091). La mediana de sobrevida global fue más elevada en el grupo de dosis elevadas vs. dosis reducida (10,5 vs. 5,2, respectivamente; P = 0,0001)

### Recomendación 5

En pacientes con amiloidosis AL se sugiere el tratamiento de primera línea con regímenes basados en daratumumab (Dara+CyborD), siempre que esté disponible para su uso, ya que podría lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: baja

Fuerza: débil a favor<sup>1,2</sup>.

Con respecto a esta recomendación, actualmente se cuenta con evidencia de calidad que respalda el uso de esquemas basados en daratumumab para pacientes con diagnóstico reciente de amiloidosis AL, como primera línea.

En el estudio ANDRÓMEDA<sup>3</sup>, un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado, controlado, finalizado en 2019, se midió la respuesta hematológica completa en pacientes con amiloidosis AL recientemente diagnosticada asignados a dos grupos, uno que recibió quimioterapia con bortezomib +ciclofosfamida+dexametasona y otro al cual se le adiciona daratumumab con posterior mantenimiento con este anticuerpo monoclonal como agente único.

Durante el seguimiento (mediana de 11,4 meses), 104 pacientes tuvieron respuesta hematológica completa, 53,3% en el grupo de daratumumab y 18,1% en pacientes del grupo control (diferencia significativa, RRR 2,9; IC 95%: 2,1 a 4,1; OR: 5,1; IC 95%: 3,2 a 8,2; P < 0,001 para ambas comparaciones). Las respuestas hematológicas además fueron más profundas y ocurrieron más tempranamente en el grupo que recibió tratamiento con daratumumab. La sobrevida libre de deterioro de órgano (renal o cardíaco) y de progresión hematológica fue más prolongada en el grupo de daratumumab vs. el grupo control (*Hazard ratio* para deterioro de función orgánica, progresión hematológica o muerte 0,58; IC 95%: 0,36 a 0,98; P = 0,02).

### • Nuevas recomendaciones en el tratamiento de amiloidosis AL

#### Nueva recomendación para AL refractaria o recaída

##### Ixazomib

El TOURMALINE<sup>6</sup>, un estudio de fase 3 publicado en 2021 que compara ixazomib+dexametasona vs. tratamientos “physician’s choice” (dexametasona+talidomida/dexametasona+lenalidomida/dexametasona+melfalán+dexametasona+ciclofosfamida), demostró que para AL refractaria o recaída, el tratamiento con ixazomib+dexametasona produce respuestas hematológicas profundas y duraderas dentro de un margen de seguridad<sup>6</sup>.

En aquellos pacientes refractarios o recaídos, vírgenes de tratamiento con inhibidores de proteosoma que recibieron ixazomib+dexametasona, la sobrevida libre de progresión hematológica fue considerablemente mayor que en aquellos con exposición previa a inhibidores de proteosoma (25,8 meses vs. 10,7 meses), lo cual implica un beneficio de relevancia clínica en este grupo seleccionado de pacientes. Además, en aquellos con ixazomib+dexametasona (vírgenes o no de tratamiento previo con inhibidores de proteosoma) vs. otros tratamientos, los *endpoints* dependientes del tiempo fueron siempre más prolongados aunque con una diferencia estadísticamente no significativa (tiempo libre de progresión de daño orgánico y de progresión hematológica, tiempo a fallo de tratamiento, tiempo a inicio de nueva terapia).

### • Nuevas terapias en amiloidosis AL

##### Venetoclax

Hasta un 50% de los pacientes con amiloidosis AL presentan la translocación t(11;14), por lo que los plasmocitos clonales son dependientes de la activación mediante ciclina D1. La inhibición de BCL-2 que ofrecen agentes como el venetoclax implica una inhibición de mecanismos antiapoptóticos de estas células. Los pacientes portadores de esta translocación son casualmente aquellos que tienen peor respuesta a los inhibidores de proteosoma. Según las guías ISA de 2022<sup>7</sup>, la experiencia con que se cuenta es con venetoclax como agente único o junto a bortezomib y

daratumumab en pacientes con mieloma múltiple; pero además existe información retrospectiva<sup>8</sup> en amiloidosis refractaria/recaída tratada con venetoclax en la que se documentan respuestas profundas y duraderas. No hay datos prospectivos sobre dosificación.

La recomendación según guías ISA 2022 del uso de venetoclax en pacientes con amiloidosis AL y esta citogenética específica es Grado B, Nivel III como monoterapia y Grado, Nivel III en terapia conjunta con bortezomib + dexametasona<sup>7</sup>.

### Isatuximab

El isatuximab es un anti-CD38 como el daratumumab. Se ha usado en mieloma refractario en combinación con otros fármacos con buenos resultados. La dosis es intravenosa, de 10 mg/kg semanales durante 4 semanas, luego quincenal. Los resultados preliminares de un estudio de fase 2 para pacientes con amiloidosis AL recaída, han informado una respuesta hematológica global de 77%, con respuesta completa en solo el 3% pero con muy buena respuesta global de 54% y respuesta parcial de 20% (n: 35 pacientes)<sup>9</sup>.

### • Otras estrategias en estudio en el tratamiento de amiloidosis AL

El antígeno de maduración de células B (BCMA, *B-cell maturation antigen*) es una molécula expresada en células plasmáticas y sus progenitores. La experiencia con terapias *target* para este marcador es escasa en amiloidosis AL. El belantamab, un anticuerpo conjugado anti-BCMA ha demostrado buenas respuestas en mieloma avanzado refractario. Está en estudio para amiloidosis AL refractaria, con posibilidad de manejo de dosis más bajas que en pacientes con mieloma (reduciendo así algunos efectos adversos graves dependientes de la dosis): la recomendación actual en guías ISA 2022 para belantamab monoterapia en AL recaída es Grado B, Nivel III.

En concordancia, el BCMA también es un *target* para CAR-T cells y terapia BiTE (*chimeric antigen receptor T-cells* y *bispecific T-cell engagers*, respectivamente). Pero por el momento, no se aconseja su uso fuera de ensayos clínicos<sup>7</sup>. Con respecto a tratamientos para erradicar el depósito de amiloide de los tejidos con el fin de mejorar la función orgánica, actualmente se encuentran en estudio anticuerpos monoclonales como el CAEL-101 o el birtamimab (NFOD001).

### Birtamimab

Anticuerpo monoclonal que puede unirse a amiloide soluble impidiendo su depósito y favorecer el *clearance* de amiloide fibrilar ya depositado. En 2018, el estudio VITAL (fase 3) evaluó la eficacia de birtamimab en la disminución de mortalidad por todas las causas y tiempo a hospitalización por causas cardíacas;

si bien el estudio fue terminado tempranamente por futilidad, el HR final favoreció a birtamimab + estándar de atención sobre placebo + estándar de atención (0,835; IC 95%: 0,5799- 1,2011; p = 0,330) y un análisis *post hoc* de mortalidad luego de 9 meses reveló un beneficio en sobrevida (HR = 0,413; IC 95%: 0,191-0,895; p = 0,025); en un subgrupo de pacientes con alto riesgo de mortalidad temprana (estadio IV de Mayo), además de demostrar beneficios clínicos y de calidad de vida. Actualmente está en curso el reclutamiento para el estudio AFFIRM-AL, un estudio de fase 3, doble, controlado por placebo que evaluará la sobrevida global y mortalidad por todas las causas a 9 meses en pacientes con estadio IV de Mayo. Los mismos recibirán 24 mg/kg de birtamimab intravenoso cada 28 días o placebo (siempre con *standard of care* y quimioterapia basada en bortezomib (NCT04973137)<sup>10</sup>.

### CAEL-101

Anticuerpo monoclonal que se une a un neoepítopo conformacional contenido dentro de los primeros 18 aminoácidos de las cadenas livianas mal plegadas de inmunoglobulinas. Promueve la fagocitosis, destrucción y eliminación posterior de los depósitos de amiloide. Se publicó en diciembre de 2021 el resultado de un estudio abierto de fase la y 1b, en el cual se incluyeron 27 pacientes con amiloidosis AL que recibieron el fármaco de forma intravenosa semanal durante 4 semanas; los pacientes tenían respuestas hematológicas profundas pero enfermedad orgánica persistente. Quince de 24 pacientes (63%) que manifestaron compromiso cardíaco, renal, hepático, gastrointestinal o de tejidos blandos tuvieron una respuesta terapéutica al anticuerpo monoclonal CAEL-101 demostrada por disminución de biomarcadores séricos o las modalidades de imágenes objetivas con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 3 semanas. Las infusions de mAb CAEL-101 fueron bien toleradas y, para la mayoría, dieron como resultado una mejor función orgánica, especialmente para aquellos con insuficiencia cardíaca (NCT02945867)<sup>11</sup>.

Por último, en el 18.º Simposio Internacional sobre Amiloidosis (ISA) que tuvo lugar del 4 al 8 de septiembre de 2022 en Heidelberg, Alemania, se presentaron interesantes datos preclínicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tennessee de su estudio sobre los novedosos receptores-macrófagos de antígenos quiméricos humanos (CAR-M) como potencial terapéutico para la eliminación de amiloide.

**Declaración de conflictos de interés:** Se recibió financiamiento parcial de CELNOVA para el trabajo de escritura de esta actualización. El Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA) recibe financiamiento a través de la institución para becarios, actividades educativas y proyectos de amiloidosis relacionados de CELNOVA, Pfizer, Janssen y PTC BIOP.

## REFERENCIAS

1. Brulc EB, Carretero M, Aguirre MA, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis AL. Medicina (B Aires). 2022;82(4):591-604.
2. Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Servicio de Clínica Médica. Área de Investigación de Medicina Interna. Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA). Guía de práctica clínica de diagnóstico de pacientes con amiloidosis sistémica. Trovare Repositorio Institucional [Preprint]. 2022 [citado 2023 ene 11]: [431 p.]. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/collect/revistas/index/assoc/D1179-dir/preprint-gea-2021.pdf>.
3. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>.
4. Vaxman I, Dispenzieri A. The role of autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Oncology (Williston Park).* 2021;35(8):471-478. <https://doi.org/10.46883/ONC.2021.3508.0471>.
5. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood.* 2015;126(20):2345-2347. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-662726>.
6. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia.* 2022;36(1):225-235. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01317-y>.
7. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid.* 2023;30(1):3-17. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635>.
8. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan Set al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11(1):10. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00397-w>.
9. Parker TL, Rosenthal A, Sanchorawala V, et al. Phase II study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-795145) for patients with previously treated AL amyloidosis (SWOG S1702; NCT#03499808). *Blood.* 2020;136(Suppl 1):20-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143180>.
10. Gertz MA, Tipurani R, Kinney G. Birtamimab in patients with mayo stage IV AL amyloidosis: rationale for confirmatory affirm-AL phase 3 study design. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):2754. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146076>.
11. Edwards CV, Rao N, Bhutani D, et al. Phase 1a/b study of monoclonal antibody CAEL-101 (11-1F4) in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2021;138(25):2632-2641. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009039>.