

Data de publicação: 27 de Abril de 2018

Uso do Daratumumabe em pacientes com amiloidose

Adriano Anzai; Alisson Y. Umemura; Armelin Utino; Haroldo Katayama; Ighor A. Z. Spir; Lino Boin Jr, Marcio A. Lemos; Mauricio Anhesini; Oswaldo S. Tiezzi; Patricia R. N. Spir; Pericles Otani; Prof. Wanderley M. Bernardo; Leda M. G. Villela.

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 esteroides, bem como transplante de células-tronco autólogas (HSCT) para jovens.

O Daratumumabe é um anticorpo monoclonal G1k (IgG1k) de imunoglobulina humana, visando ao 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 Daratumumabe em pacientes com Amiloidose traz benefícios em comparação ao tratamento convencional?

Revisão SISTEMÁTICA



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 9 trabalhos combinando-se os termos Amyloidosis (27.461 títulos) e Daratumumabe (197 títulos). Destes trabalhos foram selecionados 3 estudos que atendiam aos critérios de elegibilidade.

EVIDÊNCIAS SELECIONADAS¹⁻³

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 Daratumumab. Ambos os pacientes apresentaram uma diminuição rápida nas cadeias leves livres (FLC) em resposta a infusões de Daratumumab, 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 toleradas, 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 Daratumumab. 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.

FORÇA DA EVIDÊNCIA⁴

A evidência selecionada tem risco de vieses muito alto (1 estudo coorte histórico e 2 séries de casos), 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.

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.

PERSPECTIVAS

Atualmente, estão em fase de recrutamento 4 ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov estudando o uso do Daratumumabe no tratamento de pacientes com Amiloidose⁵.

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. 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.
5. ClinicalTrials.gov Disponível em: <https://clinicaltrials.gov> (amyloidosis AND daratumumabe).