Impacto de la adición de ATG a CyPT frente a CyPT solo: comparación de resultados de trasplantes en pacientes con leucemia mielógena aguda sometidos a haplo-TCH con CMSP

sanofi

En un entorno de trasplante haploidéntico de células madre hematopoyéticas (haplo-TCH) con trasplante de células madre de sangre periférica (haplo-TCMSP), la adición de globulina antitimocito (ATG) a la ciclofosfamida postrasplante (CyPT) condujo a una menor incidencia de enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICHc), injerto de neutrófilos mayor y más rápido, y se asoció con resultados de supervivencia y trasplante comparables frente a CyPT solo.

CONCLUSIÓN

- Este análisis retrospectivo de adultos con leucemia mielógena aguda (LMA) sometidos a haplo-TCMSP mostró que la adición de ATG a CyPT era factible en este entorno, y que el uso de ATG + CyPT frente a CyPT solo se asoció con:
  - Mejor prevención de EICHc
    - Incidencia significativamente más baja de 2 años de EICHc (21 % frente a 33 %)
    - Menor riesgo de EICHc (índice de riesgo [HR] = 0,46)
  - Mayor y más rápido injerto de neutrófilos (99 % [en 17 días] frente a 97 % [en 19 días])
  - Sin diferencias en la incidencia acumulada de recaída (IR) y mortalidad no relacionada a recaída (MNR)
  - Resultados de supervivencia comparables (supervivencia general [SG], supervivencia libre de leucemia [LFS] y supervivencia libre de enfermedad de injerto contra huésped [EICH]/libre de recaída [GRFS])
- La confirmación de estos hallazgos en series más grandes de pacientes podría hacer que este programa de profilaxis de EICH sea más popular en haplo-TCMSP.

POR QUÉ ES IMPORTANTE

- El uso de células madre de sangre periférica (CMSP) como fuente de células madre se ha asociado con un mayor riesgo de EICH en todos los entornos de donantes.
  - Sin embargo, la creciente experiencia con haplo-TCH y las mejoras en los resultados de trasplantes posteriores han aumentado el uso de CMSP en este entorno, con resultados favorables informados, a pesar del riesgo.
- Estudios recientes sobre antígenos leucocitarios humanos (HLA)-hermanos idénticos y donantes no relacionados TCMSP han demostrado una tasa más baja de EICHc, una tasa más alta de GRFS y una retirada más temprana de la inmunosupresión con el uso de agentes inmunosupresores estándar ATG + frente a agentes inmunosupresores estándar sin ATG.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Este fue un estudio retrospectivo del Grupo de trabajo de leucemia aguda de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT), que incluyó pacientes sometidos a trasplantes realizados entre 2011 y 2019.
- Criterio de elegibilidad: Pacientes ≥18 años de edad, diagnosticados con LMA, que se someten a un primer TCH alogénico (alo-TCH) mientras se encuentran en la primera remisión completa (CR); pacientes con antecedentes de TCH autólogo; y solo se incluyeron aquellos pacientes que recibieron trasplantes de donantes haploidénticos con CyPT solo o CyPT + ATG como profilaxis de la EICH.
  - Incluye inmunosupresores adyuvantes y fuente de células madre: Ciclosporina A (CsA) asociada con micofenolato mofetilo (MMF) y CMSP
- Criterio de exclusión: Agotamiento de células T ex vivo, uso de ATG sin CyPT o uso de agentes inmunosupresores distintos de CsA y MMF.
- Criterio de valoración principal: Incidencia acumulada de EICH aguda (EICHa) y EICHc
- Criterios de valoración secundarios: LFS, SG, GRFS refinado, incidencia acumulada de injerto de neutrófilos, RI y MNR

RESULTADOS CLAVE

- Se identificaron un total de 441 pacientes (grupo CyPT: 374 pacientes; Grupo ATG + CyPT: 67 pacientes [dosis total de ATG: 2,5 mg/kg en 22 pacientes, 5 mg/kg en 28 pacientes, 7,5 mg/kg en 2 pacientes y 10 mg/kg en 8 pacientes]).

Detalles del paciente (Grupo CyPT frente a grupo ATG + CyPT)		
Parámetros	Detalles	Valor de*P*
Edad media	56 años en ambos grupos	*P* = 0,40
Intervalo medio desde el diagnóstico hasta el haplo-TCMSP	5 meses frente a 4,6 meses	*P* = 0,03
Seguimiento medio	19 meses frente a 15 meses	*P* = 0,59
Pacientes con LMA secundaria	21 % frente a 15 %	*P* = 0,23
Pacientes con una puntuación deficiente en el estado funcional de Karnofsky (KPS)	21 % frente a 16 %	*P* = 0,35

Resultados del análisis univariado (grupo CyPT frente a grupo CyPT + ATG)

- Incidencia acumulada de injerto de neutrófilos (a los 60 días): 97 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 94 %–98 %) frente a 99 % (IC del 95 %: 83 %–100 %); *P* <0,01.
  - Intervalo hasta el injerto de neutrófilos: 19 días (rango = 9–57 días) frente a 17 días (rango = 9–40 días); *P* <0,01.

Incidencia acumulada de EICH (grupo CyPT frente a grupo CyPT + ATG).

- EICHa de grado II-IV (a los 6 meses): 34 % (IC del 95 %: 30 %–39 %) frente a 30 % (IC del 95 %: 19 %–42 %), respectivamente; *P* = 0,58.
- EICHa de grado III-IV (a los 6 meses): 12 % (IC del 95 %: 9 %–16 %) frente a 11 % (IC del 95 %: 5 %–20 %), respectivamente; *P* = 0,89.
- Incidencia a dos años de EICHc: 33 % (IC del 95 %: 27 %–39 %) frente a 21 % (IC del 95 %: 10 %–35 %), respectivamente; *P* = 0,06.
- Incidencia a dos años de EICHc extensa: 10 % (IC del 95 %: 7 %–15 %) frente a 10 % (IC del 95 %: 3 %–33 %), respectivamente; *P* = 0,61.

Resultados de supervivencia a dos años (grupo CyPT frente a grupo CyPT + ATG)

- Incidencia acumulada de recaída: 25 % (IC del 95 %: 20 %–31 %) frente a 24 % (IC del 95 %: 11 %–39 %), respectivamente; *P* = 0,41.
- Incidencia acumulada de MNR: 22 % (IC del 95 %: 17 %–27 %) frente a 26 % (IC del 95 %: 15 %–39 %), respectivamente; *P* = 0,51.
- Probabilidad de LFS: 53 % (IC del 95 %: 46 %–59 %) frente a 50 % (IC del 95 %: 34 %–64 %), respectivamente; *P* = 0,90.
- Probabilidad de SG: 58 % (IC del 95 %: 51–63) frente a 58 % (IC del 95 %: 42 %–71 %), respectivamente; *P* = 0,89).
- GRFS a dos años: 44 % (IC del 95 %: 38 %–49 %) frente a 43 % (IC del 95 %: 28–57), respectivamente; *P* = 0,71.
- Muertes: 35 % frente a 34 %, respectivamente
- Frecuencia de muerte por EICH: 14 % frente a 5 %, respectivamente.
- Causas de muerte: la más frecuente relacionada con infecciones (35 % en ambos grupos), seguida de la enfermedad original (32 % frente a 25 %, respectivamente).

Análisis multivariado

- La profilaxis para la EICH no influyó significativamente en los principales resultados del trasplante, excepto en el riesgo de EICHc.
  - El riesgo de EICHc fue menor en el grupo ATG + CyPT frente al grupo CyPT (HR = 0,46 [IC del 95 %: 0,23–0,93], *P* = 0,03).
- Independientemente del programa de profilaxis de la EICH, la buena puntuación de KPS y la seropositividad para el citomegalovirus (CMV) del donante, ambos se asociaron con:
  - Mayor probabilidad de GRFS (HR para puntuación KPS = 0,69 [IC del 95 %: 0,50 %– 0,95 %; *P* = 0,02]; HR para CMV = 0,64 [IC del 95 %: 0,47 %–0,87 %; *P* <0,01]).
  - Menor riesgo de EICHa de grado II–IV (HR para KPS = 0,65 [IC del 95 %: 0,44 %–0,96 %; *P* = 0,03]; HR para CMV = 0,63 [IC del 95 %: 0,44 %–0,92 %; *P* = 0,02]).

LIMITACIONES

- Las comparaciones basadas en diferentes dosis y programas de ATG no fueron posibles debido al bajo número de pacientes que recibieron diferentes dosis.
- Los detalles sobre el calendario exacto de administración de ATG no estaban disponibles.
- Faltaban datos sobre recuentos absolutos de linfocitos en el momento del trasplante.
- La información sobre el riesgo biológico de la enfermedad estaba incompleta, por lo que el análisis multivariante se ajustó según el riesgo citogenético.
- El estudio fue de naturaleza retrospectiva.
- La falta de ciertos datos podría haber confundido los resultados.
- El número relativamente pequeño de pacientes incluidos en la cohorte ATG + CyPT y el corto seguimiento podrían haber influido en los resultados finales.

Para obtener detalles adicionales, consulte la publicación original Battipaglia G, et al.

Descargo de responsabilidad: El contenido del documento está en línea con el resumen en francés de las características del producto (SmPC) y, si el país tiene una etiqueta más estricta, se debe evaluar localmente si el documento está en línea con el SmPC local antes de realizar cualquier comunicación externa proactiva de cualquier derivado de este documento.

REFERENCIA:
Battipaglia G, Labopin M, Blaise D, Diez-Martin JL, Bazarbachi A, Vitek A, et al. Impact of the addition of antithymocyte globulin to post-transplantation cyclophosphamide in haploidentical transplantation with peripheral blood compared to post-transplantation cyclophosphamide alone in acute myelogenous leukemia: A retrospective study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022:S2666-6367(22)01367-7. doi: 10.1016/j.jtct.2022.06.006. En línea antes de la impresión. PMID: 35714906.

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR o dispensar medicamentos. Mayor información disponible a petición.
Argentina: Sanofi-Aventis Argentina S.A. – Tucumán 1, Piso 4°, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar
Chile: Sanofi-aventis de Chile S.A. - Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile Tel: 233408400 - www.sanofi.cl
Paraguay: Sanofi-Aventis Paraguay S.A - Edificio SkyPark, Aviadores del Chaco N° 2581, Torre 2, Piso 13, Asunción, Paraguay. Tel: (595) 21 288 1000 - www.sanofi.com.py
Uruguay: Sanofi-aventis Uruguay S.A. - Héctor Miranda 2361 Oficina 1001, CP 11300 – Montevideo. Tel: 2710 3710 - www.sanofi.com.uy
MAT-AR-2300473 03-2023