



**LA HEMATOLOGÍA  
EUROPEA SIGUE  
AVANZANDO  
CON PRECISIÓN**

25º Congreso Anual de la Asociación  
Europea de Hematología (EHA)

Especial **GACETA MÉDICA**

## ENTREVISTA

# "Venetoclax va a ser una molécula clave"

CAROL MORENO, MD, PhD Hematology Department Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

C.M.LÓPEZ  
Madrid

Para Carol Moreno, consultor a senior del Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el futuro del abordaje de la leucemia linfocítica crónica (LLC) va encaminado a hacer tratamiento finitos en el tiempo. Un ejemplo es el inhibidor del BCL2, venetoclax, que, a su juicio, "va a ser una molécula clave".

**Pregunta. ¿Qué destacaría de los resultados que se han presentado del ensayo de fase 3 CLL14?**

Respuesta. Estos resultados demuestran que con un tratamiento finito en el tiempo de 12 meses en el que se combina venetoclax con obinutuzamb aporta un beneficio claro, ya que tenemos un seguimiento más allá de los dos años. Hemos vis-

to que existe un claro beneficio en términos de supervivencia libre de progresión (SLP). Prácticamente el 82 por ciento de los pacientes están libres de enfermedad, frente a menos de la mitad de los pacientes en la rama de la quimio-inmunoterapia. Es muy importante señalar que este beneficio se observa también en pacientes de alto riesgo, independientemente del estado mutacional de las inmunoglobulinas y también en pacientes con alteraciones del GPT 53. Si bien cabe mencionar que en pacientes con estas alteraciones, probablemente tenemos que encontrar estrategias finitas en el tiempo, más adaptadas al riesgo de estos pacientes. Otro aspecto muy importante de este estudio, con un seguimiento a cuatro años nos permite realmente ver que hay un porcentaje de pacientes que no solo alcan-

zan enfermedad residual (ER) al finalizar los 12 meses de tratamiento, sino que con un seguimiento a los 18 meses, la tasa de pacientes con ER no detectable es prácticamente de un 50 por ciento, frente a tan solo a un 7 por ciento de los pacientes que reciben la quimio-inmunoterapia. Esto claramente se traduce en que los pacientes que tienen una enfermedad residual no detectable o negativa tienen una SLP significativamente superior que aquellos pacientes en los que no tienen enfermedad residual positiva.

**P. ¿Qué opciones terapéuticas existían hasta el momento para LLC?**

R. Contábamos con regímenes de quimio-inmunoterapia, que ha sido uno de los brazos comparadores. La población de estudio que tenemos en este ensayo son pacientes mayores



R. Desde luego. Es una estrategia que tenemos más disponible a nivel clínico para nuestros pacientes mayores, con comorbilidades en los que realmente no sea deseable realizar un tratamiento continuado en el tiempo con un agente como ibrutinib. Estos pacientes pueden recibir tratamiento con una duración limitada, evitando la toxicidad hematológica asociada a los tratamientos con quimio-inmunoterapia. Desde luego será un estándar de referencia en estos pacientes y en esta población.

**P. ¿Cómo se ha transformado el abordaje de esta patología, teniendo en cuenta estas novedades terapéuticas?**

R. Ha cambiado mucho el abordaje. Estamos hablando de utilizar ya tratamientos que van dirigidos a dianas moleculares específicas, como es ese inhibidor selectivo de BCL 2, venetoclax. Realmente es un fármaco que se tolera muy bien. Es cierto que sí que hay algo de toxicidad hematológica, al combinarlo con un anticuerpo anti-CD20 monoclonal. Se trata de neutropenias, que es lo más frecuente, pero esto no se traduce en un mayor número de infecciones. La tolerancia al tratamiento es muy buena. De esta manera, estamos empleando regímenes que son menos tóxicos comparados con la quimio-inmunoterapia.

o con comorbilidades, que no son candidatos a recibir quimioterapia intensiva. De esta manera, tenemos quimioterapia, clorambucilo en combinación con anticuerpos monoclonales y otra de las opciones efectivas será el tratamiento de inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton en concreto, ibrutinib, que está aprobado en pacientes con LLC que requieren de tratamiento en primera línea. Hay que mencionar que con esta estrategia el tratamiento tiene que ser continuado hasta progresión o toxicidad. De esta manera, este estudio CLL14 ofrece por primera vez un tratamiento finito en el tiempo en estos pacientes.

**P. Esta combinación ¿puede cambiar el estándar de tratamiento?**

## LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

## Venetoclax en combinación con azacitidina demuestra mejora en SG en LMA

GM  
Madrid

Durante el XXV Congreso Anual de la EHA, AbbVie anunció resultados positivos del estudio VIALE-A (M15-656), en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no tratados previamente y no candidatos a recibir quimioterapia intensiva. Este estudio demostró que los pacientes tratados con venetoclax en combinación con azacitidina lograron una reducción del riesgo de muerte del 34% en comparación con azacitidina en combinación con un placebo. Los pacientes tratados con la combinación de venetoclax lograron una mejoría de la mediana de supervivencia global, y el 66,4% de los tratados con venetoclax en combinación con azacitidina presentó una remisión completa. Como asegura Neil Gallagher, director médico



**AbbVie ha presentado más de 30 abstracts de estudios durante el Congreso de la EHA**

de AbbVie, los pacientes con LMA están demasiado avanzados para tolerar la quimioterapia. "Los resultados positivos del estudio VIALE-A subrayan el enorme impacto que puede tener venetoclax en combinación con azacitidina en la mejoría de la SG y la respuesta completa en una población de pacientes no tratados previamente".

En este sentido, "los resultados del estudio VIALE-A proporcionan nuevos conocimientos sobre venetoclax, que prolonga significativamente la supervivencia global y logra mejores tasas de respuesta. Venetoclax en combinación con azacitidina es una estrategia terapéutica eficaz para la LMA no tratada previamente en pacientes que no toleran la quimioterapia", apunta Courtney D. DiNardo, investigadora principal del estudio.

Se trata de un fármaco con un mecanismo de acción distinto a los clásicos. Como apunta Jordi Esteve, jefe del Servicio de Hematología del Clínic de Barcelona, "capaz de proporcionar una alta tasa de respuestas, de manera relativamente rápida y en una diversidad de subtipos de LMA". De hecho, la actividad antileucémica de venetoclax "puede beneficiar, por tanto, a

pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva, en distintas fases de la enfermedad".

**"Demostrando valor"**

A lo largo del último congreso de la EHA, la compañía ha presentado más de 30 abstracts sobre tratamientos en investigación o aprobados para seis tipos de tumores hematológicos. "Seguimos demostrando el valor generalizado de nuestra cartera de productos oncológicos, presentando en EHA nuevos datos a largo plazo con resultados clínicamente significativos", declaró Gallagher. "Estamos encantados de compartir estos estudios con la comunidad de hematólogos mundial, ya que reflejan nuestro compromiso continuo con la mejora de la asistencia a los pacientes con diversos cánceres oncohematológicos difíciles de tratar".



abbvie

# Comprometidos con la Hematología

Cuando empiezas crees que la ciencia son números, fórmulas, laboratorios... Pero cuando consigues ir más allá, ves **la ciencia enfocada a las soluciones**. Soluciones que pueden mejorar la vida de las personas. Y esto es algo sumamente ilusionante.

En AbbVie entendemos realmente el papel que juega la ciencia a la hora de afrontar los mayores retos de salud. Por eso colaboramos con científicos y expertos clínicos **creando juntos soluciones que marquen la diferencia en la vida de las personas**.

Porque no hay nada más emocionante que compartir un mismo compromiso. Hagamos que cada aportación cuente.

Personas.  
Pasión.  
Posibilidades.

## AMILOIDOSIS DE CADENA LIGERA DE NUEVO DIAGNÓSTICO (LA)

# La formulación subcutánea de daratumumab mejora los resultados en amiloidosis LA

La combinación alcanzó una tasa de respuestas completas hematológicas mayor que con D-CyBorD

GM

Madrid

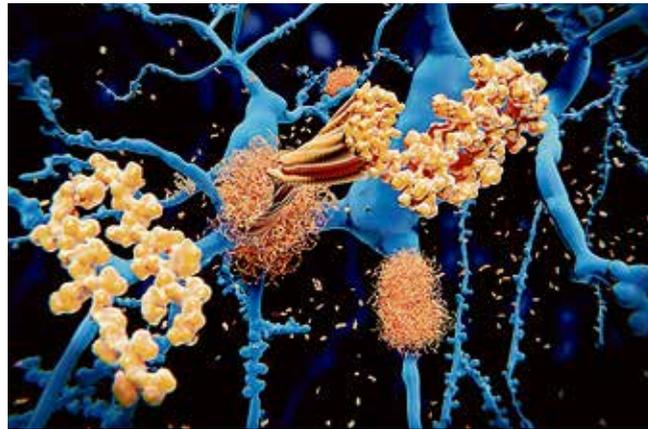
Janssen ha anunciado los resultados del primer estudio de fase 3 aleatorizado en el que se evalúa la formulación subcutánea (SC) de daratumumab (Darzalex) en el tratamiento de pacientes con amiloidosis de cadena ligera de nuevo diagnóstico (amiloidosis LA), una enfermedad rara y potencialmente mortal.

Los datos demostraron que daratumumab SC en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (D-CyBorD) alcanzaron una tasa de respuestas completas hematológicas (RC) significativamente mayor, 53% frente a 18%, frente a CyBorD. Además, el tratamiento con D-CyBorD retrasó el tiempo hasta el deterioro importante de órganos, la progresión hematológica o la muerte (DIO-SLP) y mejoró una

supervivencia sin acontecimientos (DIO-SLA) según los criterios DIO-SLP con el tiempo hasta el inicio del siguiente tratamiento. La combinación mostró un perfil de seguridad consistente con el de daratumumab SC o CyBorD solos.

Los pacientes con amiloidosis suele tener mal pronóstico, con una mediana de supervivencia estimada que va de seis meses a tres años dependiendo de la población de pacientes y de los datos usados. Actualmente no hay opciones de terapia aprobadas por organismos reguladores como la EMA o la FDA para tratar esta enfermedad agresiva.

“Debido a la amplia variedad de síntomas que pueden confundirse con problemas más frecuentes, los pacientes a menudo se enfrentan a un retraso en el diagnóstico de varios años. Estos retrasos en el diagnóstico y el tratamiento pueden afectar al bienestar emocional y condu-



cir a peores resultados para los pacientes”, explica Giovanni Palladini, investigador del estudio.

“Las terapias actuales se centran en disminuir la producción de proteína amiloide y controlar los síntomas, pero no existe un tratamiento aprobado para la amiloidosis AL. Los resultados del estudio Andromeda muestran el potencial del daratumumab para los pacientes recién

diagnosticados con amiloidosis AL, lo que podría satisfacer una gran necesidad insatisfecha y aliviar la carga del daño orgánico para estos pacientes”, añade.

## Estudio Andromeda

Los resultados del estudio Andromeda demostraron que el objetivo primario, la tasa de RC hematológica, fue del 53 por ciento para D-CyBorD y del 18 por ciento para CyBorD. Además, los pacientes que recibieron D-CyBorD alcanzaron mayores tasas de respuesta hematológica global (92% frente a 77%) y de respuesta parcial muy buena o mayores que los pacientes que recibieron CyBorD. Entre los 195 pacientes que respondieron al tratamiento en el grupo de D-CyBorD, la mediana de tiempo hasta  $\geq$ RPMB/RC fue de 17/60 días en comparación con los 193 pacientes del grupo de CyBorD cuya mediana de tiempo hasta  $\geq$ RPMB fue de 25/85 días.

**Actualmente no hay opciones terapéuticas aprobadas por la EMA o la FDA**

## MIELOMA MÚLTIPLE

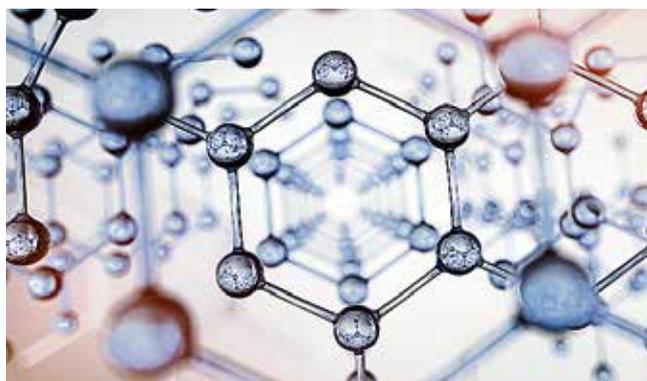
# Las CAR-T, nueva opción terapéutica en mieloma múltiple refractario

GM

Madrid

En el marco del Congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA, por sus siglas en inglés), la compañía Bristol Myers Squibb (BMS) ha presentado sus novedades en oncohematología.

Una de las más importantes se aplica al mieloma múltiple. Y es que las terapias CAR-T podría suponer un gran avance en supervivencia en estos pacientes. Según Jesús San Miguel Izquierdo, director de Medicina Clínica y Traslacional Clínica Universidad de Navarra y Catedrático de Hematología, “en los años 80 y 90, esta enfermedad no tenía más opción de tratamiento que un fármaco y la mediana de supervivencia era de dos o tres años; en la última década se han aprobado más de ocho fármacos de distinto tipo



**“En los años 80 y 90 esta enfermedad no tenía más opción de tratamiento que un fármaco”**

que han cambiado el pronóstico de estos enfermos”.

Uno de estos avances es el uso de terapias celulares. Así, el estudio KarMMA, evalúa idecabtagene vicleucel, una terapia CAR-T frente al antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA).

Los resultados de este ensayo apoyan el uso de esta alternativa en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario muy pretratados. Entre los resultados se incluyen datos traslacionales y correlativos de la expresión de BCMA, la respuesta y recaída y análisis sobre la calidad de vida, los resultados y la utilización de recursos sanitarios en pacientes.

En palabras de Jesús San Miguel, los pacientes con mieloma múltiple refractarios “no tenían muchas opciones de supervivencia si no era con la aplicación de terapias experimentales”.

En esta línea, el uso de terapias CAR-T abre una nueva opción terapéutica prometedora, al igual que está sucediendo en otras enfermedades hematológicas.

Desde BMS también han anunciado datos actualizados de otros ensayos que la compañía tiene en marcha con terapias celulares en mieloma múltiple. En primer lugar, el estudio EVOLVE evalúa orva-cel (orvacabtagene autoleucel), un CAR-T BCMA completamente humano, dirigido a pacientes con mieloma múltiple muy tratados previamente; también, datos clínicos que evalúan la seguridad y la eficacia de CC-93269, un linfocito T de contacto (TCE) BCMA 2+1, en pacientes muy tratados previamente; y datos sobre CC-92480, un nuevo agente CEL-MoD evaluado en combinación con dexametasona en pacientes con MMRR.

## ENTREVISTA

# “El tratamiento del MM está avanzando tan rápido que no somos capaces de saber si se está curando la enfermedad”

ENRIQUE OCIO, jefe del servicio de hematología del Hospital de Valdecilla

SANDRA PULIDO  
Madrid

La Comisión Europea (CE) ha autorizado el uso de isatuximab (Sarclisa, Sanofi) en la UE para pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) recidivante y refractario que han recibido al menos dos terapias previas que incluyen lenalidomina y un inhibidor de proteasoma y han demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia. Enrique Ocio, jefe del servicio de hematología del Hospital de Valdecilla habla con GM de las novedades de esta aprobación.

**Pregunta. ¿Qué supone para los pacientes y para los profesionales sanitarios esta aprobación?**

Respuesta. En este siglo se han aprobado 11 fármacos nuevos para el tratamiento del MM. El último ha sido el isatuximab, que es el segundo anticuerpo monoclonal anti-CD38 aprobado. Hasta ahora, teníamos daratumumab, pero tener diferentes fármacos de la misma familia es muy interesante siempre.

El MM es una enfermedad que tradicionalmente se ha considerado ‘incurable’ porque no conseguimos curar a una gran mayoría de los pacientes. Es posible, que ahora algunos pacientes se estén curando con tratamientos casi antiguos, con tratamientos tradicionales de hace unos años. Pero el tratamiento de la enfermedad está avanzando tan rápido que no somos capaces de saber si se está curando la enfermedad, porque no ha dado tiempo.

**P. ¿Para qué pacientes está indicado isatuximab?**

R. En concreto, para pacientes que han tenido dos líneas de tratamiento previas que incluyen lenalidomina y un inhibidor de proteasoma y han demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia. Es una alternativa terapéutica para este grupo de pacientes con una combinación que es muy eficaz.



**P. ¿En base a qué resultados se ha obtenido esta aprobación?**

R. Es un estudio en fase III aleatorizado que comparó pomalidomida-dexametasona (pom-dex), que es un estándar de tratamiento, frente a pomalidomida-dexametasona más isatuximab.

Se administró en pacientes que habían recibido al menos dos líneas de tratamiento previas y habían recibido un inhibidor de la proteasoma y lenalidomina. El objetivo primario del estudio era comprobar si añadir isatuximab a esta combinación era beneficioso para prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP).

**“Los resultados demostraron una mejora estadísticamente significativa de la SLP, con una mediana de SLP de 11,53 meses en comparación con los 6,47 meses con solo pom-dex”**

Los resultados demostraron una mejora estadísticamente significativa de la SLP, con una mediana de SLP de 11,53 meses en comparación con los 6,47 meses con solo pom-dex. Asimismo, redujo en un 40 por ciento el riesgo de recaída. Esto demuestra que estamos mejorando y que la combinación es buena, porque fue beneficiosa incluso en aquellos pacientes más mayores.

**P. ¿Va a tener isatuximab nuevas indicaciones en un futuro?**

R. Esta es la primera aprobación de isatuximab. Se está ensayando en muchos estudios en diferentes combinaciones y

en diferentes estadios de la enfermedad. Lo que buscamos es intentar llegar a primera línea.

En España hemos liderado un estudio piloto con isatuximab en dos combinaciones diferentes: con bortezomib-ciclofosfamida y dexametasona; y bortezomib, lenalidomida, y dexametasona, cuyos datos se han publicado en ASCO. Los datos indican que los pacientes que no son candidatos a trasplantes toleran bien esos tratamientos y las respuestas son realmente buenas.

A partir de ahí, hay estudios más grandes randomizados que se están utilizando en pacientes con isatuximab en las diferentes combinaciones que tenemos, tanto para pacientes candidatos a trasplantes como no candidatos a trasplantes en nuevo diagnóstico.

**P. ¿Cuál es el pronóstico actual de la enfermedad?**

R. Realmente la perspectiva en MM ha cambiado radicalmente respecto a lo que era hace 10 o 15 años. Tenemos muchos tratamientos nuevos, muchas combinaciones nuevas, tratamientos muy eficaces en primera línea en pacientes de nuevo diagnóstico en los que hemos conseguido aumentar la SLP hasta tres, cuatro y cinco años.

Esto se ha conseguido con inhibidores de proteasoma, con anticuerpos inmunomoduladores, con anticuerpos monoclonales anti-CD38 como es isatuximab. Y ahora vienen muchos otros fármacos en ensayos clínicos que han demostrado ya ser eficaces. Por ejemplo, la inmunoterapia y anticuerpos biespecíficos, anticuerpos conjugados, o las células CAR-T que dentro de poco estarán disponibles para los pacientes.

Es difícil predecir el futuro de los pacientes porque avanza con tanta rapidez en los últimos años y las perspectivas son tan buenas que no sabemos si dentro de poco un porcentaje importante de paciente se curará o se convertirá en una enfermedad crónica, que ya es una realidad para muchos pacientes.

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

# Nuevos fármacos para rescatar a los pacientes con LMC que han dejado de responder al tratamiento

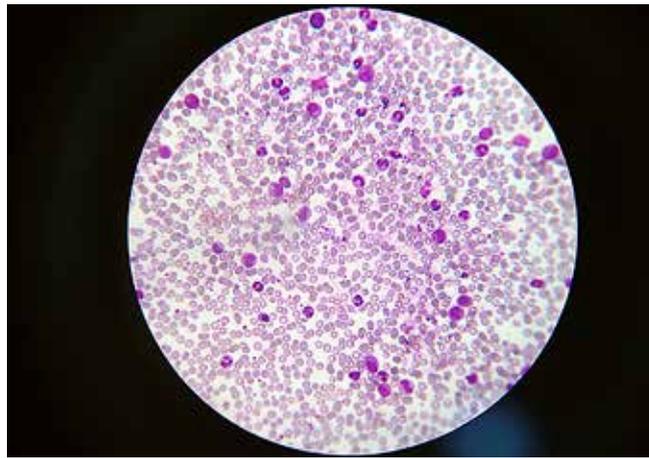
Los nuevos inhibidores de la tirosina quinasa muestran beneficios en pacientes resistentes

**SANDRA PULIDO**  
Madrid

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa hasta el 20% de todas. Sin embargo, hay un 15% por ciento de los pacientes que generan resistencias o intolerancias a los tratamientos habituales de la práctica clínica.

En ese sentido, durante el Congreso Anual virtual de la Asociación Europea de Hematología (EHA), se han presentado varias comunicaciones con nuevos fármacos para rescatar a los pacientes que han dejado de responder al tratamiento.

Una de las novedades ha sido la presentación de datos con nuevos fármacos inhibidores de la tirosina quinasa como asciminib. "Es un fármaco cuyo mecanismo de acción es completamente diferente al que hemos utilizado anteriormente", explica a GM Valentín García Gutiérrez, ajunto del Hospital Univer-



sitario Ramón y Cajal y miembro del Grupo Español de Leucemia Mieloide Crónica (GELMC). "Los datos muestran como los pacientes que no pueden continuar con su tratamiento, ya no solo por criterios de resistencia, sino por criterios de tolerabilidad, se benefician de asciminib", añade.

Asimismo, el encuentro virtual también ha demostrado como

**La optimización de fármacos que ya se utilizan en el abordaje de la enfermedad**

optimizar fármacos que ya se utilizan en el abordaje de la enfermedad. El ensayo OPTIC ha presentado resultados alentadores de ponatinib en un rango de tres dosis iniciales (45, 30 o 15 mg) con el objetivo de optimizar su eficacia y seguridad.

### Pacientes intolerantes

Un punto importante en las comunicaciones presentadas en EHA son las novedades asociadas a pacientes que, sin haber fracasado en sus tratamientos previos, no pueden continuar con ellos por sobrepasar los índices de tolerabilidad.

"Se han presentado datos interesantes con bosutinib en pacientes intolerantes. Como se ha podido comprobar en este congreso, las novedades no se han centrado solo en los pacientes que fracasan a los tratamientos previos, sino que no pueden continuar por los efectos secundarios", continúa el hematólogo.

"También se han mostrado datos interesantes en aquellos pacientes que no han alcanzado respuestas completas con el fármaco que se da en primera línea en esta enfermedad (imatinib) pero sí han respondido tras un cambio precoz a un inhibidor de segunda generación como es dasatinib", añade el especialista.

Las leucemias crónicas se caracterizan por una evolución lenta de la enfermedad. Por ello, "es muy importante este tipo de resultados para el objetivo que tenemos marcado, que es que nuestros pacientes puedan discontinuar el tratamiento porque al final es lo más cercano a que se consideren curados", incide. El pronóstico de los pacientes con LMC es similar al de la población general gracias a nuevos tratamientos. "y a la identificación precoz de los pacientes intolerantes a los inhibidores de tirosina quinasa", subraya el hematólogo.

## LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

# Vyxeos liposomal mejora la SG en comparación con quimioterapia en leucemia mieloide aguda

**GM**  
Madrid

Jazz Pharmaceuticals ha anunciado resultados positivos del análisis final a cinco años, planificado prospectivamente, de un estudio pivotal fase 3 que compara los resultados de daunorubicina y citarabina (Vyxeos liposomal), también conocido como CPX-351, frente a la quimioterapia 7+3 (citarabina + daunorubicina) en adultos mayores con leucemia mieloide aguda (LMA) de alto riesgo/secundaria de diagnóstico reciente. Los datos del análisis se publicaron como póster en el Congreso Anual virtual de la Asociación Europea de Hematología (EHA). Los datos se compartieron también como póster durante el Congreso Anual virtual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en mayo.



**Las neoplasias hematológicas de alto riesgo como la leucemia mieloide aguda progresan rápidamente**

"Las neoplasias hematológicas como la LMA de alto riesgo/secundaria progresan rápidamente y son potencialmente mortales", dijo Sam Pearce, vicepresidente senior para Europa y Resto del Mundo de Jazz Pharmaceuticals. "La ventaja en supervivencia global con Vyxeos liposomal observada en el análisis de los datos a 5 años ofrece esperanza real a los pacientes y sus familias en el tratamiento de este cáncer devastador."

De hecho, según afirmó Jorge Sierra, Catedrático de Hematología y Jefe de Servicio del Hospital de la Santa Creu, "los resultados presentados en EHA consolidan el papel de Vyxeos, una forma de quimioterapia intensiva, y estimulan a impulsar estudios en otros tipos de leucemia mieloide aguda, con la intención de aumentar la eficacia del tratamiento y

también disminuir su toxicidad. Todo ello supone una esperanza real para los pacientes con leucemia mieloide aguda y sus familias".

El estudio fase 3 fue un ensayo abierto, aleatorizado, de 309 pacientes de 60 a 75 años con LMA de alto riesgo/secundaria de nuevo diagnóstico que recibieron de uno a dos ciclos de inducción de Vyxeos Liposomal o 7+3 seguido por terapia de consolidación con un régimen similar. El criterio de valoración principal fue la supervivencia global. La tasa de supervivencia global estimada fue mayor con Vyxeos Liposomal frente a 7+3 a los tres años (21% frente a 9%) y a los cinco años (18% frente a 8%). Las reacciones adversas notificadas con Vyxeos Liposomal fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la terapia con citarabina y daunorubicina en el estudio fase 3.