

Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

SARA VILLAR FERNÁNDEZ

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

PROFILAXIS DE EICR

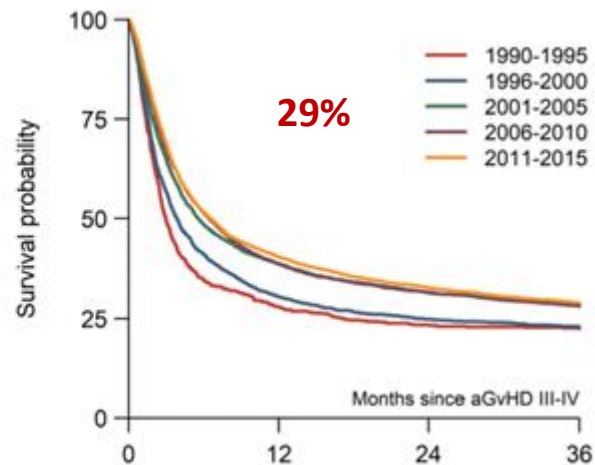
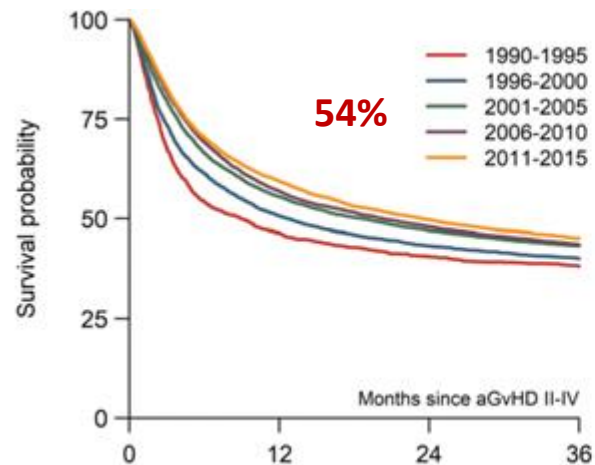
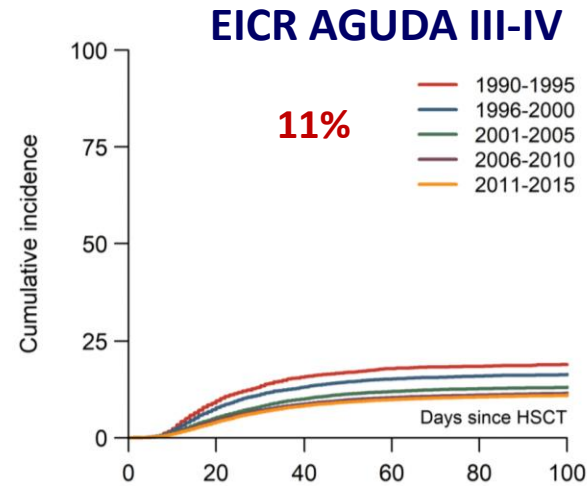
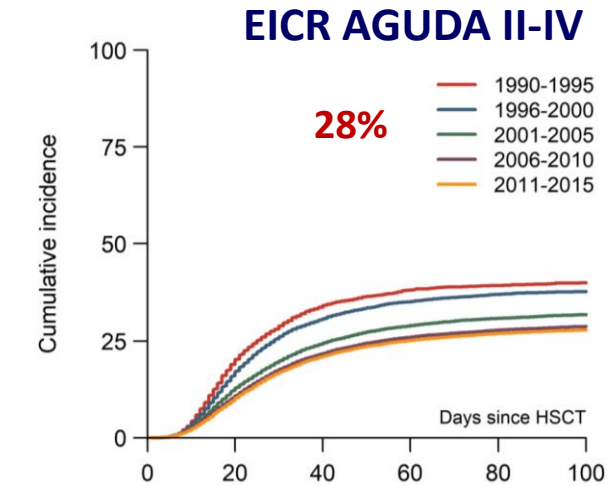
TRATAMIENTO DE EICR AGUDA

TRATAMIENTO DE EICR CRÓNICA

CONCLUSIONES

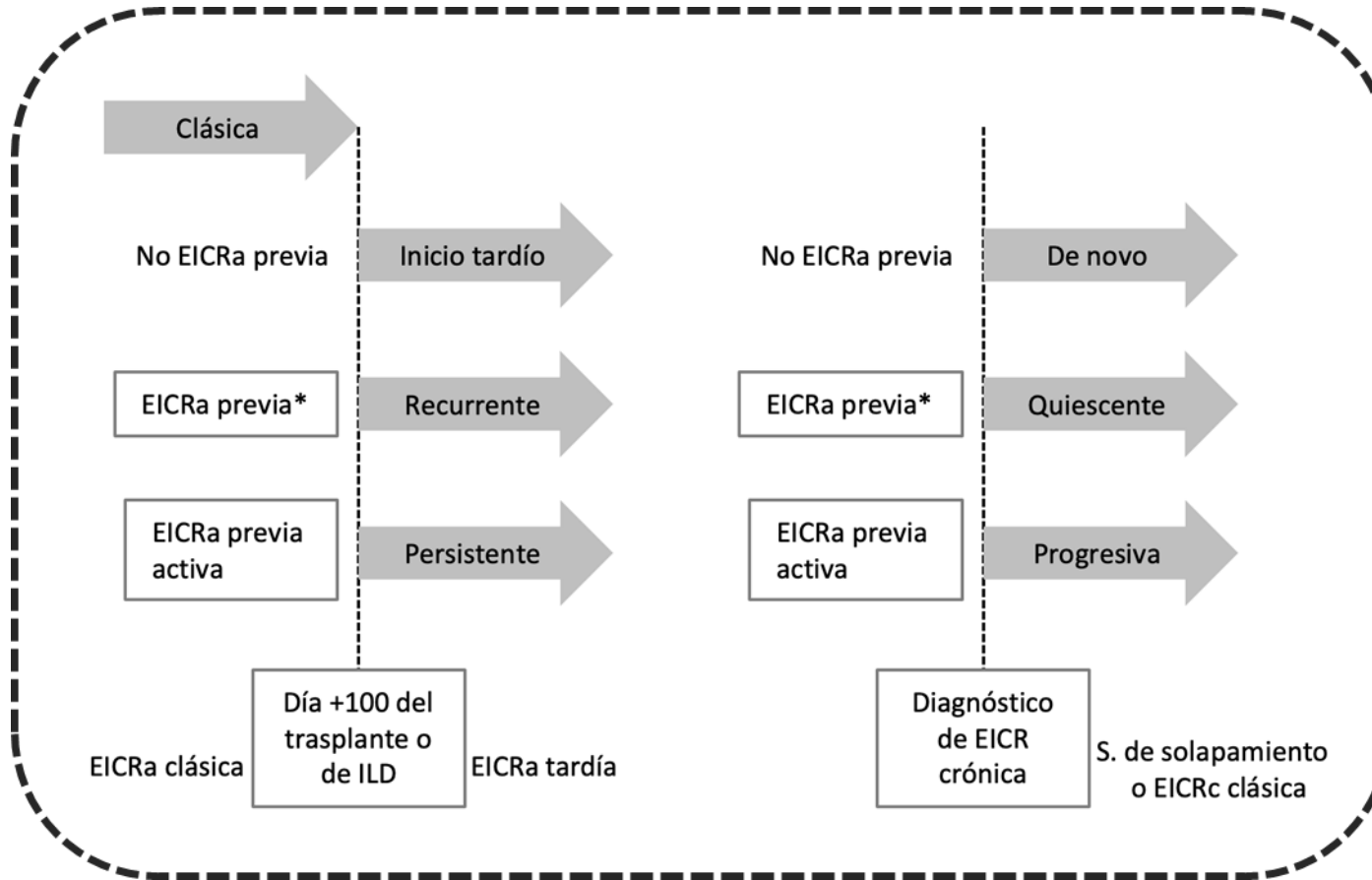
INTRODUCCIÓN

Primera causa de mortalidad no relacionada con la recaída



EBMT mega-file study
n= 102. 557 (DE/DNE)
EICR aguda II-IV: 28%
OS a 3 años: 54%

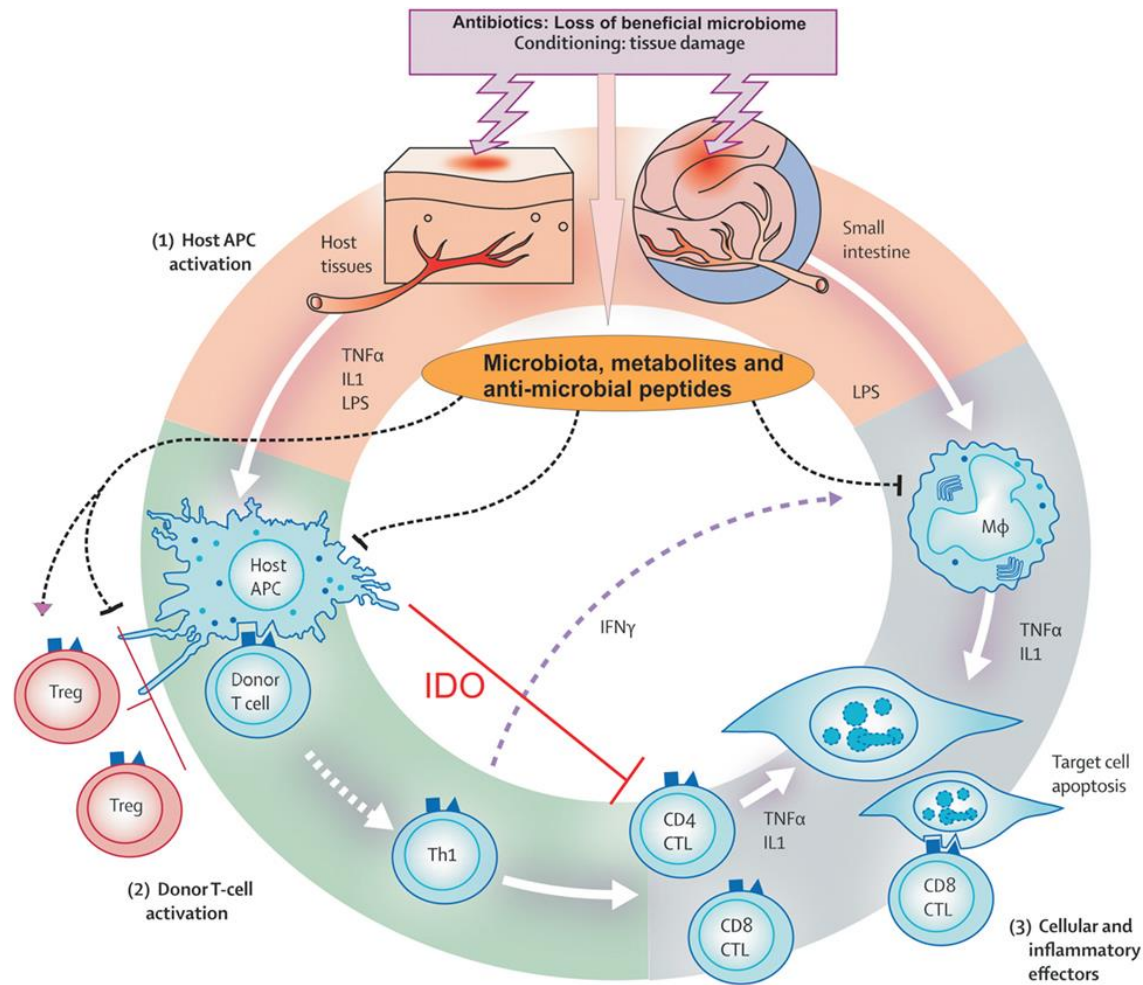
INTRODUCCIÓN



EICR AGUDA

EICR CRÓNICA

SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO



FASE DE INICIACIÓN (previo al trasplante)

Daño tisular

Acondicionamiento, infecciones

Disbiosis

FASE DE ACTIVACIÓN (horas tras el trasplante)

Activación de las células T del donante

Diferenciación hacia células T efectoras

FASE EFECTORA (3-7 días tras el trasplante)

Muerte celular por apoptosis ++++/ necrosis +

MICROBIOTA Y EICR

NEJM, 2020

ORIGINAL ARTICLE

Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation

Illet, 2020

REGULAR ARTICLE

blood advances

Associations of the gut microbiome and clinical factors with acute GVHD in allogeneic HSCT recipients

Bone Marrow Transplantation

Liu, 2017

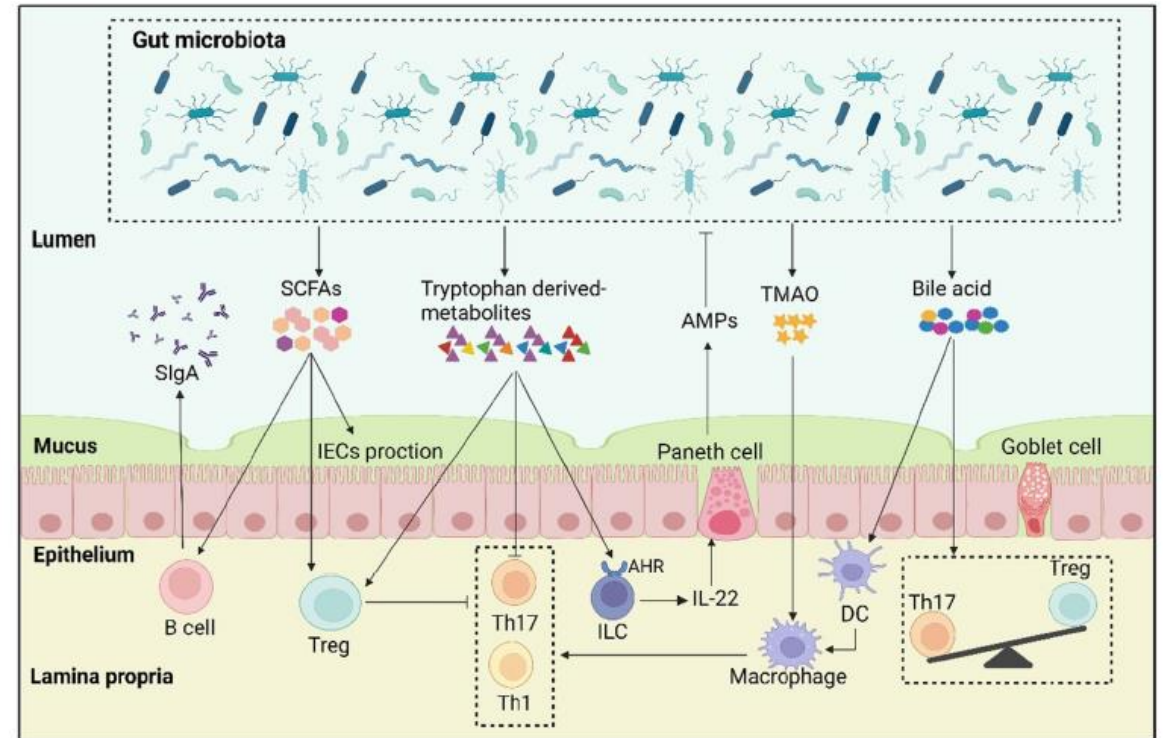
[nature](#) > [bone marrow transplantation](#) > [original article](#) > article

Original Article | Published: 02 October 2017

Graft-Versus-Host Disease

Associations between acute gastrointestinal GvHD and the baseline gut microbiota of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and donors

PAPEL DE LOS METABOLITOS



EICR AGUDA

ÓRGANOS DIANA

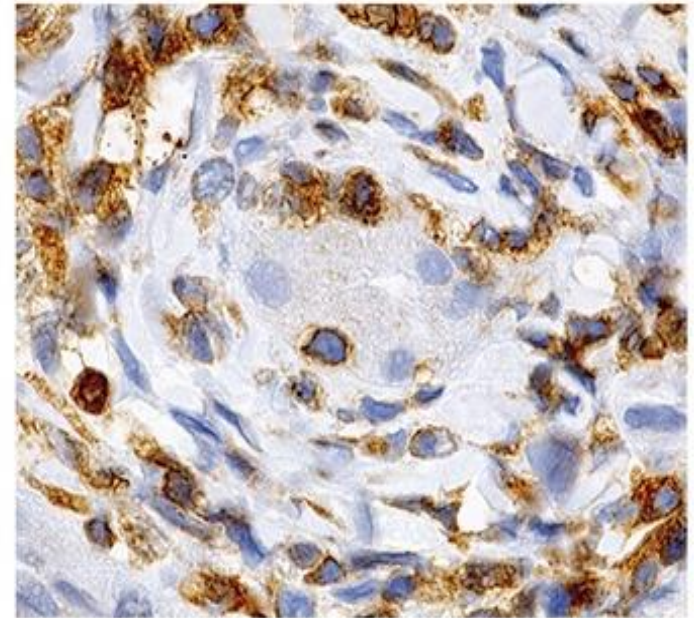
PIEL



TUBO DIGESTIVO



HÍGADO



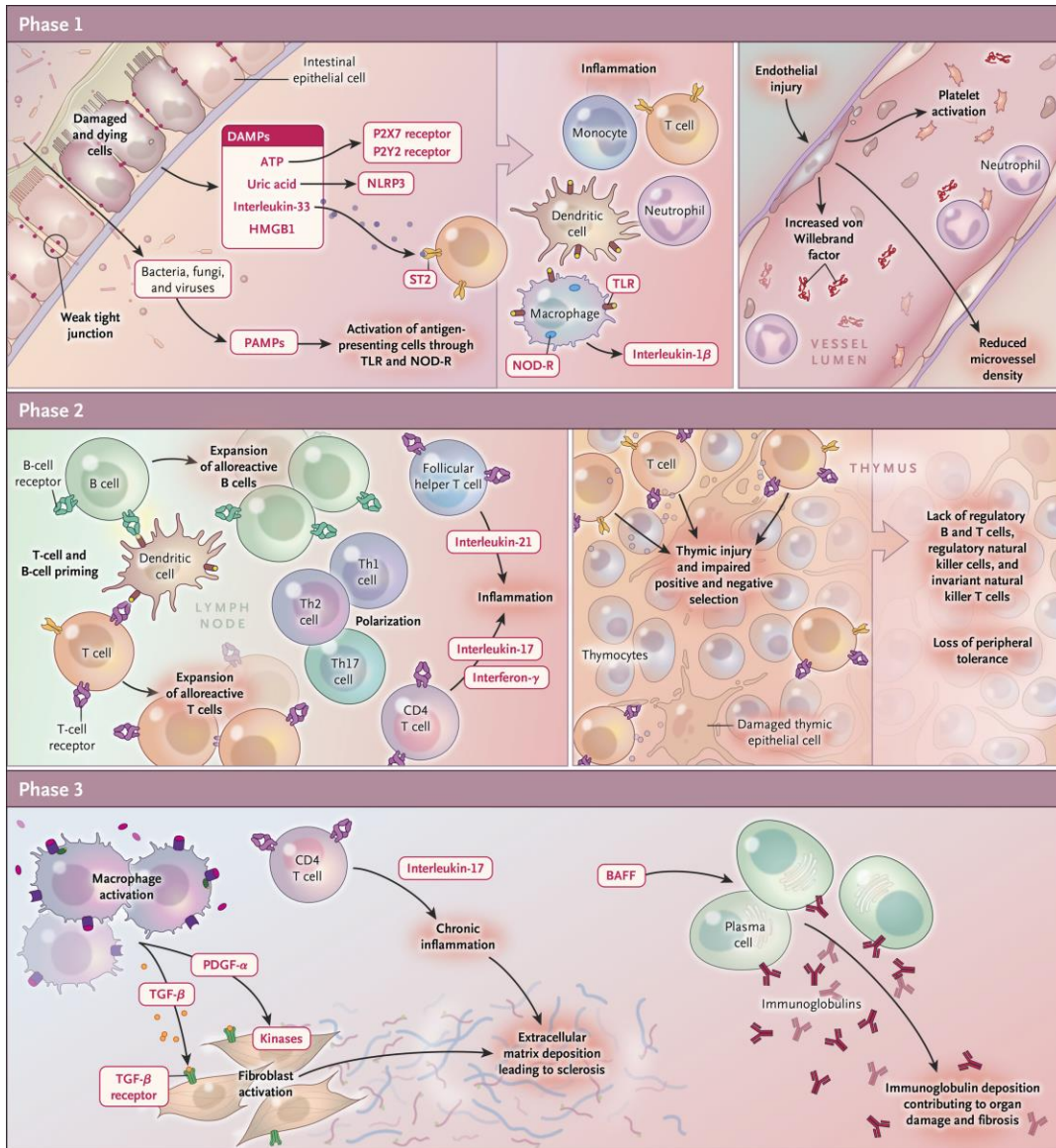
EICR AGUDA

CLASIFICACIÓN MAGIC

STAGE	SKIN (ACTIVE ERYTHEMA ONLY)	LIVER (BILIRUBIN MG/DL)	UPPER GI	LOWER GI (STOOL OUTPUT/DAY)
0	No active (erythematous) GVHD rash	<2	No or intermittent nausea, vomiting or anorexia	Adult: <500 ml/day or <3 episodes/day Child: <10 ml/kg/day or <4 episodes/day
1	Maculopapular rash <25% BSA	2–3	Persistent nausea, vomiting or anorexia	Adult: 500–999 ml/day or 3 or 4 episodes/day Child: 10–19.9 ml/kg/day or 4–6 episodes/day
2	Maculopapular rash 25–50% BSA	3.1–6	NA	Adult: 1,000–1,500 ml/day or 5–7 episodes/day Child: 20–30 ml/kg/day or 7–10 episodes/day
3	Maculopapular rash >25% BSA	6.1–15	NA	Adult: >1,500 ml/day or >7 episodes/day Child: >30 ml/kg/day or >10 episodes/day
4	Generalized erythroderma (>50% BSA) plus bullous formation and desquamation >5% BSA	>15	NA	Severe abdominal pain with or without ileus or grossly bloody stool

GRADACIÓN GLOBAL DE EICRa SEGÚN SISTEMA MAGIC
Grado 1
Estadio 1-2 piel sin afectación hepática ni intestinal
Grado 2
Estadio 3 piel y/o estadio 1 hígado y/o estadio 1 GI alto y/o estadio 1 GI bajo
Grado 3
Estadio 2-3 hígado y/o estadio 2-3 GI bajo, con estadio 0-3 piel y/o estadio 0-1 GI alto
Grado 4
Estadio 4 piel, hígado o GI bajo, con estadio 0-1 GI alto

EICR CRÓNICA



FASE 1

Inflamación aguda, daño tisular
Inmunidad innata

FASE 2

Inflamación crónica
Disfunción tímica
Disregulación inmune
Inmunidad adaptativa

FASE 3

Reparación tisular aberrante y fibrosis

EICR CRÓNICA

Suspected Atypical Chronic GVHD Organs and Manifestations

CNS Cognitive Deficits, Meningoencephalitis, Demyelinating diseases, CNS vasculitis*

PNS Neuropathy, Myasthenia gravis

LUNGS COP[#], Non-specific Interstitial Pneumonia[#], PPFE[#]

SEROSITIS Pericardial effusion*, Pleural effusion*, Ascites*

RENAL Proteinuria*, Nephrotic Syndrome*, Tubular, Glomerular, or Interstitial disease*, Vascular disease*

MSK Edema, Muscle cramps, Arthralgia, Arthritis, Myositis

IMMUNE MEDIATED CYTOPENIAS AIHA, ITP, AIN

NIH Defined Chronic GVHD Target Organs and Manifestations

EYES Dry eyes, Keratoconjunctivitis Sicca, Punctate Keratopathy

MOUTH Lichen Planus-Like Features
Ulcers, Xerostomia

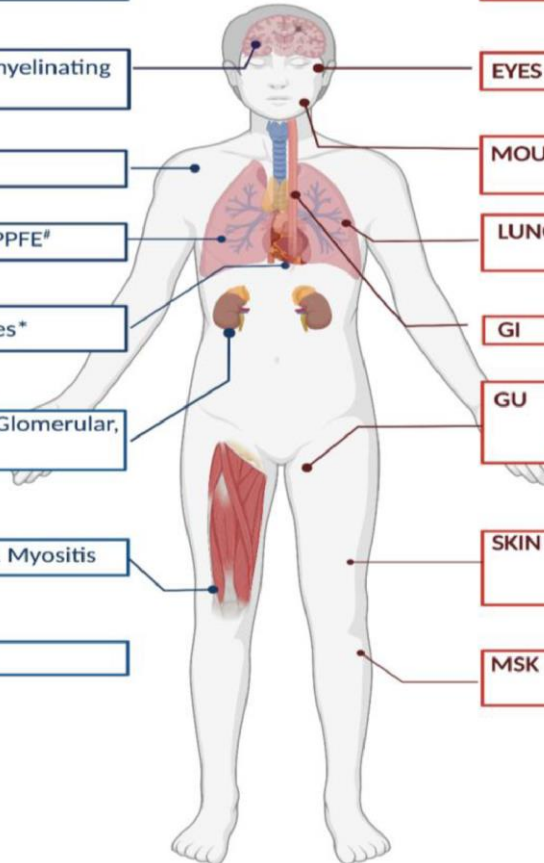
LUNGS Bronchiolitis Obliterans or Bronchiolitis Obliterans Syndrome

GI Esophageal web, stricture or stenosis

GU Lichen Planus or Lichen Sclerosus-Like Features
Females: Vaginal Scarring or Clitoral/Labial Agglutination
Males: Phimosis or Urethral/Meatus Scarring or Stenosis

SKIN Poikiloderma, Sclerotic Features, Lichen-Planus, Morphea, or Lichen-Sclerosus-like Features
Depigmentation, Papulosquamous Lesions

MSK Fasciitis, Joint Stiffness, or Contractures due to fasciitis or sclerosis



EICR CRÓNICA

CLASIFICACIÓN

Evaluación de 8 órganos: → piel, boca, ojos, gastrointestinal, hígado, pulmón, fascia/articulaciones y tracto genital.



Puntuación	0	1	2	3
ESTADO GENERAL ECOG (KPS):	☐ Asintomático y totalmente activo (ECOG: 0, KPS: 100%)	☐ Sintomático, ambulatorio, limitación actividad física extenuante (ECOG: 1, KPS: 80 – 90%)	☐ Sintomático, ambulatorio, se vale por sí mismo, deambula >50% del tiempo (ECOG: 2, KPS: 60 – 70%)	☐ Sintomático, dificultad para su propio cuidado, >50% en sillón-cama (ECOG 3 – 4, KPS <60%)
PIEL Puntuación % SC: Marcar todo lo que aplique: ☐ Rash maculopapular / Eritema ☐ Liqueen plano-like ☐ Esclerosis ☐ Lesiones pápulo-escamosas o ictiosis ☐ Queratosis pilaris-like	☐ No afectación	☐ 1 – 18% SC	☐ 19 – 50% SC	☐ >50% SC
Puntuación por manifestaciones cutáneas EICR	☐ No lesiones escleróticas		☐ Esclerosis superficial (se puede pellicar)	Marcar todo lo que proceda: ☐ Esclerosis profunda ☐ Esclerosis con fijación ósea ☐ Movilidad limitada ☐ Ulceración
Otras manifestaciones no incluidas: ☐ Hiperpigmentación ☐ Hipopigmentación ☐ Poiquilodermia ☐ Prurito grave o generalizado ☐ Afectación ungueal ☐ Afectación capilar ☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				

LEVE / MODERADA / SEVERA

Puntuación	0	1	2	3
BOCA Liquen plano-like presente: ☐ Si ☐ No	☐ No síntomas	☐ Síntomas leves que no dificultan ingesta	☐ Síntomas moderados que si limitan parcialmente la ingesta	☐ Síntomas graves con limitación grave de la ingesta
☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				
OJOS KCS confirmada por oftalmólogo: ☐ Si ☐ No ☐ No explorado	☐ No síntomas	☐ Sequedad ocular leve que no afecta actividad cotidiana (colirio lubricante <3 veces al día)	☐ Sequedad ocular moderada que afecta algo a la actividad cotidiana (requiere colirio lubricante >3 veces al día o tapones lacrimales), SIN pérdida agudeza visual por KCS	☐ Sequedad ocular grave que afecta la actividad cotidiana (dolor) o incapacidad laboral por síntomas oculares o pérdida de visión por KCS
☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				
TRACTO GI Marque todo lo que aplique: ☐ Membrana esofágica/ Estenosis alta o tercio medio esófago ☐ Disfagia ☐ Anorexia ☐ Náusea ☐ Vómitos ☐ Diarrea ☐ Pérdida de peso >5% ☐ Imposibilidad alimentación	☐ No síntomas	☐ Síntomas sin pérdida de peso (<5%)	☐ Síntomas que ocasionan pérdida 5 – 15% peso o diarrea moderada sin interferencia significativa con actividades vida diaria	☐ Síntomas con pérdida >15% peso, que requiera suplementos nutricionales -calóricos adicionales o dilatación esofágica o diarrea grave que interfiere de forma significativa en vida diaria
☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				
HÍGADO	☐ Función hepática normal y ALT o FA <3 x VN	☐ Bilirrubina total normal con ALT 3 – 5 x VN o FA >3 x VN	☐ Bilirrubina total elevada pero <3 mg/dl o FA >5 x VN	☐ Bilirrubina total elevada pero >3 mg/dl
☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				
PULMÓN Puntuación de síntomas	☐ No síntomas	☐ Síntomas leves (taquipnea tras subir un tramo de escalera)	☐ Síntomas moderados (taquipnea al andar en suelo llano)	☐ Síntomas graves (taquipnea de reposo; necesidad O ₂)
Puntuación pulmón FEV1%: ☐ No realizado	☐ FEV1 ≥80%	☐ FEV1 60 – 79%	☐ FEV1 40 – 59%	☐ FEV1 <39%
☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				

Puntuación	0	1	2	3
APARATO LOCOMOTOR Puntuación P-ROM (ver anexo) Hombro (1 – 7): ____ Codo (1 – 7): ____ Muñeca/Dedos (1 – 7): ____ Cadera (1 – 4): ____	☐ No síntomas	☐ Rigidez leve en brazos o piernas o contracturas en articulaciones, fascitis, reducción moderada del Rango de movimiento normal o reducción leve y no afectación de actividades de vida diaria	☐ Rigidez en brazos o piernas o contracturas en articulaciones, fascitis, reducción moderada del Rango de movimiento y no afectación de actividades de vida diaria	
☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				
TRACTO GENITAL ☐ No explorado Actualmente sexualmente activo: ☐ Si ☐ No	☐ No signos	☐ Signos leves y mujeres con o sin molestias en la exploración	☐ Signos moderados y pueden tener molestias en la exploración	☐ Signos graves y pueden con o sin molestias en la exploración
☐ Alteración explicada por completo por causa de no EICR (especifique):				
Otras alteraciones, datos clínicos o complicaciones relacionadas con EICR. Señale todas las que correspondan y asigne una puntuación de gravedad (0-3) en base al impacto funcional (Nada: 0; Leve: 1; Moderado: 2; Grave: 3)				
☐ Ascitis (serositis): ____ ☐ Derrame pericárdico: ____ ☐ Derrame pleural: ____ ☐ Síndrome nefrótico: ____				
☐ Miastenia Gravis: ____ ☐ Neuropatía periférica: ____ ☐ Polimiositis: ____ ☐ Pérdida peso >5% sin síntomas GI: ____				
☐ Eosinofilia >500/mcl: ____ ☐ Plaquetas <100.000/mcl: ____ ☐ Otros (especificar): ____				
GRAVEDAD GLOBAL	☐ No EICR	☐ Leve	☐ Moderado	☐ Grave
Escala fotográfica para evaluar rango de movimiento (P-ROM)				

INTRODUCCIÓN

PROFILAXIS DE EICR

TRATAMIENTO DE EICR AGUDA

TRATAMIENTO DE EICR CRÓNICA

CONCLUSIONES

PROFILAXIS EICR 2025

CICLOFOSFAMIDA POSTRASPLANTE

Nuevo estándar de profilaxis en el **acondicionamiento de intensidad reducida**

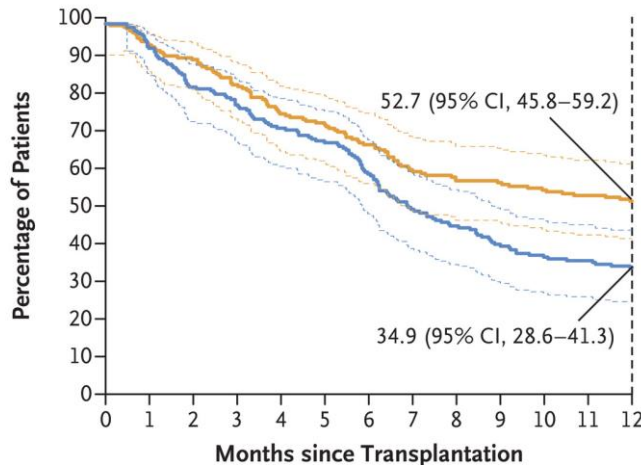
ENSAYO CLÍNICO BMT-CTN-1703

Fase 3, prospectivo, n= 428. **RIC**. MRD, MUD, MMUD

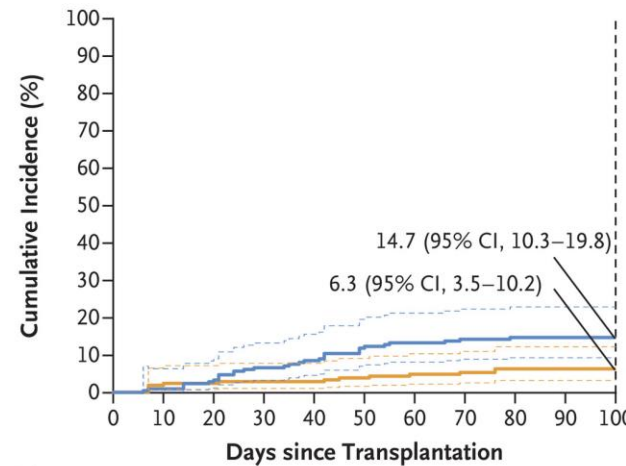
Mejoría en GRFS, EICR aguda y crónica.

Beneficio en supervivencia global en cohorte de mayores de 70 años (#ASH 2024#)

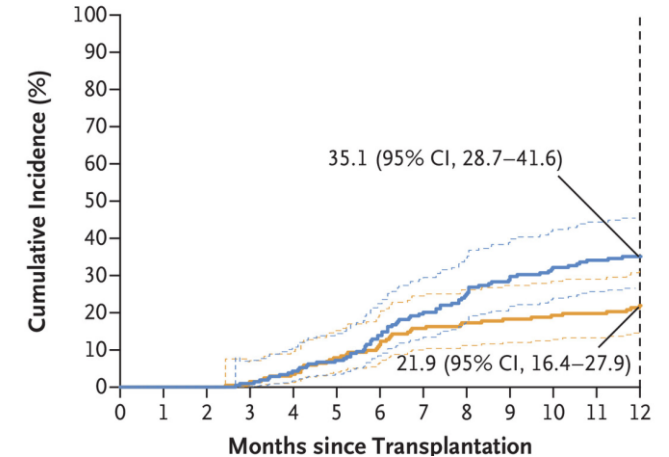
A Adjusted GVHD-free, Relapse-free Survival



B Acute GVHD, Grade III or IV



C Chronic GVHD



PROFILAXIS EICR 2025

Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation



Olaf Penack*, Monia Marchetti*, Mahmoud Aljurf, Mutlu Arat, Francesca Bonifazi, Rafael F Duarte, Sebastian Giebel, Hildegard Greinix, Mette D Hazenberg, Nicolaus Kröger, Stephan Mielke, Mohamad Mohty, Arnon Nagler, Jakob Passweg, Francesca Patriarca, Tapani Ruutu, Hélène Schoemans, Carlos Solano, Radovan Vrhovac, Daniel Wolff, Robert Zeiser, Anna Sureda, Zinaida Peric

- Evidencia creciente de utilización de la plataforma PTCy en todos los tipos de donantes e intensidades (RIC > MAC)
- Indicación de realizar depleción linfoide T con ATG/ATLG o PTCy en todos los tipos de donante
- Falta de evidencia prospectiva sólida a favor de la depleción linfoide T con ATG *versus* Ciclofosfamida postrasplante

Inhibidor de Calcineurina (CSA /TAC) + Antimetabolito (MTX/MMF) + Depleción linfoide T (ATG/ATLG/PTCy)

PROFILAXIS EICR 2025

ESTRATEGIAS FUTURAS

Reducción de dosis de PTCy



Article

Reduced Dose of Post-Transplant Cyclophosphamide with Tacrolimus for the Prevention of Graft-versus-Host Disease in HLA-Matched Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplants: A Prospective Pilot Study

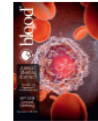
Alex Juárez¹, María Queral Salas¹, Alexandra Pedraza², María Suárez-Lledó^{1,3}, Luis Gerardo Rodríguez-Lobato^{1,3}, María Teresa Solano¹, Anna Serrahima¹, Meritxell Nomdedeu², Joan Cid^{3,4}, Miquel Lozano^{3,4}, Paola Charry^{3,4}, Jordi Arcarons¹, Noemí Llobet¹, Laura Rosiñol^{1,3,5}, Francesc Fernández-Avilés^{1,3,5}, Montserrat Rovira^{1,3,5} and Carmen Martínez^{1,3,5,*}

80 mg/kg

- Similares resultados en cuanto a OS, GRFS, NRM, EICR
- Menor toxicidad (cistitis hemorrágica, reactivaciones virales, eventos cardíacos)
- Reconstitución inmune más rápida
- Injerto más rápido



Blood 144 (2024) 1040–1041



The 66th ASH Annual Meeting Abstracts

ORAL ABSTRACTS

722.ALLOGENEIC TRANSPLANTATION: ACUTE AND CHRONIC GVHD AND IMMUNE RECONSTITUTION

Pharmacokinetic (PK) Exposure of 4-Hydroxycyclophosphamide Associates with Clinical Benefits of Reduced-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide: Results of a Completed Phase I/II Trial to De-Escalate Post-Transplantation Cyclophosphamide for HLA-Haploidentical Myeloablative Bone Marrow Transplantation
Mustafa A. Hyder, MD¹, Dimana Dimitrova, MD¹, Ruby Sabina, FNP-BC¹, Ashley DeVries, RN¹,

50 mg/kg

Juarez et al, Cancers 2024
Hyder et al, ASH 2024

PROFILAXIS EICR 2025

ESTRATEGIAS FUTURAS

- Reducción de dosis de PTCy
- Incorporación de Ruxolitinib o Itacitinib a la profilaxis de EICR con PTCy
- Doble depleción linfocitaria combinando ATG a dosis bajas + Ciclofosfamida



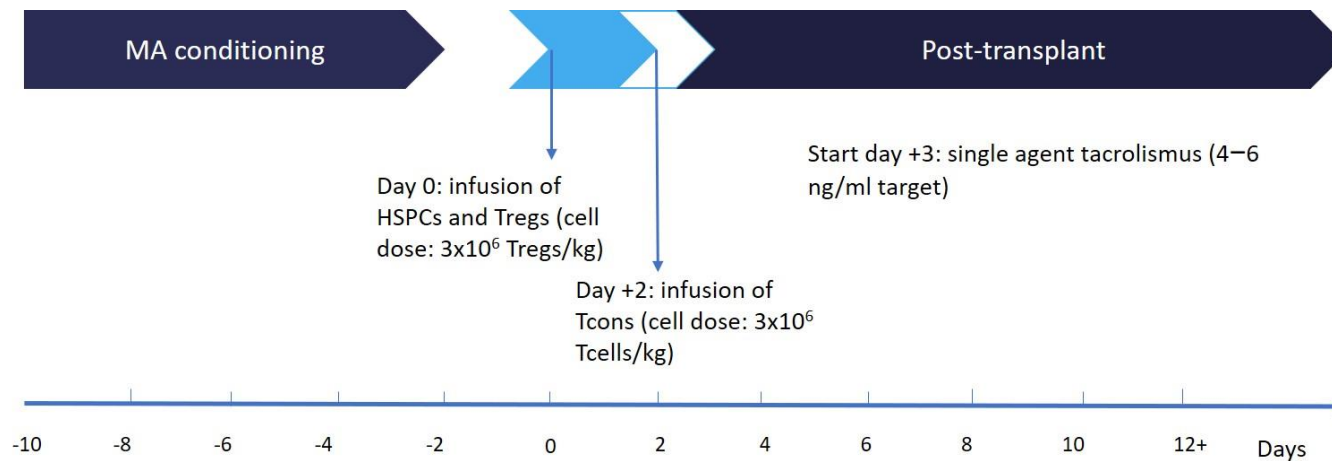
NCT number	State	Phase	Status	Enrollment	Treatment	Primary endpoint
NCT05120570	USA	Phase 1/2	Recruiting	75	PTCy/sirolimus plus VIC-1911	Optimal dose of VIC-1911 and CI of grade III-IV acute GvHD and relapse
NCT04669210	Russia	Phase 2	Active, not recruiting	128	PTCy/TAC/MMF versus PTCy/Ruxolitinib	CI of grade II-IV acute GvHD
NCT05622318	USA	Phase 2	Recruiting	56	TAC/MMF plus low-dose PTCy and Ruxolitinib	GvHD-free survival at 1-y
NCT05895201	USA	Phase 1/2	Not yet recruiting	72	PTCy/Bortezomib/Sitagliptin	DLT and CI of grade II-IV acute GvHD
NCT05364762	USA	Phase 2	Recruiting	50	PTCy/TAC plus Itacitinib	Safety and efficacy of shortening TAC period to 60 days after alloHCT and GRFS at 1-y
NCT05289167	USA	Phase 1/2	Recruiting	100	PTCy/Bortezomib/Abatacept	DLT and CI of grade III-IV acute GvHD
NCT03246906	USA	Phase 2	Recruiting	160	CSA/Sirolimus plus MMF or PTCy after NMA conditioning	Chronic GvHD-free/relapse-free survival (CRFS) at 1-y
NCT03852407	Belgium	Phase 2	Recruiting	114	Flu-Mel plus PTCy versus ATG	Current GRFS for patients in the 2 arms
NCT04888741	UK	Phase 2	Recruiting	400	PTCy/CSA or PTCy/Sirolimus versus ATG	GRFS at 1-y
NCT05153226	Germany	Phase 3	Recruiting	540	PTCy versus ATG	Relapse- and immunosuppression-free survival (RIFS) at 1-y for patients receiving unrelated donor PB alloHCT
NCT03357159	Israel	Phase 2	Recruiting	30	PTCy plus ATLG	Overall and disease-free survival at 2-y
NCT05436418	USA	Phase 1/2	Recruiting	240	PTCy (25 mg/Kg on days +3 and +4) plus Sirolimus/MMF	Graft failure, CI of grade III-IV aGvHD, and GRFS at 1-y
NCT06000982	China	Phase 3	Not yet recruiting	138	PTCy 40 versus 50 mg/Kg on days +3 and +4	CI of grade II-IV acute GvHD
NCT04959175	USA	Phase 1/2	Recruiting	320	PTCy 25 mg/kg on days +3 and +4 (in older and/or unfit recipients)	CI of grade III-IV aGvHD



PROFILAXIS EICR 2025

ESTRATEGIAS FUTURAS

PLATAFORMA ORCA-T



Fase 3 (NCT 05316701) frente a Tac/MTX

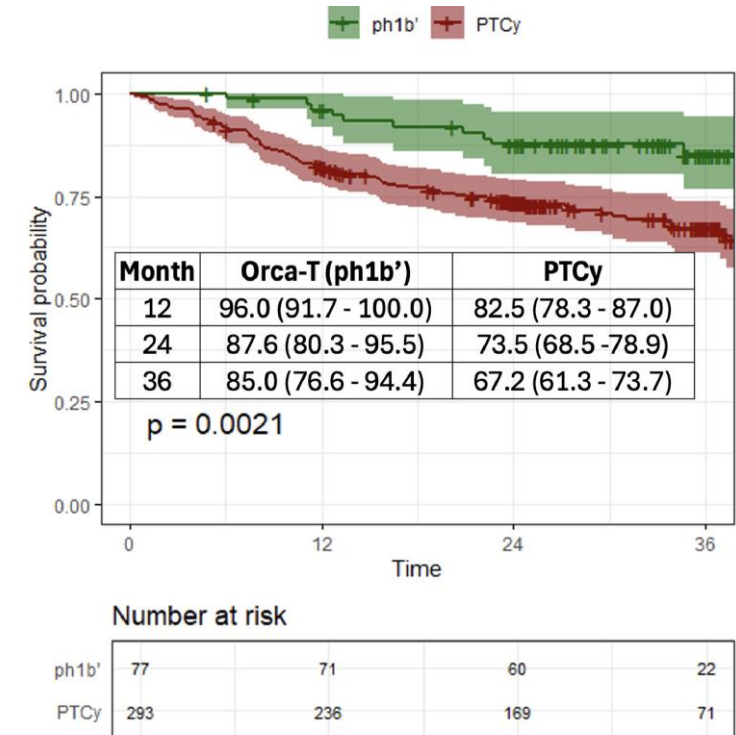
Donantes HLA-matched, AMA,

cGFS al año 78 % versus 38% (HR 0.26, $p < 0.00001$)

cGVHD moderada/severa al año 13% versus 44% ($p < 0.0003$)

No diferencias en supervivencia global

1-year OS: **96%** para Orca-T vs **82%** para PTCy



INTRODUCCIÓN

PROFILAXIS DE EICR

TRATAMIENTO DE EICR AGUDA

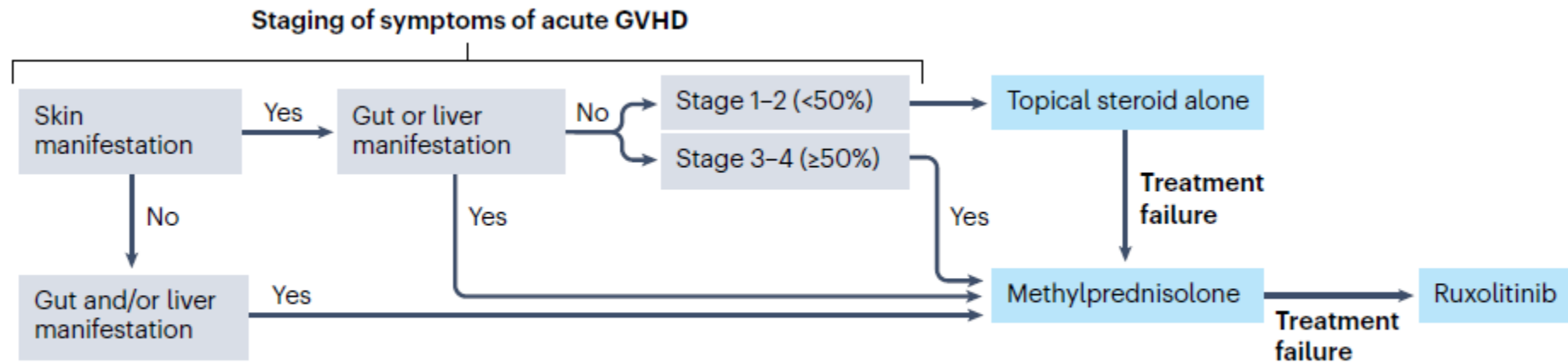
TRATAMIENTO DE EICR CRÓNICA

CONCLUSIONES

EICR AGUDA 2025

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

CORTICOIDES



CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE EICR (Minnesota score, BBMT 2015; Mielcarek et al, Hematologica 2015)

EICR BAJO RIESGO: EICRa grado IIa → afectación digestiva alta, diarrea < 1 L, rash < 50% de BSA, no afectación hepática

Metilprednisolona a 1 mg/kg + tratamiento tópico si EICR digestivo

EICR DE ALTO RIESGO: EICRa grado IIb-IV → resto de situaciones

Metilprednisolona a 2 mg/kg + tratamiento tópico si EICR digestivo

¿CUÁNDO INICIAR TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA?

CORTICORREFRACTARIEDAD

- Progresión en cualquier órgano tras 3-5 días de tratamiento con PDN a dosis de 2 mg/kg/día o equivalente.
- Ausencia de RP a los 7 días del inicio de tratamiento
- Ausencia de RC o MBRP después de más de 14 días de tratamiento.

CORTICODEPENDENCIA

- Incapacidad para descender la PDN por debajo de 2 mg/kg/día después de un tratamiento exitoso de al menos 7 días por rebrote de los síntomas.
- Reactivación de la EICR durante el descenso de esteroide.
- Incapacidad de descender a menos de 0.5 mg/kg/día de PDN durante un mínimo de 7 días

MORTALIDAD DE EICR CORTICORREFRACTARIA: 50%

EICR AGUDA 2025

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

RUXOLITINIB

Estudios REACH1 y REACH2

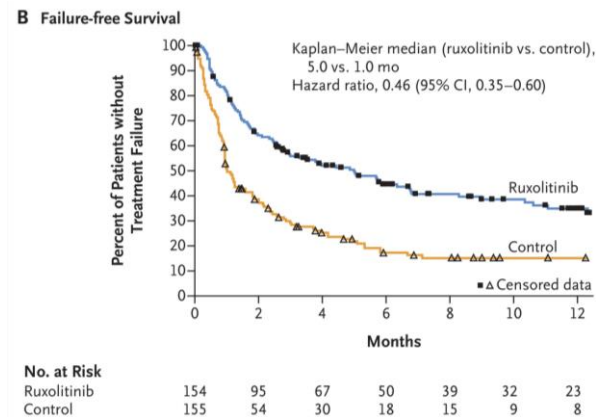
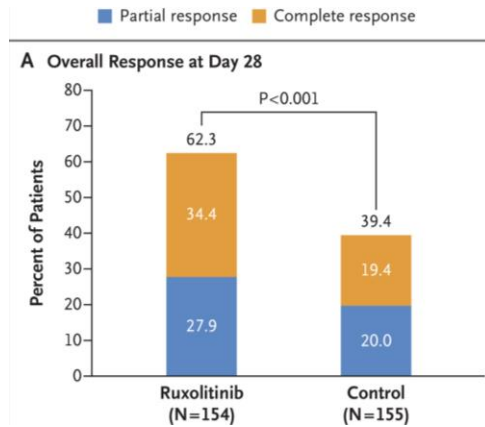
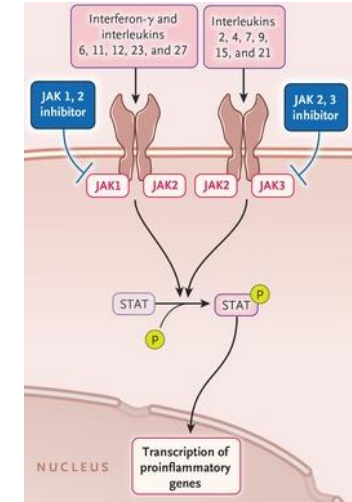
Primer fármaco que demostró superioridad en SR aGVHD en un ensayo clínico aleatorizado

n=309, randomizado frente a *best available treatment*, dosis de 10 mg/12 horas

ORR a 28 días: 62% versus 39% ($p=0.001$). Mejores respuestas en EICR cutáneo y digestivo alto.

No diferencias en OS (49% versus 51%), pero el diseño era *cross-over*

Toxicidades: trombopenia++/neutropenia/anemia/infecciones



ORIGINAL ARTICLE

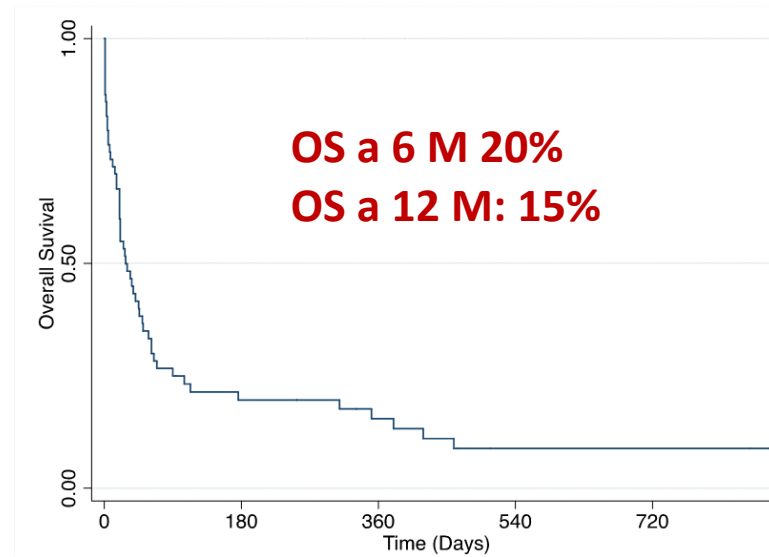
Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory
Acute Graft-versus-Host Disease

Zeiser et al, NEJM 2020

PRONÓSTICO DESFAVORABLE DEL EICR REFRACTARIO A RUXOLITINIB

bjh short report

Ruxolitinib resistance or intolerance in steroid-refractory acute graft-versus-host disease — a real-world outcomes analysis



Células mesenquimales
Fotoaféresis extracorpórea
FMT
MMF
Vedolizumab
Alemtuzumab
 α -1-antitripsina
Anti-TNF
ATG
MTX
Sirolimus

EICR AGUDA 2025

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

FOTOAFÉRESIS EXTRACORPÓREA

Acción inmunomoduladora.

Tratamiento bien tolerado, buen perfil de seguridad

Ausencia de estudios aleatorizados, alta heterogeneidad

Metaanálisis (Abu-Dalle et al, 2014) **ORR 69%** (34%-95%) y RC del 53% (31%-74%)

Mejores respuestas cutáneas 84% >> TGI (65%) >> hepática (55%)



Biology of Blood and
Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org



Review

Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or
Chronic Graft-versus-Host Disease: Results of a Systematic
Review of Prospective Studies



Abu-Dalle et al, Biol Blood Marrow Transplant, 2014

EICR AGUDA 2025

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

CÉLULAS MESENQUIMALES

Propiedades inmunomoduladoras.

Tratamiento bien tolerado, buen perfil de seguridad.

Resultados de estudios inconsistentes

Heterogeneidad en el producto, manufacturación, pautas

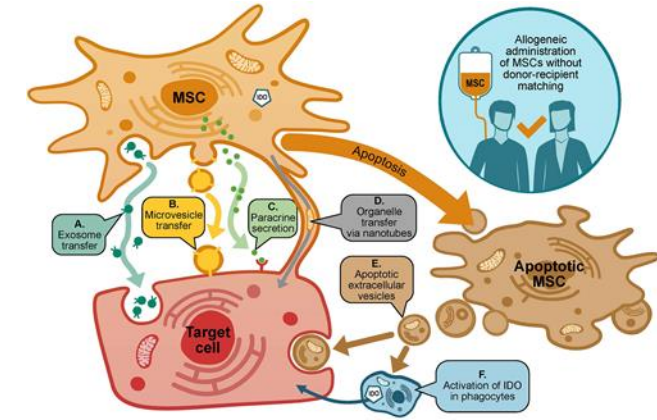
REMESTEMCEL: el producto con mayor experiencia

Metaanálisis en pacientes con EICR corticorrefractario (n=336)

ORR 72% / OS a 6m: 63%. Resultados más favorables en niños → FDA 2025

Dosis no establecidas (habitualmente $1-2 \times 10^6$ CME/kg IV, cuatro dosis)

Necesaria solicitud de uso compasivo con la aprobación y visto bueno del centro productor



Hashmi et al, Lancet Hematology, 2016
Bonig et al, J Transl Med, 2023

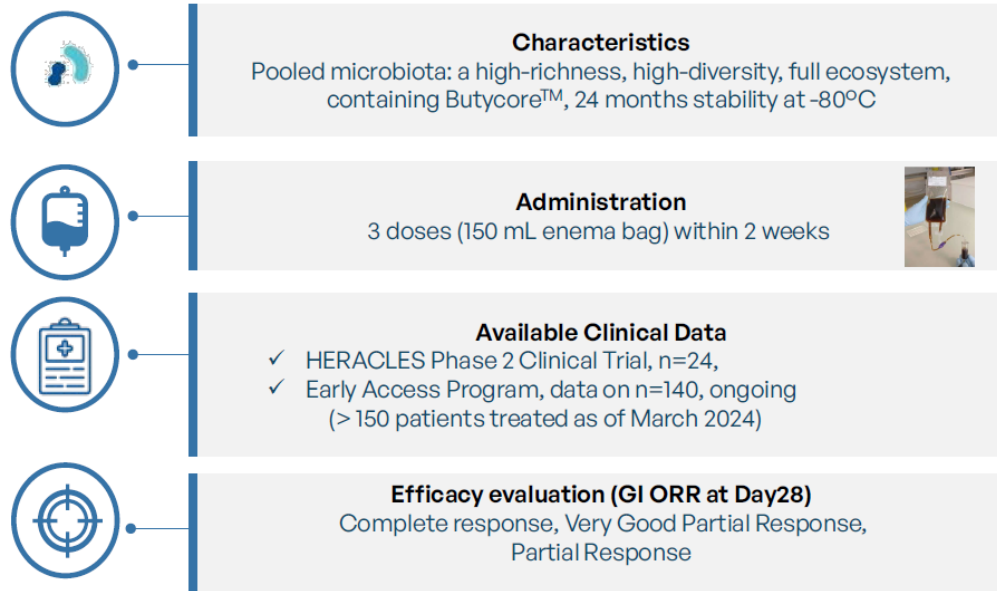
EICR AGUDA 2025

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

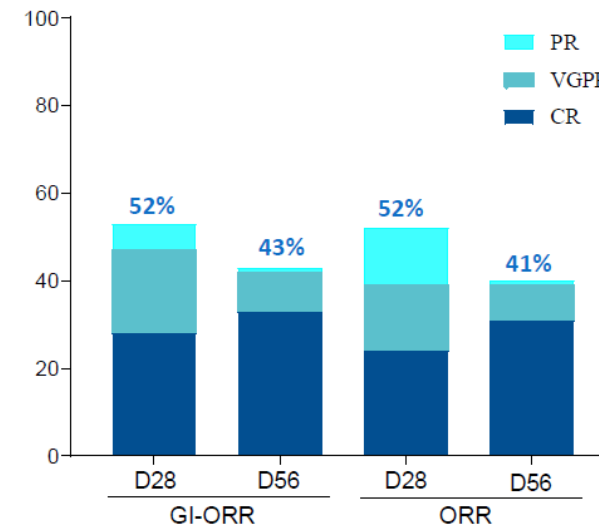
MAAT-0013

Estudios HERACLES (fase 2, n=140) y ARES (fase 3, n=66)

EICR corticorrefractario y refractario a ruxolitinib.

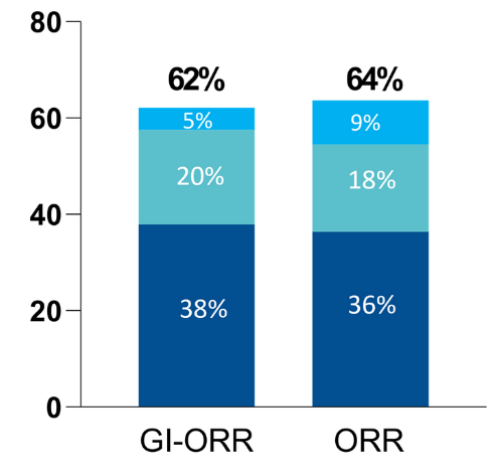


HERACLES



Sustainable response at D56

ARES



MAAT-0033 → Estudio PHOEBUS → Reclutamiento

Malard et al, EBMT 2024

www.maatpharma.com. Accessed: 2025-03-24

EICR AGUDA 2025

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

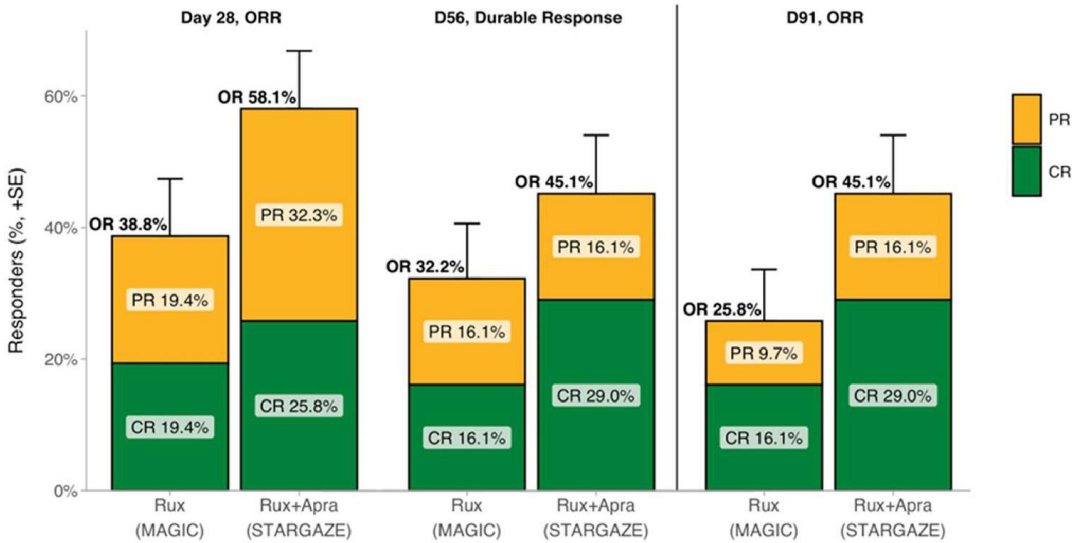
APRAGLUTIDE

Estudio STARGAZE. n= 31.
Análogo de GLP-2. Regenera las células de Paneth + células *stem* intestinales.
EICR corticorretractaria. Combinación con Ruxolitinib
ORR 58% a día +28 versus 39%. Buen *partner* con ruxolitinib

Table 1. Key baseline patient and disease characteristics in STARGAZE vs MAGIC control cohort

Parameter	STARGAZE (N=31)	MAGIC control cohort (N=31)
Age, median [min, max], y	62.0 [40.0, 77.0]	60.0 [29.0, 75.0]
aGvHD grade at 2L		
I/II	4 (12.9%)	3 (9.7%)
III/IV	27 (87.1%)	28 (90.3%)
Lower-GI aGvHD stage at 2L		
1/2	11 (35.5%)	11 (35.5%)
3	11 (35.5%)	14 (45.2%)
4	9 (29.0%)	6 (19.4%)

Figure 1. Response rates at days 28, 56, and 91 in STARGAZE vs MAGIC control cohort



EICR AGUDA 2025

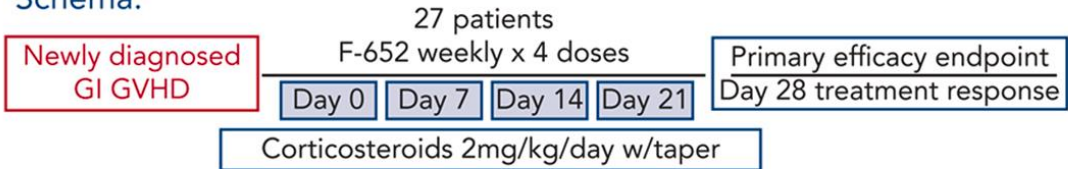
OTRAS COMBINACIONES

IL-22 recombinante

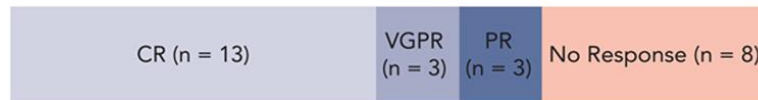
Premise: *Tissue-targeted therapy of GI GVHD*

rhIL-22 dimer (F-652) → GVHD target tissue recovery
Corticosteroids + Pathologic immune response = Improved treatment response

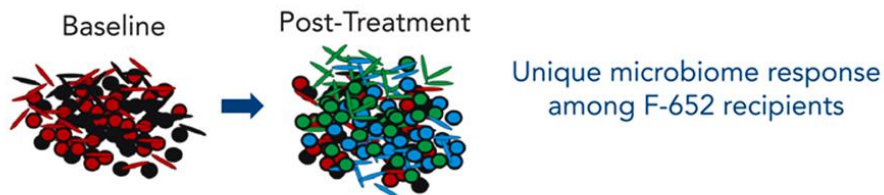
Schema:



Response: 70% Overall day 28 treatment response rate (80%CI: 56-79)



Enteric Microbiome:



Estudio fase 2. N=27 pacientes. **ORR de 70%.**
Combinación con corticoides en EICR digestivo
Ayuda a regenerar la mucosa intestinal
Mejora la diversidad bacteriana

INTRODUCCIÓN

PROFILAXIS DE EICR

TRATAMIENTO DE EICR AGUDA

TRATAMIENTO DE EICR CRÓNICA

CONCLUSIONES

EICR CRÓNICA 2025

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA



EICR CRÓNICA LEVE:

Tratamiento tópico + sintomático en función del órgano afecto

EICR CRÓNICA MODERADA-SEVERA

PREDNISONA (1 mg/kg/día)

- Descenso progresivo de la dosis inicial de PDN una vez alcanzada la RC o una muy buena respuesta parcial
- 20%-30% cada 2 semanas hasta retirada de la misma, en las últimas semanas el descenso debe ser más lento
- En general, la primera evaluación se debe realizar entre las 2 y las 4 semanas del inicio de la terapia.

EICR CRÓNICA 2025

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

RUXOLITINIB

Estudio REACH3

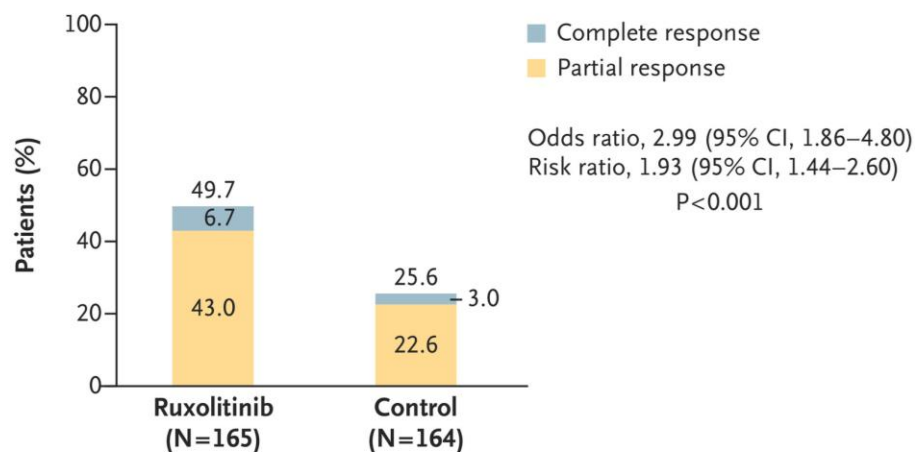
Primer fármaco que demostró superioridad en SR cGVHD en un ensayo clínico aleatorizado
n=329, randomizado frente a *best available treatment*, dosis de 10 mg/12 horas

ORR a semana 24 : 49.7% versus 25.6% ($p<0.001$). **FFS no alcanzada** versus 5.7 meses.

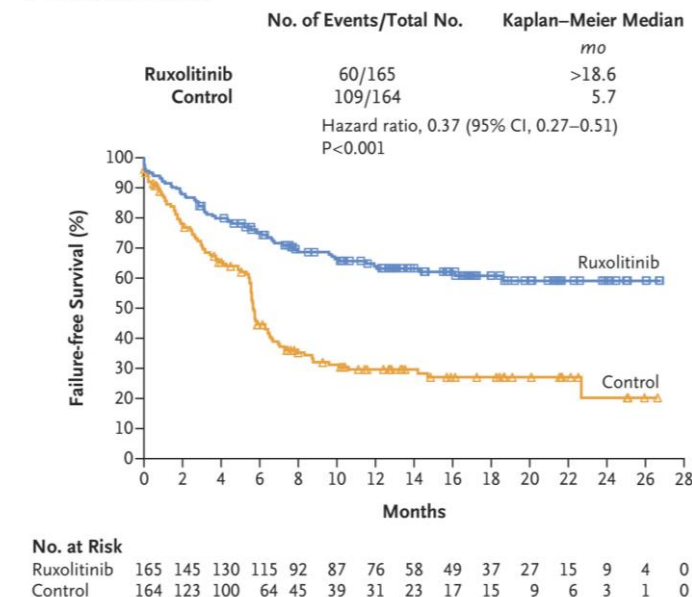
No diferencias en OS (22% versus 24%), pero el diseño era *cross-over*

Toxicidades: trombopenia++/anemia ++

A Overall Response at Week 24



B Failure-free Survival



EICR CRÓNICA 2025

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

BELUMOSUDIL

Estudio ROCKSTAR

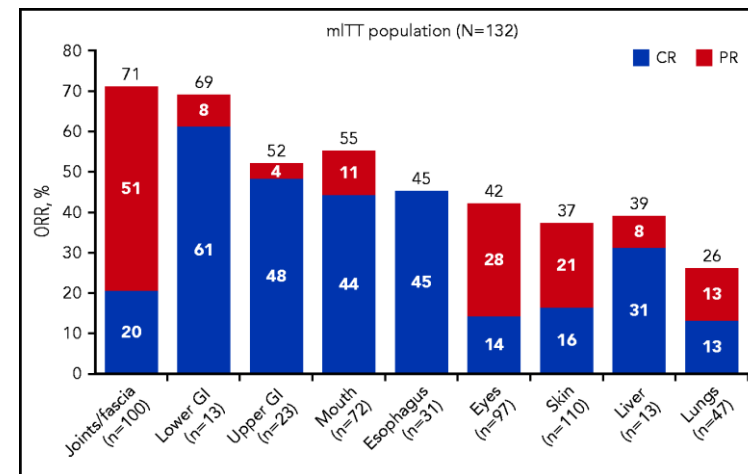
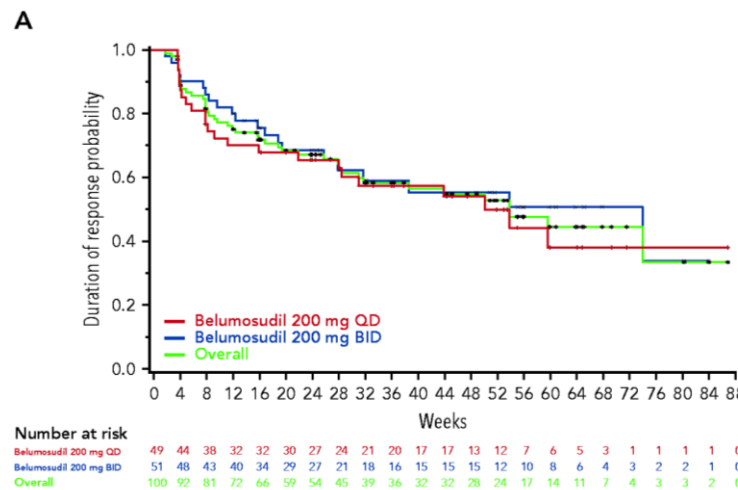
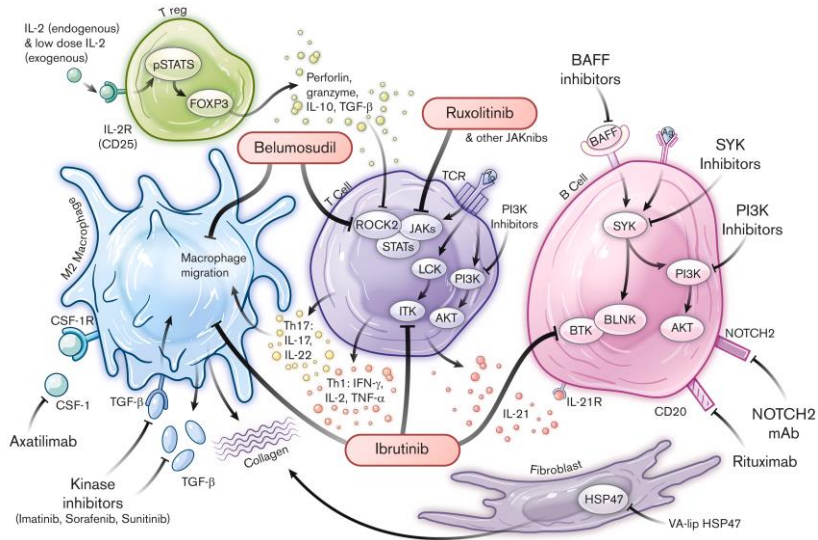
Inhibidor de ROCK2. Implicado en disregulación inmune y fibrosis.

n=152, fase 2, randomizado frente a *best available treatment*, 2-5 líneas previas. Dosis de 200 mg/día

70% de pacientes con EICR crónica severa

ORR : 74%. Respuestas en todos los órganos.

Mediana de duración de la respuesta 54 semanas.



EICR CRÓNICA 2025

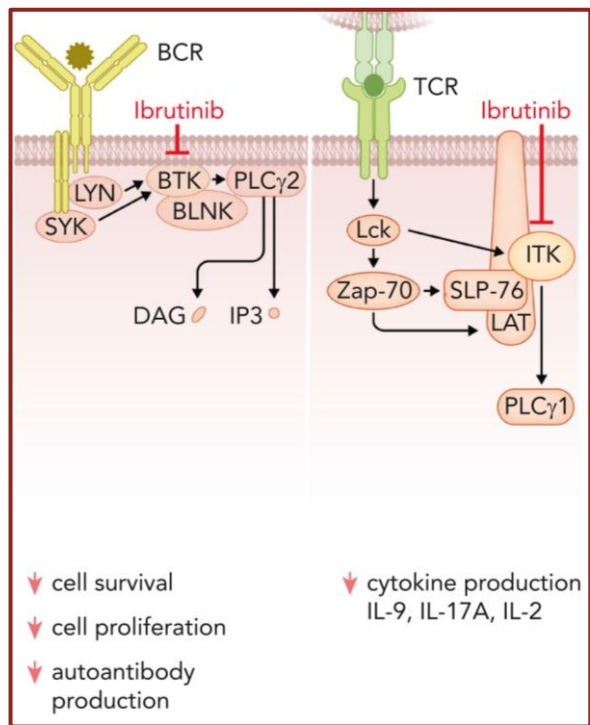
TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA IBRUTINIB

Inhibición del linfocito B, T y también de los macrófagos

Estudio fase 1b/2. n= 42

ORR 67%. Duración de respuesta 54 semanas.

RAM: mielotoxicidad.



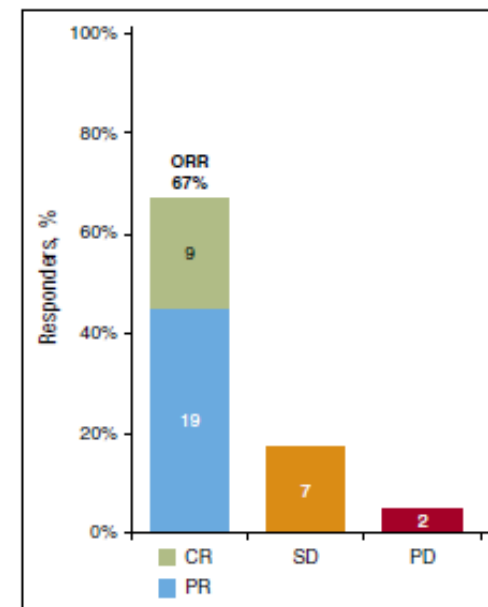
Plenary Paper



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy

David Miklos,¹ Corey S. Cutler,² Mukta Arora,³ Edmund K. Waller,⁴ Madan Jagasia,⁵ Iskra Pusic,⁶ Mary E. Flowers,⁷ Aaron C. Logan,⁸ Ryotaro Nakamura,⁹ Bruce R. Blazar,³ Yunfeng Li,¹⁰ Stephen Chang,¹⁰ Indu Lal,¹⁰ Jason Dubovsky,¹⁰ Danelle F. James,¹⁰ Lori Styles,¹⁰ and Samantha Jaglowski¹¹



Miklos et al, Blood 2017
Lee et al, Blood 2025

EICR CRÓNICA 2025

TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA AXATILIMAB

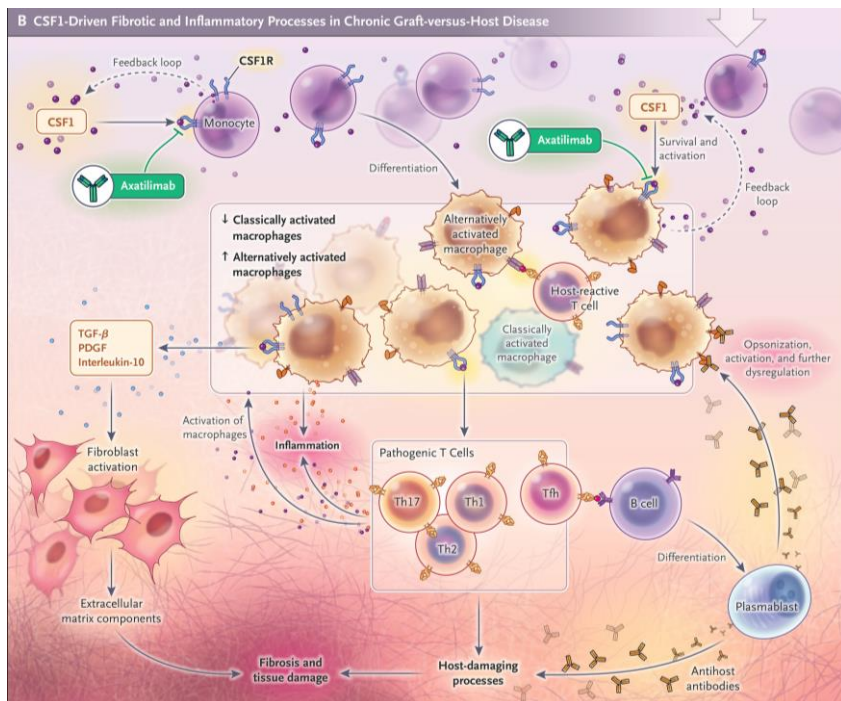
Estudio AGAVE-201

Fase 2. n=241. Dosis de 0.3 mg/kg cada dos semanas.

ORR : 74%. FFS mediana: 17 semanas. TTR 1.7 meses

Respuestas más rápidas en TGI, hígado, esófago, articulaciones

RAM: transaminitis, aumento de CPK, lipasa.

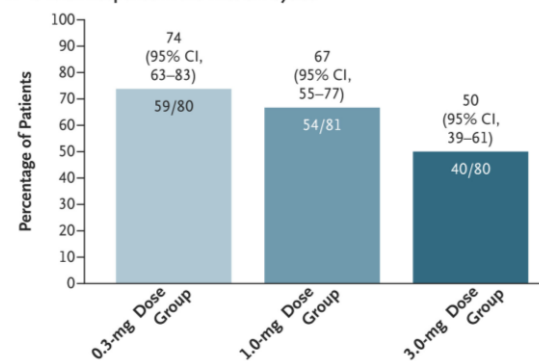


ORIGINAL ARTICLE

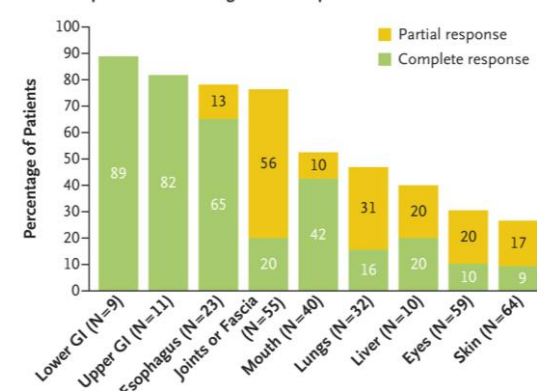
Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease

D. Wolff, C. Cutler, S.J. Lee, I. Pusic, H. Bittencourt, J. White, M. Hamadani, S. Arai, A. Salhotra, J.A. Perez-Simon, A. Alousi, H. Choe, M. Kwon, A. Bermúdez, I. Kim, G. Socié, S. Chhabra, V. Radojcic, T. O'Toole, C. Tian, P. Ordentlich, Z. DeFilipp, and C.L. Kitko, for the AGAVE-201 Investigators*

A Overall Response in the First Six Cycles



Overall Response in the 0.3-mg Dose Group



PIMICOTINIB: vía oral

Fase 2 ORR 66% a mes 6

#ASH 2024#

Mohty et al, NEJM 2024

Wolff et al, NEJM 2024

EICR CRÓNICA 2025

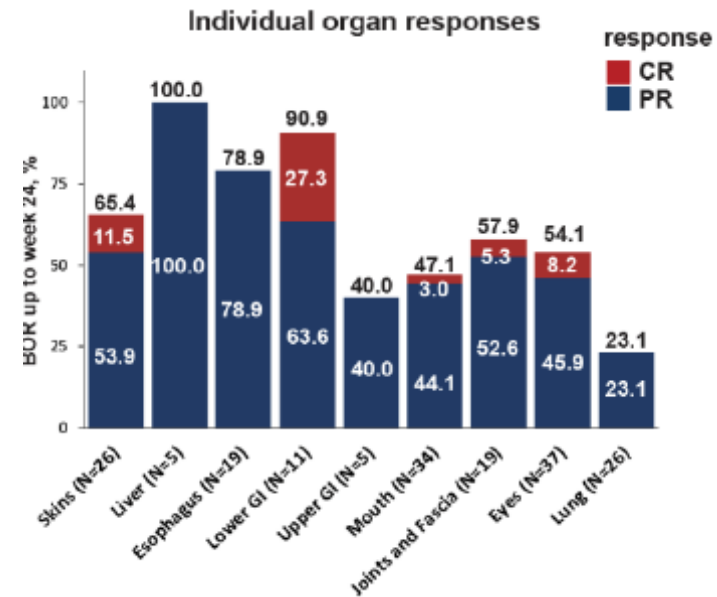
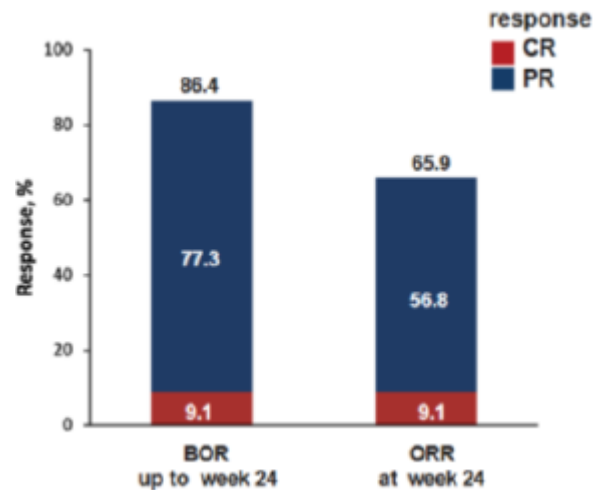
TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA ROVADICITINIB

Inhibidor dual de JAK 1/2 y ROCK 1/2.

Fase 1/2. n=44. **ORR : 65.9% a 6 meses.** Dosis 10 mg/12 horas. Respuestas rápidas

RAM: citopenias, infecciones respiratorias.

Fase 3 *ongoing*



INTRODUCCIÓN

PROFILAXIS DE EICR

TRATAMIENTO DE EICR AGUDA

TRATAMIENTO DE EICR CRÓNICA

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Reducción progresiva de la incidencia de EICR y mejoría de la supervivencia con el paso de los años
- Plataforma ciclofosfamida postrasplante como principal estrategia de profilaxis de EICR
- Direcciones futuras: reducción de dosis de ciclofosfamida, combinación con ruxolitinib en primera línea
- Papel central de la microbiota y sus metabolitos en la fisiopatología y el tratamiento de la EICR
- EICRa: Nuevas dianas más allá del ruxolitinib con resultados prometedores: MaaT-013
- EICRc: nueva era farmacológica con aprobación de 3 fármacos en los últimos 5 años

Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

GRACIAS