



UTILIDAD DE ESTUDIOS DE VIDA REAL EN LA EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LCGBD R/R

ACTUALMENTE, LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE DATOS DE VIDA REAL OFRECE MUCHAS OPORTUNIDADES EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA, COMO DEMOSTRAN DESTACADOS HEMATÓLOGOS QUE, EN UN SIMPOSIO EN EL MARCO DEL 66º CONGRESO DE LA SEHH, AHONDARON SOBRE LA UTILIDAD Y RESULTADOS DE ESTOS TRABAJOS EN TERAPIAS AVANZADAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES Y CAR-T.

La realización de estudios de datos de vida real ofrece una variedad de oportunidades en investigación clínica: son más fáciles de realizar, más baratos, con mayor facilidad de reclutamiento de pacientes, y, muchas veces, con la ventaja añadida de poder realizar durante más tiempo el seguimiento de los seleccionados. Así se analizó en el simposio *¿Qué aportan los resultados en vida real al tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso Recaída/Refractario*

(LCGBD R/R) no candidato a Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), patrocinado por Incyte, celebrado en el marco del 66º Congreso de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), y que contó con la participación de los hematólogos **Antonio Gutiérrez**, del Hospital Universitario Son Espases; **Manuel Espeso**, del Hospital Universitario de Málaga; **Fernando Martín Moro**, del Hospital Ramón y Cajal, y **Esperanza Lavilla**, del Hospital Universitario Lucus Augusti.

MAB anti-CD19

Sobre los mAb anti-CD19 enmarcó su exposición la Dra. Lavilla, quien se centró en el tratamiento tafasitamab asociado a lenalidomida en LCGBD R/R-TAPH. Sobre las propiedades de tafasitamab, esta experta destacó su condición de anticuerpo monoclonal anti-CD19 en el que está modificada la porción FC del anticuerpo para amplificar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo mediada por células NK.

“Su eficacia en monoterapia de inicio es escasa y debe asociarse a la lenalidomida que induce la proliferación y estimulación de las células NK”. Combinación “aprobada tras los resultados del estudio L-MIND que mostraron un buen perfil de eficacia y tolerancia, con un 40 % de respuesta completa (RC) y una mediana de duración de la respuesta (DR) y supervivencia a largo plazo (SLP) y global (SG) no alcanzadas en la población seleccionada con un seguimiento de cinco años”.

A partir de la aprobación de tafasitamab asociado a lenalidomida se han realizado diversos estudios en vida real, mencionando ejemplos de algunos elaborados en EE. UU. que han arrojado resultados heterogéneos. Entre las conclusiones a extraerse de los mismos, dicha hematóloga puso el acento en *“cómo la selección de pacientes está influyendo en los resultados y cómo este factor determina, en cierto modo, los resultados”.*

En este contexto, la Dra. Lavilla también hizo alusión a otros estudios como el Early-MIND, con dos cohortes, una de segunda línea de 105 pacientes y otra de 82 pacientes en tercera y cuarta línea. Las características de los participantes: muy mayores, en la segunda línea, 80 años

mediana de edad, y enfermedad, principalmente refractaria también 60 %, refractaria en la última terapia, 70 %, y recaídas tempranas, un 70 %.

Sobre el estudio GELTAMO, estudio retrospectivo realizado en 39 centros, entre ellos muchos de España con pacientes que accedieron a tafasitamab en combinación con lenalidomida dentro de un programa de acceso precoz, y después ya comercializado, como tratamiento en vida real. El 52 % de los pacientes no habían obtenido respuesta completa con la primera línea de tratamiento y, además, un 40 % eran mayores de 80 años, un 60 % RIP de alto riesgo, la mayoría, 72 % de los pacientes, de primera-segunda línea, un 60 % con enfermedad en progresión o refractariedad, y no en recaídas.

En síntesis, *“los resultados en vida real fueron variables y, en general, peores en cuanto a eficacia, teniendo en cuenta que la población tratada en vida real es mucho peor, tanto en estado general como en cuanto a características de la enfermedad, con respecto al ensayo L-MIND. Además, se tiende a infratratarse a estos pacientes con una dosificación subóptima de lenalidomida”.*

Tras esta exposición, a la conclusión que llegó la Dra. Lavilla es que *“los resultados en vida real han sido variables y, en general, peores en cuanto a eficacia”.* Debido, desde su punto de vista, *“a las características desfavorables de la población tratada, caracterizada por ECOG, comorbilidades, refractariedad, líneas de tratamiento avanzadas y dosificación subóptima”.* De ahí, su propuesta para el tratamiento tafasitamab asociado a lenalidomida, *“en primera/segunda recaída, no refractaria y en pacientes con ECOG ≤ 2”.*

MAB conjugados

En su intervención, el Dr. Martín Moro explicó las principales partes del anticuerpo monoclonal: AcMo: unión del antígeno de la superficie de la célula tumoral; citotóxico, con efecto anti-tumoral y linker, unión entre AcMo y citotóxico.

Para el tratamiento del linfoma de células grandes B difuso, como recordó en su intervención, se han investigado distintos anticuerpos monoclonales conjugados. En este caso, el Dr. Martín Moro se centró en el ACDs Polatuzumab anti CD79, por ser el único aprobado en España.

“LO IMPORTANTE ES OFRECER LA COMBINACIÓN TAFASITAMAB-LENALIDOMIDA A LOS PACIENTES QUE SE VAN A BENEFICIAR EN TÉRMINOS DE EFICACIA Y DE TOXICIDAD”

Así, según el Dr. Antonio Gutiérrez, los resultados *“van a ser mejores que si aplica en la población con peor salud, con lo cual, hay que enfatizar en la importancia de seleccionar bien al paciente que recibe la combinación tafasitamab-lenalidomida”.* Al respecto, estima que *“más del 42 % de pacientes en nuestra serie, tienen una respuesta durable y datos de supervivencia muy interesantes”.* Como especificó, *“aquellos pacientes que obtienen una mejor respuesta, sobre todo una respuesta completa, tienen durabilidad de la respuesta y datos de supervivencia muy buenos que, incluso, pueden ser equiparables, en ese tipo de pacientes ‘unfit’ no candidatos al tratamiento intensivo, a otros tratamientos más novedosos como el CAR-T”.* Con ello, el Dr. Gutiérrez se mostró convencido de que *“es la oportunidad, para aquel paciente mayor con comorbilidades de conseguir la remisión completa”.* Pues, hasta la fecha, *“no se habían producido grandes avances para ellos a la hora de poder conseguir respuestas duraderas”.*



Respecto al mecanismo de acción de este ACDs, tal como indicó, *“se inicia con una unión a la proteína transmembranal CD79 en la superficie de la célula B, desencadenando su endocitosis mediada por el receptor para pasar a liberar el agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE) que inhibe la formación del microtúbulo, frenando la división celular y provocando la apoptosis”*. Así, de acuerdo con lo expuesto, Polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab (Pola-Br) *“estaría indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCGBD en recaída o/refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas”*.

Durante su intervención, el Dr. Martín Moro citó, además, algunos estudios de datos de vida real como el observacional RE-MIND2, pre CAR-T en pacientes LCGBD R/R no candidatos a TAPH, que compara tafasitamab-lenalidomida frente a Pola-Br y que arrojó un resultado de una reducción de mortalidad del 58 % en aquellos tratados con Polatuzumab. Al respecto destacó la importancia de administrar el tratamiento *“cuanto antes para obtener mejores resultados tanto en respuesta como en supervivencia”*.

“EL TRATAMIENTO TAFASITAMAB-LENALIDOMIDA PARA LCGBD R/R NO CANDIDATO A TAPH PODEMOS TRASLADARLO A LA PRÁCTICA CLÍNICA CON SEGURIDAD Y EFICACIA”

Hasta ahora, para el paciente con un linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario, no candidato a CAR-T, eran muy pocas opciones de tratamiento, sin embargo, según explicó la Dra. Esperanza Lavilla, *“la aparición de tafasitamab-lenalidomida ha permitido que más del 40 % de este tipo de pacientes obtengan una respuesta completa y que dicha respuesta dure en el tiempo”*. *“Se trata de un tratamiento que se tolera muy bien, aunque lo importante es alcanzar la respuesta completa para que el resultado sea lo más favorable”*.

Como señaló esta hematóloga, al respecto, *“los pacientes que logran la respuesta completa se mantienen con un tratamiento que va a tener muy pocos efectos secundarios, consiguen que la respuesta sea duradera y que su enfermedad esté controlada durante un período más prolongado”*.

“En el ensayo clínico a cinco años todavía no han alcanzado la mediana de duración de respuesta y, por ende, de supervivencia, pero los estudios en vida real estos resultados se confirman”, tal como indicó.

Para la Dra. Lavilla, uno de los factores clave que contribuyen a estos resultados *“es una adecuada selección de los pacientes”*. Bajo su criterio, *“la población ideal es aquella con enfermedad menos agresiva, aunque eso no quita para que el beneficio se obtenga también en pacientes con enfermedad agresiva con menos porcentaje de respuestas”*. Respecto a la aportación del estudio en vida real de GELTAMO, explicó que los pacientes incluidos *“accedieron al tratamiento antes de su comercialización y también los que hemos tratado en las condiciones normales”*. *“Pese a ser una población de peores características, aun así, tiene un beneficio, si se consigue el 40 % de respuestas completas y la duración de la respuesta, y aunque el seguimiento es más corto se mantienen los datos de seguridad”*.

Asimismo, se mostró convencida de que la combinación tafasitamab-lenalidomida *“es un tratamiento que podemos trasladar a nuestra práctica clínica diaria con seguridad y con eficacia”*.



En relación al uso de este fármaco como terapia puente al tratamiento con células CAR-T, como remarcó, *“juega una importancia capital con respecto a los resultados globales de la administración de CAR-T”*. Según reconoció, los estudios al respecto son muy heterogéneos debido a las características particulares de cada paciente que va a recibir el tratamiento. *“La experiencia en la aplicación de Pola-Br, después de la leucoféresis, como terapia sistémica, arrojó resultados positivos de un 43 % con un 10 % de respuesta completa”*.

Con respecto a la etapa post CAR-T, el rescate con Polatuzumab después de la recaída con CAR-T, *“se desprende de estudios en vida real con tasas globales de respuesta pueden alcanzar el 50 % y de respuestas completas de un 23 %”*.

CAR-T

También en relación con otras terapias avanzadas como los CAR-T, uno de los intervinientes en este simposio, el Dr. Manuel Espeso, centró una primera parte de su presentación en los resultados en vida real de CAR-T para Linfoma de Células Grandes B Difuso, en base a dos líneas de terapia comercializada, Axi-cel y Tisa-cel, en pacientes refractarios que no responden en primera línea. Para ello, se apoyó en un estudio observacional de los Dres. Bastos-Oreiro, Gutiérrez, et al sobre evidencia del mundo real (REW), que compara la terapia con células CAR-T con la del estándar de atención (pSOC).

Según los datos expuestos, se obtuvieron respuestas completas con pacientes refractarios (36 %), con Axi-cel (42 %) y Tisa-cel (30 %), mientras que en aquellos en recaída a los que se administró Axi-cel se observa una supervivencia libre de progresión del 70 % y 24 % con Tisa-cel. Otro de los trabajos a destacar de los mencionados por el Dr. Espeso en esta línea, en este caso una comparativa sobre pacientes ancianos, entre menores y mayores de 70 años, con una tasa de respuesta global en el primer mes del 84 % y del 90 %, respectivamente. *“De lo que se desprende que en la edad no está el límite, sino en las condiciones en las que se encuentre el paciente”*, tal como apunto. +