

# עמילואידוזיס – מתמחים 2025



• פרופ' משה גת  
מנהל המחלקה להמטולוגיה  
המרכז הרפואי הדסה



החוג למיאלומה נפוצה

האיגוד הישראלי להמטולוגיה ולרפואת עירוניים

# נ.א. בת 65

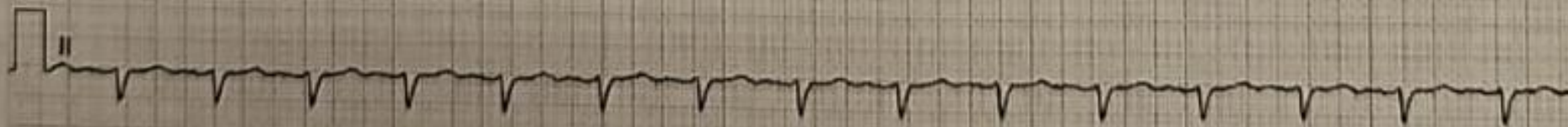
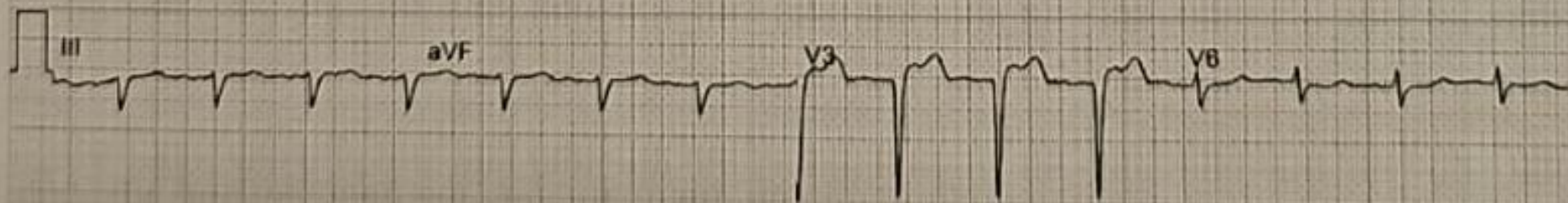
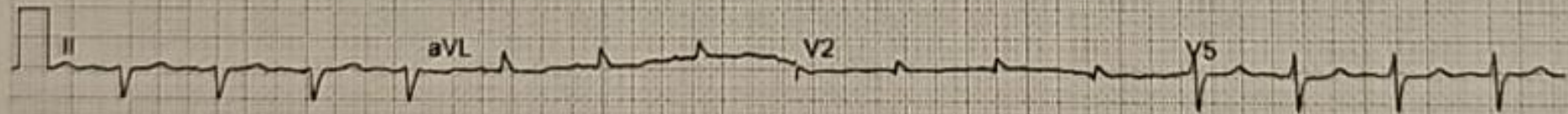
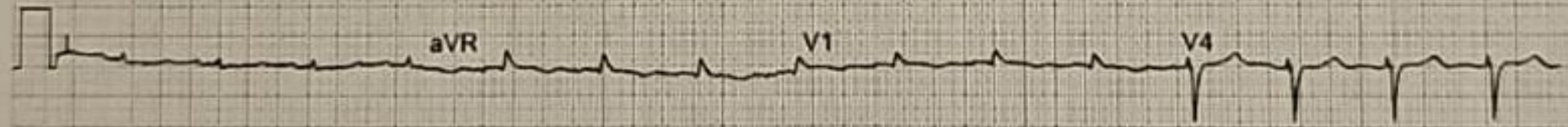
## נ+2. מוצא אשכנזי

- מזה ארבע שנים קוצר נשימה במאמץ. כמה חודשים של קושי בהליכון בחדר כושר. חודש טרם קבלתה URTI. מאז בקוצר נשימה במנוחה. אושפזה לבירור.
- ללא תלונות על כאבים בחזה. אינה מעשנת. עד לפני מספר שבועות באופן קבוע בחדר כושר.
- ברקע: יתר לחץ דם, מטופלת בנורמיטן מזה מספר שנים. בחודשים האחרונים מאוזן "אפילו יותר מידי"
- בירור עד כה: אקו לב- LVH ירידה קלה סיסטולית ודיאסטולית.
- מ. מאמץ- צניחות ST קיר תחתון ולטרלי. SPECT – פרפוזיה תקינה ללא הרחבה זמנית של החדר. CT קורונארי – עורקים תקינים. עיבוי דופן.
- תפקודי ריאות DLCO גבולי. CT ריאות – סימני גודש קל.

# נ.א. בת 65

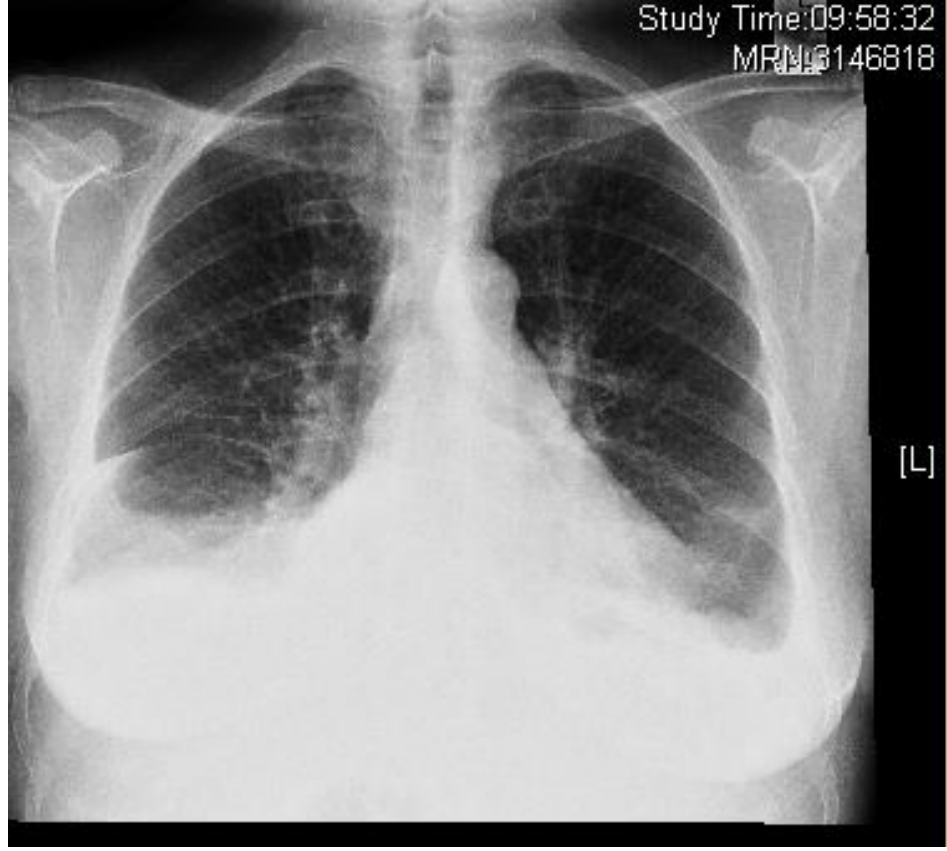
נ+2. מוצא אשכנזי

- בקבלתה: נינוחה. ל"ד 120/80. ירידה בכניסת אויר בבסיס ימין. בטן-רכה. ללא בצקות.
- מעבדה: ס"ד תקינה. ביוכימיה: תפקודי כליות תקינים. קראטינין 72 . חלבון 100 מ"ג/ד"ל בשתן. כמו כן P ALK GGT מוגברים - 148 U ו 177 U בהתאמה.
- אק"ג / צל"ח/אקו לב

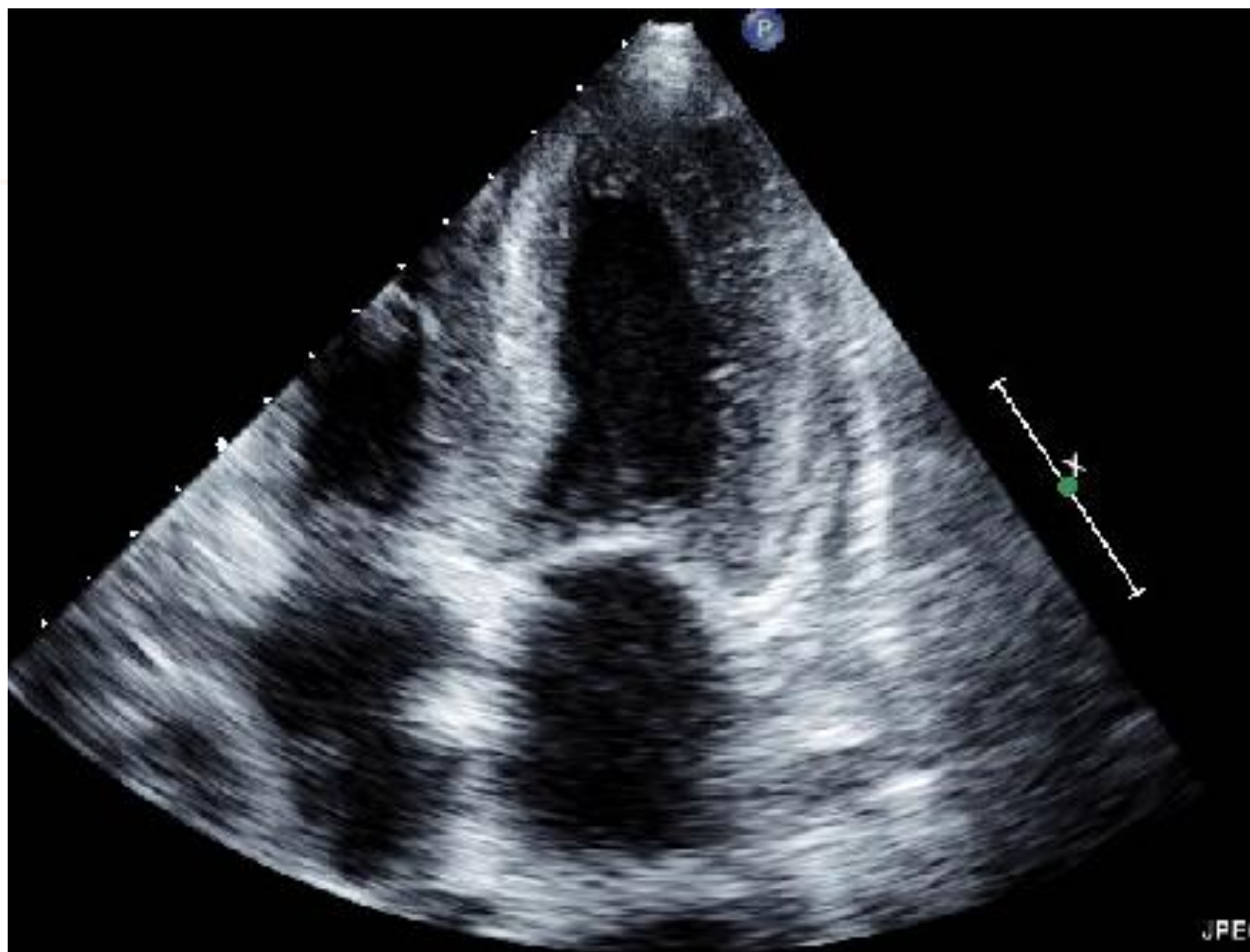


118020605880 SITE 1

Site # 1 Carl # 4 ELI Link 5.0.0.3 Sequence # 4117 25mm/s 10mm/mV 0.05-40 Hz W



[L] [A]



# נ.א. בת 65

## נ+2. מוצא אשכנזי

- ניקור נוזל פלאורלי- נוקז 1 ליטר טרנסודט.
- מדדי דלקת שליליים. רביזיית CT – בלוטות קטנות במדיאסטינום.
- DD ממכתב השחרור: מחלת לב היפרטנסיבית -סימני אי ספיקה באקו ובצילום וב CT. פרוטאינוריה קלה//. סרקואידוזיס – בלוטה, עיבוי ספטלי, אבל אין מדדי דלקת // עמילואידוזיס- "אין פרוטאינוריה מאסיבית ואין שקיעה מוחשת". המשך בירור אמבולטורי.
- הועלה מינון לוסרטן. הוחל דילאטאם. לשקול תוספת ACE לאור הפרוטאינוריה

# נ.א. בת 65

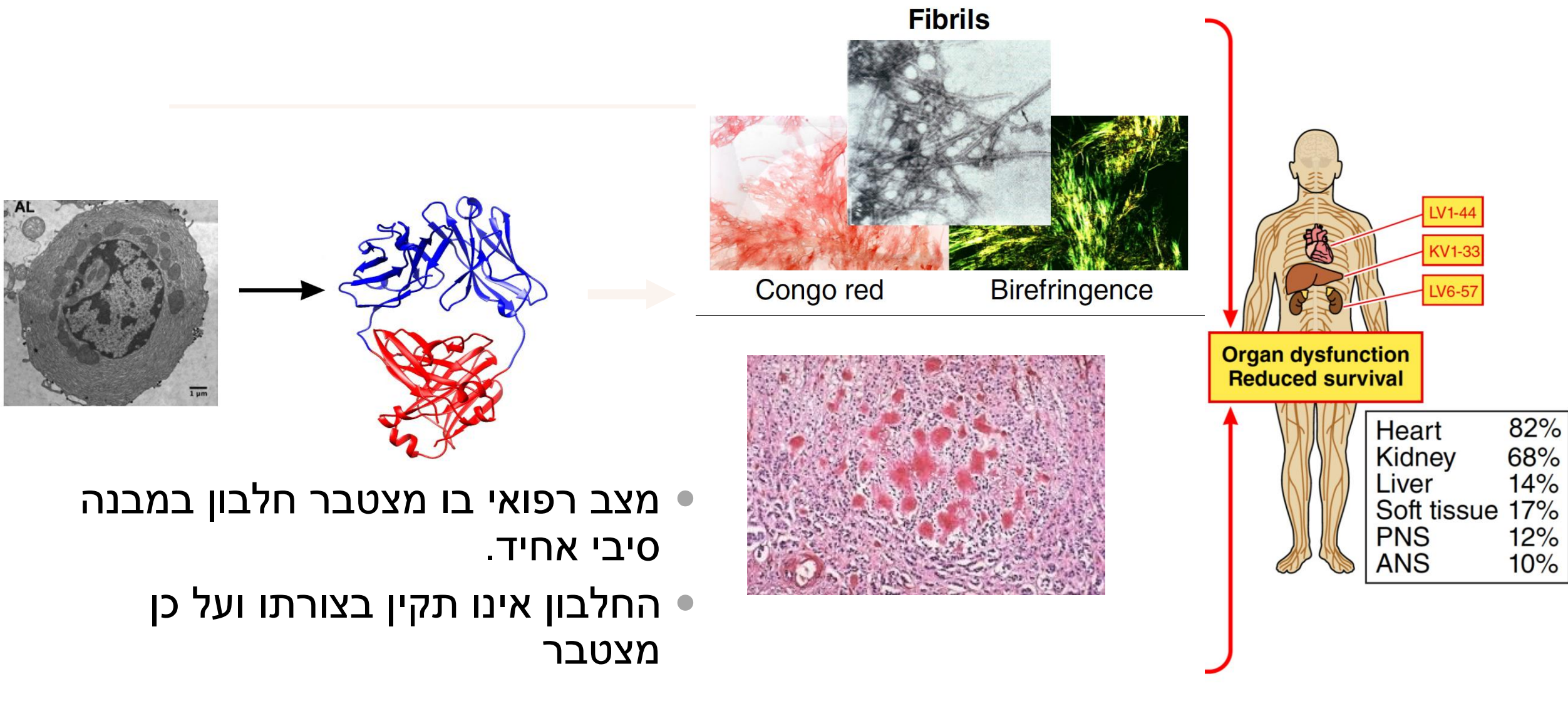
## נ+2. מוצא אשכנזי

- שבוע לאחר שחרורה, אושפזה עם החמרה בקוצר נשימה, ברדיקרדיה ~48. ל"ד 100/60. עליה בקראטינין ל 124 ממול.
- אושפזה ביחידת הקרדיולוגית עם ברדיקרדיה סימפטומטית משנית לדילאטאם. <-- שיפור מהיר--< שחרור.
- במעבדה- באימונופיקסציה: IGA/L . רמות IGA תקינות.
- אשפוז נוסף ע"ר החמרה נשימתית.
- מח עצם- 3-5% תאי פלזמה מונוקלונליים ל L. צביעת CONGO RED חיובית לנוכחות עמילואיד.
- בדיקת FLC : L- 442 K-22 יחס 0.05

# שאלות:

- 
- מה הסיכוי שאכן מדובר בעמילואידוזיס? האם החולה מתאימה במאפייניה הקליניים למחלה זו?
  - ואם עמילואידוזיס- איזה סוג?
  - האם האבחנה מספקת?
  - מהו הטיפול?
  - מהי הפרוגנוזה?

# עמילואידוזיס - חלבונים במבנה לא תקין השוקעים ברקמות



- מצב רפואי בו מצטבר חלבון במבנה סיבי אחיד.
- החלבון אינו תקין בצורתו ועל כן מצטבר

# עמילואידוזיס- חלבונים במבנה לא תקין השוקעים ברקמות

Table 3-1. Amyloid fibril proteins and their precursors in human.

Amyloid protein	Precursor	Systemic (S) or localized (L)	Syndrome or involved tissue
AA	AoSAA	S	Reactive, secondary to chronic inflammation
AL	Light chain of immunoglobulin	S, L	Primary or myeloma associated
AH	Heavy chain of immunoglobulin	S	
ATTR	Mutated TTR	S	Hereditary
	Wild-type TTR	S, L	senile
AApoAI	ApoAI	S	Hereditary
		L	Acra, meniscus, vertebral discus
AApoAII	ApoAII	S	Hereditary
AApoAIV	ApoAIV	S	Aging
AGel	Gelsolin	S	Hereditary
AFib	Fibrinogen A $\alpha$ chain	S	Hereditary
ALys	Lysozyme	S	Hereditary
A $\beta$ 2 M	$\beta$ 2-Microglobulin	S	Associated with dialysis
ACys	Cystatin C	S	Hereditary
A $\beta$	A $\beta$ protein precursor A $\beta$ PP	L	Alzheimer's disease, aging
ABri <sup>a</sup>	ABriPP	L	Hereditary dementia, British
ADan	ADanPP	L	Hereditary dementia, Danish
APrP	Prion protein	L	Spongiform encephalopathies
ACal	Procalcitonin	L	C-cell thyroid cancer
AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	Langerhans' islets, insulinoma
AANF	Atrial natriuretic peptide	L	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	Aging hypophyse, prolactinoma
AMed	Lactadherin	L	Senile aortic media
AIns	Insulin	L	Iatrogenic
Aker	Keratoc epithelin	L	Hereditary corneal dystrophies
ALac	Lactoferrin	L	Cornea
AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	Odontogenic tumor
ASeml	Semenogline I	L	Vesicula seminalis
		L	
ATau	Tau	L	Alzheimer's disease, fronto-temporal dementia, senile brain

<sup>a</sup>ABriPP and ADanPP are derived from the same gene

כללי

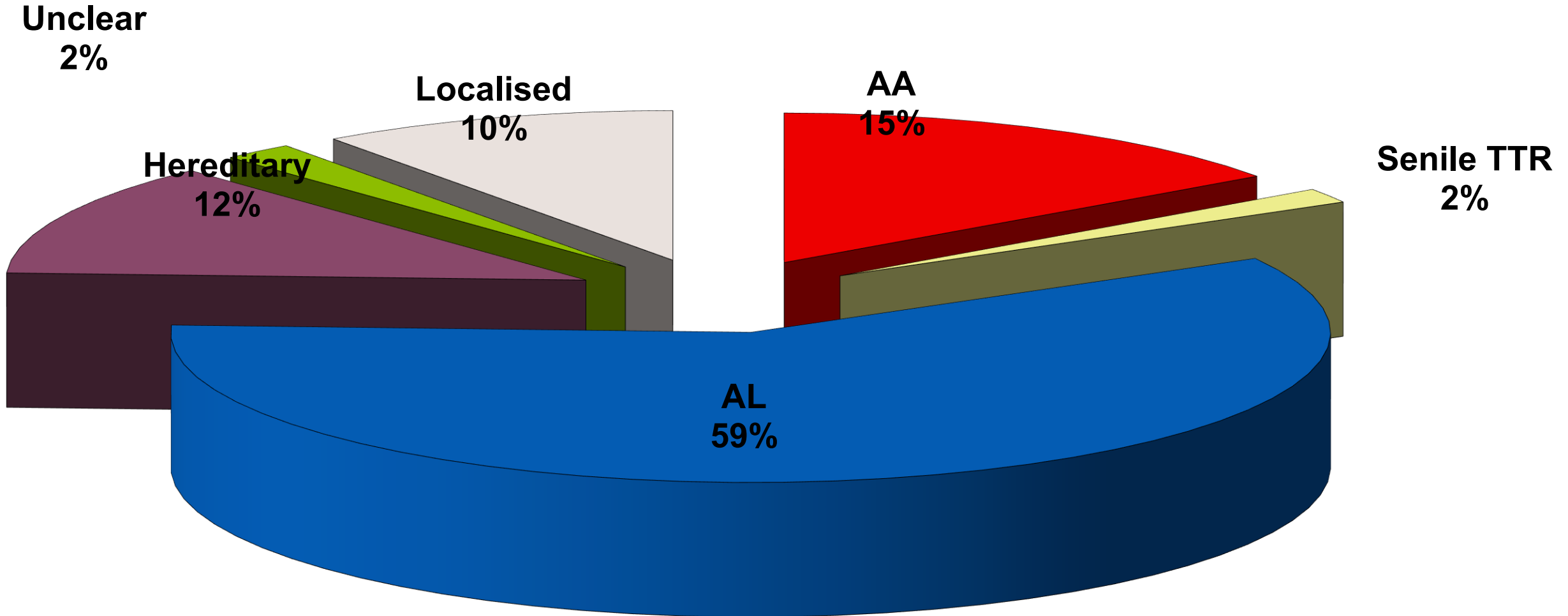
(מקומי)

AL ראשוני\*

AA , TTR (WT) \*\*\* שניוני\*\*

TTR \*\*\*\* משפחתי

# Types of Amyloidosis







# Plasma Cell Disorders

- Definition:
  - Monoclonal neoplasms developing from
  - progenitors in the mature B-lymphocyte lineage
  -
- 

## Include:

Multiple Myeloma

MGUS/SMM

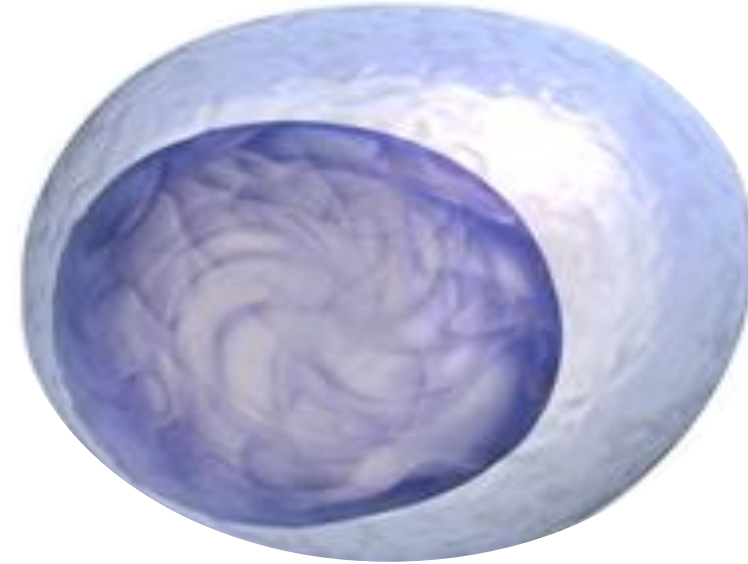
MGCS

Primary Amyloidosis

MGRS

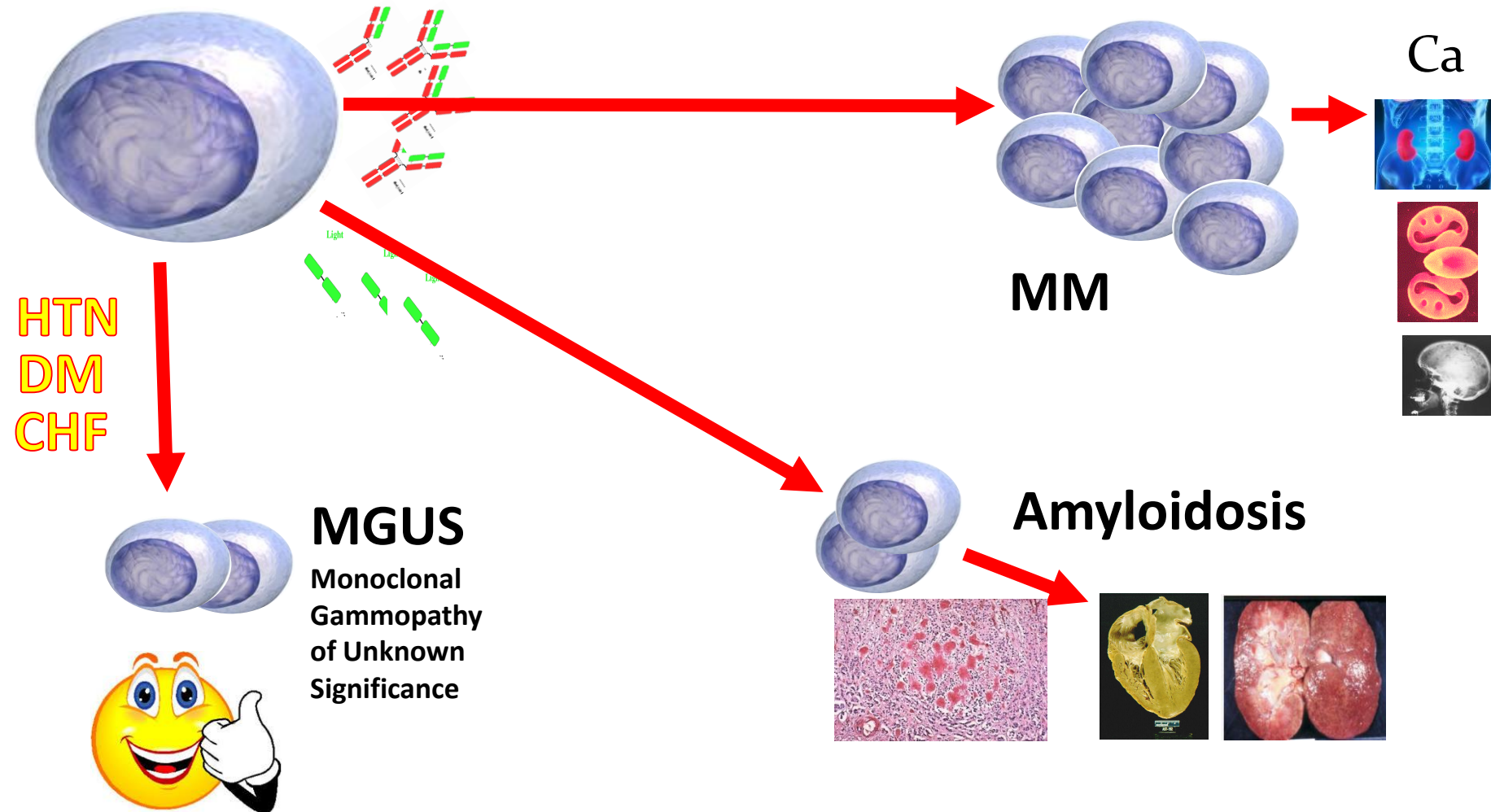
POEMS

TEMPI



***Amyloidosis in Myeloma – 10%***  
***Myeloma in Primary Amyloidosis - rare***

# Plasma cell disorders are a spectrum of diseases

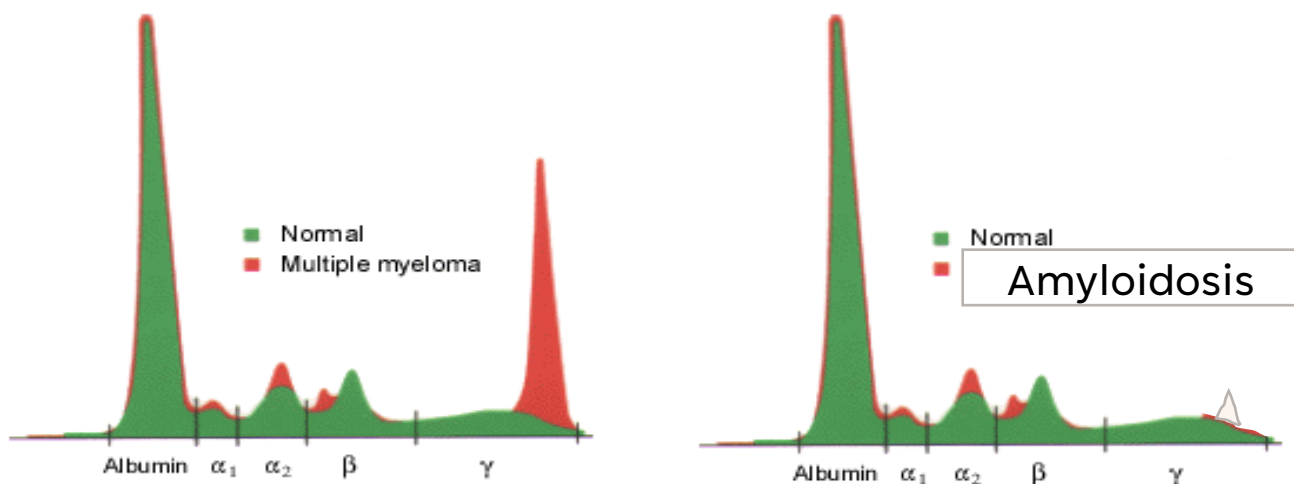


# למה כ"כ קשה לחשוד בעמילואידוזיס כגורם לסימפטומים?

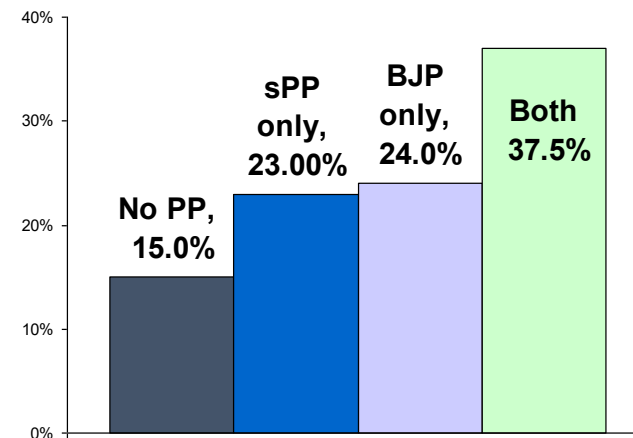
---

- כי זו מחלה נדירה ביותר
- כי הסימפטומים נפוצים ממחלות הרבה הרבה יותר נפוצות
- כי הסימפטומים אינם ישירות מהחלבון אלא מהאיבר הפגוע

# כמות החלבון שאינו תקין בדם לא חייבת להיות רבה

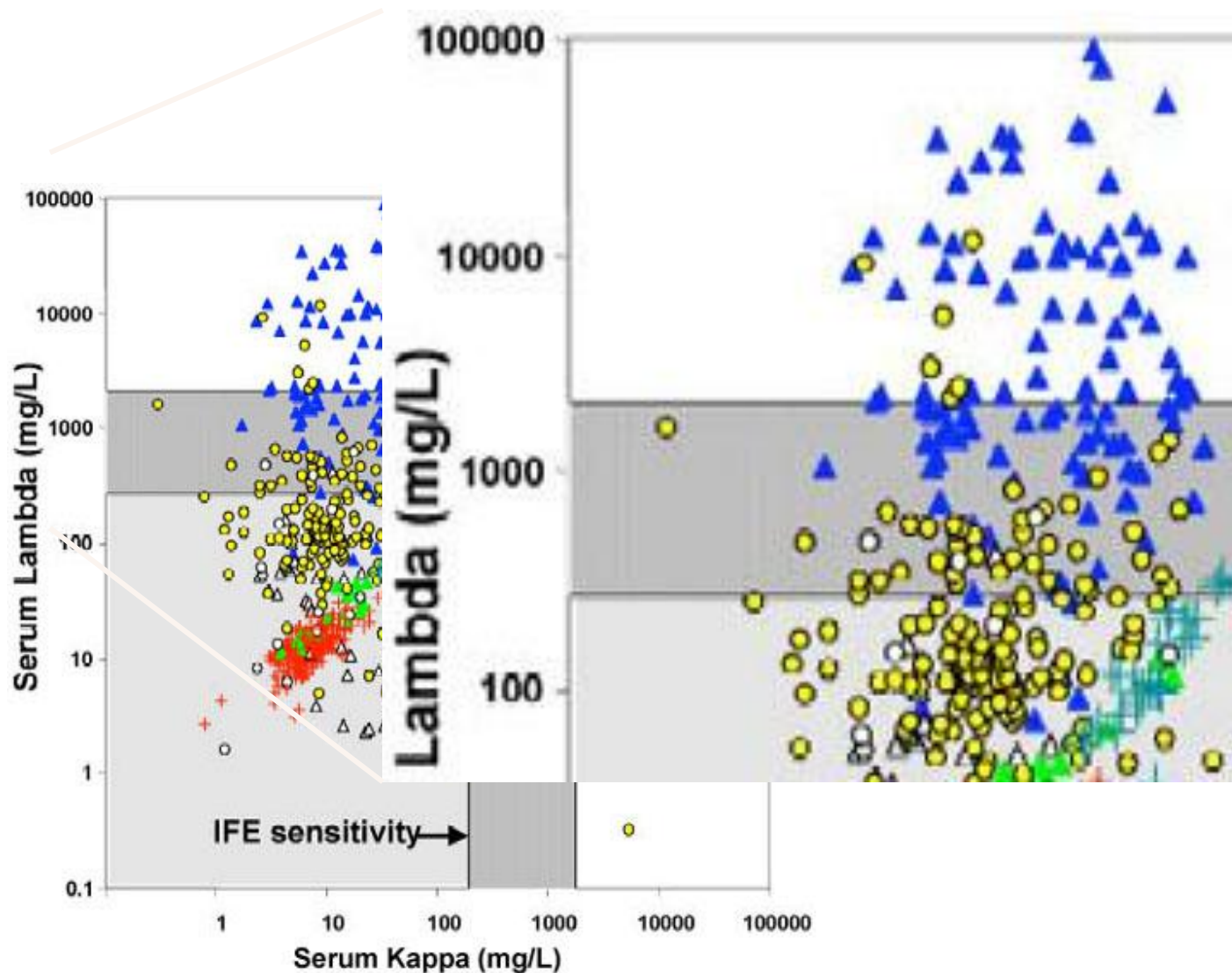


- Median serum PP - 4g/L
- Median BJP - 0.1g/day
- Median PC% - 6%
- 15% - no detectable monoclonal protein (only FLC).

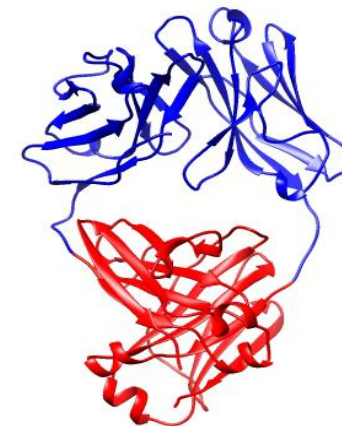


75-80% have  $\lambda$  light chains  
20-25% have  $\kappa$  light chains

# כמות החלבון שאינו תקין בדם לא חייבת להיות רבה: FLC כדוגמא



<http://www>



הבעיה:  
נוכחות חלבון בדם  
בכמות מוגברת אינה  
מעידה על  
עמילואידוזיס

## AL Light-Chain Amyloidosis

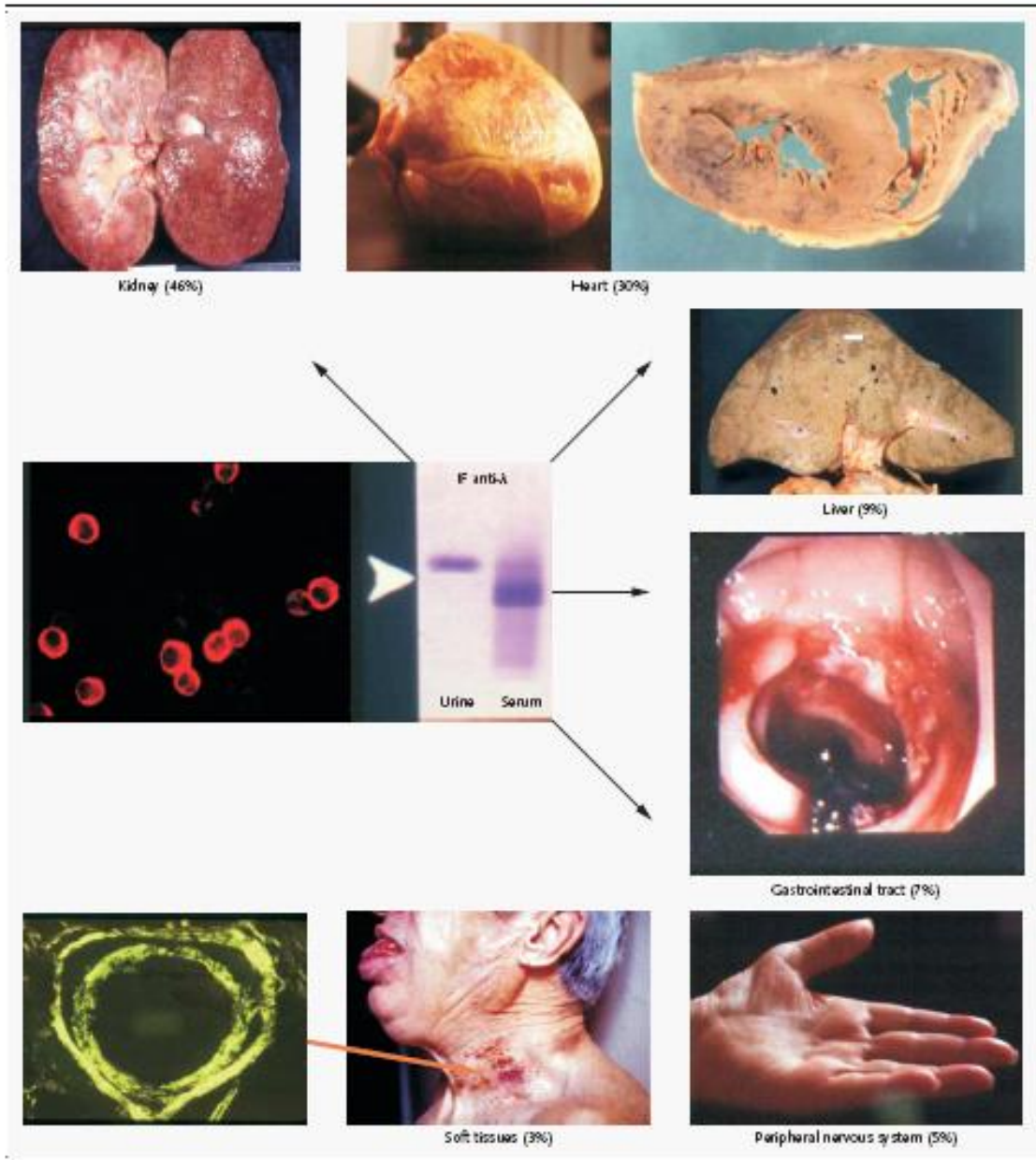


Table 1. Types of systemic amyloidosis\* and patterns of organ involvement by type

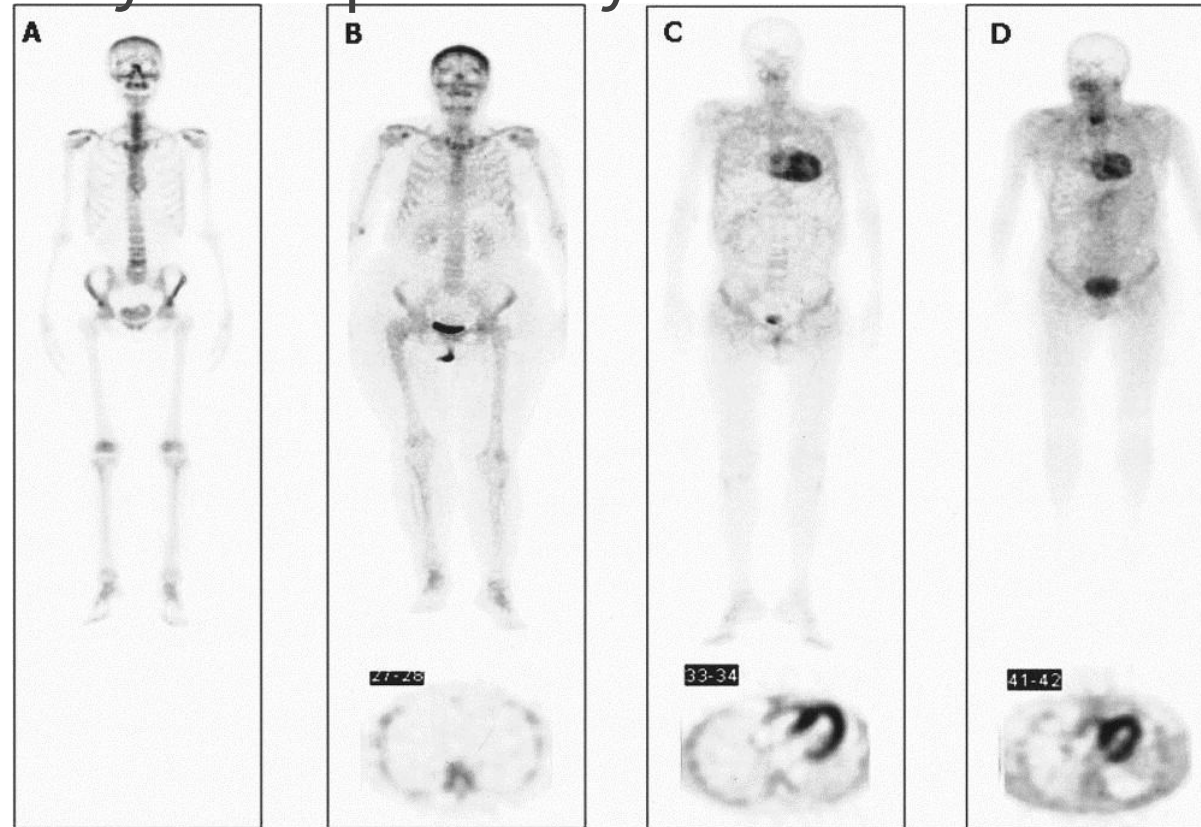
<u>Type of Amyloidosis</u>	<u>Cardiac</u>	<u>Renal</u>	<u>Liver/ GI Tract</u>	<u>PNS</u>	<u>ST</u>
AL <sup>†</sup>	√	√	√	√	√
ATTRm <sup>†</sup>	√	[√]		√	
ATTRwt	√		[√]	[√]	[√]
AFib	√	√	√		
AApoAI	√	√	√		
ALys		√	√		[√]
AGel		[√]		√	√

# פ.א. בן 81:

- מזה 4 שנים קוצר נשימה במאמץ מחמיר בהדרגה.
- ברקע: יתר לחץ דם, IHD. פרקינסון קשה.
- הופנה לטיפול לאחר שקרדיולוג אבחן באקו ו MRI מראה אפייני לעמילואידוזיס.
- המטולוג בכיר עשה בירור- בדם IgG/K בכמות 0.5 גר% ו FLC K 30 L 90 יחס 3. בוצעה ביופסיה משומן תת עורי ונמצא קונגו רד חיובי.
- הומלץ טיפול ב VD. הופנה להמשך טיפול

# עוד אופציה לבירור....

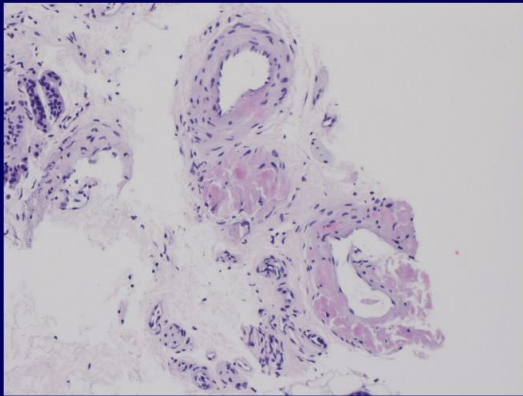
- Tc99 DPD Scan
- Sensitivity and specificity of 90-98%



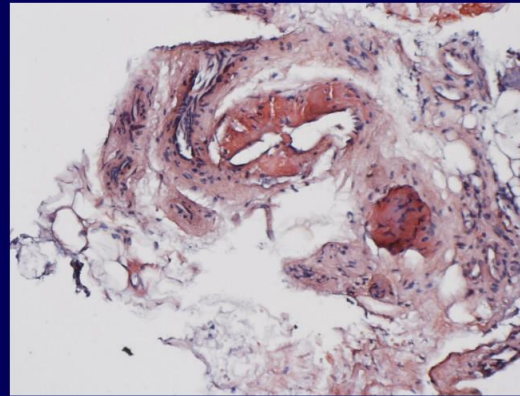
# בן 53 תייר רפואי

- קוצר נשימה במאמץ הולך וגובר. נירופתיה פריפרית. בשתן כ 300 מג ליממה של אלבומין. ללא פאראפרוטאין בדם או בשתן.
- עד כה בריא.
- אקו MRI מאד סוגסטיבי לעמילואידוזיס. ביופסית מח עצם ברוסיה תקינה וכך גם שומן תת עורי.
- בבדיקתו הגדלת לשון ובסיס לשון.
- FLC K 35 L 9 R 4 \| ProBNP 3600 pg/l
- הופנה לביופסית בלוטות רוק מבסיס הלשון

28615-2016 Salivary gland



28615-2016 Salivary gland



Congo red

???

2016028615: Submandibular salivary gland, side not specified, needle biopsy

.....

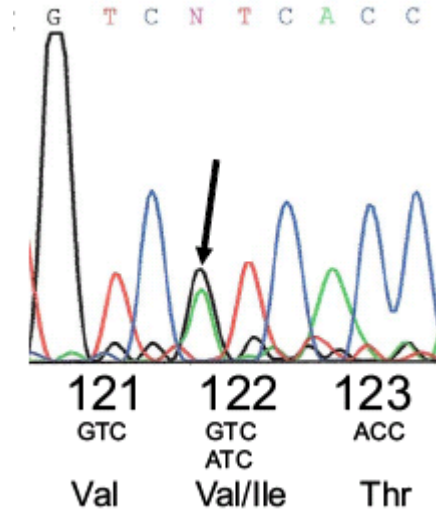
Histological examination reveals cores of seromucinous salivary gland. The acini and ducts are unremarkable.

Diffuse amyloid deposits are evident in the interstitial fat tissue and in the walls of blood vessels.

These deposits are stained with Congo red (pink:red material with yellow:green birefringence when observed by polarizing microscope), lambda light chain (moderate staining) and kappa light chain (weak staining) and do not stain for transthyretin.

Immunostaining for Amyloid A generated equivocal results (two attempts) and was noncontributory.

## S23N mutation in exon 2



Exon 4 of *TTR* shows heterozygosity (left, arrow) in an African American man with amyloidosis due to the Val122Ile variant

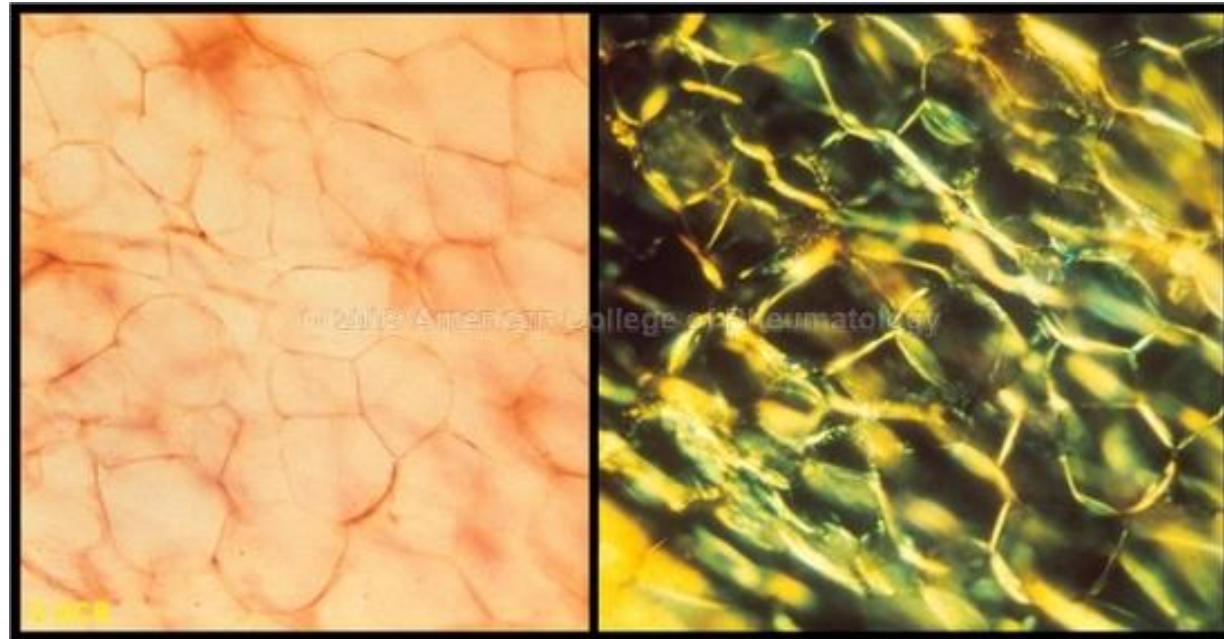
# נ.א. בת 65

## נ+2. מוצא אשכנזי

- שבוע לאחר שחרורה, אושפזה עם החמרה בקוצר נשימה, ברדיקרדיה ~48. ל"ד 100/60. עליה בקראטינין ל 124 ממול.
- אושפזה ביחידת הקרדיולוגית עם ברדיקרדיה סימפטומטית משנית לדילטאטאם. <-- שיפור מהיר--> שחרור.
- במעבדה- באימונופיקסציה: IGA/L . רמות IGA תקינות.
- אשפוז נוסף ע"ר החמרה נשימתית.
- מח עצם- 3-5% תאי פלזמה מונוקלונליים ל L. צביעת CONGO RED חיובית לנוכחות עמילואיד.
- בדיקת FLC : L- 442 K-22 יחס 0.05

# אבחנה: על ידי מציאת העמילואיד בביופסיה: צביעת קונגו-רד\*

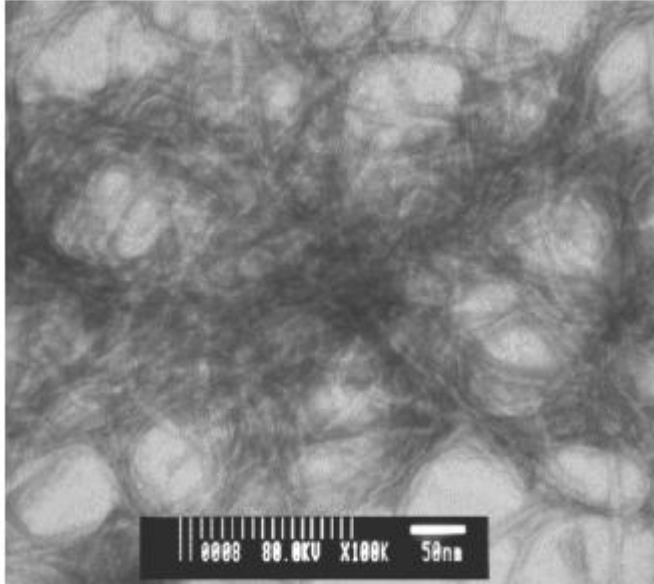
\* כדי להגדיל את הסיכוי למצוא- עושים ביופסיה מלפחות שני מקומות



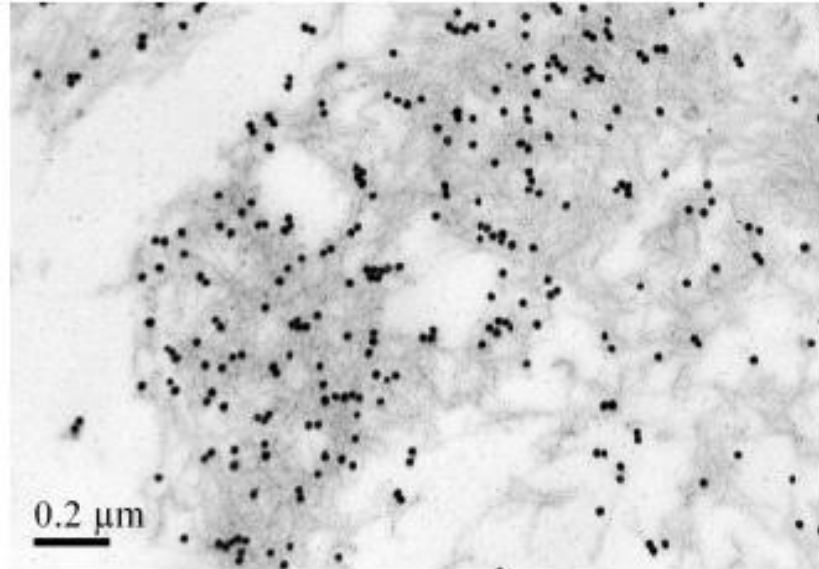
אבל:  
מציאת העמילואיד  
בצביעת קונגו-רד  
אינה  
מאבחנת את סוג  
העמילואיד!

חוץ מצביעה ל AA – כל שאר הצביעות אינן  
מדויקות!!!

# Electron microscopy (Immunogold)

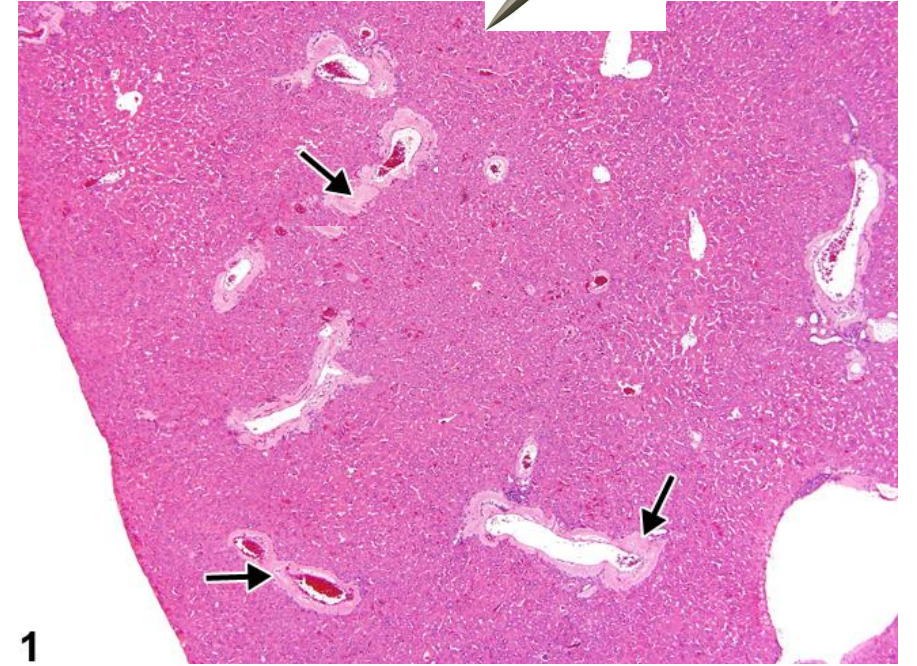
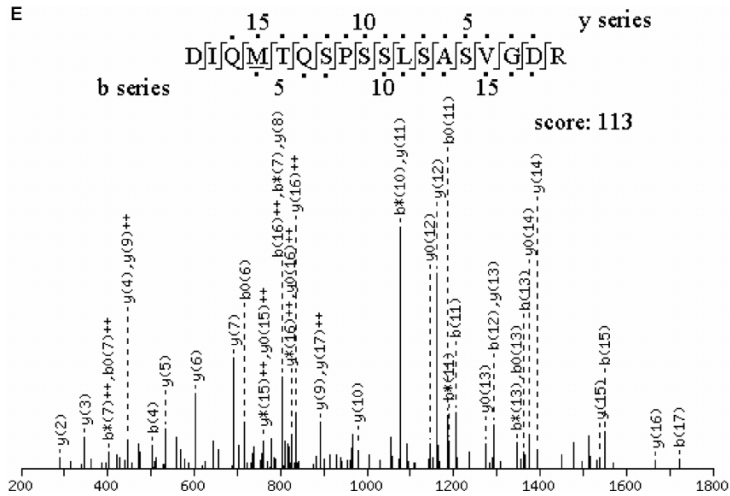


amyloid fibrils by  
electron micrograph



immunogold electron  
microscopy (IEM)

# Mass Spectrometry (Laser microdissection)



# TYPING in Israel

**Table 1**

The characteristics of the three AL amyloidosis typing method.

	Immuno-histochemistry	Immunoelectron microscopy	Mass spectrometry
Accessibility	Widely available,	Not available in most centers	Not available in most centers
Sensitivity (%)	75–80	75–80	95
Specificity (%)	80	100	100
Comments	Should be done by highly specialized pathologist, non-standardized,		The gold standard for AL amyloidosis typing

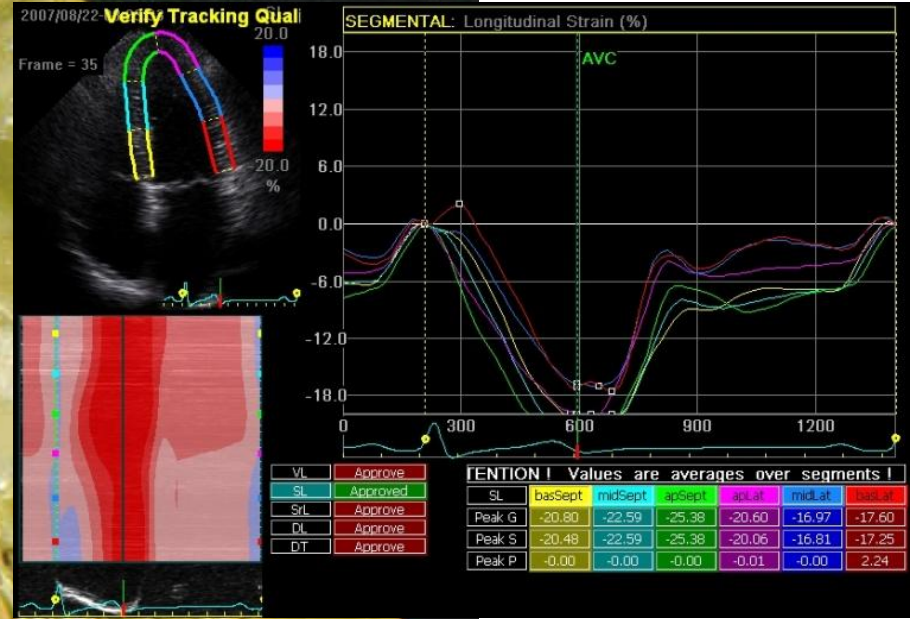
Germany

Hadassah, Italy

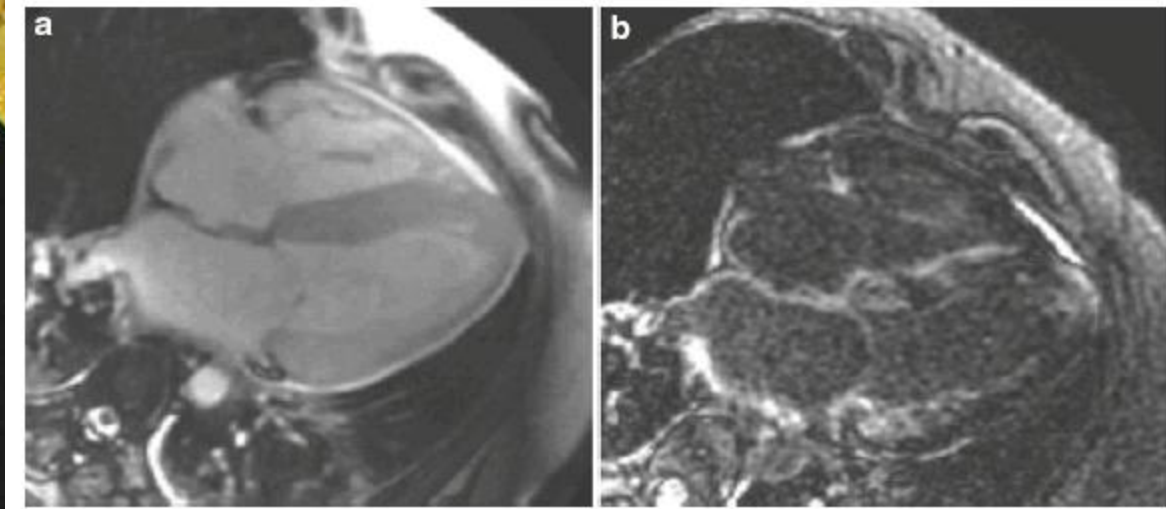
Italy, Mayo clinic  
SHEBA-Israel



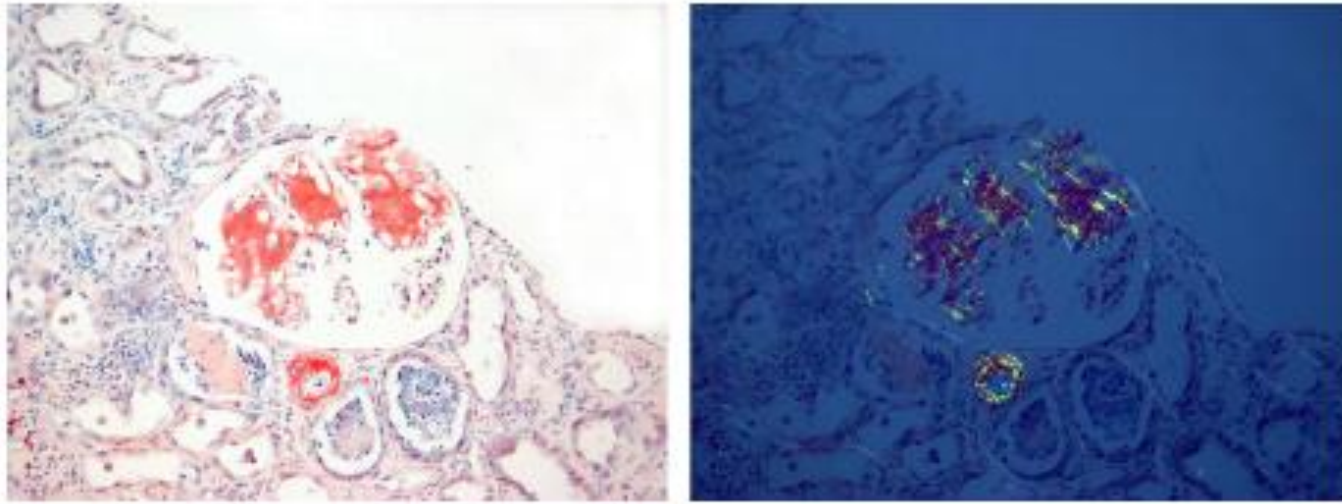
Some more  
clinical  
characteristics



diastolic dysfunction and the symptoms of heart failure



# Renal Disease



asymptomatic  
proteinuria or clinically  
apparent nephrotic  
syndrome



# GI Disease

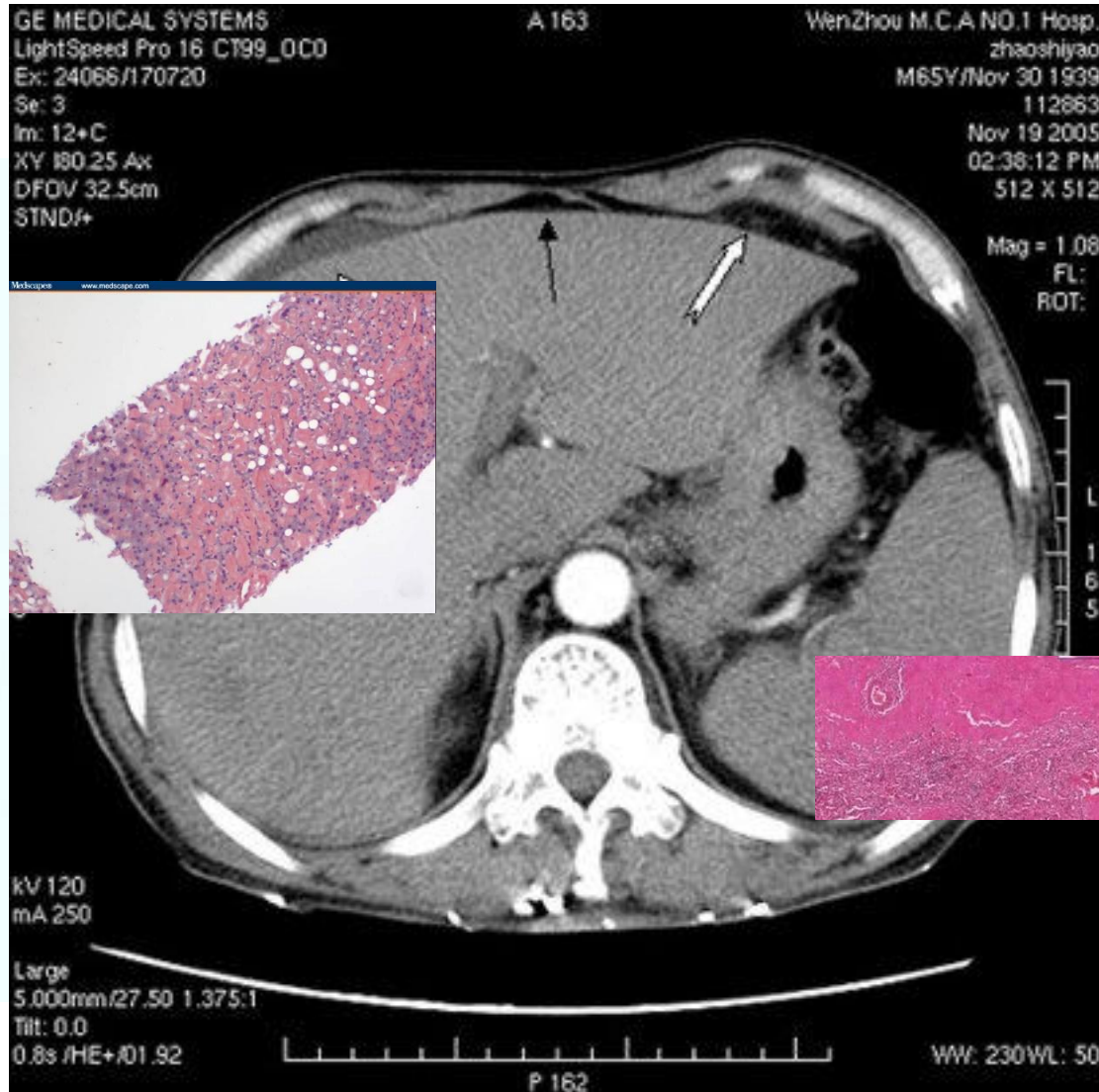


bleeding (due to vascular fragility and loss of vasomotor responses to injury), gastroparesis, constipation, bacterial overgrowth, malabsorption, and intestinal pseudo-obstruction resulting from dysmotility

# Liver and Spleen Disease

Hepatomegaly  
with or without  
splenomegaly

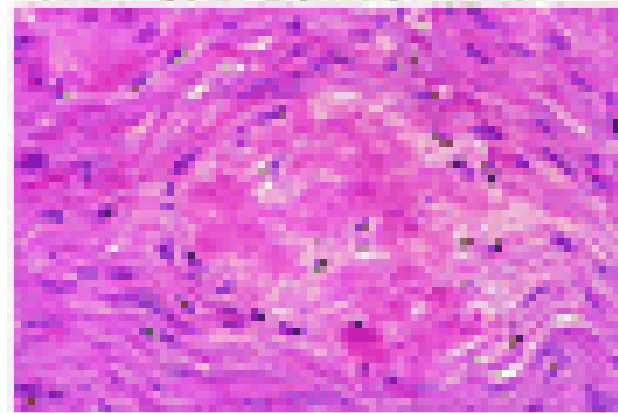
factor X  
deficiency due  
to binding on  
amyloid fibrils  
primarily in the  
liver and spleen



# Neuropathy

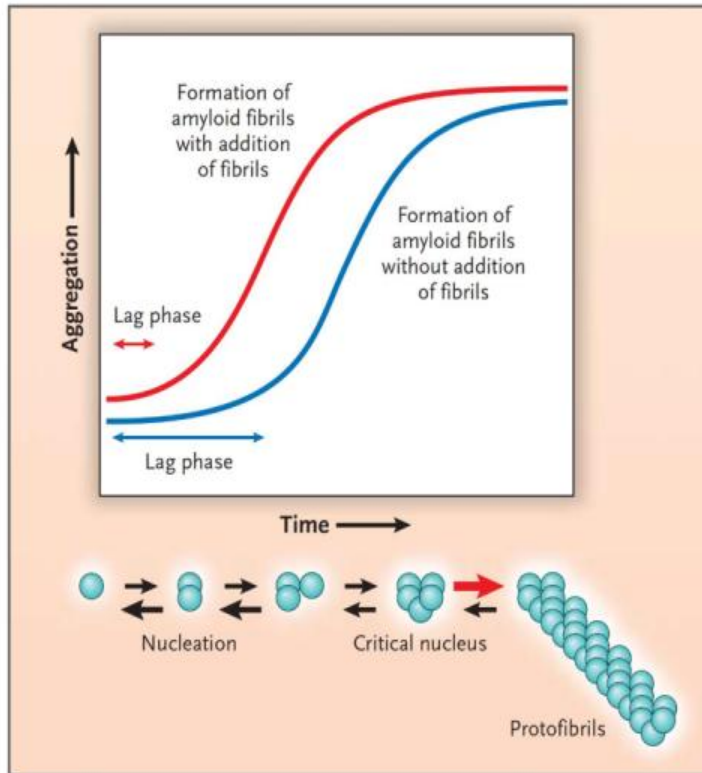


Mixed sensory and motor peripheral neuropathy and/or autonomic neuropathy

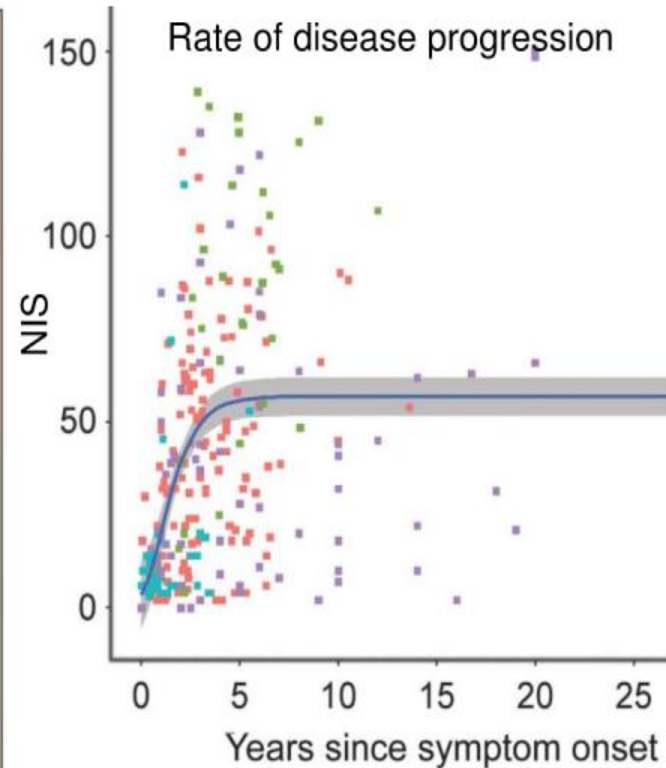




# Systemic amyloidosis: Protein misfolding disease



Merlini & Bellotti, *NEJM* 2003



Adams et al, *Neurology* 2015

## Early diagnosis

- 40% < 6 mos
- 40% > 12 mos\*

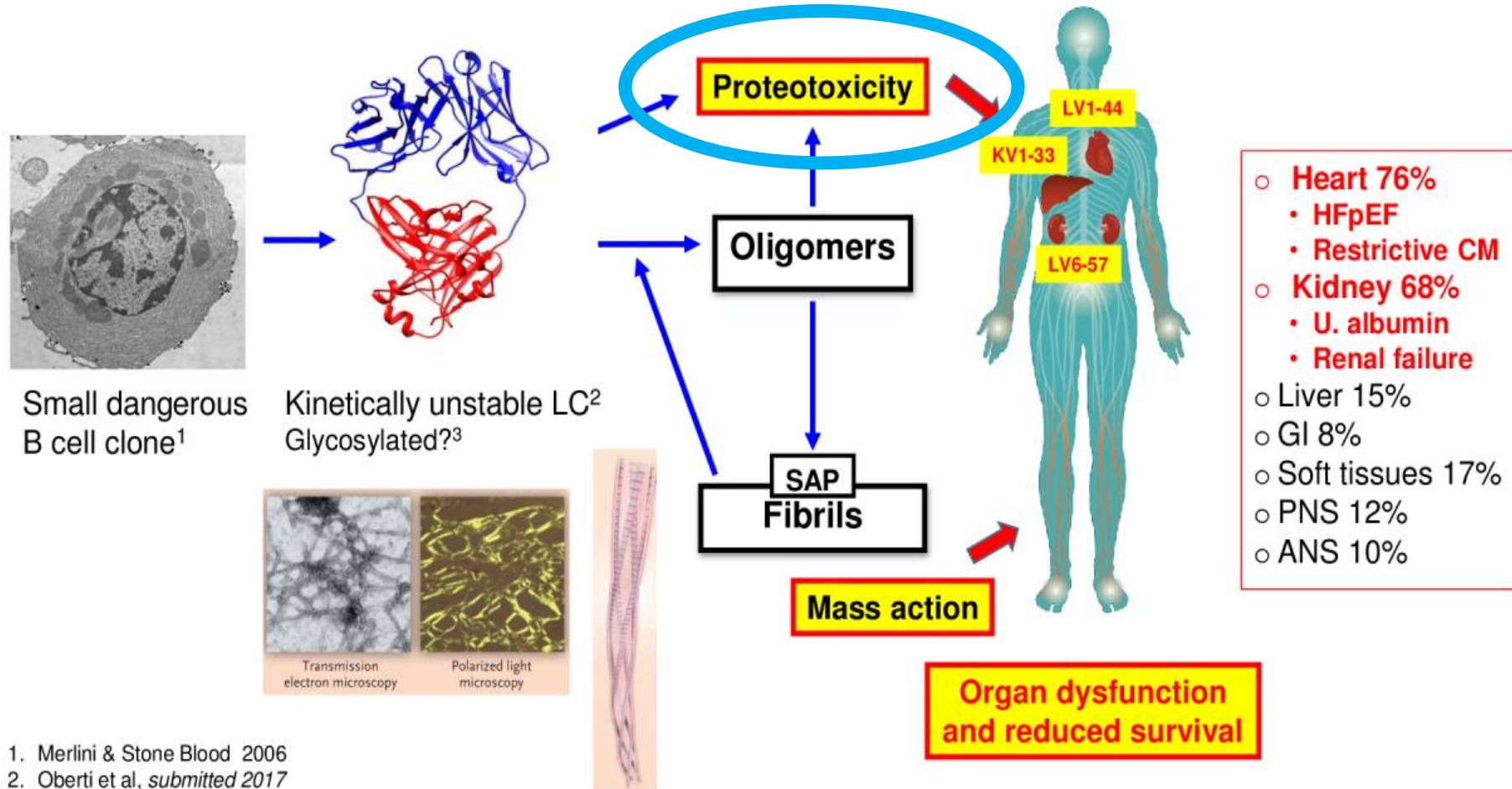
Rapid and deep decrease of the amyloid precursor

Reduce the load of amyloid fibrils

\*Lousada et al, *Adv Ther* 2015

# AL amyloidosis: Protein misfolding disease

Incidence 10 patients/million/year



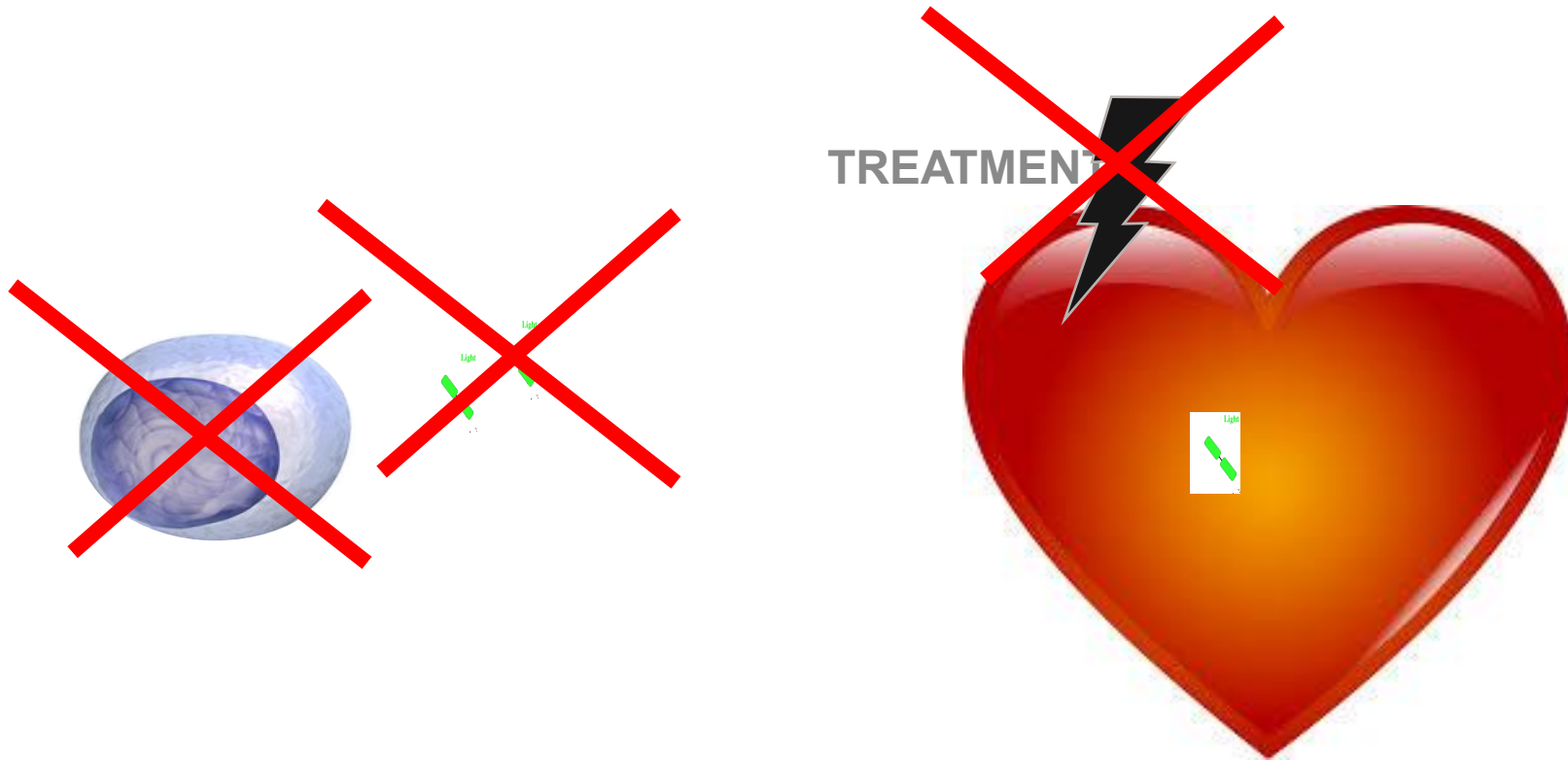
1. Merlini & Stone Blood 2006  
 2. Oberti et al, submitted 2017  
 3. Milani et al, IMW 2017 PS-186

A key to disease understanding



**The free light chains ARE TOXIC to the organs**

**Eliminate the cells = Eliminate the toxicity**



**Eliminating TOXIC free light chains results  
eventually in  
target organ restoration of function**

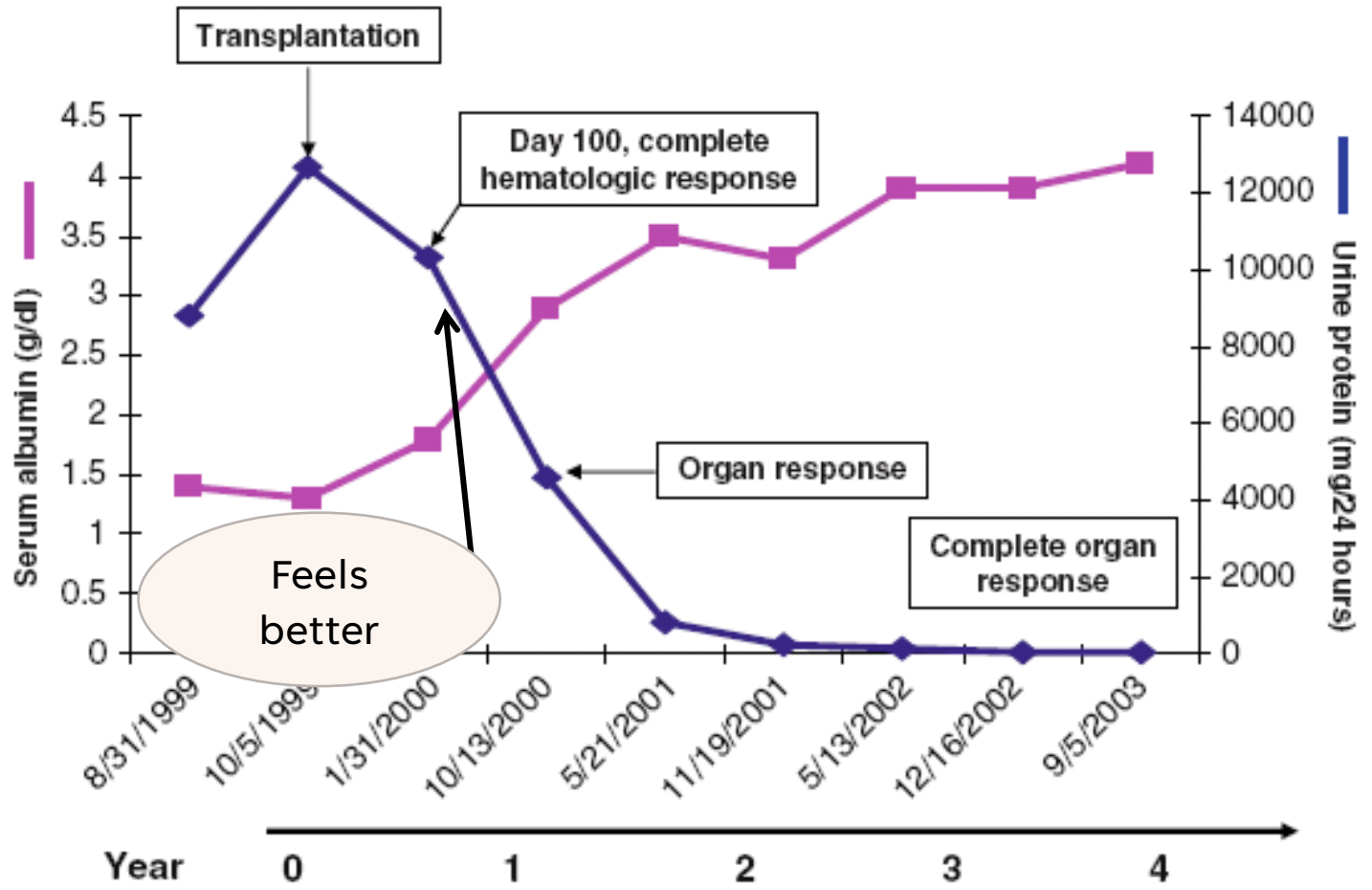
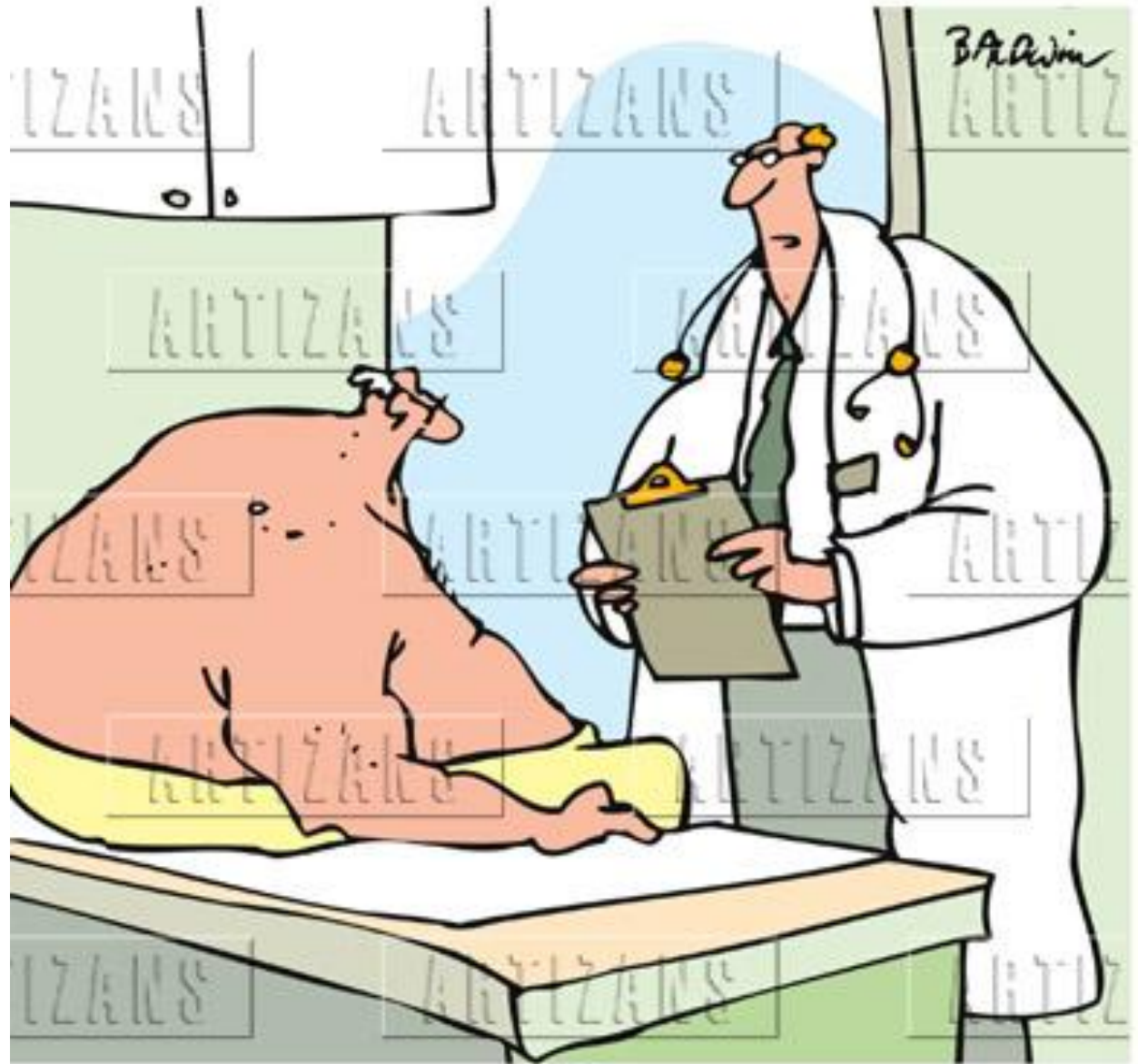


Fig. 6-1. Time lag between hematologic response and organ response.

## Prognosis & Treatment



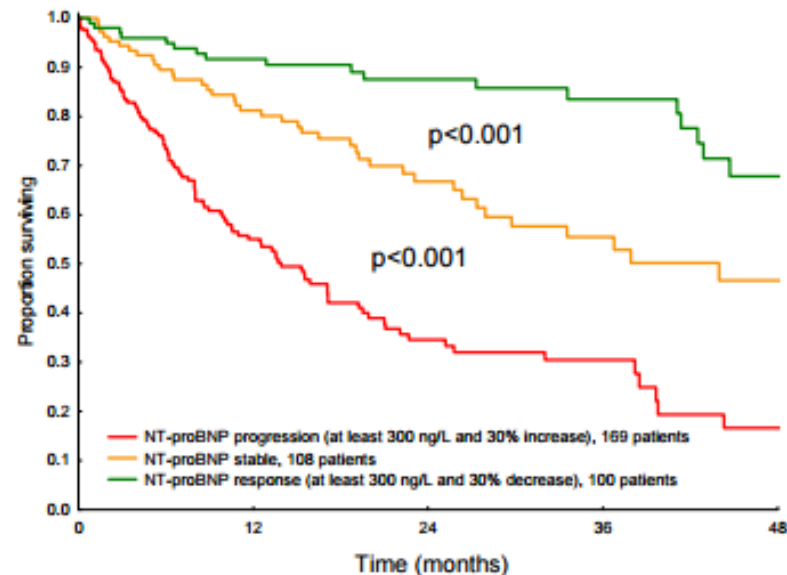
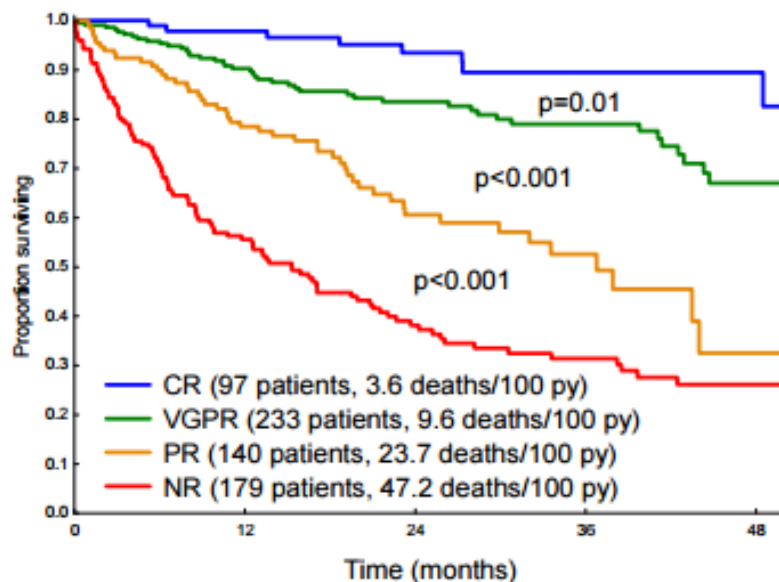
“You’ve got six months, but with aggressive treatment we can help make that seem much longer.”

# STAGING

Staging system	Markers and thresholds	Stages	Outcomes*
Cardiac <sup>54,55</sup>	NT-proBNP >332 ng/L cTnT >0.035 ng/mL (or cTnI > 0.01 ng/mL)	I. no markers above the cutoff II. one marker above the cutoff IIIa. both markers above the cutoff and NT-proBNP <8500 ng/L IIIb. both markers above the cutoff and NT-proBNP ≥8500 ng/L	I. median survival not reached, 60% surviving 1 years II. median survival 49 months IIIa. median survival 14 months IIIb. median survival 5 months
Revised Mayo Clinic <sup>139</sup>	NT-proBNP >1800 ng/L cTnT >0.025 ng/mL dFLC >180 mg/L	I. 0 markers above the cutoff II. 1 marker above the cutoff III. 2 markers above the cutoff IV. 3 markers above the cutoff	I. median survival not reached, 55% surviving 1 years II. median survival 57 months III. median survival 18 months IV. median survival 6 months

# Prognostic factors in AL: Response to therapy

**New criteria for response to treatment** in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *Palladini et al, J Clin Oncol. 2012;30:4541-9*



<b>aCR</b>	Negative s. & u.IFE, normal FLR
<b>VGPR</b>	dFLC <40 mg/L
<b>PR</b>	dFLC decrease ≥50%
<b>NR</b>	other

**Renal insufficiency and IMiDs may alter NT-proBNP metabolism**

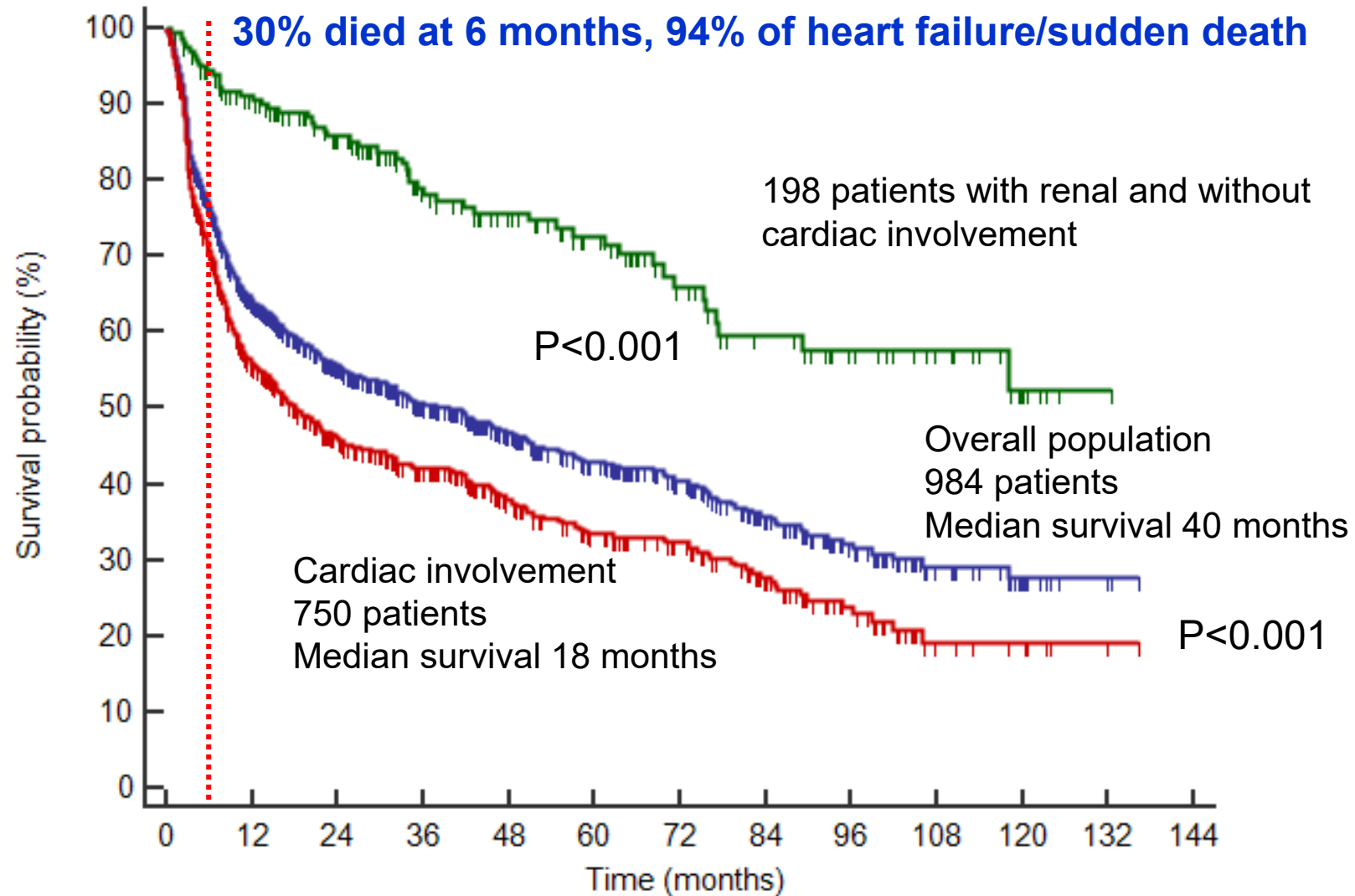
**New cardiac response criteria**

- reduction (>30% and >300 ng/L) of NT-proBNP

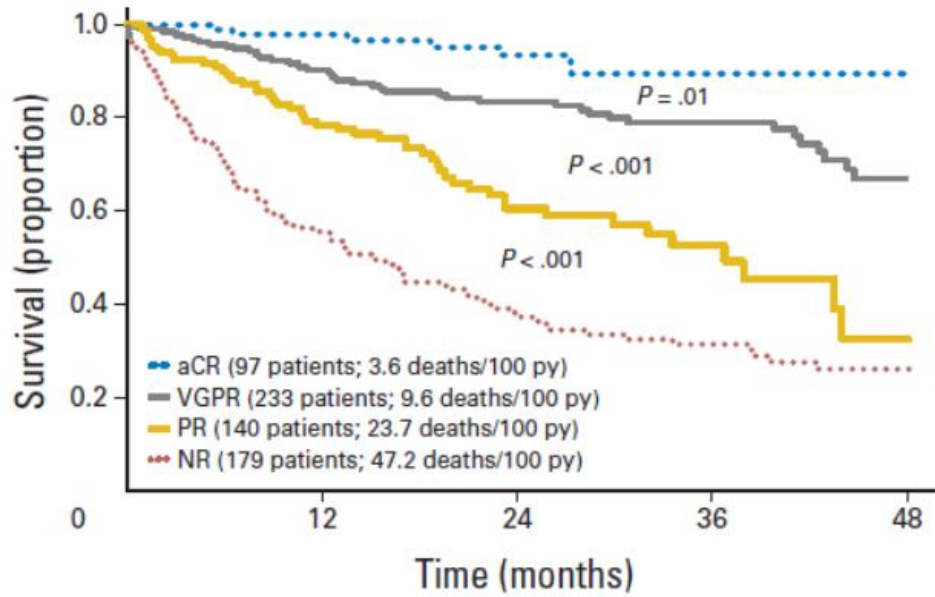
**Organ response can be delayed**

Depth of the response is the leading indicator of durability of treatment benefits

# Heart involvement is the determinant of survival

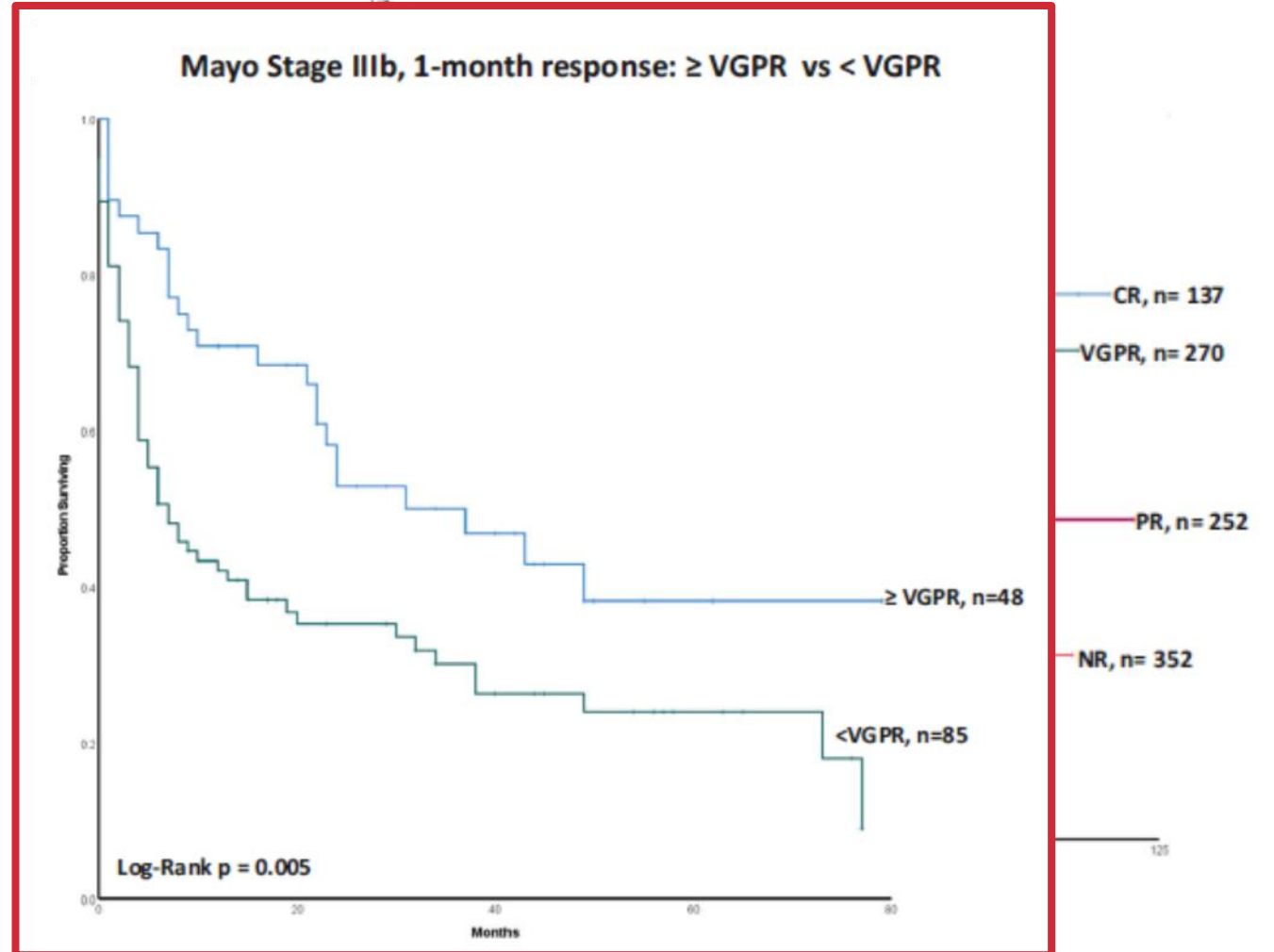


# Depth and speed of hematologic response are vital



Criteria	Definition
CR	Negative s & u IFE + normalized FLCR (unless uFLC > iFLC)
VGPR	dFLC <40 mg/L dFLC <10 mg/L if baseline dFLC <50 mg/L
PR	dFLC decrease >50%
NR	All other patients

Overall Survival (1-Month Landmark Cohort): 1-month response



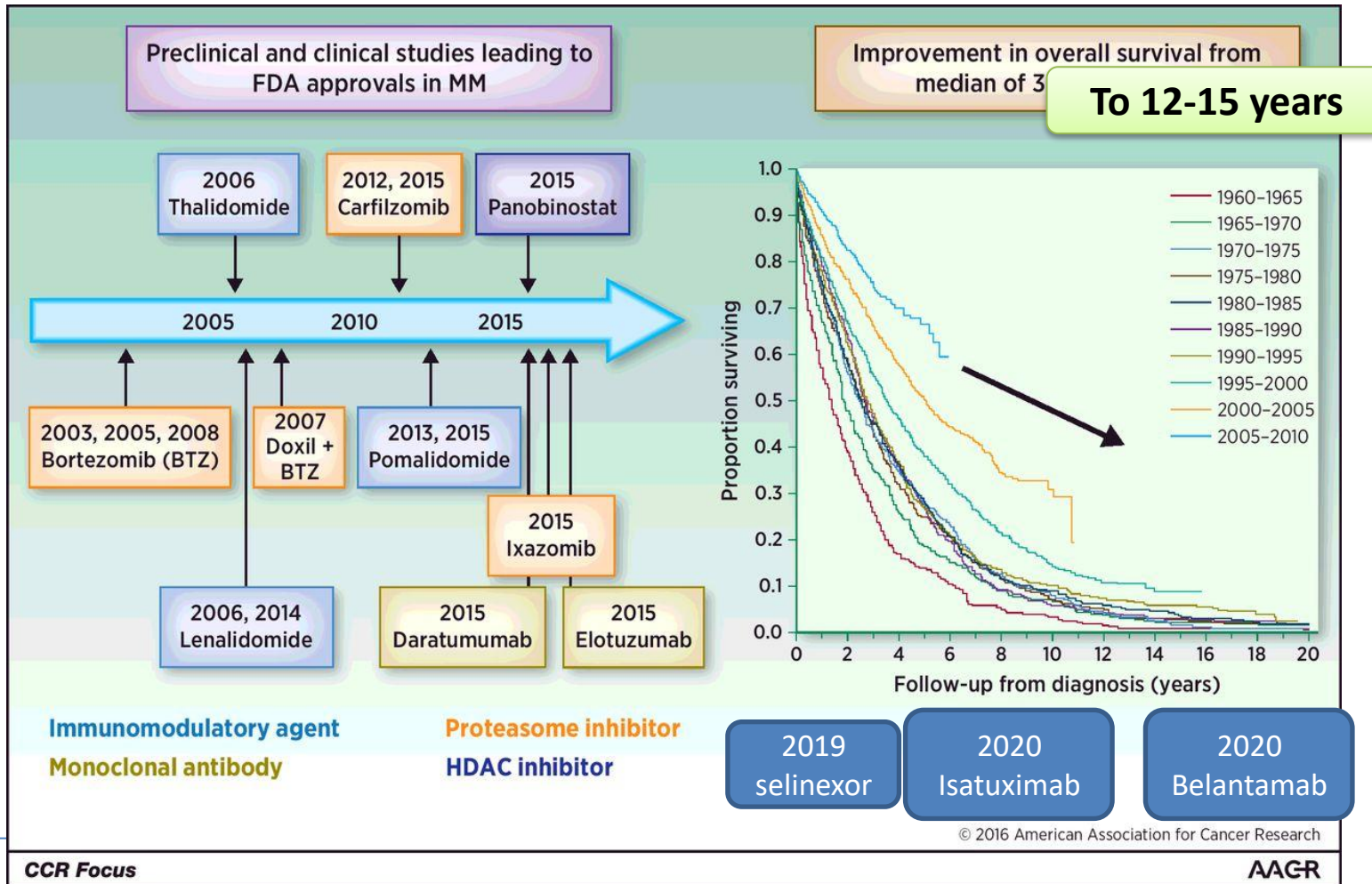


**Anti Myeloma treatments are effective yet may be too toxic for AL patients**

**“We’ve found a mass. The good news is we have weapons of mass destruction.”**

# MM TREATMENTS

MULTIPLE MYELOMA treatments available 2025 :



# TREATMENT: MM

MULTIPLE MYELOMA treatments available 2025 and in the near future:



Chemotherapy and Steroids

Immune Modulators (IMiDs)

Proteasome Inhibitors

Thalidomide

Lenalidomide  
(Revlimid)

Pomalidomide

(Iberdomide/  
Mezigdomide)

Bortezomib  
(velcade)

Carfilzomib

Ixazomib

Antibodies

Daratumumab\Isatuximab

Elotuzumab

Belantamab

BiTE antibodies therapy X 2 types

CAR-T cell therapy X2 types

(VENETOCLAX for t11:14)

XPO inhibition (Selinexor)

# TREATMENT: AL AMYLOIDOSIS

AL AMYLOIDOSIS treatments available 2025 :



Chemotherapy and Steroids

Immune Modulators (IMiDs)

- Thalidomide
- Lenalidomide (Revlimid)
- Pomalidomide
- (Iberdomide/Mezigdomide)

Proteasome Inhibitors

- Bortezomib (velcade)
- Carfilzomib
- Ixazomib

Dara-CyBorD  
Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Dexamethasone

Antibodies

Daratumumab

Elotuzumab

Belantamab

BiTE antibodies therapy X 3 types

CAR-T cell therapy X2 types

(VENETOCLAX for t11:14)

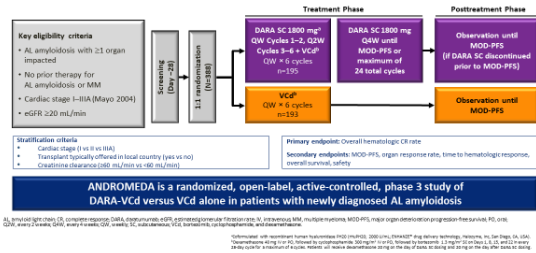
XPO inhibition (Selinexor)



# Induction: AL AMYLOIDOSIS: Dara-VCd 1<sup>st</sup> line treatment

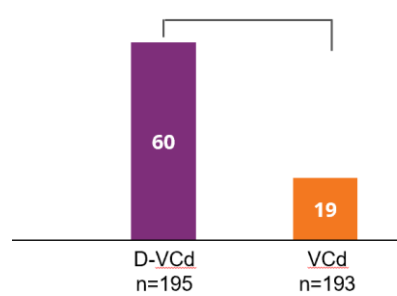
## Eliminating TOXIC free light chains results eventually in target organ restoration of function

### ANDROMEDA Study Design

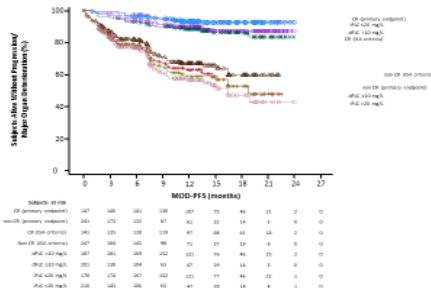


### Updated analysis (median follow-up 25.8 months)

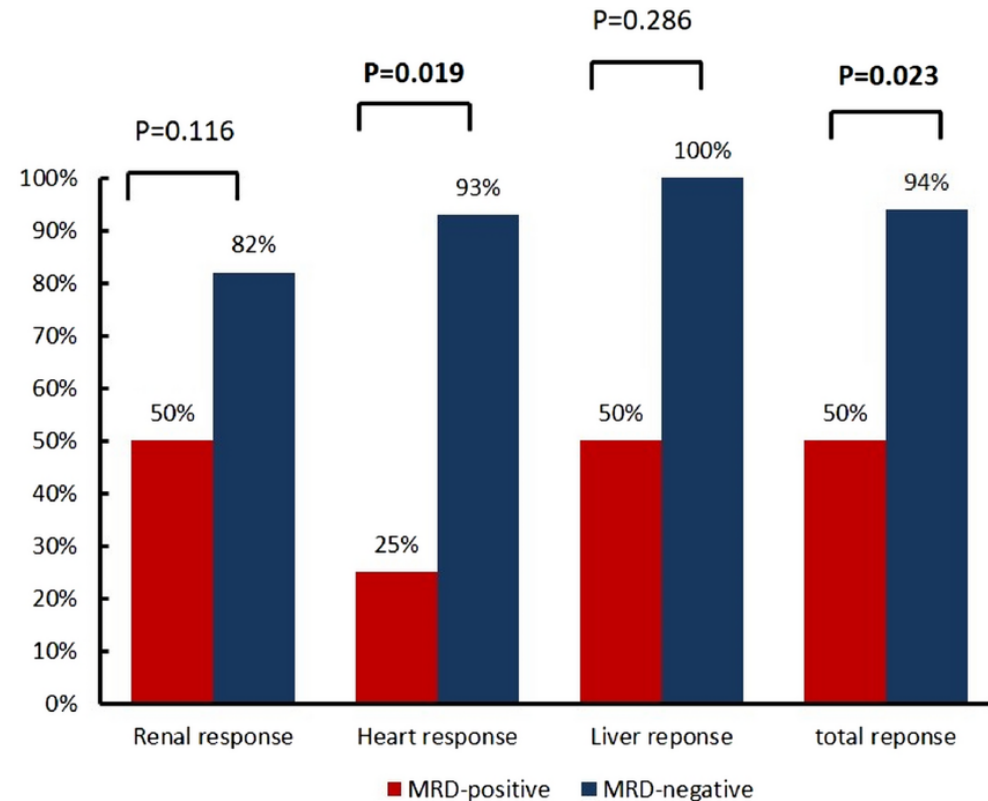
Odds ratio 6.0  
95% CI 3.8-9.6; P<0.0001



### MOD-PFS by Hematologic Response



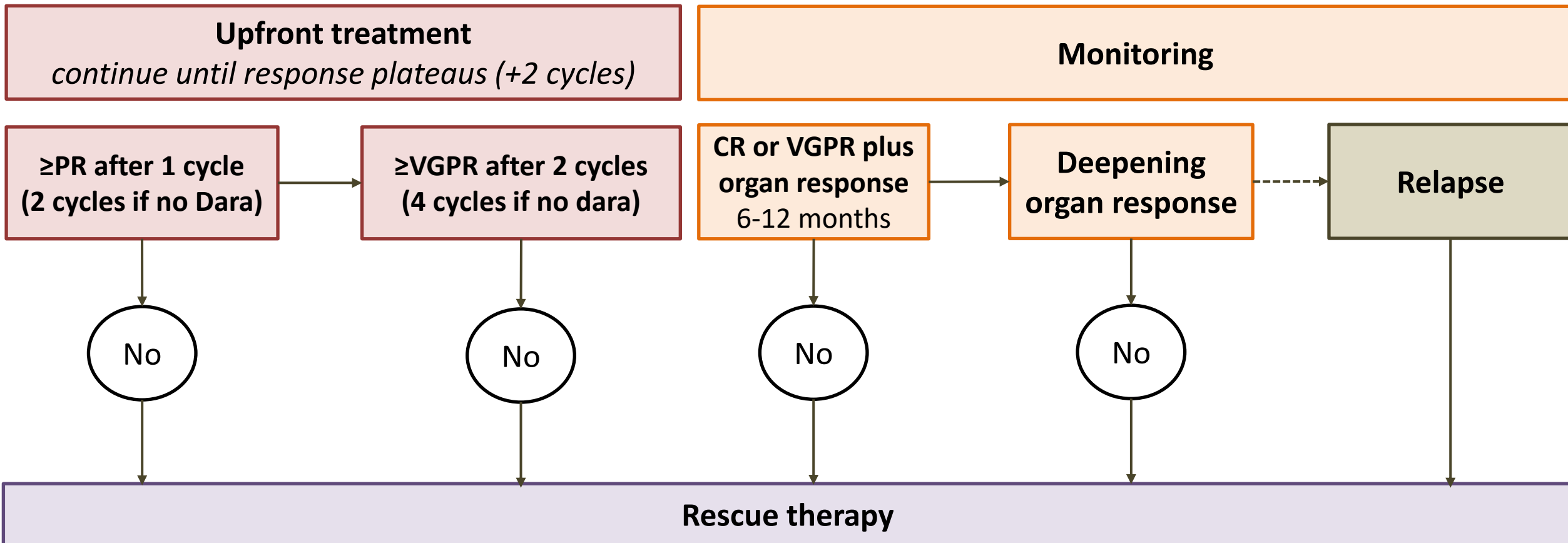
Depth of response as measured by all hematologic response criteria corresponded with MOD-PFS, which was longer in patients who received DARA-VCd



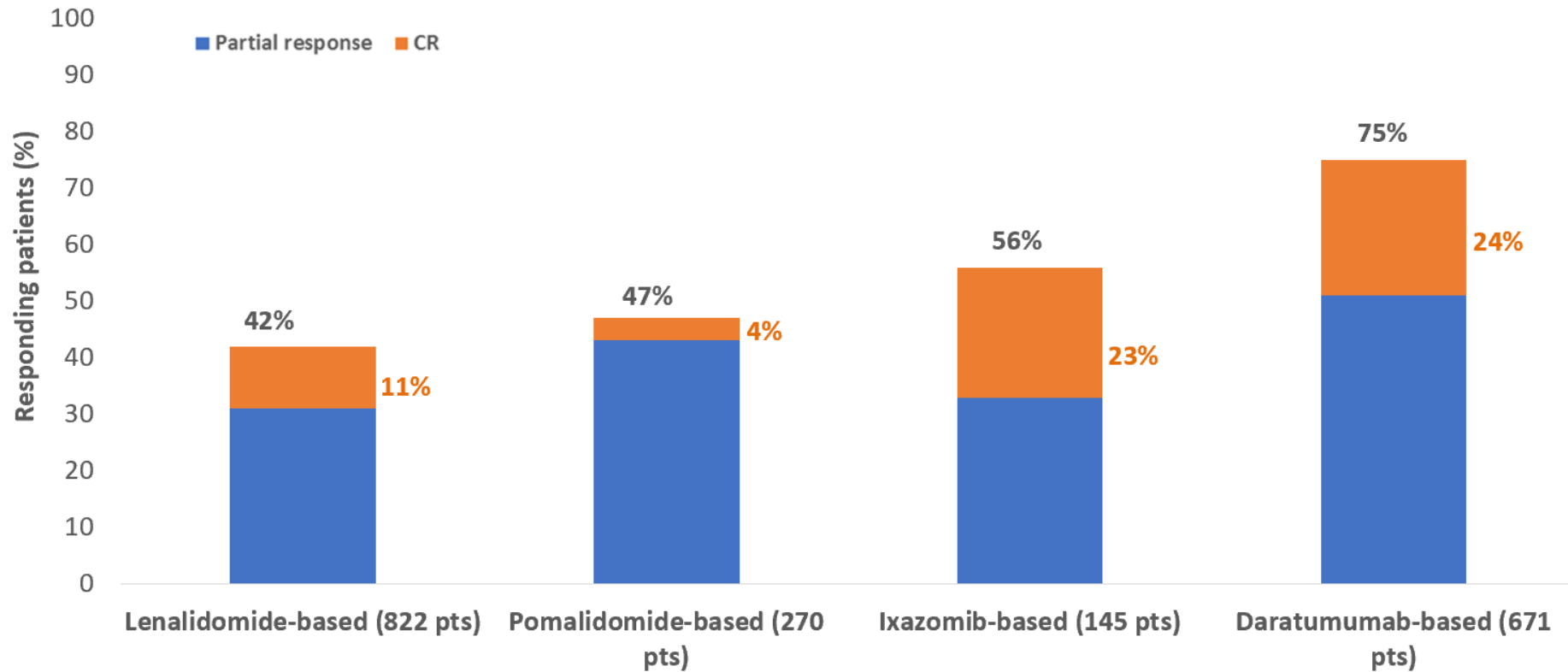
(Lee et al. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2022)).

(Comenzo et al. *ASH 2020 oral abstract #766*).

# Tentative monitoring schedule during (and after) treatment



# Most common agents used in rescue treatment of AL amyloidosis



**Data pooled from:**

[Santhorawala et al. Blood 2007;110\(10\):3561-3](#)  
[Dispenziera et al. Blood 2007;109\(2\):465-70](#)  
[Moreau et al. Blood 2010;116\(23\):4777-82](#)  
[Palladini et al. Ann Hematol 2012;91\(1\):89-92](#)  
[Kumar et al. Blood 2012;119\(21\):4860-7](#)  
[Kastritis et al. Blood 2012;119\(23\):5384-90](#)  
[Palladini et al. Haematologica 2013;98\(3\):433-6](#)  
[Santhorawala et al. Haematologica 2013;98\(5\):789-92](#)  
[Dinner et al. Haematologica 2013;98\(3\):1593-9](#)  
[Lichtman et al. Am J Hematol 2014;89\(7\):706-8](#)

[Mahmood et al. Br J Haematol 2014;166\(6\):842-8](#)  
[Kastritis et al. Am J Hematol 2015;90\(4\):E60-5](#)  
[Cibeira et al. Br J Haematol 2015;170\(6\):804-13](#)  
[Hegebart et al. Haematologica 2017;102\(8\):1424-31](#)  
[Kastritis et al. Amyloid 2018;25\(4\):234-41](#)  
[Kastritis et al. Blood Adv 2019;3\(23\):4095-103](#)  
[Cohen et al. Br J Haematol 2020;189\(4\):643-49](#)  
[Basset et al. Br J Haematol 2021;195\(2\):230-43](#)  
[Dispenziera et al. Blood 2012;119\(23\):5397-404](#)  
[Santhorawala et al. Blood 2016;128\(8\):1059-62](#)  
[Palladini et al. Blood 2017;131\(5\):525-32](#)  
[Sharpley et al. Br J Haematol 2018;183:557-63](#)

[Milani et al. Amyloid 2020;27\(4\):231-36](#)  
[Santhorawala et al. Blood 2017;130\(5\):597-605](#)  
[Dispenziera et al. Leukemia 2021;36\(1\):225-35](#)  
[Cohen et al. Br J Haematol 2020;189\(4\):643-49](#)  
[Sher et al. Blood 2016;128\(15\):1987-89](#)  
[Kaufman et al. Blood 2017;130\(7\):900-02](#)  
[Gran et al. Eur J Hematol 2018;100:386-88](#)  
[Khouri et al. Br J Haematol 2019;185\(2\):342-44](#)  
[Abeykoon et al. Leukemia 2019;33\(2\):531-536.](#)  
[Arnall et al. J Oncol Pharm Pract 2019;25\(4\):1021-25](#)  
[Canichella et al. Ann Hematol 2019;98\(4\):1047-48](#)  
[Lee et al. Amyloid 2019;26\(2\):101-2](#)

[Ghilardi et al. Amyloid 2019;26\(3\):173-74](#)  
[Schwotzer et al. Hematol Oncol 2019;37\(5\):595-600](#)  
[Van de Wynaert et al. Br J Haematol 2020;188\(3\):e24-7](#)  
[Santhorawala et al. Blood 2020;135\(18\):1541-47](#)  
[Godara et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20\(3\):184-89](#)  
[Chung et al. Blood Adv 2020;4\(3\):458-6](#)  
[Lecumberri et al. Amyloid 2020;27\(3\):163-7](#)  
[Kimmich et al. Blood 2020;135\(18\):1517-30](#)  
[Roussel et al. Blood 2020;135\(18\):1530-40](#)  
[Milani et al. Am J Hematol 2020;95\(8\):900-5](#)  
[Cohen et al. Amyloid 2020;43\(4\):333-41](#)

ARTICLE

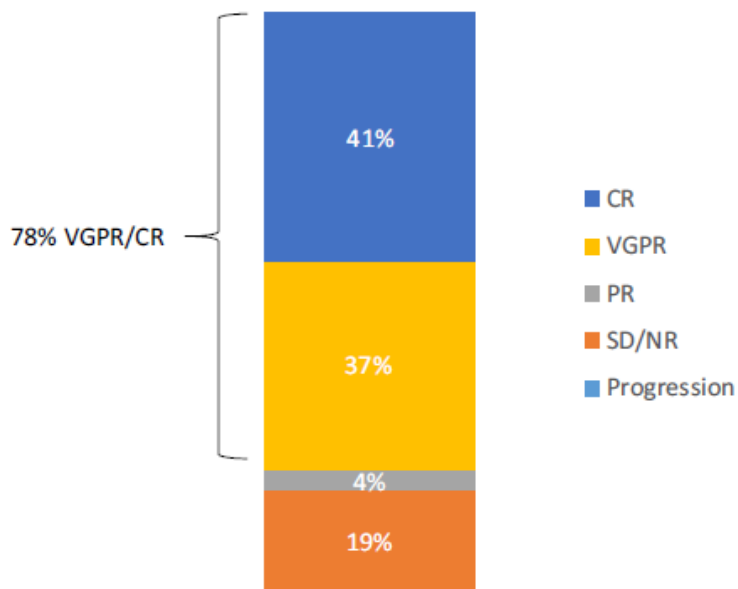
Open Access

# Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis

Vikram J. Premkumar<sup>1,2</sup>, Suzanne Lentzsch<sup>1</sup>, Samuel Pan<sup>3</sup>, Divaya Bhutani<sup>1</sup>, Joshua Richter<sup>4</sup>, Sundar Jagannath<sup>4</sup>, Michaela Liedtke<sup>5</sup>, Arnaud Jaccard<sup>6</sup>, Ashutosh D. Wechalekar<sup>7</sup>, Raymond Comenzo<sup>8</sup>, Vaishali Sanchorawala<sup>9</sup>, Bruno Royer<sup>10</sup>, Michael Rosenzweig<sup>11</sup>, Jason Valent<sup>12</sup>, Stefan Schönland<sup>13</sup>, Rafael Fonseca<sup>14</sup>, Sandy Wong<sup>15</sup> and Prashant Kapoor<sup>16</sup>

C

Best response in evaluable t(11;14) patients (n = 27)



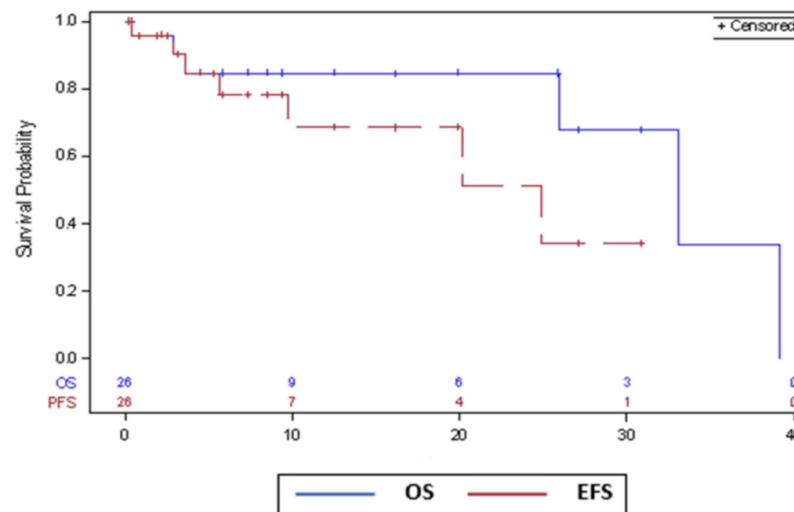
, C response in t(11;14) patients.

Article

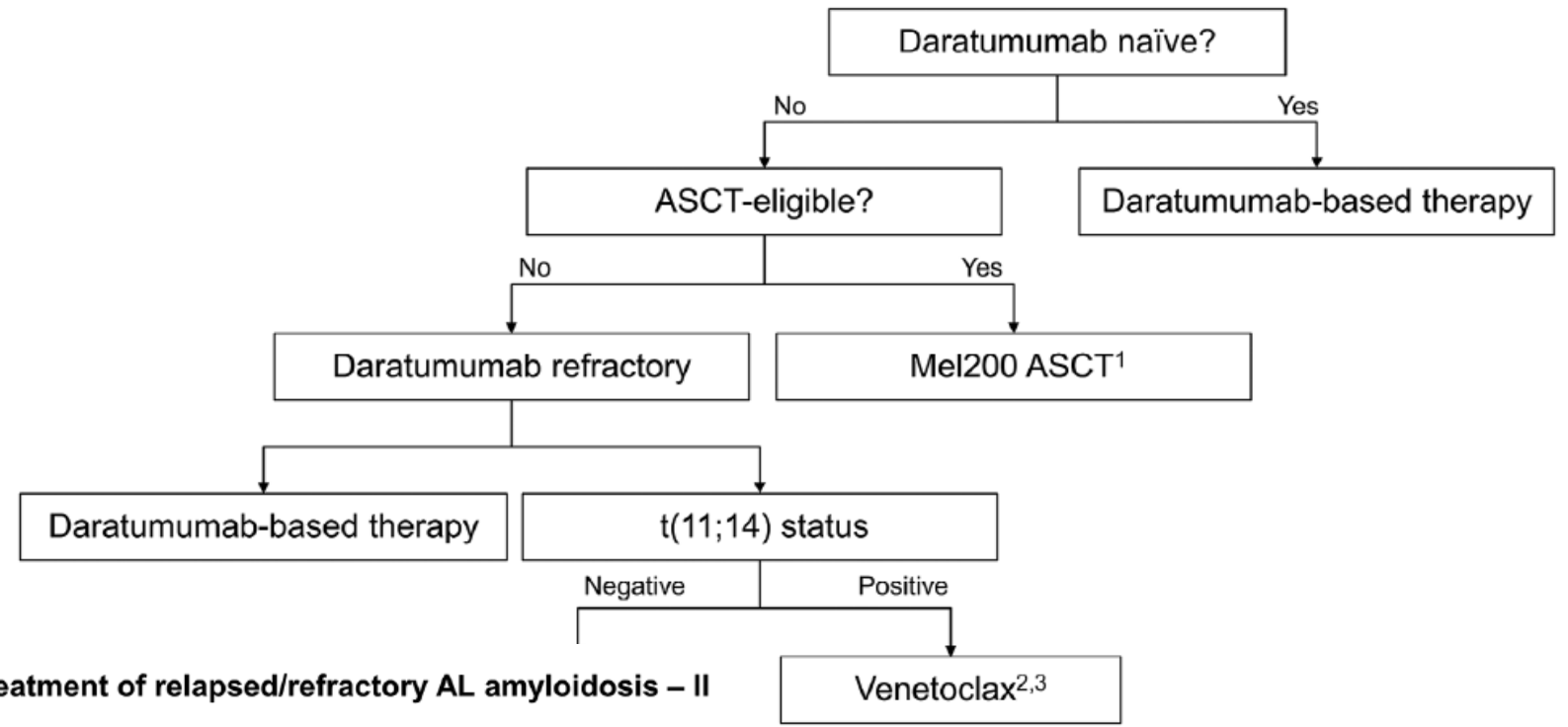
# Venetoclax in Relapse/Refractory AL Amyloidosis—A Multicenter International Retrospective Real-World Study

Eyal Lebel<sup>1,2,†</sup>, Efstathios Kastritis<sup>3,†</sup>, Giovanni Palladini<sup>4,5</sup>, Paolo Milani<sup>4,5</sup>, Foteini Theodorakakou<sup>3</sup>, Shlomzion Aumann<sup>1,2</sup>, Noa Lavi<sup>6</sup>, Liat Shargian<sup>7,8</sup>, Hila Magen<sup>8,9</sup>, Yael Cohen<sup>8,10</sup>, Moshe E. Gatt<sup>1,2,†</sup> and Iuliana Vaxman<sup>7,8,\*</sup>

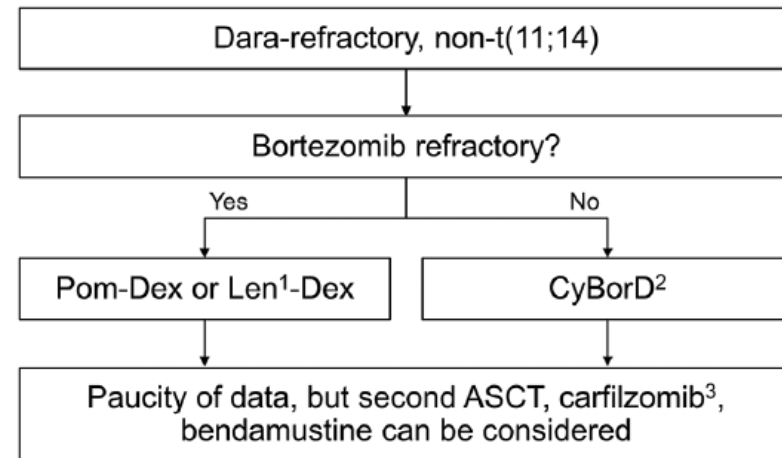
Overall response rate— <i>n</i> (%)	23 (88)	
Quality of response, <i>n</i> (%)	CR	9 (35)
	VGPR	9 (35)
	PR	5 (19)
	NR	3 (12)
Time to any response—median (range) months	1 (0.3–12)	
Time to best response—median (range) months	2 (0.3–11)	

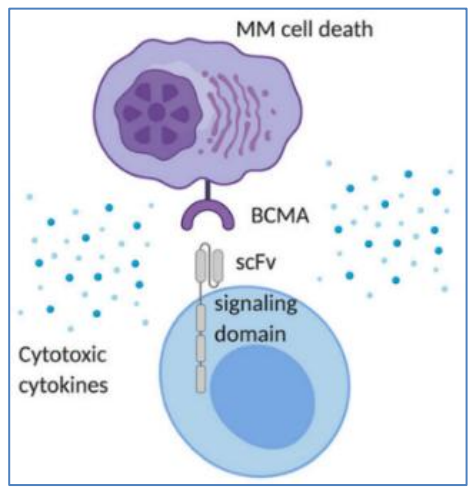
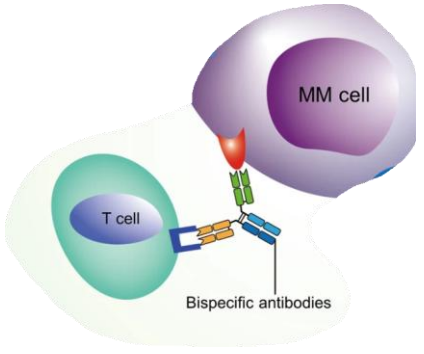
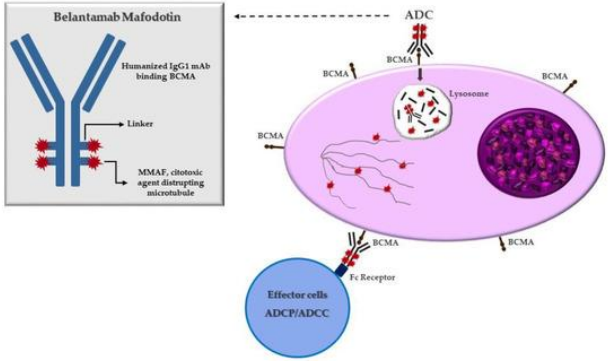


# Treatment of relapsed/refractory AL amyloidosis – I



## Treatment of relapsed/refractory AL amyloidosis – II





# The results of the phase-1 study on 16 patients with AL amyloidosis are reported here

Treatment – CART

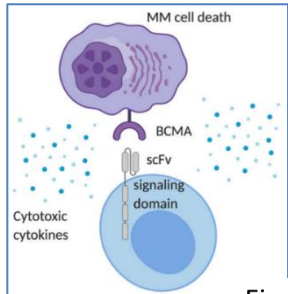
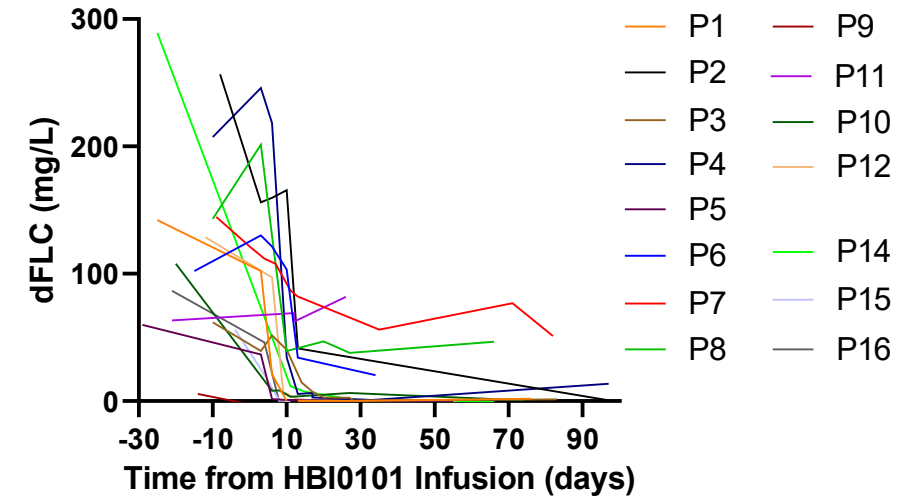
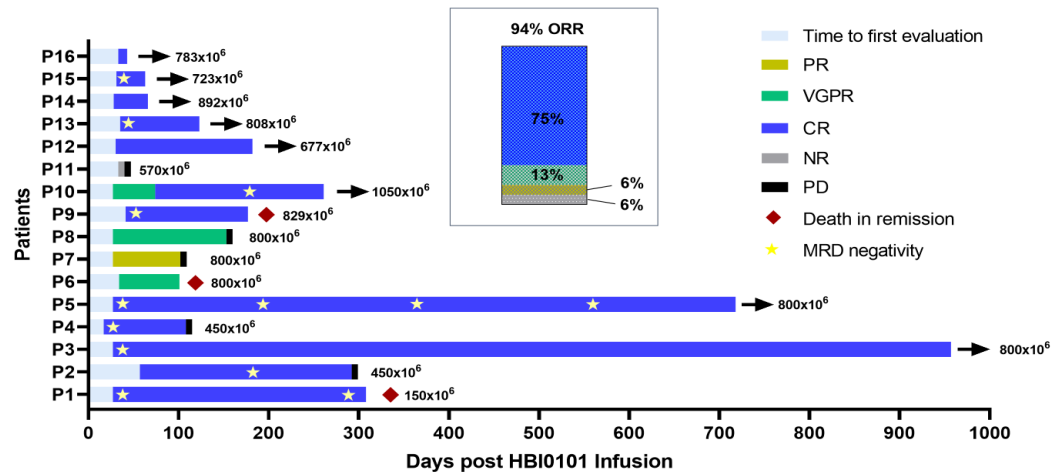
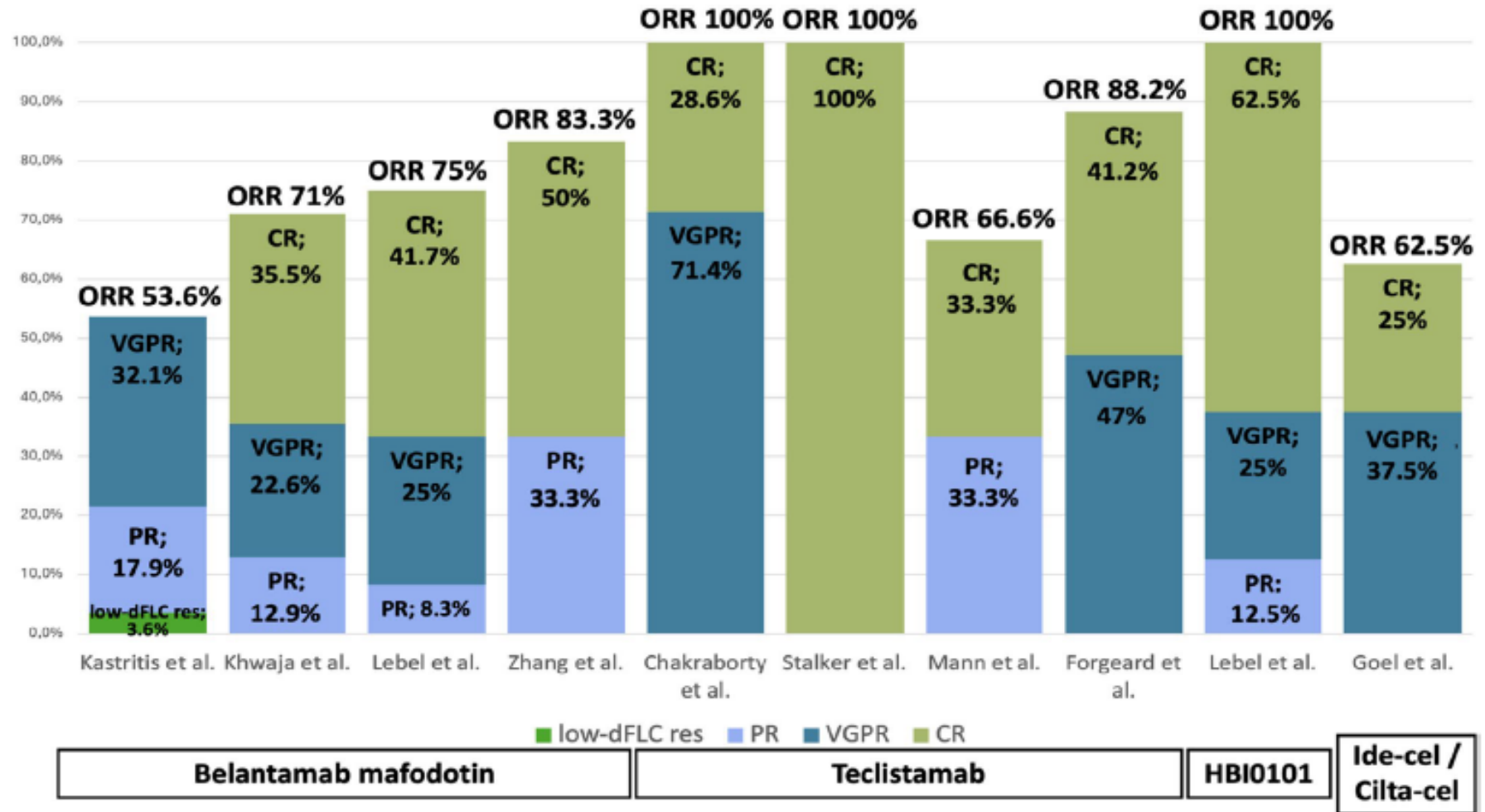
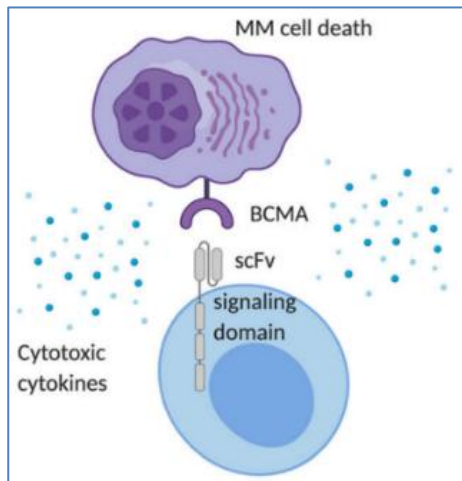
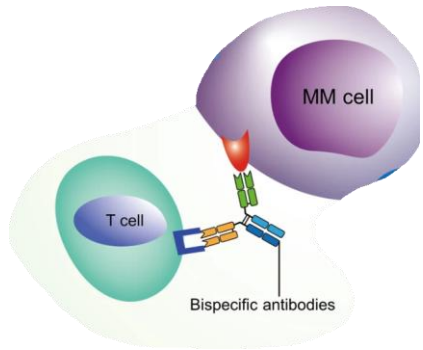
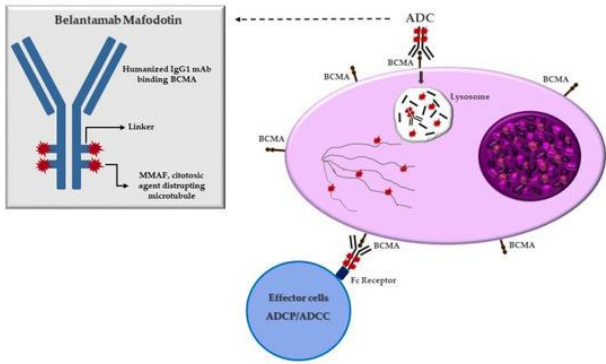


Figure 1



- The achievement of fast and deep responses is therefore crucial **AND TRANSLATING INTO FAST ORGAN RESPONSES**
- The patients are extremely fragile **BUT CAN EDURE THESE TREATMENTS**



**FIGURE 1** Graphical representation of response rates to anti-BCMA therapies in RR AL amyloidosis according to published results of studies including more than one individual. BCMA, B-cell maturation antigen; Cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; CR, complete response; Ida-cel, idecabtagene vicleucel; low dFLC res, low difference between involved and uninvolved free light chains response; ORR, overall response rate; PR, partial response; VGPR, very good partial response.

**Talquetamab case report . *Leuk Lymphoma* 2025 in press**

# AMYLOID DISSOLVING THERAPY

Specific anti amyloid antibodies:

NeoD001

CAEL101

GSK2398852 and GSK2315698 (anti sap)

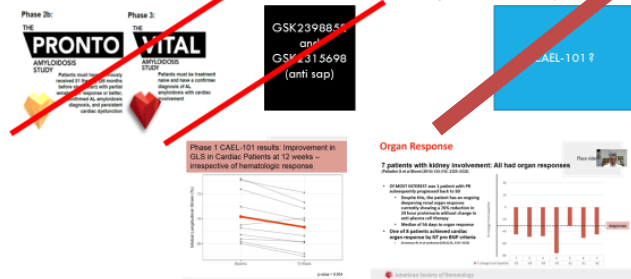


SPECIFIC ANTI AMYLOID ANTIBODIES:

NEOD001

CAEL101

GSK2398852 AND GSK2315698 (ANTI SAP)



Khouri et al. Abst 736 ASH 2020

- NEOD (Birtamimab) for MAYO stage 4
- CAEL101

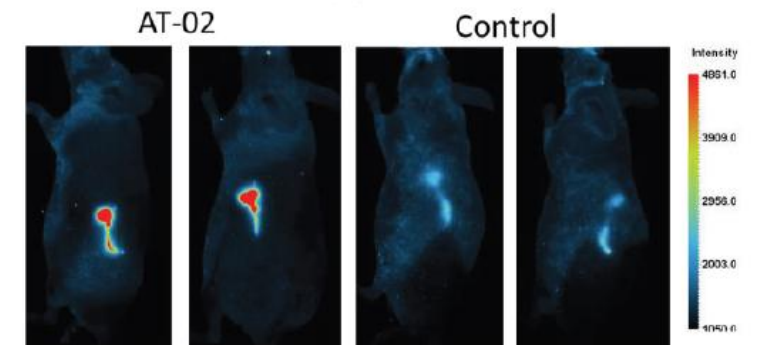
**Preclinical characterization of AT-02, a pan-amyloid-binding immunoglobulin-peptide fusion protein capable of inducing enhanced phagocytosis of amyloid**

WALL, JONATHAN<sup>1</sup>, KLEIN, L. MICHAEL<sup>2</sup>, SELVARAJAH, SUGANYA<sup>2</sup>, GUTHRIE, SPENCER<sup>2</sup>, BELL, GREGORY<sup>2</sup>, SIRAC, CHRISTOPHE<sup>3</sup>, CODO, ROUSSINE<sup>3</sup>, FOSTER, J. STEVE<sup>1</sup>, WILLIAMS, ANGELA<sup>1</sup>, RICHEY, TINA<sup>1</sup>, BALACHANDRAN, MANASI<sup>1</sup>, JACKSON, JOSEPH<sup>1</sup>, STUCKEY, ALAN<sup>1</sup>, MARTIN, EMILY<sup>1</sup>, MACY, SALLIE<sup>1</sup>, WOOLIVER, CRAIG<sup>1</sup>, HEIDEL, R. ERIC<sup>1</sup>, KENNEL, STEPHEN<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> University of Tennessee Graduate School of Medicine, USA

<sup>2</sup> Attralus, USA

<sup>3</sup> Controle de la Repponse Immune B et Lymphoproliferations (CRIBL) Laboratory, CNRS UMR7276, INSERM UMR1262, National Reference Center for AL Amyloidosis, France





# נ.א. כעת בת 73 המשך המהלך הקליני של החולה:

• בביקורת מרפאה 14 שנים מאז האבחנה:

עדיין ברמסיה . לפני 4 שנים עליה ב FLC

הוחל VD-DARA וכעת DARA בלבד – שוב בהפוגה ארוכה

אקו לב – בשנתיים הראשונות שינוי מינימלי מקודמו...

בשנים האחרונות ירידה בהיפרטרופיה ובספטום

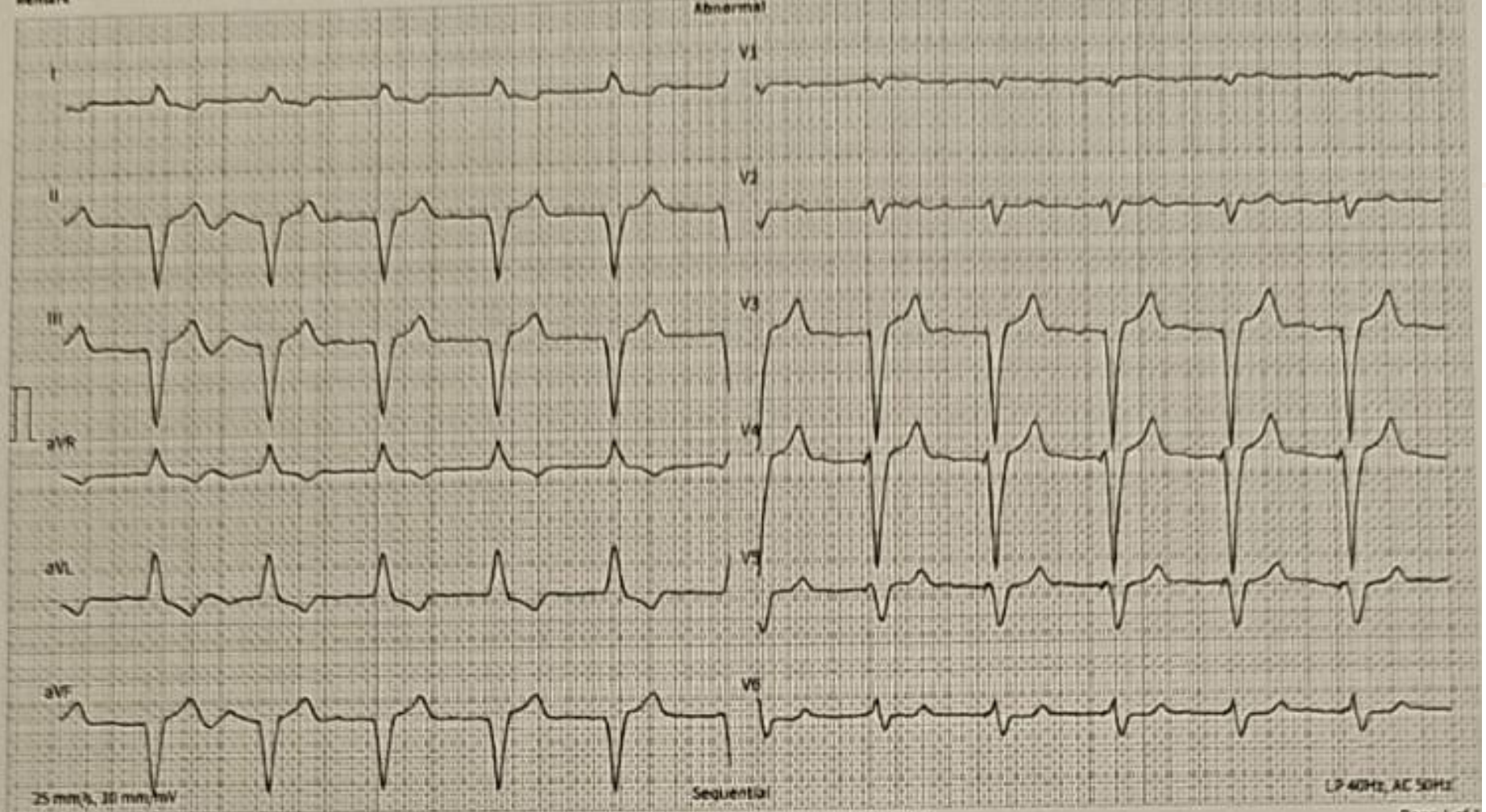
שוחה מידי בוקר 30 בריכות

(מתלוננת שעדיין חשה

בקוצר נשימה קל בסיום...)

חודש טיפול ביתר לחץ דם...

Abnormal



25 mm/s, 30 mm/mV

Sequential

LP 40Hz, AC 50Hz

# CONCEPTS OF TREATMENT: AL AMYLOIDOSIS

IN CONCLUSION: UNDERSTANDING the CAVEATS of AL Amyloidosis and its treatment strategies:

– Primary AL amyloidosis is a rare disease 5-10: 100,000.

**(Limited experience in therapy. Limited or no clinical trials);**

– AL amyloidosis is a spectrum of plasma cell disorders, MM being the prototype hematologic malignancy

**(But its features are non hematologic at all.....severe CHF...);**

– It is lethal.

**(Without treatment cardiac patients will die rapidly);**

– Treatment is based on MM accepted therapies.

**(but OFF LABEL at best);**

– Treatment is based on MM accepted therapies.

**(But the patients are extremely frail and do not endure these therapies);**

– Even with treatment it is still deadly. And it takes long time to organs to recuperate

• **(This is why a deep and quick responses to treatment are so important).**

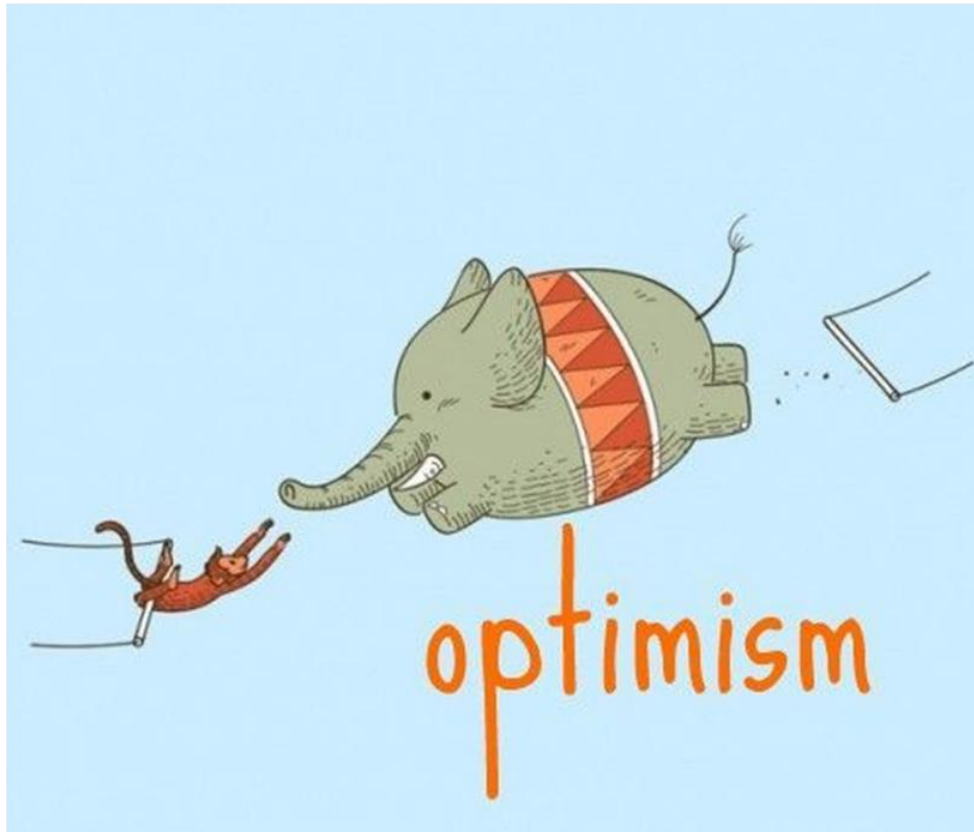
• **IMMUNOTHERAPY IS VERY PROMISING!!!**



rmoshg@hadassah.org.il



THANK YOU FOR LISTENING



### Take home messages:

- Diagnose early.
- Typing is essential
- MM treatments may be too toxic for AL patients.
- Go slow change fast
- However- there are many new treatments that are being shown to be SAFE and **effective** for AL as well.
- The future looks extremely bright