

## RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS AL

ERIKA B. BRULC<sup>1</sup>, MARCELINA CARRETERO<sup>2</sup>, MARÍA A. AGUIRRE<sup>3</sup>, AGUSTINA NEGRO<sup>4</sup>,  
MARÍA D. ULACIA<sup>4</sup>, DIEGO PEREZ DE ARENAZA<sup>5</sup>, EUGENIA VILLANUEVA<sup>5</sup>, MARÍA S. SÁEZ<sup>6</sup>,  
PATRICIA SORROCHE<sup>6</sup>, MARÍA L. POSADAS MARTÍNEZ<sup>7</sup>, ELSA M. NUCIFORA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, Sección de Hematología, <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Área de Investigación en Medicina Interna, <sup>3</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>4</sup>Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, <sup>6</sup>Laboratorio Central, Sección Proteínas, <sup>7</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnica, Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** **Introducción:** La amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL) es una enfermedad poco frecuente. El tratamiento implica un desafío, justificado en parte por el compromiso sistémico y la evidencia científica escasa. **Objetivos:** Elaborar recomendaciones basadas en la evidencia que permitan realizar un adecuado tratamiento de pacientes con amiloidosis AL. **Métodos:** Se generó un listado de preguntas con formato PICO centradas en la efectividad y seguridad del tratamiento de la amiloidosis AL. Se realizó la búsqueda en PubMed, Cochrane y Epistemonikos. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación se basaron en el sistema GRADE. **Resultados:** Se generaron 11 recomendaciones. En pacientes con amiloidosis AL seleccionados, se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) posterior a una inducción con esquemas basados en bortezomib y el acondicionamiento con melfalán, ya que podría profundizar la respuesta hematológica, de órgano, su durabilidad y mejorar la supervivencia. En pacientes no elegibles para TCPH, se recomienda el tratamiento de primera línea con esquemas basados en bortezomib, dado que es probable que logre mayor tasa de respuesta hematológica, de órgano y mejore la supervivencia. En pacientes con contraindicación o inaccesibilidad al bortezomib, se recomienda el tratamiento con agentes alquilantes y corticoides, dado que es probable que logren la respuesta hematológica, de órgano y mejoren la supervivencia. **Discusión:** Estas recomendaciones de tratamiento se basan en la evidencia disponible y la experiencia del panel de expertos, en un escenario de recursos disponibles limitados, acorde a los países en vías de desarrollo.

**Palabras clave:** amiloidosis, amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, guía de práctica clínica, recomendaciones, enfoque GRADE

**Abstract** **Recommendations for the treatment of AL amyloidosis**

**Introduction:** Immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis is a rare disease. Treatment is challenging, justified in part by systemic compromise and limited scientific evidence. **Objectives:** Develop evidence-based recommendations that allow adequate treatment of patients with amyloidosis AL. **Methods:** A list of PICO format questions focused on the effectiveness and safety of amyloidosis AL treatment was generated. PubMed, Cochrane and Epistemonikos were searched. The levels of evidence and grades of recommendation were based on the GRADE system. **Results:** 11 recommendations were generated. In selected patients with amyloidosis AL, autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is recommended after induction with bortezomib-based regimens and conditioning with melphalan, since it could deepen the hematological and organ response, its durability and improve survival. In patients not eligible for ASCT, first-line treatment with bortezomib-based regimens is recommended, since it is likely to achieve a higher rate of hematological and organ response and improve survival. In patients with a contraindication or inaccessibility to bortezomib, treatment with alkylating agents and corticosteroids is recommended, since they are likely to achieve haematological and organ response and improve survival. **Discussion:** These treatment recommendations are based on the available evidence and the experience of the panel of experts, in a scenario of limited available resources, according to developing countries.

**Key words:** amyloidosis, immunoglobulin light chain amyloidosis, clinical practice guidelines, recommendations, GRADE approach

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La amiloidosis plantea un desafío en el manejo clínico y en el desarrollo de guías de práctica, dada la naturaleza poco frecuente de la enfermedad, la escasez de tratamientos disponibles y aprobados por los entes reguladores.
- El manejo de los pacientes con amiloidosis AL requiere un abordaje multidisciplinario.

### Contribución del artículo

- En los últimos años se desarrollaron nuevas drogas para el tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL.
- La evidencia científica disponible es limitada y de moderada-baja calidad. Existe una necesidad urgente de generar información científica de calidad para guiar la práctica clínica y la toma de decisiones

La amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL) es una enfermedad crónica, poco frecuente, subdiagnosticada, causada por el depósito de proteínas mal plegadas en diversos tejidos<sup>1,2</sup>. Sus manifestaciones clínicas dependen del órgano donde se deposite la proteína, pudiendo generar proteinuria, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, neuropatía sensitiva, motora y/o autonómica, entre otros<sup>3</sup>.

La incidencia de amiloidosis AL en EE.UU. es de 5-12 personas por millón por año<sup>4</sup>. En Argentina se estima en 11 personas por millón por año<sup>5</sup>, sin embargo, la incidencia podría ser mayor en Latinoamérica donde existen escasos datos<sup>6-9</sup>.

El objetivo del tratamiento en la amiloidosis AL es erradicar el clon de células plasmáticas responsables de la producción de la cadena liviana responsable del daño o, de no ser posible, lograr la mayor profundidad de respuesta hematológica y de órganos para retrasar la recaída de la enfermedad<sup>3,10</sup>. El tratamiento de primera línea se basa en esquemas con bortezomib seguido de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Sin embargo, solo el 20% de los pacientes son elegibles para el mismo. En los pacientes no candidatos a TCPH, los regímenes terapéuticos se basan en la combinación de dexametasona, agentes alquilantes, inhibidores de proteasomas, inmunomoduladores o daratumumab, guiándose en la estratificación de riesgo, las comorbilidades y la funcionalidad del paciente<sup>11</sup>.

América Latina cuenta con una realidad distinta respecto a los países del norte y Europa. La disponibilidad de recursos, así como la información sobre el tratamiento de la amiloidosis en países en desarrollo es limitada. En Argentina, la amiloidosis AL se encuentra enmarcada dentro de la ley 26.689 de enfermedades poco frecuentes<sup>12-14</sup>. Sin embargo, su manejo respecto al diagnóstico

y tratamiento implica un desafío clínico y en el desarrollo de guías de práctica, justificado por la evidencia científica de moderada-baja calidad, la falta de aprobación de medicamentos específicos por los entes reguladores y los altos costos con precios no regulables de los diferentes tratamientos.

Nuestro objetivo fue elaborar recomendaciones basadas en la evidencia, mediante un proceso de elaboración validado, en conjunto con la experiencia del panel de expertos. Queremos destacar que nuestras recomendaciones se adaptan a los recursos disponibles y las limitaciones económicas propias de los países Latinoamericanos, para permitir realizar un adecuado manejo de pacientes con amiloidosis AL en la atención especializada local. Los beneficios esperados son: sistematizar el tratamiento en la atención especializada, unificar el manejo entre los diferentes profesionales de la salud y mejorar los resultados en la atención. La población de estudio son pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL. Los usuarios principales previstos de las recomendaciones son los profesionales generalistas de salud, clínicos, cardiólogos, hematólogos, inmunólogos clínicos, nefrólogos y bioquímicos, en el ámbito de centros de atención especializada de Latinoamérica.

### Métodos

Las recomendaciones fueron confeccionadas basándose en estándares de calidad metodológica, dada la ausencia de guías locales de tratamiento de la amiloidosis AL. El equipo elaborador se conformó por un grupo interdisciplinario de profesionales del Hospital Italiano de Buenos Aires, con experiencia disciplinar y metodológica.

Se generó un listado de preguntas con formato PICO<sup>15</sup> centradas en la efectividad y seguridad del tratamiento para la amiloidosis AL. Las preguntas se priorizaron utilizando el método Hanlon<sup>16</sup> y se clasificaron los desenlaces según su importancia con la metodología propuesta por GRADE: 7 a 9: crítico; 4 a 6: importante; 1 a 3 de importancia limitada<sup>15</sup> (Anexo 1).

Los criterios de elegibilidad, la estrategia de búsqueda y la extracción de datos fueron definidos previamente por el equipo elaborador.

Se realizó un protocolo de búsqueda bibliográfica siguiendo las recomendaciones de las guías NICE<sup>17</sup> utilizando el repositorio de citas PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) y Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/es>), durante julio-agosto del 2020, en inglés y español, con inclusión de los artículos hasta 2020. Se seleccionaron los artículos que involucraron seres humanos adultos, con diagnóstico de amiloidosis AL, que recibieron tratamiento con los fármacos contenidos en las preguntas PICO. Se incluyeron revisiones sistemáticas, estudios experimentales u observacionales tipo cohorte, transversal, casos y controles, prospectivos o retrospectivos. Se excluyeron estudios en animales, de investigación básica y cartas al editor.

Dos evaluadores independientes realizaron la inclusión de artículos, seleccionando según título y resumen, mediante la plataforma Rayyan (<https://rayyan.ai/>). Luego, un evaluador revisó la evidencia utilizando las guías de reporte para cada

diseño publicadas en Equator (<https://www.equator-network.org/>) e incluyó los artículos que cumplían con los criterios de redacción para cada guía de reporte (Anexo 2). Se realizó el resumen de la evidencia y se evaluó la calidad de cada artículo utilizando las siguientes herramientas: los estudios de cohorte con dos ramas de intervención se evaluaron con la herramienta “Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios de intervenciones” (ROBINS-I)<sup>18</sup>; los ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron con la herramienta “Riesgo de sesgo” (RoB)<sup>19</sup>, las revisiones sistemáticas se evaluaron con la herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas (AMSTAR-2)<sup>20</sup>.

La evidencia se clasificó en alta, moderada, baja, muy baja calidad, según lo propuesto por la metodología GRADE<sup>21</sup>. Se elaboró un perfil de evidencia, contemplando el resumen y la calidad de la misma. En la elaboración de las recomendaciones se contemplaron todos los dominios del marco de traspaso de la evidencia a la decisión propuesto por GRADE para preguntas terapéuticas (Anexo 3). Las recomendaciones se redactaron a partir del perfil de la evidencia, la opinión del panel de expertos y situada en el contexto de países en desarrollo.

Cada etapa de elaboración de las recomendaciones, su desarrollo completo y el resumen de la evidencia se encuentran disponibles en el repositorio institucional Trovare<sup>22</sup>.

### **Cuestiones generales necesarias para el uso, la interpretación e implementación de las recomendaciones**

Las recomendaciones cubren los aspectos priorizados en el tratamiento de adultos (18 años o más), referidos a la atención especializada, con diagnóstico de amiloidosis AL. Estas recomendaciones son relevantes para todos los profesionales de la salud y los involucrados en las políticas sanitarias, para asegurar que existan los acuerdos necesarios para brindar la atención adecuada.

En estas recomendaciones no se aborda el tratamiento de soporte.

Estas recomendaciones no reemplazan los conocimientos y habilidades del médico tratante. Los autores limitan su responsabilidad, siendo las recomendaciones una orientación al tratamiento sin sustituir el juicio médico actuante en cada caso.

Esta guía asume que:

- La experiencia clínica del panel deriva de la interacción con los pacientes.
- El médico tratante tiene experiencia en el tratamiento de pacientes con amiloidosis AL.
- Se evalúan los riesgos y beneficios de cada tratamiento.
- El tratamiento es indicado y permanece bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis AL.
- Los tratamientos se realizan según el mejor estándar de cuidado.
- Se evalúa la respuesta y toxicidad periódicamente para guiar dosis o cambio de terapéutica.
- Las recomendaciones están sujetas a actualización según la realidad local y la evidencia científica disponible.

### **Revisión**

El proceso de escritura del desarrollo completo de la guía sigue los lineamientos de “Valoración de las directrices para la investigación y la evaluación” (AGREE)<sup>23</sup> y para la

publicación en esta revista se adecuó el manuscrito para la guía RIGHT<sup>24</sup>.

### **Limitaciones**

Hay pocos estudios aleatorizados controlados que investiguen el tratamiento más apropiado para la amiloidosis en diferentes contextos. El diseño de la estrategia de tratamiento se basa en opiniones de expertos, principalmente basadas en ensayos observacionales. Actualmente, los diferentes fármacos utilizados en la amiloidosis AL deben ser usados *off-label* o en el contexto de un ensayo clínico.

Las recomendaciones están sujetas a actualización según la realidad local y la evidencia científica disponible.

## **Resultados**

### **Recomendaciones**

Durante el proceso de elaboración, se generaron 11 recomendaciones.

Las recomendaciones se presentan con su dirección: a favor o en contra de la intervención; con su fuerza: fuerte “Se recomienda”, débil o condicional “Se sugiere”; y con la calidad de evidencia que la sustenta: muy baja, baja, moderada o alta<sup>21</sup>. De las mismas se desprende el algoritmo terapéutico (Figs. 1 y 2.).

Las recomendaciones claves se indican entre paréntesis.

Para la formulación de cada recomendación se tuvo en cuenta la opinión del panel en cuanto a las creencias de los valores y las preferencias de las personas con amiloidosis.

Se tuvo en cuenta la opinión del panel en cuanto a las implicaciones de costos y recursos en la formulación de recomendaciones.

Se obtuvo el consenso de expertos mayor al 75% en cuanto a las implicancias de costos, recursos, creencias y preferencias de las personas con amiloidosis.

Se presentan 4 buenas prácticas, las cuales representan consideraciones del panel de expertos.

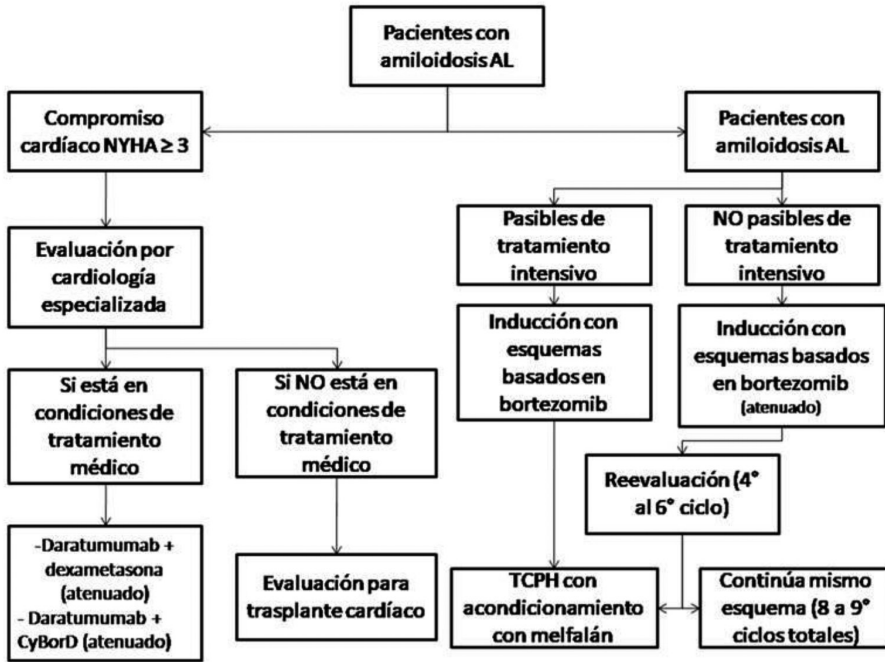
### **Buena práctica 1**

Al momento de elegir el tratamiento en pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL se debe tener en cuenta el/ los órgano/s comprometido/s y considerar las toxicidades y eventos adversos asociados a éste.

### **Buena práctica 2**

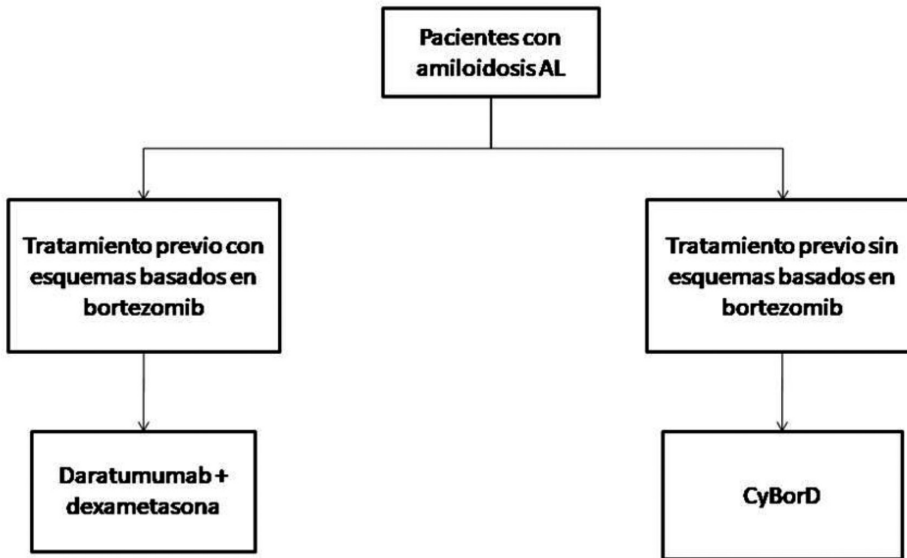
Los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL, jóvenes, sin comorbilidades y buen estado basal, pueden recibir esquemas intensivos seguido de TCPH. Los pacientes frágiles (edad avanzada o comorbilidades) o con daño de órgano limitante, deben realizar esquemas ajustados, para lograr un balance entre efectividad y toxicidad<sup>10</sup>.

Fig. 1.- Algoritmo de tratamiento de primera línea para la amiloidosis por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL)



AL: amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulinas  
CyBorD: ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona  
NYHA: Asociación del corazón de Nueva York (*New York Heart Association*)  
TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Fig. 2.- Algoritmo de tratamiento de segunda o tercera línea para la amiloidosis por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL)



AL: amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulinas  
CyBorD: ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona

**Buena práctica 3**

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL, se debe evaluar la elegibilidad para el TCPH versus la terapia estándar intensiva o baja intensidad, basándose en el daño de órgano, las comorbilidades y la experiencia del centro.

**Buena práctica 4**

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL se debe evaluar la efectividad del tratamiento, siendo el objetivo lograr al menos una muy buena respuesta parcial<sup>10</sup>. En los pacientes que tienen baja diferencia entre la cadena liviana libre involucrada y no involucrada (dFLC: 20 mg/L-50 mg/L) la respuesta debe ser una dFLC menor a 10 mg/L. La *serum m spike*, cuando está presente, ayuda a evaluar la respuesta en los pacientes que tienen bajos niveles de cadenas livianas circulando. En los pacientes con insuficiencia renal la respuesta es desafiante y requiere a veces biopsia de médula ósea.

**Recomendación 1 (recomendación clave)**

En pacientes con amiloidosis AL seleccionados, se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas posterior a una inducción con esquemas basados en bortezomib, dado que probablemente profundice la respuesta hematológica y de órgano, la durabilidad de las mismas y mejore la sobrevida.

Calidad de la evidencia: moderada

Fuerza: fuerte a favor

**Justificación**

- La calidad global de la evidencia disponible es moderada, basada en un ensayo clínico unicéntrico, abierto, y estudios observacionales. Los esquemas basados en bortezomib son variables respecto a la dosis, frecuencia, vía de administración, números de ciclos, combinación con otras drogas y el estado basal de los pacientes lo que introduce heterogeneidad entre los estudios, afectando la validez externa.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros.

Respecto a los efectos deseables, en un estudio de cohorte en el que se comparó la inducción con esquemas basados en bortezomib versus no inducción, el HR ajustado para sobrevida global fue de 0.17 (IC95% 0.04-0.76) a favor de la inducción<sup>25</sup>. En un ensayo clínico de fase III, abierto, la tasa de respuesta hematológica a los 12 meses fue del 86% para el grupo que recibió inducción con bortezomib versus 54% para los que no recibieron inducción, RR: 1.60 (IC95% 1.10-2.33) y la tasa de sobrevida a los 24 meses posteriores al inicio del tratamiento fue del 95% en el grupo de inducción versus el 69% en el grupo de no

inducción (p 0.03)<sup>26</sup>. No se encontraron diferencias en los distintos estudios con respecto a la respuesta del órgano.

Respecto a los efectos indeseables, el evento adverso más frecuentemente informado asociado al bortezomib fue la neuropatía sensorial periférica con o sin dolor neuropático, exacerbación de hipotensión ortostática, edema periférico y estreñimiento o diarrea<sup>27</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en los efectos deseables grandes, con calidad de evidencia moderada.

- Con respecto a los recursos necesarios, los esquemas basados en bortezomib deben ser administrados en centros especializados, que manejen adecuadamente las infusiones o aplicaciones de la droga. El costo total, si bien dependerá de la combinación seleccionada, es elevado, pudiendo dificultar el acceso en determinados ámbitos. El TCPH debe realizarse en un centro con experiencia.

- Respecto a la aplicabilidad del tratamiento en Argentina, existen centros especializados en trasplante autólogo tanto en el ámbito público como privado.

**Recomendación 2 (recomendación clave)**

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 las mismas y mejorar la sobrevida.

Calidad de la evidencia: baja

Fuerza: fuerte a favor

**Justificación**

La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, dos ensayos clínicos de una sola rama de intervención y estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos, de una sola rama de intervención. El acondicionamiento con melfalán es variable respecto a la dosis. Asimismo, en algunos de los estudios, el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas se acompañó por inducción. Ambos escenarios afectan la validez externa de los resultados.

- Los efectos deseables e indeseables son grandes. Sin embargo, el panel de expertos consideró que se favorece la intervención, justificado porque los efectos indeseables son manejables cuando el trasplante se realiza en centros especializados y acreditados. Un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto, comunicó resultados desfavorables para el trasplante autólogo comparado con la quimioterapia convencional. Sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada al trasplante fue elevada, lo



que podría justificar los resultados respecto a la sobrevida global<sup>28</sup>. En un estudio observacional que comparó quimioterapia sola versus TCPH más melfalán en altas dosis, el HR para sobrevida global fue de 5.69 (IC95% 1.71-18.98) a favor del trasplante autólogo más melfalán en altas dosis. La tasa de respuesta hematológica fue de 72% para TCPH y 55% para quimioterapia sola (RR 0.76; IC95% 0.53-1.10), la tasa de respuesta completa fue de 28% para TCPH y 16% para quimioterapias sola (RR 0.58; IC95% 0.23-1.47)<sup>29</sup>.

Con respecto a los efectos indeseables, los más frecuentes fueron las citopenias, mucositis, náuseas y vómitos<sup>30</sup>. Se informaron efectos indeseables a nivel cardíaco, siendo las arritmias lo más frecuente, en población con compromiso cardíaco basal<sup>31</sup>. La tasa de mortalidad relacionada al trasplante dependerá de los criterios de elegibilidad para el trasplante y la experiencia del centro en trasplante.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que posiblemente no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento. Los pacientes, por lo general, aceptan en todos los casos (o la gran mayoría), trasplantarse.

- Con respecto a los recursos necesarios, el TCPH con acondicionamiento con melfalán debe ser realizado en centros especializados, con experiencia en trasplante y adecuado manejo del postoperatorio. Los costos son extensos.

- Respecto a la aplicabilidad del tratamiento en Argentina, existen centros especializados en trasplante autólogo tanto en el ámbito público como privado.

### **Recomendación 3 (recomendación clave)**

En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, se recomienda el tratamiento de primera línea con regímenes basados en bortezomib: bortezomib + dexametasona; CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona), bortezomib + melfalán + dexametasona, dado que probablemente logre mayor tasa de respuesta hematológica, respuesta de órgano y aumente la sobrevida.

Calidad de la evidencia: moderada

Fuerza: fuerte a favor

### **Justificación**

- La calidad de la evidencia disponible es moderada, basada principalmente en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Existen revisiones sistemáticas con calidad de evidencia baja. Los estudios observacionales son, en su mayoría, de una sola rama de intervención. Los esquemas basados en bortezomib son variables respecto a la dosis, frecuencia, vía de

administración, números de ciclos, combinación con otras drogas y el estado basal de los pacientes lo que introduce heterogeneidad entre los estudios, afectando la validez externa.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros.

- Respecto a los efectos deseables, en un ensayo clínico, el esquema bortezomib + melfalán + dexametasona logró una tasa de respuesta hematológica a los 3 meses de 79% versus 52% para el grupo control, con tasas más altas de muy buena respuesta parcial o respuesta completa (64% versus 39%; HR 2.47; IC95% 1.30-4.71) y una mejora en la sobrevida global (HR 0.50; IC95% 0.27-0.90)<sup>32</sup>.

Respecto a los efectos indeseables, los eventos adversos de grado 3 y 4 más comunes fueron citopenia, neuropatía periférica e insuficiencia cardíaca y ocurrieron en el 20% en el grupo de bortezomib + melfalán + dexametasona frente al 10% de los ciclos realizados en el grupo control<sup>32</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables moderados, con calidad de evidencia moderada.

- Con respecto a los recursos necesarios, los esquemas basados en bortezomib deben ser administrados en centros especializados, que manejen adecuadamente las infusiones o aplicaciones de la droga. El costo del bortezomib es elevado, pudiendo dificultar el acceso en determinados ámbitos. El costo total del esquema dependerá de la combinación seleccionada.

### **Recomendación 4 (recomendación clave)**

En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y con contraindicación o inaccesibilidad al bortezomib, se recomienda el tratamiento de primera línea con agentes alquilantes (melfalán) asociados a corticoides dado que es probable que logre la respuesta hematológica y la respuesta de órgano y mejore la sobrevida.

Calidad de la evidencia: moderada

Fuerza: fuerte a favor

### **Justificación**

- La calidad de la evidencia disponible es moderada, basada en una revisión sistemática de calidad críticamente baja, dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, abiertos y estudios observacionales. Las dosis de melfalán y de dexametasona fueron variables intra e interestudios lo que influyó en la validez externa de los resultados.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En un ensayo clínico se comparó

melfalán oral + dexametasona versus altas dosis de melfalán con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La mediana de sobrevida global fue de 57 meses en el grupo de melfalán + dexametasona y 22 meses en el grupo de altas dosis de melfalán con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HR 0.57, IC95% 0.32-0.99). Sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada al trasplante fue del 24%, lo que podría justificar los resultados. La tasa de respuesta hematológica fue de 52% (IC95% 37%-66%) para el grupo de melfalán oral con dexametasona y 36% (IC95% 23%-51%) para el grupo de altas dosis de melfalán con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas<sup>28</sup>. En un estudio aleatorizado, en el que se comparó el bortezomib + melfalán + dexametasona versus melfalán + dexametasona, la sobrevida global para los pacientes tratados con melfalán + dexametasona fue de 34 meses, la tasa de respuesta hematológica completa al finalizar el tercer ciclo fue de 52% para el grupo de melfalán + dexametasona versus 79% para el grupo de bortezomib + melfalán + dexametasona (p 0.002); a los 9 meses, la tasa de respuesta cardíaca fue de 28% (IC95% 14%-45%) y la tasa de respuesta renal de 43% (IC95% 26%-61%) sin diferencias entre grupos<sup>32</sup>.

Con respecto a los efectos indeseables, en un estudio observacional retrospectivo, que incluyó 259 pacientes tratados con melfalán + dexametasona, con dosis completas o atenuadas, el 18% experimentó eventos adversos grados 3 o 4, siendo el más frecuente la retención de líquidos<sup>33</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por la administración oral de ambos fármacos que componen el esquema, con buena tolerancia.

- Con respecto a los recursos necesarios, el esquema melfalán + dexametasona se administra por vía oral, su costo es accesible en comparación con otras terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la amiloidosis AL.

- Actualmente, existe una tendencia al uso de fármacos más novedosos, lo que puede dificultar la disponibilidad del melfalán oral.

### Recomendación 5

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

Calidad de la evidencia: baja

Fuerza: condicional a favor

### Justificación

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un análisis de seguridad de un ensayo clínico de fase

III, multicéntrico, abierto. Los resultados de eficacia si bien son robustos, son preliminares.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En el reporte preliminar del ensayo clínico ANDROMEDA, se incluyeron 26 pacientes con amiloidosis AL. La tasa de respuesta hematológica fue de 96% (IC95% 82%-99%); la tasa de respuesta cardíaca fue de 53% (IC95% 28%-77%) y la tasa de respuesta renal fue de 83% (IC95% 56%-96%). Los efectos indeseables se reportaron en un 43% (IC95% 24%-63%), siendo los más frecuentes las reacciones a la infusión, diarrea, fatiga y edemas periféricos. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron la lesión renal aguda, caídas, neumonía y celulitis no relacionada al sitio de infusión<sup>34</sup>. El daratumumab presenta un perfil seguro en pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal y/o cardíaco, siendo entonces de particular interés en los pacientes con amiloidosis AL<sup>35</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables grandes.

- Con respecto a los recursos necesarios, el daratumumab se debe administrar en un centro especializado, que cuente con unidad de terapia intensiva/unidad coronaria por eventuales eventos adversos. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento. Asimismo, los costos elevados podrían dificultar el acceso en ciertos ámbitos.

### Recomendación 6 (recomendación clave)

En pacientes con amiloidosis AL con compromiso cardíaco NYHA 3-4, se recomienda el tratamiento de primera línea con esquemas que incluyan daratumumab (daratumumab-dexametasona, daratumumab-CyborD) para respuesta hematológica, de órgano y sobrevida, siempre que esté disponible para su uso.

Calidad de la evidencia: baja

Fuerza: fuerte a favor

### Justificación

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un análisis de seguridad de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, abierto. Los resultados de eficacia si bien son robustos, son preliminares.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En el reporte preliminar del ensayo clínico ANDROMEDA, se incluyeron 26 pacientes con amiloidosis AL. La tasa de respuesta hematológica fue de 96% (IC95% 82%-99%); la tasa de respuesta cardíaca fue de 53% (IC95% 28%-77%) y la tasa de respuesta renal fue de 83% (IC95% 56%-96%). Los efectos indeseables se informaron en un 43% (IC95% 24%-63%), siendo los más frecuentes las reacciones a la infusión, diarrea,

fatiga y edemas periféricos. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron la lesión renal aguda, caídas, neumonía y celulitis no relacionada al sitio de infusión<sup>34</sup>. El daratumumab presenta un perfil seguro en pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal y/o cardíaco, siendo entonces de particular interés en los pacientes con amiloidosis AL<sup>35</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables grandes.

- Con respecto a los recursos necesarios, el daratumumab se debe administrar en un centro especializado, que cuente con unidad de terapia intensiva/unidad coronaria por eventuales eventos adversos. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento. Asimismo, los costos elevados podrían dificultar el acceso en ciertos ámbitos.

### Recomendación 7

En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, no se sugiere el tratamiento como primera línea con inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida.

Calidad de la evidencia: baja

Fuerza: condicional en contra

### Justificación

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un estudio observacional, retrospectivo, en el que se usa un esquema con lenalidomida + dexametasona + bortezomib, siendo el último una piedra angular del tratamiento, lo que puede justificar los resultados. El grupo control es no concurrente, con diferente tiempo de seguimiento.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los segundos. En cuanto a los efectos deseables, si bien se comunicó una respuesta hematológica del 88%, el esquema de tratamiento incluye al bortezomib, lo que puede estar sobreestimando los resultados. En cuanto a los efectos indeseables, los más frecuentes fueron las erupciones cutáneas, las infecciones, las alteraciones hematológicas (citopenias) y la trombosis<sup>36</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes, justificado por su baja efectividad y mala tolerancia.

- Con respecto a los recursos necesarios, los inmunomoduladores, si bien se administran por vía oral, el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un mé-

dico especializado que conozca el manejo adecuado de la droga y con acceso a centro especializado. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento.

- El uso de inmunomoduladores como tratamiento de primera línea para la amiloidosis AL debería reservarse cuando no haya otro tratamiento disponible.

### Recomendación 8 (recomendación clave)

En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, se recomienda el tratamiento con regímenes basados en bortezomib: bortezomib + dexametasona, CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona), bortezomib + melfalán + dexametasona, siempre que no haya recibido esquemas basados en bortezomib como tratamiento previo, dado que probablemente logre mayor tasa de respuesta hematológica, respuesta de órgano y aumente la sobrevida.

Calidad de la evidencia: moderada

Fuerza: fuerte a favor

### Justificación

- La calidad de la evidencia disponible es moderada, basada principalmente en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Existen revisiones sistemáticas con calidad de evidencia baja. Los estudios observacionales son, la mayoría, de una sola rama de intervención. Los esquemas basados en bortezomib son variables respecto a la dosis, frecuencia, vía de administración, números de ciclos, combinación con otras drogas y el estado basal de los pacientes lo que introduce heterogeneidad entre los estudios, afectando la validez externa.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros.

Respecto a los efectos deseables, en el ensayo clínico, el esquema bortezomib + melfalán + dexametasona logró una tasa de respuesta hematológica a los 3 meses de 79% versus 52% para el grupo control ( $p$  0.002), con tasas más altas de muy buena respuesta parcial o respuesta completa (64% versus 39%; HR 2.47; IC95% 1.30-4.71) y una mejora en la sobrevida (HR 0.50; IC95%, 0.27-0.90).

Respecto a los efectos indeseables, los eventos adversos de grado 3 y 4 (los más comunes fueron citopenia, neuropatía periférica e insuficiencia cardíaca) en el grupo de bortezomib + melfalán + dexametasona ocurrieron en el 20% frente al 10% de los ciclos realizados en el grupo control<sup>32</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables moderados, con calidad de evidencia moderada.



- Con respecto a los recursos necesarios, los esquemas basados en bortezomib deben ser administrados en centros especializados, que manejen adecuadamente las infusiones o aplicaciones de la droga. El costo del bortezomib es elevado, pudiendo dificultar el acceso en determinados ámbitos. El costo total del esquema dependerá de la combinación seleccionada.

### Recomendación 9

En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, se sugiere el tratamiento con daratumumab, siempre que esté disponible para su uso, ya que podría lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida.

Calidad de la evidencia: baja

Fuerza: condicional a favor

### Justificación

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en estudios observacionales, siendo la mayoría con tiempo de seguimiento corto y de una sola rama de intervención.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, en el que se incluyeron 72 pacientes, la sobrevida global al año fue del 95%, la tasa de respuesta hematológica fue de 83% (IC95% 75-92), la tasa de respuesta cardíaca fue de 29% (IC95% 15-45) y la tasa de respuesta renal de 60% (IC95% 45-76). En cuanto a los efectos indeseables, el 19% presentó eventos adversos grado 3<sup>37</sup>. En la administración endovenosa, el evento adverso más frecuente fue la reacción alérgica a la infusión con presentación variable (desde prurito hasta anafilaxia). El daratumumab presenta un perfil seguro en pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal y/o cardíaco, siendo entonces de particular interés en los pacientes con amiloidosis AL<sup>35</sup>.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables grandes.

- Con respecto a los recursos necesarios, el daratumumab se debe administrar en un centro especializado, que cuente con unidad de terapia intensiva/unidad coronaria por eventuales eventos adversos y el manejo adecuado de volumen. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento. Los costos elevados podrían dificultar el acceso en ciertos ámbitos.

### Recomendación 10

En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no se sugiere el tratamiento con inmunomoduladores

(lenalidomida, pomalidomida), para lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, de haber otros fármacos disponibles.

Calidad de la evidencia: baja

Fuerza: condicional en contra

### Justificación

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos, de una sola rama de intervención.

- Los efectos deseables son moderados con efectos indeseables moderados. En cuanto a los efectos deseables, en un estudio en el que se incluyeron 153 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL refractarios o con recaída, se les realizó terapia con pomalidomida + dexametasona. La mediana de sobrevida fue de 29 meses; la tasa de respuesta hematológica fue de 44% (IC95% 36%-53%); la tasa de respuesta cardíaca fue de 8% (IC95% 3%-15%) y la respuesta renal de 11% (IC95% 5%-19%). Con respecto a los efectos indeseables, los más frecuentes fueron las erupciones cutáneas, las infecciones, las alteraciones hematológicas (citopenias) y trombosis<sup>38</sup>. En un estudio en el que se utilizó lenalidomida como tratamiento en pacientes refractarios o con recaída, se reportó una hemorragia intracraneal fatal<sup>39</sup>.

- El panel de expertos consideró que posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes, justificado por su baja efectividad y mala tolerancia.

- Con respecto a los recursos necesarios, los inmunomoduladores, si bien se administran por vía oral, el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico especializado que conozca el manejo adecuado de la droga y con acceso a centro especializado. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento.

- El uso de inmunomoduladores como tratamiento de segunda o tercera línea para la amiloidosis AL debería reservarse cuando no haya otro tratamiento disponible.

### Recomendación 11 (recomendación clave)

En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no se recomienda el tratamiento con talidomida para lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida.

Calidad de la evidencia: muy baja

Fuerza: fuerte en contra

### Justificación

- La calidad de la evidencia disponible es muy baja, limitada a estudios observacionales descriptivos, con escaso número de pacientes, y con antigüedad de diez años.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los segundos. En un estudio observacional

descriptivo en el que se incluyeron 31 pacientes con amiloidosis AL refractaria o con recaída, se administró talidomida + dexametasona. La tasa de respuesta hematológica fue de 48% (IC95% 30%-67%); la tasa de respuesta de órganos fue de 26% (IC95% 12%-45%). La toxicidad relacionada con el tratamiento fue del 65% (IC95% 45%-81%), siendo la bradicardia sintomática el evento adverso más frecuente.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que hay variabilidad importante en la aceptación del tratamiento, justificado por su baja efectividad y mala tolerancia.

- Con respecto a los recursos necesarios, la talidomida se administra por vía oral, su costo es accesible en comparación con otras terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la amiloidosis AL.

## Conclusiones

El manejo de los pacientes con amiloidosis implica un desafío debido a la baja incidencia de la enfermedad, la variabilidad de sus manifestaciones clínicas, la ausencia de aprobación de medicamentos por los entes reguladores, los altos costos con precios no regulables y la evidencia científica global de moderada-baja calidad con escasez de ensayos clínicos proporcionan un escenario adverso en la estandarización del manejo de los pacientes. Las buenas prácticas y recomendaciones en el tratamiento de la amiloidosis AL se basan en una combinación de la evidencia disponible y la experiencia del panel de expertos, en un escenario de recursos disponibles limitados acorde a los países desarrollados.

**Conflicto de intereses:** Marcelina Carretero recibió una beca de investigación por PTC BIO que abarcaba el soporte metodológico de esta guía. El resto de los autores, ninguno para declarar.

## Bibliografía

- Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 770-80.
- Basset M, Defrancesco I, Milani P, et al. Nonlymphoplastic lymphomas associated with light-chain amyloidosis. *Blood* 2020; 135: 293-6.
- Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-33.
- Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 465-71.
- Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid* 2016; 23: 184-7.
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2020; 95: 848-60.
- 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: 163-7.
- Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015; 126: 612-5.
- Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85-93.
- Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1054-81.
- Milani P, Palladini G. Conventional Therapy for Amyloid Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020; 143: 365-72.
- Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. 2020; En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>; consultado mayo 2021.
- Infoleg. En: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.ht>; consultado mayo 2021.
- Boletín oficial República Argentina - Ministerio de Salud - Resolución 641/2021. En: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240777>; consultado mayo 2021.
- Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. En: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>; consultado julio 2020.
- Cruz García V, Fernández Argüelles R, López Flores J F. Determinación de prioridades por el Método Hanlon en el laboratorio de análisis clínicos en un hospital de 2do nivel de atención. *Waxapa* 2012; 1: 80-91.
- How we develop NICE guidelines. En: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines>; consultado julio 2020.
- Sterne, J. A. C., Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008
- Giussani AI, Criniti JM, González Malla C, Manzotti M, Díaz M, Catalano HN. Como se define una recomendación en medicina en base al GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). *Medicina (B Aires)* 2014; 2: 39-43.
- 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 tratamiento de pacientes con amiloidosis sistémica. *Trovare Repositorio Institucional* 2021. En: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/cgi-bin/library.cgi?c=revistas&a=d&d=D1179>; consultado agosto 2021.
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 352: i1152

24. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Ann Intern Med* 2017; 166: 128-32.
25. Jain T, Kosiorek HE, Kung ST, et al. Treatment with bortezomib-based therapy, followed by autologous stem cell transplantation, improves outcomes in light chain amyloidosis: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: 486-92.e1.
26. Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2014; 12: 2.
27. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1031-7.
28. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-93.
29. Oke O, Sethi T, Goodman S, et al. Outcomes from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation versus Chemotherapy Alone for the Management of Light Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 1473-7.
30. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002; 99: 4276-82.
31. Girnius S, Seldin DC, Meier-Ewert HK, et al. Safety and efficacy of high-dose melphalan and auto-SCT in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 434-9.
32. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3252-60.
33. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014; 99: 743-50.
34. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020; 136: 71-80.
35. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1551-60.
36. Kastritis E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Adv* 2019; 3: 3002-9.
37. Milani P, Fazio F, Basset M, et al. High rate of profound clonal and renal responses with daratumumab treatment in heavily pre-treated patients with light chain (AL) amyloidosis and high bone marrow plasma cell infiltrate. *Am J Hematol* 2020; 95: 900-5.
38. Milani P, Sharpley F, Schönland SO, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid* 2020; 27: 231-6.
39. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol* 2012; 91: 89-92.

## ANEXO 1

TABLA 1.– Preguntas en formato PICO, evaluación Hanlon y selección de desenlaces GRADE. Amiloidosis AL

Preguntas	Hanlon	GRADE
1) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del melfalán-dexametasona para respuesta de órgano?	13.2	Importante, no crítico
2) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del melfalán-dexametasona para mortalidad?	12.06	Importante, no crítico
3) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del melfalán-dexametasona para respuesta hematológica?	13.8	Importante, no crítico
4) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona para respuesta de órgano?	23.24	Crítico
5) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona para mortalidad?	21.06	Crítico
6) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona para respuesta hematológica?	22.96	Crítico
7) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del daratumumab para respuesta de órgano?	14.112	Crítico
8) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del daratumumab para mortalidad?	14.112	Crítico
9) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del daratumumab para respuesta hematológica?	14.112	Crítico
10) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para respuesta de órgano?	25.8	Crítico
11) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para mortalidad?	25.8	Crítico
12) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para respuesta hematológica?	24.64	Crítico
13) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la talidomida para respuesta de órgano?	6.272	Importante, no crítico
14) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la talidomida para mortalidad?	7.04	Importante, no crítico
15) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la talidomida para respuesta hematológica?	10.98	Importante, no crítico
16) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para respuesta de órgano?	14.96	Importante, no crítico
17) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para mortalidad?	15.62	Importante, no crítico
18) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para respuesta hematológica?	17.52	Crítico
19) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta de órgano?	17.92	Crítico
20) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para mortalidad?	17.696	Crítico
21) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta hematológica?	18.368	Crítico

AL: amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas; GRADE: calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (grading of recommendations, assessment, development and evaluation)

## ANEXO 2

TABLA 2.– Conceptos de búsqueda para cada pregunta. Proceso de selección y número de artículos seleccionados en cada etapa

Intervención	Concepto de la búsqueda	N° de artículos de la búsqueda	N° de artículos luego de excluir por título y resumen	N° de artículos luego de excluir por texto	N° de artículos incluidos
Melfalán	("amyloidosis"[MeSH Terms OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields])	639	31	5	5
Ciclofosfamida bortezomib dexametasona	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("cyborg"[All Fields] OR "cyborgs"[All Fields] OR ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "cyclophosphamide s"[All Fields] OR "cyclophosphamides"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields]))	95	13	8	8
Daratumumab	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields])	61	14	11	11
Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR bone marrow cell transplantation [Text Word])	45	27	22	22
Talidomida	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("thalidomide"[MeSH Terms] OR "thalidomide"[Text Word])	193	11	2	2
Inmunomoduladores	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("lenalidomide"[All Fields] OR "lenalidomide"[MeSH Terms] OR "lenalidomide"[All Fields] OR "lenalidomide s"[All Fields])	163	20	9	9
Inhibidores del proteosoma	"amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields] OR "carfilzomib"[Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[All Fields]) OR ("ixazomib"[Supplementary Concept] OR "ixazomib"[All Fields])	371	40	25	25



## ANEXO 3

TABLA 3.- Dominios contemplados en el marco de traspaso de la evidencia a la decisión. Valoración de los dominios para cada una de las intervenciones evaluadas en las recomendaciones (la información detallada sobre el traspaso de la evidencia a la decisión puede consultarse en el Repositorio Institucional Trovare)

	Melfaín + dexametasona	Daratumab 1ª línea	Daratumab 2º o 3ª línea	Trasplante autólogo + acondicionamiento con melfaín	Talidomida 2º o 3ª línea	Inmunomoduladores 1ª línea	Inmunomoduladores 2º-3ª línea	Esquemas basados en bortezomib (inducción)	Esquemas basados en bortezomib (tratamiento)
Efectos deseables	Moderado	Grande	Grande	Grande	Pequeño	Pequeño	Moderado	Grande	Grande
Efectos indeseables	Pequeño	Moderado	Moderado	Grande	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Certeza de la evidencia	Moderada	Baja	Baja	Baja	Muy baja	Baja	Baja	Moderada	Moderada
Valores	No hay variabilidad o incertidumbre importante	No hay variabilidad o incertidumbre importante	No hay variabilidad o incertidumbre importante	Posiblemente no hay incertidumbre o variabilidad importante	Incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importante	No hay variabilidad o incertidumbre importante	No hay variabilidad o incertidumbre importante
Balance de efectos	Favorece la intervención	Favorece la intervención	Favorece la intervención	Favorece la intervención	Favorece la comparación	Favorece la comparación	Favorece la comparación	Favorece la intervención	Favorece la intervención
Recursos necesarios	Costos y ahorros despreciables	Costos extensos	Costos extensos	Costos extensos	Costos y ahorros despreciables	Costos moderados	Costos moderados	Costos extensos	Costos extensos
Certeza de la evidencia de los recursos	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido
Equidad	Probablemente aumentado	Probablemente reducido	Probablemente reducido	Aumentado	Probablemente aumentado	Varía	Varía	Probablemente reducido	Probablemente reducido
Aceptabilidad	Sí	Varía	Varía	Sí	Sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Sí
Viabilidad	Sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Sí	Probablemente sí	Sí	Sí	Sí
Recomendación	Condicional a favor	Condicional a favor	Condicional a favor	Fuerte a favor	Fuerte en contra	Condicional en contra	Condicional en contra	Fuerte a favor	Fuerte a favor