

The background of the image shows a blurred scene from a conference. In the foreground, the dark silhouettes of several people are visible, looking towards the right. In the background, a large, bright red logo is projected onto a screen. The logo consists of a large red circle with a white outline, and two smaller red circles of different sizes are positioned to its right. Above the logo, the text "AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY" is visible in a light, semi-transparent font, arranged in a circular pattern around the top of the logo.

ASH 2023

Pasado, presente y futuro
de la oncohematología

Especial **GACETA MÉDICA**

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Los inhibidores de BTK presentan una alternativa eficaz en estadio refractario

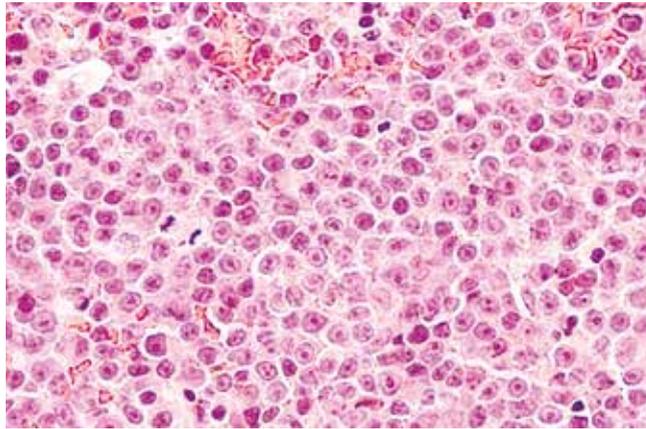
Pirtobrutinib alcanza respuestas en el 49 por ciento de los pacientes del grupo previamente tratado

SANDRA PULIDO
Madrid

La 65ª Reunión y Exposición Anual de la American Society of Hematology (ASH) presentó importantes avances en el campo de los linfomas. En primer lugar, la inmunoterapia permitió la actualización de datos con células CAR-T y anticuerpos biespecíficos. Por otro lado, las terapias dirigidas se erigieron como pieza fundamental en el tratamiento del linfoma de células de manto. "El linfoma de células del manto es un tipo de linfoma, en general, de mal pronóstico, que se caracteriza por la resistencia a la quimioterapia", explicó a GM Miguel Canales, hematólogo de la Clínica Universidad de Navarra. En este sentido, los subgrupos de pacientes con mutaciones de TP53, variantes blastoides o pleomórficas, o con índices de proliferación elevados presentan aún más necesidad de nuevos tratamientos.

En la edición ASH 2023 se actualizaron los datos del estudio de fase 1/2 BRUIN en pacientes con linfoma de células del manto en recaída o refractarios, tratados con pirtobrutinib (Jaypirca, Lilly) en monoterapia, incidiendo en aquellos que recibieron previamente un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) covalente y en los subgrupos de alto riesgo.

"Las respuestas en pacientes que previamente recibieron tratamiento con un inhibidor de BTK covalente alcanzaron el 49 por ciento. En términos generales, estas respuestas superaron el 40 por ciento en los subgrupos de alto riesgo, excepto en los pacientes con un índice pronóstico de alto riesgo, donde se logró un 30 por ciento de respuestas", continuó el experto. "Lo más notable es la duración de estas respuestas, que se sitúa en alrededor de dos años en términos generales. Estos resultados son muy prometedores, consideran-



Miguel Canales
"Es un tipo de linfoma de mal pronóstico, que es resistente a la quimioterapia"

do que se trata de una población de pacientes pretratados de muy alto riesgo", añadió.

Autorización pirtobrutinib

La Agencia Europea del Medicamentos (EMA) concedió recientemente a pirtobrutinib la autorización condicional como primer y único inhibidor reversible BTK para adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractariedad previamente tratados con un inhibidor de BTK covalente. "Es una noticia muy positiva, tanto para los pacientes como para los profesionales. Los inhibidores de BTK no covalentes representan una alternativa eficaz en casos de intolerancia o resistencia a los inhibidores covalentes. Esto es especialmente relevante en el contexto de esta enfermedad, un tipo de linfoma de mal pronóstico y cuyas opciones terapéuticas son aún muy limitadas en la actualidad", argumentó.

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES Y HEMOFILIA

Abordar trastornos sanguíneos en etapas tempranas de la vida logra mejores respuestas en la edad adulta

SANDRA PULIDO
Madrid

Cuatro estudios presentados en la 65ª Reunión y Exposición Anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) exponen nuevos enfoques para actuar en etapas tempranas con el objetivo de lograr beneficios para toda la vida, incluso en niños nacidos con trastornos complejos como anemia de células falciformes (ECF) y hemofilia.

El estudio 'Eficacia, seguridad y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con ECF que han recibido terapia génica con Lovotibeglogene Autotemcel (Lovo-cel): hasta 60 meses de seguimiento' proporcionó nueva evidencia de que la hidroxiurea, un medicamento oral ampliamente disponible en los EE. UU. y otros países de altos recursos, es factible, seguro y eficaz de administrar en



dosis óptimas en África, donde muchas personas con ECF actualmente carecen de acceso al tratamiento.

"Utilizando la terapia génica a través de lovo-cel, esencialmente hemos podido eliminar los eventos vasoocclusivos de las personas con ECF. Esto da como resultado niveles normales de hemoglobina", expuso Julie Kanter, MD, directora del Programa de Enfermedad de

Células Falciformes en Adultos y profesora de Medicina y Pediatría en la Universidad de Alabama, Birmingham, y autora principal del estudio.

Por su parte, el trabajo 'La optimización de la dosis de hidroxiurea es segura y mejora los resultados para los niños con anemia falciforme que viven en el África subsahariana: la experiencia de Reach' resaltó que los nuevos datos se alían con

los hallazgos informados anteriormente en el estudio y, ahora con un seguimiento promedio de más de siete años, aumentan la confianza en que el tratamiento con hidroxiurea puede mantenerse en entornos africanos con buena seguridad y eficacia a largo plazo. Además, el estudio subrayó la importancia de alcanzar la dosis óptima de hidroxiurea, ya que dosis más altas conducen a mejores respuestas clínicas.

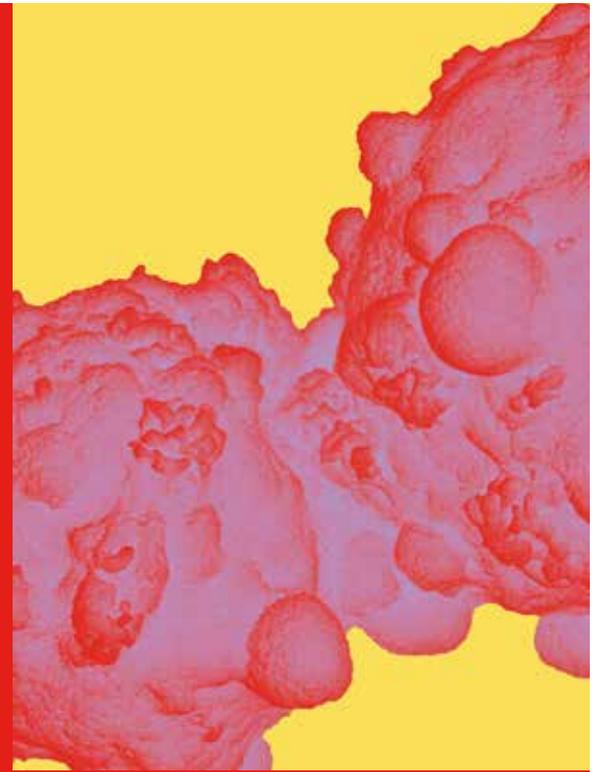
En el campo de la hemofilia, el ensayo 'Profilaxis con emicizumab en bebés con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII: resultados del análisis primario del estudio HAVEN 7' arrojó que los bebés con hemofilia A grave que comenzaron a recibir emicizumab en los primeros meses de vida experimentaron pocos episodios hemorrágicos, ninguna otra complicación grave de la hemofilia ni ningún evento adverso grave relacionado con el

tratamiento. Los investigadores señalan que los resultados ofrecen la tranquilidad de que este medicamento para la hemofilia, que anteriormente se probó principalmente en niños mayores y adultos, es seguro y eficaz para su uso también en bebés.

Ácido fólico y desarrollo prenatal

Durante décadas, se ha aconsejado a las mujeres embarazadas que consuman vitamina C ácido fólico, o folato. Sin embargo, hasta ahora, había poca comprensión sobre cómo el ácido fólico podría afectar el desarrollo prenatal para prevenir defectos del tubo neural. Ahora, un nuevo estudio realizado en ratones descubrió algunos de los mecanismos por los cuales la exposición a muy poco (o demasiado) folato en el útero puede afectar la salud de una persona y su susceptibilidad a las enfermedades en la edad adulta.

Janssen es ahora
Johnson & Johnson



Nueva identidad.
Mismo propósito



ESTUDIOS TRANSVERSALES

ASH 2023 refleja el impacto positivo de las CAR-T más allá de la eficacia y seguridad

Estudios presentados en el congreso anual analizan la calidad de vida y la influencia de la raza o etnia

L.D.M./A.S.C./N.S.M.

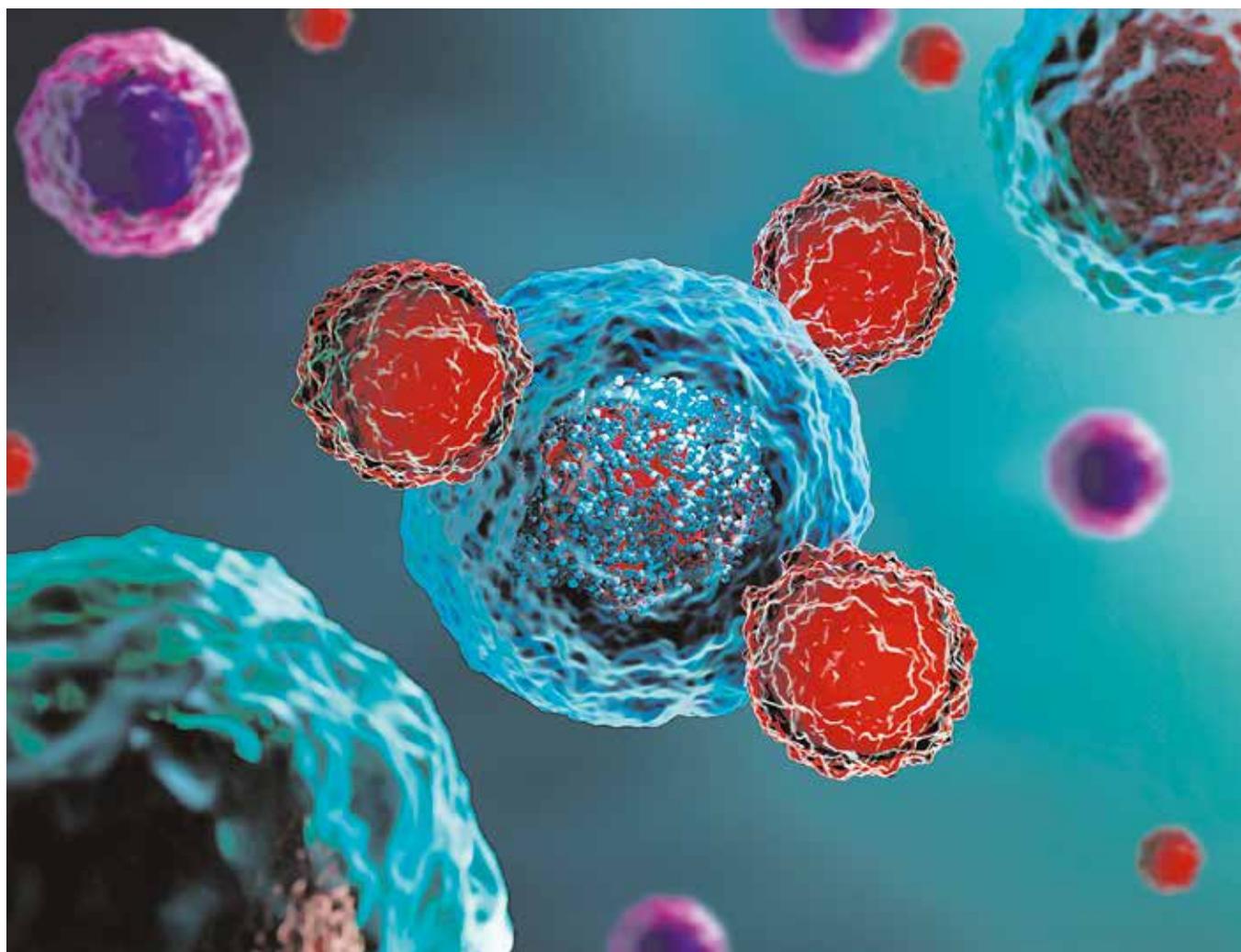
Madrid

Los estudios sobre CAR-T han tenido un papel muy relevante en la última edición del congreso anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés). Así, además de presentarse nuevos datos sobre el uso de estas terapias celulares en diferentes neoplasias hematológicas, también se han comunicado estudios más transversales sobre su uso, analizando la calidad de vida o la influencia de la raza o etnia.

Calidad de vida

Uno de los parámetros que se ha analizado en varios estudios es la calidad de vida. Uno de los estudios que evalúa este factor es CARTITUDE-4, en Fase III, con el uso de (ciltacabtagene autoleucel; cilta-cel) en mieloma múltiple en recaída y refractario a lenalidomida que recibieron de una a tres líneas previas de terapia. De este se desprende que, en base a los patient-reported outcomes (PRO), que con el uso de estas terapias celulares se han registrado mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y reducciones significativas en los síntomas específicos de la enfermedad.

Asimismo, un estudio publicado en Blood Advances demuestra que algunos tratamientos eficaces contra el cáncer mejoran la calidad de vida, y revela que los pacientes con cánceres de la sangre experimentaron una mejora significativa en sus resultados seis meses después de recibir la terapia de células T con CAR. Los investigadores inscribieron a 103 pacientes de entre 23 y 90 años con un diagnóstico de cáncer de la sangre desde abril de 2019 hasta noviembre de 2021; entre las neoplasias diagnosticadas están el linfoma, el mieloma múltiple y la leucemia, administrándoles diferentes terapias de este tipo en función del caso concreto, midiendo diferentes variables a través de cuestionarios autoinformados. Los hallazgos revelan que, para la mayoría de las personas, la calidad de vida dismi-



Los pacientes reportaron mejoras en los síntomas físicos y psicológicos con el uso de terapias CAR-T

nuyó inicialmente en la primera semana después de la administración de la terapia con células T con CAR, y luego aumentó significativamente (a una mediana de 83,7) a los seis meses después de la infusión. De manera similar, encontraron mejoras en la carga de síntomas físicos, así como en los de ansiedad.

Influencia de raza o etnia

Otro estudio analizó si la etnia o raza tiene influencia en el uso de las CAR-T. En concreto, se ha evaluado si los pacientes con mieloma múltiple tratados con idecabtagén vicleucel ('ide-cel'), no presentaron diferencias en los resultados de supervivencia global, independientemente de la raza y la etnia, según un estudio publicado en Blood Advances. "Los individuos negros no hispanos tienen el doble de probabilidades de desarrollar mieloma múltiple en compara-

ción con sus homólogos blancos", subrayó Laura Peres, autora principal del estudio. Aunque la tasa de respuesta global fue inferior entre los pacientes hispanos en comparación con los pacientes blancos y negros no hispanos, los investigadores sospechan que esto podría atribuirse, en parte, al número limitado de pacientes hispanos incluidos en el estudio. Debido a la aprobación de ide-cel por la FDA en marzo de 2021, este estudio tuvo un tamaño de muestra y una duración de seguimiento limitados. El estudio fue retrospectivo, y la raza y el origen étnico fueron autoinformados. Los investigadores destacan que, al realizarse en 11 instituciones médicas, podría haber variaciones en la evaluación y el tratamiento de las toxicidades asociadas a las CAR-T. Asimismo, se evaluaron las diferencias de acceso en función del territorio.

Los resultados de los estudios de eficacia y seguridad instan a profundizar en variables de raza y etnia



EN HEMATOLOGÍA, CADA DESCUBRIMIENTO
ABRE UN NUEVO CAMINO

www.lilly.es

Lilly

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Datos de seguimiento a largo plazo certifican la eficacia de ibrutinib+venetoclax en LLC

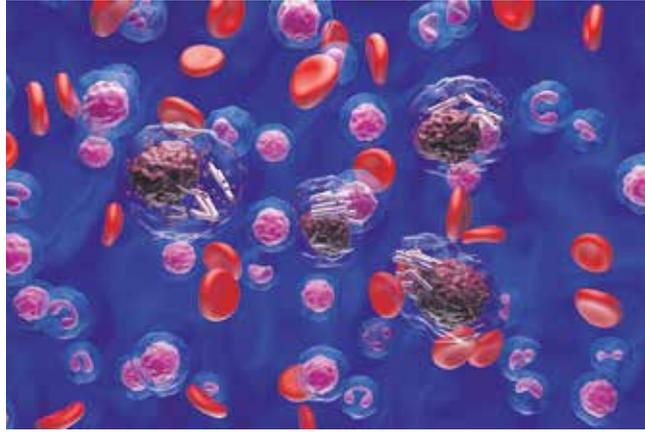
Los resultados de GLOW y CAPTIVATE presentados en ASH muestran un aumento de la SLP y la SG

NIEVES SEBASTIÁN MONGARES
Madrid

En la última edición del Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés), se han presentado nuevos datos de eficacia y seguridad sobre el uso de ibrutinib y venetoclax (I+V) en leucemia linfocítica crónica (LLC).

Estudio GLOW

Concretamente, en el caso de GLOW, estudio de Fase III, se han presentado datos de seguimiento a largo plazo. Este evaluó la eficacia y seguridad de ibrutinib y venetoclax en primera línea frente a clorambucilo más obinutuzumab en pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años) o aquellos entre 18 y 64 años con una puntuación en la escala de calificación de enfermedad acumulada (CIRS, por sus siglas en inglés) mayor de seis o un aclaramiento de crea-



José Ángel Hernández Rivas
"En GLOW, la SG se sitúa en un 84,5% en la rama de I+V"

tinina inferior a 70 ml/min, que presentaban enfermedad activa que requería tratamiento.

Como explica José Ángel Hernández Rivas, jefe de Servicio de Hematología en el Hospital Universitario Infanta Leonor, "la variable primaria que medía este estudio es la supervivencia libre de progresión (SLP); esta fue del 67 por ciento de los pacientes en esta rama con un seguimiento de 57 meses, frente al 20 por ciento de aquellos que reciben clorambucilo más obinutuzumab". El especialista resalta que "se han observado mejores resultados en aquellos pacientes que alcanzan enfermedad mínima residual (EMR)".

También se han evaluado otros parámetros, como la supervivencia global (SG). "En esta actualización se posiciona en 84,5 en la rama de I+V", explica Hernández Rivas.

Asimismo, se estudia como variable de eficacia el tiempo

hasta el siguiente tratamiento. El hematólogo señala que, con un seguimiento a 54 meses, "el 88 por ciento de pacientes que reciben ibrutinib y venetoclax no necesitan volver a ser tratados".

CAPTIVATE y nuevas líneas

El estudio CAPTIVATE, en Fase II, evaluó a pacientes adultos de 70 años o menos con LLC no tratada previamente en dos cohortes: una guiada por la EMR y otra de duración fija. Una de las principales conclusiones que un 82 por ciento de pacientes que recibieron tratamiento de duración fija con I+V no necesitaron la siguiente línea de tratamiento a los 54 meses.

En ASH también se presentó el estudio FLAIR que evalúa I+V frente a quimioinmunoterapia FCR; como explica Hernández Rivas: "tiene una aproximación un poco diferente, ya que está guiada por la EMR", lo que abriría nuevas líneas de investigación.

MIELOFIBROSIS, LINFOMA Y ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

Los enfoques terapéuticos más antiguos siguen mostrando eficacia en algunos cánceres hematológicos

GACETA MÉDICA
Madrid

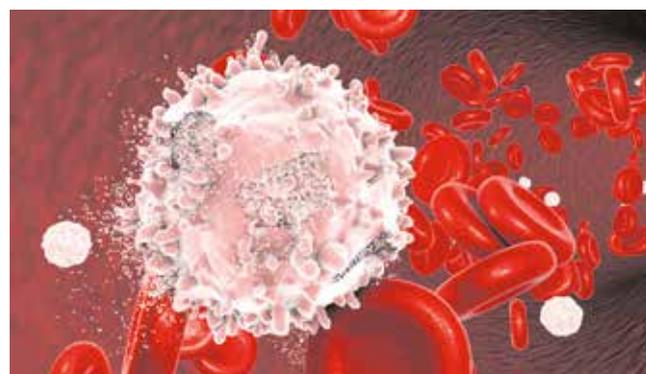
Los nuevos enfoques terapéuticos permiten a los pacientes vivir más o mejor. Sin embargo, durante la 65ª Reunión y Exposición Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) también se presentaron nuevos usos para tratamientos antiguos, a la vez que cómo una potente herramienta de pronóstico relativamente nueva ayuda a identificar a los pacientes que tienen más o menos probabilidades de beneficiarse tanto de los tratamientos más antiguos como de los más recientes.

"En la reunión anual de la ASH, siempre nos entusiasman los nuevos usos para terapéuticos que prometen mejores resultados para los pacientes, tanto ahora como en el futuro", afirmó Mikkael A. Sekeres, del Centro Oncológico Integral Sylvester de

la Facultad de Medicina Miller de la Universidad de Miami.

El estudio internacional de fase III TRANSFORM-1 de navitoclax en combinación con ruxolitinib frente a ruxolitinib más placebo en pacientes con mielofibrosis no tratada, demostró que la adición de un segundo fármaco a la terapia estándar dio lugar a una reducción clínicamente significativa del tamaño del bazo, en comparación con los pacientes que recibieron un placebo además de la terapia estándar.

Otros dos estudios presentados en esta sesión pusieron de relieve cómo una nueva herramienta de pronóstico está demostrando su valor en diversos tipos de cáncer hematológico. La enfermedad mínima residual o EMR se refiere a las células cancerosas que permanecen en la sangre o la médula ósea a un nivel que sólo puede detectarse



con pruebas de alta sensibilidad. Estudios anteriores ya demostraron que los pacientes con "EMR negativa", es decir, en los que las pruebas de alta sensibilidad no detectan células cancerosas remanentes en la sangre o la médula ósea, obtienen mejores resultados que los pacientes con "EMR positiva" (cuya sangre o médula ósea aún alberga niveles extremadamente bajos de células cancerosas).

En el primero de estos estudios relacionados con la ERM, los pacientes con leucemia linfocítica crónica de diagnóstico reciente tratados con un régimen combinado de dos fármacos dirigidos obtuvieron resultados significativamente mejores que los pacientes similares que recibieron quimioterapia estándar. Los investigadores utilizaron la EMR para determinar durante cuánto tiempo debían

continuar el tratamiento los pacientes del grupo de fármacos dirigidos.

Por su parte, en el segundo, los investigadores demostraron que los pacientes con leucemia mieloide aguda y FLT3+ que tenían EMR positiva se beneficiaban de un trasplante de células madre de un donante, mientras que los que tenían EMR negativa no obtenían ningún beneficio adicional al someterse a un trasplante.

En el último estudio presentado, relativo a linfoma, los investigadores demostraron que un subgrupo de pacientes con este tipo de tumor que cumplían los requisitos para recibir terapia con células CAR-T, pero que se enfrentaban a una espera para recibirla, podían beneficiarse de recibir un tratamiento más antiguo, en concreto, un trasplante de células madre del propio paciente.



Better Health, Brighter Future

Podemos hacer más para mejorar la vida de las personas. Con la finalidad de cumplir esta meta, Takeda ha investigado en medicamentos innovadores para los pacientes desde 1781.

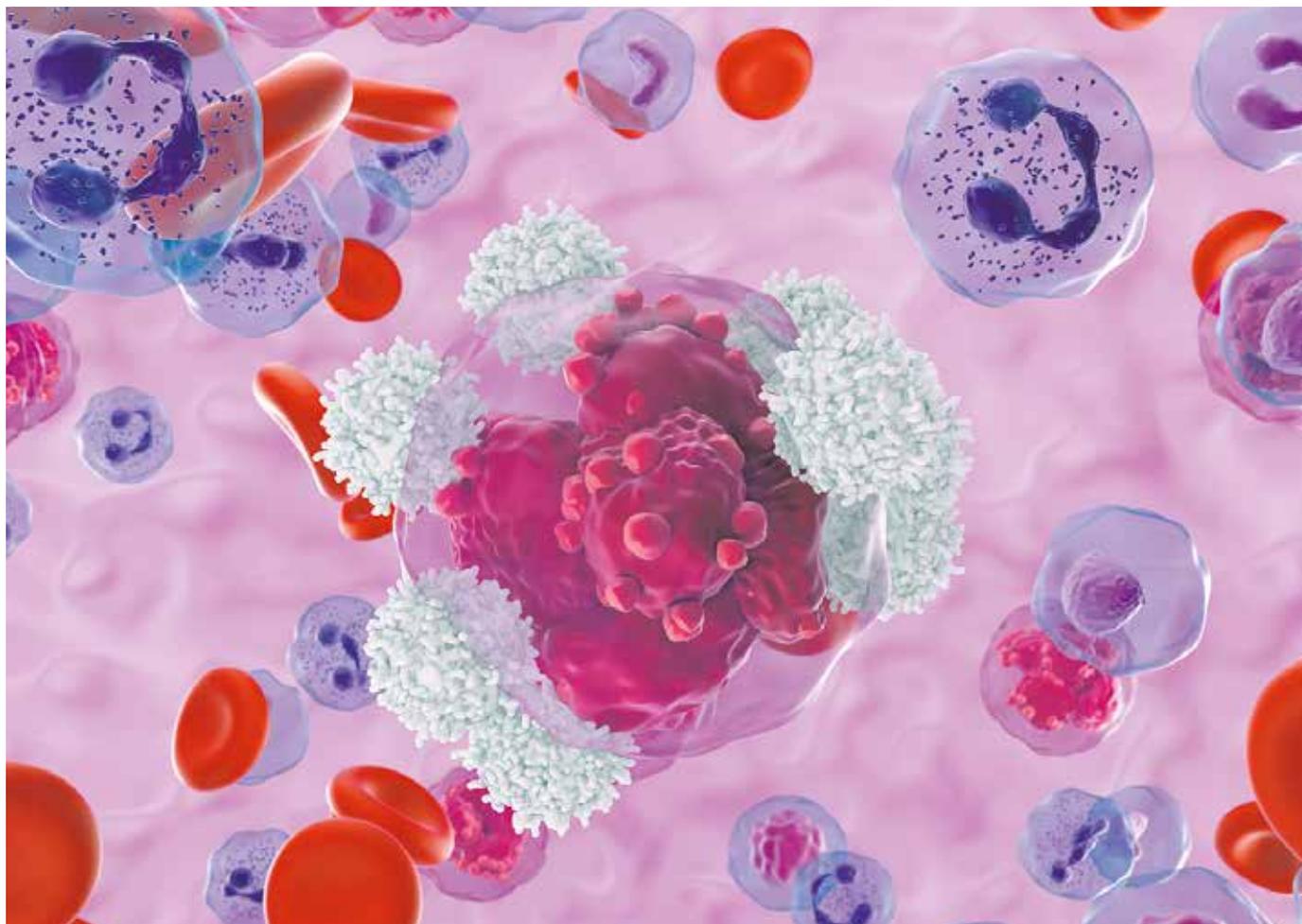
En la actualidad, somos un aliado clave en numerosos retos globales del ámbito de la salud, desde la prevención hasta el apoyo para tener una vida más longeva. Nuestra misión sigue siendo la misma: descubrir y aportar tratamientos que transformen la vida, guiados por nuestro compromiso con **los pacientes, las personas y el planeta.**

Con nuestra experiencia y conocimiento, Takeda siempre estará comprometida con **una mejor salud para las personas y un futuro mejor** para los pacientes de todo el mundo.

Takeda Farmacéutica España S.A.
www.takeda.com
www.takeda.es



MIELOMA MÚLTIPLE



María Victoria de Mateos, pta. SEHH

La Hematología española ha estado representada de manera muy importante en la Reunión de ASH

El mayor conocimiento de la biología del tumor y las combinaciones duplican la supervivencia

La RWE permite ya observar resultados de eficacia en práctica clínica de CAR-T y biespecíficos

SANDRA PULIDO
Madrid

El mieloma múltiple (MM) ha experimentado una notable mejora en las tasas de supervivencia, pasando de dos-tres años a superar los ocho-nueve años en términos de supervivencia global. Los progresos en la comprensión de la biología del tumor de los últimos años han permitido la llegada de innovaciones terapéuticas, como combinaciones de fármacos que generan respuestas positivas en la mayoría de los pacientes, tal y como señaló María Victoria de Mateos, presidenta de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) a Gaceta Médica.

En este sentido, la novedad más relevante presentada en la 65ª Reunión y Exposición Anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) fue la presentación de un ensayo fase 3

randomizado para pacientes con MM jóvenes, de nuevo diagnóstico y candidatos a trasplante.

“Añadir el anticuerpo monoclonal antiCD38 daratumumab al esquema con bortezomib, lenalidomida y dexametasona como parte de la inducción, consolidación y mantenimiento prolonga la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con el mismo régimen sin daratumumab”, señaló la hematóloga.

Asimismo, el beneficio de SLP para la rama de daratumumab también se confirma en la tasa de respuesta y en la proporción de pacientes que alcanzan enfermedad mínima residual (EMR) negativa, logrando el 75 por ciento de manera global en todo el ensayo.

Datos de Real World Evidence

El Congreso de ASH también fue escenario de presentación de importantes actualizaciones en

ensayos de seguimiento enfocados en pacientes con MM en recaída. Además, el encuentro analizó datos que abordan las nuevas estrategias de inmunoterapia, incluyendo la aplicación de terapias CAR-T y anticuerpos monoclonales biespecíficos.

Según la hematóloga, la aprobación de estos medicamentos en algunos países ha permitido ya obtener resultados de eficacia y seguridad a través de datos del mundo real (Real World Evidence, RWE).

“La RWE respalda los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con las terapias CAR-T. Sin embargo, en el caso de los anticuerpos biespecíficos, observamos en ocasiones una eficacia inferior, debido en parte a que muchos de los pacientes tratados en vida real no cumplen con los criterios de los ensayos clínicos, así como a las variaciones en el seguimiento de los estudios”, destacó Mateos.

Por su parte, también se han presentado trabajos para optimizar el uso de los anticuerpos monoclonales biespecíficos, añadiendo tocilizumab profiláctico y se han actualizado datos de algunos estudios con CAR-T dirigidas tanto contra BCMA como contra otras dianas, como GPRC5D. La especialista señaló que estos avances llegarán a España en los próximos meses.

Hematología Española

Como no podía ser de otra manera, la Hematología española ha estado representada de manera muy importante en las sesiones de MM.

El Grupo español de Mieloma presentó los resultados del ensayo GEM2017FIT, enfocado a pacientes con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos para trasplante y que tienen hasta 80 años, pero se encuentran en un buen estado de salud. Asimismo, se utilizó una

escala de fragilidad que ayuda a predecir toxicidad y mortalidad derivada de la toxicidad para definir el buen estado.

“El estudio comparó un esquema convencional de bortezomib, melfalán y prednisona junto con lenalidomida y dexametasona con dos fármacos experimentales, carfilzomib, lenalidomida y dexametasona y el mismo esquema sumando el anticuerpo monoclonal daratumumab en 456 pacientes”, resaltó Mateos.

La dos combinaciones experimentales fueron superiores a la convencional con tasas de EMR negativa que llegan a más del 80 por ciento tras 18 ciclos de la combinación cuádruple. “Pero lo más relevante es que la escala de fragilidad nos permite seleccionar al paciente que sería más elegible para una u otra combinación debido a su capacidad de predecir toxicidad y mortalidad”, concluyó.