

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 95-2023/V1/12012023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daratumumab (Darzalex®) en combinación con ciclosfosfamida, bortezomib y dexametasona en pacientes con Amiloidosis Sistémica de Cadenas Ligeras

Fecha de publicación: 12/01/2023

INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades raras caracterizadas por el depósito en diversos órganos y tejidos de una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe característicamente con la tinción de rojo Congo. Se diferencian entre sí por el tipo de proteína precursora de la sustancia amiloide (1) que se une a un componente común formado en el hígado denominado componente P que constituye el 10% de la sustancia amiloide. La amiloidosis primaria o de cadenas ligeras (AL) es la forma más común de amiloidosis (71%) con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 habitantes (1,2), con un ligero predominio en varones (60%) y una mediana de presentación de 64 años (2). La enfermedad tiene un pronóstico desfavorable, ya que uno de cada cuatro pacientes fallece en los seis primeros meses después del diagnóstico (3).

La amiloidosis AL es un trastorno de células plasmáticas que se caracteriza por la producción de cadenas ligeras libres monoclonales, más frecuente lambda que kappa (3:1) propensas a plegarse incorrectamente, formando fibrillas amiloides (4). Dichas fibrillas pueden depositarse a nivel extracelular en cualquier órgano o tejido del organismo excepto el sistema nervioso central, dando lugar a las manifestaciones clínicas propias de la amiloidosis y en último término a la muerte del paciente.

Entre los síntomas ante los cuales se debe sospechar una amiloidosis AL destaca: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, proteinuria en rango nefrótico, síndrome del túnel del carpo bilateral, neuropatía periférica axonal o síntomas de disfunción autonómica (5). El órgano afectado con mayor frecuencia es el corazón (65-75%) seguida de la afectación renal (50-70%) y un 20% de los pacientes presentan afectación hepática (4).

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la amiloidosis AL son la t(11;14) presente hasta en el 50% de los casos y la ganancia del cromosoma 1 (1q21) en un 20%, mientras que las alteraciones citogenéticas de alto riesgo en Mieloma Múltiple (MM) son menos frecuentes (6,7). Los pacientes portadores de la t(11;14) presentan históricamente peores resultados con los tratamientos basados en bortezomib e inmunomoduladores (IMiDs),

mientras que la ganancia del cromosoma 1 se asociada a peores resultados con melfalán oral (8,9).

El diagnóstico de amiloidosis se basa en la demostración del depósito de sustancia amiloide rojo Congo positiva en grasa subcutánea, médula ósea, rectal u órgano afecto, y su tipificación mediante estudio inmunohistoquímico (utilizando anticuerpos (Ac) frente a cadenas ligeras kappa y lambda, proteína A, transtirretina, etc.) para la correcta identificación del tipo de amiloidosis. En determinados casos es necesario recurrir a la espectrometría de masas que constituye la mejor técnica para identificar el tipo de sustancia amiloide (1,10).

Actualmente la clasificación más utilizada es el estadije de la Clínica Mayo del 2012 que clasifica a los pacientes en estadio I, II, III y IV en función de los siguientes factores de riesgo: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NP-ProBNP) ≥ 1800 ng/L, troponina T $\geq 0,025$ μ g/l y diferencial entre la cadena ligera libre afecta (monoclonal) y no afecta (policlonal) (dFLC) \geq a 180 mg/L. Las medianas de supervivencia global (SG) fueron de 94, 40, 14 y 6 meses respectivamente (11).

En cuanto a la afectación renal los pacientes también pueden clasificarse en 3 estadios en función de la presencia de 2 variables (proteinuria > 5 g y tasa de filtrado glomerular (TFG) < 50 ml/min) con un riesgo de diálisis a los 3 años del 0%, 7% y 60% según si es un estadio I, II o III respectivamente (12).

El objetivo del tratamiento en la amiloidosis AL es prolongar la SG para lo cual es importante conseguir una rápida y profunda reducción de la cadena ligera patogénica y una recuperación del daño orgánico. En 2012 se publicaron los criterios de respuesta hematológica y orgánica determinados por el panel de consenso de la *Sociedad Internacional de Amiloidosis* (ISA) (13). Además, se llevó a cabo un estudio prospectivo en 816 pacientes con amiloidosis AL con el objetivo de identificar y validar nuevos criterios de respuesta basados en los datos de supervivencia, y así establecer variables que permitieran evaluar más precozmente la eficacia de los tratamientos. La reducción de los niveles de cadenas ligeras libres y alcanzar remisión completa fue (RC) lo que mayor impacto tuvo en las curvas de supervivencia (14).

En la amiloidosis AL existen pocos ensayos clínicos aleatorizados por lo que las recomendaciones terapéuticas se basan en su mayoría en estudios observacionales y

recomendaciones de expertos. Al tratarse de una neoplasia de células plasmáticas, las principales aproximaciones terapéuticas se basan en el uso de regímenes de tratamiento utilizados en el MM con el objetivo de erradicar el clon tumoral que elimine la producción de la cadena ligera responsable de la disfunción orgánica (15). Las opciones de tratamiento incluyen el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y combinaciones de fármacos de diferentes clases terapéuticas (inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores, agentes alquilantes, corticoides, etc.) (16). Hasta la aprobación de daratumumab no había ningún tratamiento autorizado en la amiloidosis AL (17).

DARATUMUMAB (DARZALEX®) (17)

Daratumumab en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico.

Además, daratumumab está indicado en el tratamiento del MM en monoterapia y en combinación con otros fármacos.

Únicamente será objeto de este informe la indicación en combinación con VCd en pacientes con AL de nuevo diagnóstico.

Daratumumab se administra de forma subcutánea (sc) a dosis de 1800 mg durante 3-5 minutos, con la siguiente pauta posológica: semanalmente entre las semanas 1 a 8 (los dos primeros ciclos), cada 2 semanas entre las semanas 9 a 24 (ciclos 3-6) y cada 4 semanas a partir de la semana 25, de forma continuada hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 24 ciclos. La presentación de daratumumab para administración intravenosa no está indicada en la amiloidosis AL.

Para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), la administración de daratumumab se debe preceder de la administración de corticoides, antipiréticos y antihistamínicos.

No se requiere ajuste de dosis en ningún caso, aunque puede ser necesario retrasar una dosis si se ha producido toxicidad hematológica.

Farmacología (17)

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano Ig G1k que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de células plasmáticas tumorales.

Daratumumab ha demostrado que inhibe la proliferación *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios *in vitro*, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38.

Eficacia (17,18,19)

Se dispone del estudio AMY3001 (ANDROMEDA) para valorar la eficacia de daratumumab en combinación con VCd en pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico.

El estudio AMY3001 es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, que comparó la eficacia de daratumumab en combinación con VCd (D-VCd) frente a VCd en pacientes de nuevo diagnóstico con amiloidosis AL.

Todos los pacientes incluidos, tenían diagnóstico histopatológico, al menos un órgano afecto, enfermedad medible, estadiaje cardiaco entre I-IIIa (Estadiaje cardiaco de la clínica Mayo modificado) y clase funcional NYHA (New York Heart Association) entre I-IIIa. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (incluyendo NYHA clase IIIB y IV, NT-ProBNP > 8500 ng/L, tensión arterial sistólica < 90 mmHg, entre otros) y ECOG >2 fueron excluidos. Así mismo se excluyeron pacientes con neuropatía periférica grado I dolorosa o grado 2 y los pacientes con una tasa de filtrado glomerular < 20 ml/min (CKD-EPI).

Daratumumab fue administrado a dosis de 1800 mg sc semanalmente durante 8 semanas (ciclos 1-2), luego cada dos semanas durante 16 semanas (ciclos 3-6) y posteriormente cada 4 semanas hasta progresión de la enfermedad, inicio del siguiente tratamiento o un máximo de 24 ciclos (2 años aproximadamente). Se administró bortezomib 1,3 mg/m² vía subcutánea, ciclofosfamida 300 mg/m² (máxima dosis de 500 mg) por vía oral o intravenosa, y dexametasona 40 mg (20 mg si pacientes > 70 años, índice de masa corporal < 18,5, con hipervolemia, diabetes mellitus mal controlado o reacciones adversas previas a tratamiento esteroideo) por vía oral o intravenosa, semanalmente los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos de 28 días durante 6 ciclos. Posteriormente los pacientes que no recibían daratumumab pasaban a fase de observación.

Se podían realizar ajustes de dosis de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona y se permitía la recogida de progenitores hematopoyéticos durante los primeros 6 ciclos de tratamiento si el paciente era candidato a trasplante autólogo.

Los pacientes asignados al grupo D-VCd recibían premedicación antes de la administración de daratumumab y, en caso necesario, también después para minimizar las RRP.

Se aleatorizaron un total de 388 pacientes en proporción 1:1 (195 en el grupo de D-VCd y 193 en el grupo de VCd), estratificando de acuerdo al estadiaje cardiaco (estadio I, II, y IIIa), la función renal (TFG menor o mayor de 60 ml/min) y el país (según consideren el trasplante autólogo como estándar o no).

Las características demográficas y de la enfermedad eran similares en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de

los pacientes (79%) eran pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras lambda. La media de edad fue de 63 años (rango: 34- 87) con un 47% de pacientes mayores o igual a 65 años, 58% eran varones y un 75,8% de raza blanca. La mayor parte de los pacientes presentaban un ECOG 0 o 1 con sólo un 9% de los pacientes incluidos con ECOG de 2. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 43 días. Todos los pacientes tenían uno o más órganos afectados siendo la mediana del número de órganos afectados de 2 (rango entre 1-6) con un 66% de los pacientes con 2 o más órganos afectados. La afectación cardiaca fue la más frecuente (71%) seguida de la renal (59%). Un 23% de los pacientes presentaban un estadio clínico cardiaco I, 40% estadio II y un 35% estadio IIIA y un 2% un estadio IIIB (progresión a estadio IIIB una vez incluido en el estudio). El 66,2% de los pacientes presentaban una TFG > 60 ml/min y un 11,2% eran pacientes de alto riesgo citogenético (definido por la detección mediante FISH de la t(4;14), t(14;16) o del(17p), y por cariotipo la presencia de t(4;14) o del(17p).

La variable primaria de eficacia fue la respuesta hematológica completa (HemRC) que fue determinada por un comité de revisión independiente basado en los criterios de consenso internacionales. La HemRC fue definida por unos niveles de la cadena ligera libre afecta (iFLC) por debajo del límite superior del valor normal, con inmunofijación en suero y orina negativas. No se requirió para determinar la remisión completa la normalización de la cadena ligera libre no afecta ni la normalización del ratio kappa/lambda. Entre las variables secundarias se incluyó la supervivencia libre de progresión orgánica o progresión hematológica (MOD-SLP), la respuesta orgánica (cardiaca y renal), supervivencia global (SG), la HemRC a los 6 meses, tasa de muy buenas respuestas parciales (MBRP) o mejores, tiempo hasta la HemRC y duración de la misma, tiempo hasta el siguiente tratamiento y la reducción de la astenia.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratamiento (ITT).

Con una mediana de seguimiento de 11,4 meses se demostró una mejora de la tasa de HemRC en el grupo de D-VCd comparado con VCd del 53,3% vs. 18,1% (*odds ratio* [OR] 5,13; IC 95%: 3,22-8,16; $p < 0,0001$). En los pacientes respondedores, la mediana de tiempo hasta alcanzar la HemCR fue de 60 días (rango: 8-299) para el grupo de D-VCd y de 85 días para el grupo de VCd (rango: 14-340). Estos datos se reafirmaron en una actualización posterior tras un seguimiento adicional de 9 meses tras el primer análisis confirmándose una HemCR del 59,0% para D-VCd vs. 19,2% para VCd (OR 5,90; $p < 0,0001$). Los resultados de eficacia se recogen en tabla 1 del anexo.

El análisis de subgrupos para la variable principal presenta resultados consistentes en todos los subgrupos con el beneficio a favor de D-VCd obtenido en la población global incluyendo pacientes con estadiaje cardiaco basal III y pacientes con t(11;14), ambos considerados de mal pronóstico.

En el momento de la revisión de los resultados (mediana de seguimiento 11,4 meses) la mediana de duración de la HemRC y la mediana de la MOD-SLP no había sido alcanzadas en ninguno de los dos brazos, aunque la MOD-SLP fue superior en los pacientes que recibieron daratumumab, con una *hazard ratio* (HR) de 0,58 (IC 95% 0,36-0,93, $p=0,02$). Adicionalmente se evaluó la supervivencia libre de evento (MOD-EFS) con una mediana de 8,8 meses para el grupo de pacientes control mientras que no se había alcanzado en los pacientes que reciben la combinación con daratumumab. (HR 0,39; IC 95% 0,27-0,56; $p < 0,0001$). Con respecto a la MOD-PFS, la MOD-EFS incluye también recibir un nuevo tratamiento.

La mediana de tiempo hasta el siguiente tratamiento no se ha alcanzado en el grupo que recibe de daratumumab frente a 10,38 meses para los pacientes del brazo control (HR 0,20, IC 95% 0,12-0,32; $p < 0,0001$). El 10,6% de los pacientes del grupo VCd fueron sometidos a un TAPH, frente a un 6,7% del grupo D-VCd.

La HemRC fue más alta para los pacientes que reciben D-VCd frente a VCd a los 6 meses (49,7% vs. 14%, OR 6,09 $p < 0,0001$) y a los 12 meses (28,2% vs. 7,3%, OR de 5,24 $p < 0,0001$).

El porcentaje de pacientes que alcanzaron una MBRP o mejor fue del 78,5% en el grupo de daratumumab vs. 49,2% en el grupo control (OR 3,8; IC 95% 2,4-5,9). Entre los pacientes con afectación cardiaca evaluables (118 en el grupo de daratumumab y 117 en el grupo control), el porcentaje de respuesta cardiaca a los 6 meses fue del 41,5% vs. 22,2% observándose progresión a nivel cardíaco en el 2,5% y 7,7% respectivamente. Entre los pacientes evaluables con afectación renal (117 en D-VCd vs. 113 para VCd), el porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta renal a los 6 meses fue del 53% vs. 23,9% con una progresión renal a los 6 meses del 4,3% y 11,5% de los pacientes respectivamente.

Los niveles de cadena ligeras libres en suero fueron medidos semanalmente durante el ciclo 1, y en el día 1 del ciclo 2 y posteriores. En el momento del corte de datos, un mayor porcentaje de pacientes del brazo de daratumumab presentaban una iFLC en rango normal (< 20 mg/L) y un dFLC ≤ 10 mg/L frente al brazo que no recibió daratumumab (70,8% vs. 20,2%, y 64,1% vs. 30,6% respectivamente).

Los datos de supervivencia global (SG) eran inmaduros en el momento del análisis de datos, sin que se haya alcanzado con el tiempo de seguimiento la mediana en ninguno de los dos regímenes de tratamiento observándose un total de 56 muertes (27 para D-VCd y 29 en el grupo control).

Seguridad (18,19)

Los resultados de seguridad de daratumumab en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona derivan del ensayo clínico fase 3 AMY3001

(ANDROMEDA). En este estudio se realizó inicialmente una primera fase de seguridad (*safety run-in phase*) debido a que era la primera vez que daratumumab se combinaba con VCd y que se administraba a pacientes con amiloidosis AL. Se utilizó la formulación sc en vez de la iv para evitar así el riesgo de hipervolemia en pacientes con alta tasa de afectación cardíaca y renal.

En la evaluación de seguridad se incluyeron tanto los primeros pacientes no aleatorizados de la primera fase de seguridad (28) como los pacientes de la parte aleatorizada. En el momento del análisis se había aleatorizado 388 pacientes, de los cuales 381 recibieron el tratamiento asignado (193 en el brazo de D-VCd y 188 en el grupo control). Las poblaciones de la primera fase de seguridad y del estudio aleatorizado se analizaron por separado.

La mayoría de los pacientes presentó al menos 1 evento adverso (EA). Los EA más frecuentes del estudio AMY3001 (ocurridos en > 25% de los pacientes) estuvieron bien balanceados entre ambos grupos a excepción de la neuropatía periférica y las infecciones del tracto respiratorio superior que fueron más frecuentes en el grupo que recibe D-VCd (31,1% vs. 19,7% para la neuropatía periférica, y 25,9% vs. 11,2% infecciones de vías respiratorias altas). Además de estas dos toxicidades entre los eventos adversos más frecuentes se incluye edema periférico (35,8% vs. 36,2%), diarrea (35,8% vs. 30,3%), estreñimiento (34,2% vs. 28,7%), fatiga (26,9% vs. 28,2%), náuseas (26,9% vs. 27,7%) e insomnio (23,8% vs. 25%).

Un 57,4% de los pacientes del grupo VCd y un 58,5% de los pacientes del grupo D-VCd experimentaron EA de grado 3 o 4. Los más frecuentes fueron linfopenia (13% en el brazo con daratumumab vs. 10,1%), neumonía (7,8% y 4,3% respectivamente), insuficiencia cardíaca (6,2% vs. 4,8%), diarrea (5,7% vs. 3,7%), síncope (5,2% vs. 6,4%), neutropenia (5,2% y 2,7%), edema periférico (3,1% vs. 5,9%) e hipopotasemia (1,6% vs. 5,3%). La incidencia total de infecciones grados 3 y 4 fue del 16,6% en el grupo de daratumumab frente al 10,1% en el grupo control.

Los EA graves se observaron en el 43% de los pacientes del grupo de daratumumab y en un 36,2% del brazo comparador, siendo los más frecuentes la neumonía, que ocurrió en el 7,3 % de los pacientes con D-VCd y en el 4,8% de los pacientes con VCd, y la insuficiencia cardíaca (D-VCd 6,7% y VCd 5,3%).

El porcentaje de pacientes que presentaron EA que motivaron discontinuación del tratamiento fue muy similar en ambos grupos de tratamiento (4,1% vs. 4,3%).

Un total de 56 muertes ocurrieron durante el estudio, 27 dentro del grupo que recibe daratumumab y 29 en el grupo control. Las muertes atribuidas a EA fueron del 11,9% en el grupo de D-VCd y del 7,4% en el brazo de VCd. Las afecciones cardíacas fueron los EA que más frecuentemente causaron la muerte, y todos los pacientes que fallecieron por este motivo presentaban afectación cardíaca basal. Por el contrario las muertes por progresión

de la enfermedad fueron menos frecuentes en el grupo de daratumumab (1% vs. 4,8%).

Las RRP se observaron en 14 pacientes (7,3%) tratados con daratumumab, todas de grado 1 y 2 y el 86% se produjeron en la primera infusión. La mediana de tiempo para el comienzo de la reacción fue de 1,3 horas (0,2 a 7,3).

Las reacciones locales en el punto de la inyección se observaron en 54 pacientes (28%) del grupo de D-VCd y en 45 pacientes (23,9%) del grupo de VCd, siendo el 10,9% de las locales del brazo de D-VCd atribuidas al daratumumab (todas de grado 1 o 2).

La incidencia de EA cardíacos de cualquier grado fue más alta en el grupo D-VCd que en el grupo VCd (32,6% vs. 21,8%), pero la de eventos de grado 3 o 4 fue muy similar (11,4% vs. 9,6%). Respecto a los EA cardíacos graves, en el grupo intervención la frecuencia fue del 15,5% y en el grupo control del 13,3%. Todos los pacientes tratados con D-VCd que experimentaron EA cardíacos graves en el brazo presentaban afectación cardíaca basal relacionada con la amiloidosis AL.

Valoración del beneficio clínico

Para valorar el beneficio clínico de la combinación D-VCd se ha utilizado el formulario 3 de la escala de beneficio clínico de la ESMO (20), que aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable y no está validada en neoplasias hematológicas.

Se ha utilizado el formulario 3 dado que se trata de una enfermedad poco frecuente sin que hasta el momento haya habido fármacos aprobados para esta indicación con una alta necesidad de tratamiento insatisfecha. De acuerdo con dicha escala, D-VCd tendrían un grado 3 de beneficio por presentar un beneficio en tasa de respuestas globales (> 60% y en tasa de HemRC > 20% que se mantiene a los 9 meses de seguimiento. No hay evidencia suficiente en el momento actual para afirmar que la mejoría obtenida en HemRC se va a traducir en una mayor supervivencia de los pacientes (20).

DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento en la amiloidosis AL debe ser mejorar la función orgánica y prolongar la supervivencia global para lo cual se debe eliminar lo más rápidamente posible el clon tumoral productor de la cadena ligera libre que ocasiona el depósito de amiloide. Una temprana y profunda reducción de los niveles de las cadenas ligeras libres se asocia a una mejoría del órgano afecto e impactan positivamente en las curvas de supervivencia (14, 21) por lo que alcanzar respuesta hematológica completa se considera una variable primaria adecuada como predictor precoz de eficacia (14). En la amiloidosis AL, conseguir una respuesta parcial o estabilizar la enfermedad no

proporciona un beneficio clínico suficiente, ya que continúa la producción de cadenas ligeras libres y en consecuencia de daño orgánico. (16)

Actualmente no hay ningún tratamiento autorizado para la amiloidosis AL además de D-VCd y la estrategia terapéutica estándar no está definida, de manera que el CHMP consideró que existía una necesidad médica no cubierta en el tratamiento de esta enfermedad. (18)

Sólo un 20% de los pacientes son candidatos a melfalan a altas dosis seguido de TAPH y el procedimiento está asociado a una tasa de mortalidad más alta que en el MM (17). Cuando se seleccionan adecuadamente los pacientes los resultados del TPH se asocian a una alta tasa de remisiones hematológicas duraderas y respuestas orgánicas pudiendo alcanzar una tasa RG del 71% con una HemRC del 37% y un 77% de pacientes vivos a los 5 años. En los pacientes que alcanzan HemRC la SG a los 15 años llega a ser del 57% frente a un 18% en aquellos pacientes que no la alcanzan (22, 23).

La combinación de bortezomib, melfalán y dexametasona (VMd) ha sido evaluado en un ensayo fase 3, multicéntrico, y aleatorizado en el que se incluyeron 109 pacientes, no tratados previamente y no candidatos a TAPH, que eran aleatorizados en dos ramas VMd (n=53) y Md (n= 56). En este estudio se excluyeron pacientes con estadije cardíaco IIIB. La tasa de respuestas hematológicas globales a los 3 meses fue del 79% vs. 52% (p=0,002) con un 64% de MBRP o mejores frente al 39% (HR 2,47, IC 95% 1,30 - 4,71) al final del tratamiento (mediana ciclos VMd: 6; mediana ciclos Md: 5), con un incremento de la SG (VMd: mediana no alcanzada, Md: 34 meses; HR 0,50, IC 95% 0,27-0,90). (24). Sin embargo, el uso de melfalán no se recomienda como terapia de inducción en pacientes candidatos a TPH debido a que puede comprometer la recogida de los progenitores hematopoyéticos.

La combinación de ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (VCd) es un estándar aceptado en el tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico tanto como terapia de inducción como en pacientes no candidatos a TPH, aunque no se dispone de resultados de ensayos fase 3 aleatorizados. En 2015 se publicaron los resultados de un estudio europeo colaborativo en que el se analizaron los resultados de 230 pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico tratados con VCd (25). La tasa de respuestas hematológicas globales fue del 60% con un 43% de MBRP o mejores siendo los porcentajes de respuesta cardíaca y renal del 17 y 25% respectivamente. En los pacientes con estadije cardíaco III las respuestas globales fueron inferiores (42%) con una mediana de SG de tan sólo 7 meses. Los resultados del grupo VCd del ensayo AMY3001 son coherentes con los de este estudio observacional.

El estudio AMY3001 (ANDROMEDA) es el primer estudio fase 3, aleatorizado de daratumumab en combinación con VCd frente a VCd para pacientes con

amiloidosis AL que no han recibido tratamiento en primera línea.

En este estudio el objetivo primario es la tasa de HemRC que se considera un predictor rápido de eficacia y que se ha demostrado que la profundidad de la respuesta hematológica se asocia a mejor pronóstico en esta entidad (13,14). La HemRC fue definida en este estudio como la normalización de los niveles de la cadena ligera involucrada con una inmunofijación en suero y orina negativas mientras que la ISA definió la remisión completa como la presencia de una inmunofijación negativa en suero y orina y la normalización de los niveles del ratio kappa/lambda.

La adición del daratumumab a VCd, demostró un incremento en la tasa de HemRC estadísticamente significativo del 35,2 % (53,3 para D-VCd vs. 18.1% para VCd (RR 2,9; IC 95% 2,1-4,1; p< 0,001). Cuando se analizan los resultados obtenidos teniendo en cuenta la definición de HemRC utilizada por la ISA los resultados son congruentes con un 54,4% de HemRC para el grupo que recibe tratamiento con daratumumab frente a un 26,9% para los pacientes del grupo control (OR 3,1; IC 95% 2,1 a 4,8; p< 0,001) (17,18,19).

El hecho de tratarse de un estudio no enmascarado podría restar validez a la variable principal, aunque la existencia de un comité independiente de evaluación de las RC, contribuye a minimizar el riesgo

En este ensayo las variables secundarias apoyan los resultados obtenidos para la variable principal presentando el grupo de D-VCd un incremento en la MOD-SLP y MOD-SLE con una HR de 0,58 (p=0,02) y 0,39 (p<0,001), respectivamente, (17,18,19) y un mayor porcentaje de respuestas orgánicas cardíacas y renales a los 6 meses del 41% y 55,3% respectivamente para el brazo que recibe daratumumab, frente al 22,2 y 23,9% en el grupo control (19). La respuesta cardíaca se ha asociado en otros estudios a una mejoría en la supervivencia global (14).

La mediana de duración de la respuesta hematológica no se ha alcanzado en ninguna de las dos ramas de tratamiento, pero en los pacientes que reciben daratumumab se mantuvo el beneficio en tasa de HemRC a los 6 y 12 meses del tratamiento (17,18,19).

En el momento del análisis, tras una mediana de seguimiento de 11,4 meses, los datos de SG eran inmaduros y no se había alcanzado la mediana en ninguna de las dos ramas de tratamiento, pero no se ha observado detrimento para los pacientes que reciben daratumumab (18,19). El laboratorio titular de la autorización de comercialización se ha comprometido a presentar el análisis final de supervivencia a mediados del año 2025 (17).

En el análisis de subgrupos para la variable principal presenta resultados consistentes con el beneficio a favor de D-VCd obtenido en la población global incluido pacientes con estadije cardíaco IIIA en el momento de la inclusión en el estudio y pacientes con t(11;14) en los que se ha

reportado previamente peores resultados al tratamiento con bortezomib (6, 18,19), aunque es necesario tener en cuenta que el tamaño de los subgrupos es pequeño y no se puede concluir que haya diferencias. Por otro lado, en el estudio no se han incluido pacientes con afectación cardíaca muy avanzada (estadio IIIB, pro-BNP >8500 ng/l) que constituyen una población de especial mal pronóstico por lo que en estos pacientes habría que valorar el beneficio de forma individualizada.

En los últimos años, se han evaluado nuevas opciones terapéuticas en la amiloidosis AL sobre todo en pacientes con recaída o refractarios con resultados dispares. Carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y venetoclax disponen de estudios en los que han mostrado respuesta en una proporción relevante de pacientes, aunque ninguno de estos fármacos está autorizado en el tratamiento de la amiloidosis AL y algunos de ellos presentan un perfil de seguridad potencialmente desfavorable.

La combinación de daratumumab con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, ha sido el primer esquema terapéutico aprobado por las agendas reguladoras para los pacientes con amiloidosis AL en base a los resultados del ensayo clínico aleatorizado AMY3001 (ANDROMEDA) que demuestra un mayor beneficio para la adición del daratumumab al esquema VCd en términos de HemRC, MOD- SLP, MOD- SLE y respuestas orgánicas aunque no existen por el momento diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global siendo los estos datos aún inmaduros con la mediana de seguimiento actual.

Con respecto al perfil de seguridad, los eventos adversos comunicados fueron los esperados con un mayor incremento de la neuropatía periférica y las infecciones respiratorias para el grupo que recibe daratumumab, siendo la tasa de discontinuaciones por toxicidad similar en ambos grupos de tratamiento. Los eventos adversos con desenlace fatal fueron ligeramente más frecuentes en el brazo experimental y la mayoría de ellos acontecidos en pacientes con afectación cardíaca por lo que esta población constituye un grupo de pacientes de especial riesgo aunque en muchas ocasiones no es fácil discernir si una manifestación clínica se debe a toxicidad farmacológica o a la propia sintomatología por progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Daratumumab en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) es el primer tratamiento con indicación específica para la amiloidosis AL en pacientes adultos.

En pacientes con Amiloidosis AL de nuevo diagnóstico, D-VCd ha demostrado en base a los resultados del ensayo clínico AMY3001 (ANDROMEDA) un mayor beneficio que VCd con un incremento estadísticamente significativo en la tasa de HemRC (53,3 % vs. 18,1%) y mejoría también en las variables secundarias MOD-SLP, MOD-SLE, tasa de

MBRP, tiempo hasta el siguiente tratamiento y respuestas orgánicas, con un perfil de seguridad esperable y aceptable.

En el momento de la publicación de este IPT los datos de SG son aún inmaduros y no se ha alcanzado la mediana en ninguna de las dos ramas

Aunque no existen datos de eficacia y toxicidad en pacientes con afectación cardíaca severa que estaban excluidos en este estudio y que constituyen una población de especial mal pronóstico, los resultados obtenidos son consistentes en todos los subgrupos de pacientes por lo que el tratamiento con D-VCd constituye una nueva opción terapéutica a emplear independientemente del tipo de afectación cardíaca.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **DARZALEX**[®] (daratumumab) en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis sistémica de cadenas ligeras de nuevo diagnóstico.*

REFERENCIAS

1. Cibeiria MT, Bladé J. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Hematológica/edición española. 2011;96 (extra 1): 13-18.
2. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanism to targeted therapies. Hematology 2017. Ham-Wasseran Lecture.
3. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis over the years 2000-2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood, 129, 2111-2119
4. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanism of amyloidosis. N Engl J Med 2003. Aug; 349(6):583-96.
5. Fotiu D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches diagnosis and management. HemaSphere (2020) 4:4(e454). <http://doi.org/10.1097/HS0.0000000000000454>
6. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Hematology 2020. ASH Education program: 363-371.
7. Muchtar E, Dispensieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in treated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia. 2017; 31(7):1562-1569.

- 8.Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treat with melphalan/dexamethasone. *Amyloid*. 2014;21(1):9-17.
9. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015; 33(12):1371-1378.
10. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinica biopsy specimens. *Blood* 2009; 114:4957-9.
11. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiaca troponins and N-terminal pro-brain natriuretic eptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(6):1881-1887.
12. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989-995.
13. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325-32.
14. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317-2325.
15. Palladini G, Dispenzieri A, Morie AG, Kumar S, et al. New Criteria for Response to treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis based on free Light Chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival Outcomes. *J Clin Oncol* 30:4541-4549.
16. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. New Delopments in diagnosis, risk assessment and management in systemic Amyloidosis. *Blood Rev*. 2020 March;40:100636.
17. Ficha técnica Darzalex (daratumumab). Disponible en: <http://www.ema.europea.edu>
18. Europea Public Assessment Report (EPAR) de darzalex. Disponible en <http://www.ema.europea.edu/docs>
19. Kastritis E, Palladini MC, Minnema AD, Wechalekar AD, et al. Daratumumab-based treatment for Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 385;1: 46-58.
20. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, et al. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Annals of oncology* 28:2340-2366, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx310.
21. Sanchorawaly V, Seldin DC, Magnani B, Skinner M, et al. Serum free light-chain responses after high-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation for AL (primary) amyloidosis. *Bone Marrow transplantation* 2005, 36, 597-600.
22. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, Sloan JM, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20 year experience. *Blood* 2015, 126:2345-2347.
23. D'Souza A, Dispenzieri A, Work B, Zhang M, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a center for international blood and marrow transplant research study. *Journal of clinical oncology* 2015, 33, 3741-3749.
24. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3252-3260.
25. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015 Jul 30;126(5):612-5.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

María Jesús Blanchard. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Hematología Oncológica.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, la Asociación Española de Amiloidosis, la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT (fecha de corte: 14/02/2020; mediana de seguimiento: 11,4 meses)

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado n=195	Tratamiento control n=193	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal HemRC	104(53,3%)	35(18,1%)	34,69% (26-43,9%)	<0,0001	3 (2 a 4)
TRG	179(91,8%)	148 (76,75)	16,85% (9,7%- 23,96%)		
MBRP+ HemRC	153 (78,5%)	95 (49,2%)	29.24% (20.55%- 38.65%)	<0,0001	3 (3-5)
Mortalidad	27 (13,8%)	29 (15%)	1,18% (5.89% a 8.23%)	0,7055	
MOD-SLP 6 meses	76%	57%	18,38% (3%- 30,9%)	0,0211	5 (3 a 33)
MOD-SLE 6 meses	77%	65%	12% (3,4%-21%)	0.008	

HemRC: respuesta completa hematológica; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MBRP+: muy buena respuesta parcial o mejor; MOD-SLP: supervivencia libre de progresión y/o de deterioro orgánico significativo; NNT: número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; TRG: tasa de respuesta global