



USO DO DARATUMUMABE EM PACIENTES COM AMILOIDOSE

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: setembro de 2020.

Autoria: Associação Médica Brasileira.

Participantes: Adriano Anzai, Armelin Utino, Haroldo Katayama, Ighor A. Z. Spir, Marcio A. Lemos, Mauricio Anhesini, Oswaldo S. Tiezzi, Patricia R. N. Spir, Pericles Otani e Wanderley M. Bernardo.





Introdução

O uso do Daratumumabe para o tratamento da Amiloidose é atualmente considerado "off label".

A Amiloidose (AL) – imunoglobulina de cadeia leve (LC) – é uma doença de deposição de proteína caracterizada por diferentes graus de disfunção orgânica, morbidade e morte precoce por toxicidade de LCs, geralmente produzidas por uma população de células plasmáticas clonais. O envolvimento cardíaco é comum, e os pacientes com disfunção cardíaca grave têm um prognóstico ruim, com sobrevida média de 6 meses e 40% em 1 ano. A terapia supressiva de LC bem-sucedida, medida por critério de resposta hematogênica, está associada a taxas melhores de resposta orgânica e de sobrevida. Embora a terapia supressora de LC inicial ofereça altas taxas de resposta hematológicas globais, a maioria dos pacientes não atinge uma resposta hematológica completa ao tratamento, permitindo o curso da deposição amiloide tóxica. A melhora na função orgânica envolvida é ainda menos comum. Além disso, a discrasia das células plasmáticas subjacente não é curável e quase todos os pacientes eventualmente recaem, requerendo terapia supressiva de LC adicional.

Regimes de tratamento para AL incluem inibidores de proteassoma, agentes alquilantes e esteróides, bem como transplante de células-tronco autólogas (HSCT) para jovens.

O Daratumumabe é um anticorpo monoclonal G1k (IgG1k) de imunoglobulina humana visando o antígeno de superfície CD38 em células plasmáticas que demonstrou eficácia no mieloma múltiplo. Embora a biologia da célula plasmática clonal na AL seja distinta da do mieloma múltiplo (menor proliferação celular) estas expressam CD38, fornecendo então uma proposta para o uso extrapolado do Daratumumabe na Amiloidose.

Questão clínica

O uso do Daratumumame em pacientes com Amiloidose traz benefícios em comparação ao tratamento convencional?

PICO (P: população; I: intervenção; C: comparação; O: desfecho)

P: Pacientes com Amiloidose

I: Daratumumabe

C: tratamento convencional

O: melhora clínica





Critérios de elegibilidade

- Componentes do PICO
- Sem restrição ao desenho de estudo
- Sem restrição de período ou idioma
- Texto completo disponível

Bases consultadas

Medline (via Pubmed) e Central Cochrane

Estratégia de busca

(amyloidosis AND daratumumab)

Resultados

Foram recuperados 59 trabalhos combinando-se os termos Amiloidose e Daratumumabe. Destes trabalhos foram selecionados 8 estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade. Não há nenhum ensaio clínico randomizado até o momento concluído.

Evidências selecionadas¹⁻⁸

Gran C 2017¹

Relato de 2 casos com AL grave, um com insuficiência cardíaca grave e outro com insuficiência cardíaca e renal, submetidos a tratamento com Daratumumabe. Ambos os pacientes apresentaram uma diminuição rápida nas cadeias leves livres (FLC) em resposta a infusões de Daratumumabe, com poucos eventos adversos associados. Risco de vieses muito elevado.

Kaufman GP 2017²

Análise retrospectiva de pacientes com AL (biópsia e imuno-histoquímica ou espectroscopia de massa) tratados com Daratumumabe via intravenosa (16mg/kg/semana) durante 8 semanas, seguido de 8 doses em semanas alternadas, e depois a cada 4 semanas. As doses foram administradas durante 8 horas com 500ml de líquidos intravenosos, com exceção da primeira dose, que foi dividida pela metade e administrada em 2 dias consecutivos. Se bem tolerado, as doses poderiam ser administradas durante um mínimo de 4 horas. Todos os pacientes receberam pré-medicação com acetaminofeno (650 mg), difenidramina (50 mg) e dexametasona





(20 mg). Após a infusão inicial, a dexametasona foi diminuída por critério médico. Vinte e cinco pacientes receberam uma mediana de 12 (3-35) infusões de Daratumumabe. Todos os pacientes foram avaliados para toxicidade e 24 foram avaliados para resposta hematológica. A taxa geral de resposta hematológica foi de 76%, incluindo resposta completa (CR) em 36% e resposta parcial em 24%. A mediana do tempo de resposta foi de 1 mês. As reações de infusão de grau 1-2 ocorreram em 15 doentes, mas não foram observadas reações de grau 3 ou 4. Risco de vieses muito elevado.

Sher T 2016³

Relato de 2 casos com AL, um com insuficiências hepática e cardíaca e outro com insuficiência renal, submetidos a tratamento com Daratumumabe. Ambos os pacientes apresentaram uma diminuição rápida nas cadeias leves livres (FLC) com eventos adversos que não levaram à perda da aderência. Risco de vieses muito elevado.

Despande S 2020⁴

Relato de um caso de paciente com comprometimento de múltiplos órgãos associado a comprometimento de nervo, em decorrência do acometimento do nervo o Daratumumabe foi eleito como droga primeira inicial, recebendo dose padrão 16 mg/k em 8 infusões semanais por 8 semanas (8 ciclos) em associação a dexametasona 20 mg antes da infusão do Daratumumabe. Não houve infecção, redução no pico M sérico e lambda livre de soro cadeia leve, melhora da neuropatia, com diminuição da gabapentina, melhora das funções hepática e renal.

Chung A 2019⁵

Estudo coorte de 72 pacientes com média de idade de 67 anos, previamente tratados de Amiloidose AL, incluídos no estudo entre janeiro de 2016 a janeiro de 2019.

Pacientes receberam Daratumumabe na dosagem de 16 mg/kg/semana durante 8 semanas, mais 8 doses cada duas semanas e em seguida cada 4 semanas, com Dexametasona (20 mg) e foram avaliados retrospectivamente. O tempo de seguimento médio foi de 27 meses, 40 dos 52 pacientes avaliados conseguiram resposta hematológica (77%) num tempo médio de um mês; 57 pacientes tinham envolvimento cardíaco e 55% deles obtiveram resposta cardíaca num tempo médio de 3,2 meses; 47 pacientes tinha envolvimento renal e 52% dos avaliados obtiveram resposta renal num tempo médio de 6 meses.

A taxa de sobrevida geral em 2 anos foi de 86%.





Lecumberri R 2020⁶

Estudo multicêntrico e retrospectivo do tratamento da Amiloidose recidivada ou refratária, foram avaliados 38 pacientes sendo 76% com envolvimento cardíaco e 74% com envolvimento renal e 42% com envolvimento de ≥ 3 órgãos. Número médio de terapias anteriores 02. Resposta hematológica em 72%, incluindo 28% de resposta completa. A resposta de cardíaca foi 37% e renal 59%. Sobrevida geral e livre de progressão foi de 59% cardíaca e 52% na renal.

Schwotzer R 2019⁷

Estudo observacional multicêntrico de 10 pacientes, incluídos no estudo entre agosto de 2017 e outubro de 2018, média de idade de 62,3 anos, com Amiloidose LC previamente tratada (refratária ou recaída) e carga de células plasmáticas da medula óssea igual ou acima de 10%, que consta como sendo pacientes com desfechos piores quando comparados com os de abaixo de 10%; todos os pacientes apresentavam envolvimento cardíaco.

Daratumumabe foi administrado na dose de 16 mg/kg/semana durante 8 semanas, seguido de mais 8 doses cada duas semanas e dose de manutenção cada 4 semanas, acrescido de 20 a 40 mg de dexametasona.

A resposta hematológica geral foi de 90% sendo 70% de alta qualidade, tendo alcançado essa resposta na média após 73 dias; 50% dos pacientes tiveram resposta cardíaca em 3,8 meses (na média).

Após tempo de seguimento médio de 10 meses, 8 pacientes continuavam recebendo a medicação.

Sanchorawala V 2020⁸

Ensaio prospectivo de fase 2 de monoterapia com Daratumumabe foi projetado para determinar a segurança, tolerabilidade e respostas clínicas e hematológicas. Vinte e dois pacientes já haviam tratado anteriormente da amiloidose. Não houve reações adversas importantes durante a infusão. As reações adversas foram infecções respiratórias (4 pacientes) e fibrilação atrial (4 pacientes). Houve resposta hematológica completa e resposta parcial muito boa em 86%. Resposta renal ocorreram em 10 de 15 pacientes com envolvimento renal; 7 de 14 pacientes com envolvimento cardíaco obtiveram resposta. A média de seguimento dos pacientes sobreviventes foi de 20 meses.





Qualidade da Evidência⁹

A evidência selecionada tem risco de vieses muito alto (3 estudos coorte históricos, 2 séries de casos e 3 relatos de caso), o que determina por si só força muito baixa. Sendo assim, o nível de incerteza científica é muito elevado para garantir que os efeitos são produzidos pela intervenção testada, sendo que evidências consistentes futuras são necessárias, as quais podem inclusive demonstrar dano e não benefício decorrente da intervenção.

Foram selecionados mais 3 trabalhos para o do tratamento refratário / recidiva da amiloidose com uso do Daratumumabe, sendo dois retrospectivos e um em fase 2 de estudo, com força da evidência muito baixa.

Síntese da Evidência

O uso de Daratumumabe em pacientes com quadro clínico de Amiloidose atualmente não deve ser recomendado devido à fraqueza da evidência disponível para sustentá-lo.

Em pacientes com Amiloidose refratária ou recidivada os estudos observacionais têm demonstrado bons resultados com uso de Daratumumabe associado a Dexametasona.

Perspectivas

Atualmente existem 8 ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov estudando o uso do Daratamumabe no tratamento de pacientes com Amiloidose¹⁰. Dentre estes existe um ensaio clínico randomizado com 416 participantes comparando a droga com o tratamento padrão a ser finalizado em 2024¹¹.





Referências

- 1. Gran C, Gahrton G, Alici E, Nahi H. Case Report: Treatment of light-chain amyloidosis with daratumumab monotherapy in two patients. Eur J Haematol 2017. doi: 10.1111/ejh.13008. [Epub ahead of print]. PMID: 29226427.
- 2. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood 2017; 130: 900-902. doi: 10.1182/blood-2017-01-763599. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28615223.
- 3. Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. Blood 2016; 128(15):1987-1989. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27543437.
- 4. Deshpande S, Gertz MA, Dispenzieri A, Kumar SS, Parikh SA, Muchtar E. Daratumumab as successful initial therapy for AL amyloidosis with nerve involvement. Leuk Lymphoma. 2020;61(7):1752-1755. doi:10.1080/10428194.2020.1737688. PMID: 32159403.
- 5. Chung A, Kaufman GP, Sidana S, et al. Organ responses with daratumumab therapy in previously treated AL amyloidosis. Blood Adv. 2020;4(3):458-466. doi:10.1182/bloodadvances.2019000776. PMID: 32027745.
- 6. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: a multicentric retrospective study and review of the literature. Amyloid. 2020;27(3):163-167. doi:10.1080/13506129.2020.1730791. PMID: 32106714.
- 7. Schwotzer R, Manz MG, Pederiva S, et al. Daratumumab for relapsed or refractory AL amyloidosis with high plasma cell burden. Hematol Oncol. 2019;37(5):595-600. doi:10.1002/hon.2677. PMID: 31486522.
- 8. Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. Blood. 2020;135(18):1541-1547. doi:10.1182/blood.2019004436. PMID: 31978210.





- 9. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006; 129: 174-81. PMID: 16424429.
- 10. Ensaios clínicos registrados de Amiloidose e Daratamumab no Clinical Trials.gov. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=daratumumab&cond=amyloidosis.
- 11. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination With Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic Amyloid Light-chain (AL) Amyloidosis. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201965?term=cybord+daratumumab&cond=amyloidosis&rank=1.