

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**EVALUACIÓN DE MAGROLIMAB EN NEOPLASIAS  
MIELOIDES**

**AUTORA: GARCÍA MARTÍNEZ, CAROLINA**

**TUTOR: DR. PASCUAL FERNÁNDEZ ABELLÁN**

**COTUTOR: DR. ALBERTO ROMERO**

**DEPARTAMENTO MEDICINA CLÍNICA. HEMATOLOGÍA**

**Curso Académico 2021-2022**

**Convocatoria: 18 de Mayo de 2022**

## ÍNDICE

ABSTRACT .....	2
RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
OBJETIVO .....	11
MATERIAL Y MÉTODOS .....	11
RESULTADOS .....	13
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES .....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
TABLAS Y FIGURAS .....	30
ANEXO 1 .....	37

## **ABSTRACT**

There is an important therapeutic need in certain Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Acute Myeloid Leukemias (AML) within Myeloid Neoplasms. Promising therapies are being developed for myeloid malignancies based on the adaptive immune system but also a key approach targeting the innate immune system seems to be encouraging: the dominant macrophage checkpoint CD47 through its interaction with SIRP $\alpha$ . CD47 is a “do not eat me” signal, overexpressed in tumoral cells of numerous cancers (including MDS and AML), which contributes to tumor evasion of phagocytosis by macrophages and is associated with poor outcomes. Blockade of CD47 with a new humanized antibody called Magrolimab leads to engulfment of leukemic cells and therapeutic elimination, as demonstrated pre-clinical data. This work is intended as an updated review of available clinical data about Magrolimab for the treatment of MDS or AML malignancies. Although Magrolimab use in monotherapy for MDS and AML has not been so effective, combinations with another agents such Azacitidine or Venetoclax seems to demonstrate a significative benefit in responses rates and overall survival for those patients with a dismal prognosis, including with TP53 mutations.

## **KEY WORDS**

Magrolimab, Myeloid malignancies treatment, Myelodysplastic syndromes treatment, Acute myeloid leukemia treatment, CD47, Anti-CD47, signal-regulatory protein alpha (SIRP $\alpha$ ), Macrophage Immune Checkpoint.

## RESUMEN

Existe una necesidad terapéutica importante en determinados Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y Leucemias Mieloides Agudas (LMA) dentro de las Neoplasias Mieloides. El enfoque terapéutico hacia el sistema inmunitario adaptativo como parte del Microambiente tumoral resulta prometedor, pero también determinadas terapias basadas en la inmunomodulación del sistema innato. El punto de control inmunitario CD47 a través de su interacción con el receptor SIRP $\alpha$  localizado en los macrófagos es clave. CD47 es una señal de "no me comas" sobreexpresada en las células tumorales de múltiples cánceres (incluidos SMD y LMA), que contribuye a que las células tumorales evadan la fagocitosis por los macrófagos. La sobreexpresión de CD47 se asocia con mal pronóstico. Magrolimab es un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea CD47 y provoca una eliminación terapéutica de las células neoplásicas. Este trabajo pretende ser una revisión actualizada del beneficio que aporta Magrolimab como terapia para los pacientes con SMD o LMA a partir de los datos clínicos disponibles. Aunque Magrolimab en monoterapia para SMD y LMA no ha resultado eficaz, las combinaciones con otros agentes, como Azacitidina o Venetoclax, parecen aportar un beneficio significativo en las tasas de respuesta y en la supervivencia de aquellos pacientes con un pronóstico sombrío, incluidos aquellos con mutaciones en TP53.

## PALABRAS CLAVE

Magrolimab, Tratamiento de las Neoplasias Mieloides, Tratamiento de Síndromes Mielodisplásicos, Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda, CD47, Anti-CD47, Proteína reguladora de señal alfa (SIRP $\alpha$ ), Punto de control inmunitario de macrófagos.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloides (NM) engloban un conjunto de hemopatías malignas con origen en las células madre hematopoyéticas (CMH: las células de las que se derivan los distintos tipos de células sanguíneas) o las progenitoras mieloides (precursoras de eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas) por una autorrenovación celular continuada, proliferación aberrante o alteraciones en la diferenciación celular. En la tabla 1 observamos su clasificación por la OMS de 2016 basada en las características morfológicas, citoquímicas, inmunofenotípicas y clínicas junto con la genética molecular de las diversas entidades (1):

**Tabla 1: CLASIFICACIÓN NEOPLASIAS MIELOIDES (OMS, 2016) (1)**

<b>Neoplasias mieloproliferativas crónicas</b>
<b>Síndromes mielodisplásicos</b>
<b>Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos</b>
<b>Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y anomalías citogenéticas</b>
<b>Mastocitosis</b>
<b>Neoplasias mieloides con predisposición congénita</b>
<b>Leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas</b>

Cada vez hay más información sobre la patogénesis molecular y esta clasificación de la OMS pretende categorizar la relevancia diagnóstica, pronóstica y terapéutica en base a todo este conocimiento (3). Este estudio se centrará en Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y Leucemias Mieloides Agudas (LMA).

En un estudio español reciente (4), se ha analizado la incidencia de las NM desde 2002 al 2013, a partir de los datos de 13 registros españoles de cáncer. Se incluyeron 17.522 casos, el 30,81% de todos los casos de cánceres hematológicos diagnosticados en España en ese período (56.777 casos). La prevalencia fue mayor en hombres (55,1% de los diagnósticos) y hubo un incremento de la incidencia con la edad, con edad media al diagnóstico de 73 años. Los SMD fueron el 29,8% y las LMA el 25,7% (4). La tasa de incidencia ajustada por edad (expresada por 100.000 habitantes) fue de 4.71 para los SMD y 3.91 para LMA. Para 2021 se estimó una proyección de 8.446 nuevos casos de NM, 4.689 en hombres y 3.757 en mujeres (4).

Los SMD son un grupo de enfermedades clonales de la CMH, en las que una disfunción de la médula ósea hace que se pierda la capacidad de formar células de la sangre totalmente maduras y funcionales, presentando hematopoyesis ineficaz y displasia celular en grado variable (5). El curso clínico y la supervivencia de los pacientes con SMD dependerán del subtipo. Algunos pacientes permanecen estables durante años, mientras que otros evolucionan a LMA en meses. Para establecer el pronóstico de forma individualizada, y en función de ello el tratamiento, existe una herramienta validada que estratifica el riesgo, el IPSS (*International Prognostic Scoring System*) (6) o su versión revisada, IPSS-R (7). Para los pacientes de “mayor riesgo” (IPSS-R alto o muy alto), con una supervivencia global de 0.4 a 1.2 años, y un riesgo relativo de transformación a LMA del 25% en el plazo de 0.2 a 1.1 años, el tratamiento pretende modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia (8). Para la mayoría de pacientes que por edad y/o comorbilidades no pueden optar a Trasplante de células hematopoyéticas, los AHM Azacitidina (AZA) o Decitabina (DAC) son el estándar actual de tratamiento pero si no responden o progresan a los AHM el pronóstico es sombrío (la duración de la respuesta a AHM en monoterapia es

de 9 a 15 meses, con una supervivencia posterior de 4.3 a 5.6 meses) (8). En consecuencia, los pacientes con SMD de mayor riesgo representan una importante necesidad clínica no cubierta (8).

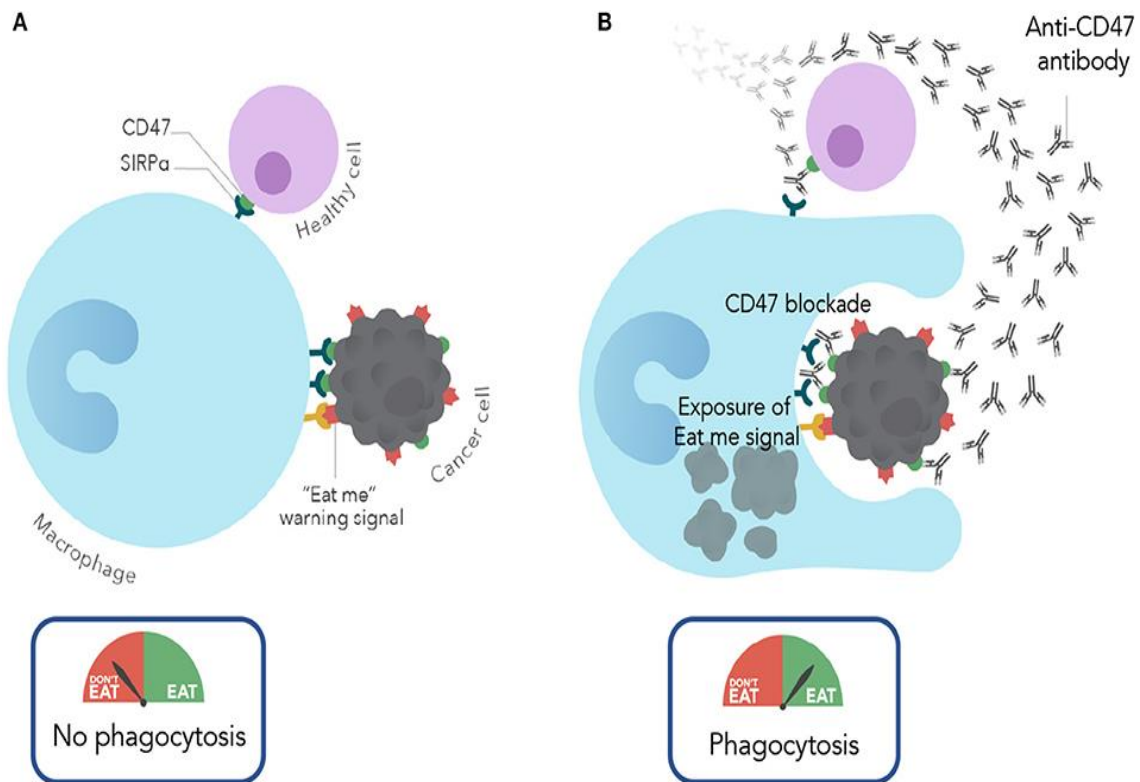
Las LMA son enfermedades invasivas en las que la transformación maligna ocurre en estadios precoces de la cascada de diferenciación de los progenitores hematopoyéticos, por los que las células neoplásicas son indiferenciadas (blastos) y se produce fallo medular e infiltración orgánica por acumulación progresiva. Estas enfermedades pueden surgir *de novo* o en la evolución de otras hemopatías, como los SMD. Son particularmente heterogéneas, tanto en su morfología, como en presentación clínica, pronóstico y tratamiento, pero son rápidamente fatales si no se tratan (3). El tratamiento está basado en la quimioterapia intensiva para alcanzar la remisión completa (RC) mediante la Inducción (basada en citarabina y antraciclinas), y por otro lado eliminar la Enfermedad Mínima Residual (EMR) con la Consolidación para evitar la recidiva leucémica. Los pacientes cuya enfermedad recidiva tras la quimioterapia tienen muy mal pronóstico, con una mediana de supervivencia inferior a 6 meses. Lamentablemente, en los pacientes mayores de 65 años, y/o con comorbilidades, el tratamiento quimioterápico es mucho menos efectivo, especialmente en las formas con cariotipo complejo o LMA secundarias (10). Factores determinantes de la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia a largo plazo son determinadas alteraciones citogenéticas y moleculares, por lo que además de factores pronóstico, se han convertido en potenciales dianas terapéuticas (10). Así, después de más de dos décadas de investigación clínica, han sido aprobados varios compuestos (venetoclax como inhibidor de BCL-2, inhibidores de FLT3, inhibidores IDH, AZA o DAC oral, entre otros) (10). Sin embargo, y a pesar de los avances en la comprensión de la patogénesis y

en las opciones terapéuticas de la LMA, aproximadamente dos tercios de los pacientes fallecerán por su enfermedad en los siguientes 5 años (9).

En un intento por mejorar estos resultados se empieza a valorar el impacto del sistema inmune dentro del Microambiente tumoral, no sólo para la respuesta inicial a los tratamientos sino también para la resistencia que presentan las células neoplásicas en la patogénesis del SMD o LMA (11,12). Comienzan a aparecer novedosas estrategias eficaces dentro de las terapias inmunológicas, donde la mayoría se centran en estimular el sistema inmune adaptativo para eliminar estas células aberrantes (9), pero también terapias dirigidas hacia los macrófagos como parte del sistema innato (13). Las funciones de los macrófagos son muy diversas y en el contexto tumoral los macrófagos asociados a tumores (MAT) son muy heterogéneos, actuando como inmunosupresores o inmunoestimuladores dependiendo de múltiples condiciones (13). Las células tumorales poseen mecanismos para hacer que los macrófagos jueguen a su favor en el microambiente tumoral, de manera que interfieren en las respuestas inmunitarias antitumorales que poseen los macrófagos convirtiéndoles en inmunosupresores, promoviendo así el crecimiento tumoral, la vascularización y la metástasis (13). En consecuencia se están diseñando enfoques terapéuticos alternativos con el objetivo de remodelar el panorama de los MAT, al convertir su perfil inmunosupresor en inmunoestimulador, como por ejemplo a través del bloqueo de puntos de control inmunitarios (*Checkpoints*) (13). Un *Checkpoint* inmunitario de vital importancia para los macrófagos es la proteína transmembrana conocida como CD47, la cual funciona principalmente como una señal antifagocítica o de "no me comas" expresada por las células para evadir que los macrófagos y otras células fagocíticas las eliminen (13,14). Cuando CD47 interacciona con su receptor afín localizado en la superficie de los macrófagos, la Proteína reguladora de señal  $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ), se produce una cascada de



señales intracelulares que conducen a la inhibición de la fagocitosis (13). Desde que CD47 se conoció por primera vez como antígeno de células humanas de cáncer de ovario hace más de 30 años, se ha visto que son muchos los tumores malignos tanto sólidos como hematológicos que lo expresan, incluidas las NM (12,14). De hecho, se piensa que la vía CD47-SIRP $\alpha$  es una señal universal que las células tumorales utilizan para evadir el sistema inmunitario innato (14). Es por ello que se ha ideado una estrategia basada en el bloqueo de esta unión ligando-receptor mediante anticuerpos Anti-CD47 para promover la fagocitosis de las células tumorales y con ello la eliminación de la carga tumoral, como se explica en la Figura 1 (14). Esta terapia aprovecha que las células tumorales parece que expresan la señal antifagocítica CD47 pero también señales profagocíticas (“eat me signals”, Figura 1A), como por ejemplo Calreticulina. Esta molécula cuando aparece en la superficie celular parece que induce la muerte celular programada de las células en las que está presente, y se expresa en células neoplásicas hematológicas y sólidas pero también en células dañadas por estrés, envejecimiento, etc. (14). Es probable que existan otras señales profagocíticas adicionales, que quedan expuestas ante el bloqueo de CD47, lo que en la figura 1B se detalla como una desviación hacia la fagocitosis y eliminación de células aberrantes. Las células sanas no expresan estas moléculas de daño celular. Por ello, la expresión de CD47 en su membrana no evitaría su destrucción con esta terapia, importante para evitar toxicidades secundarias (14).



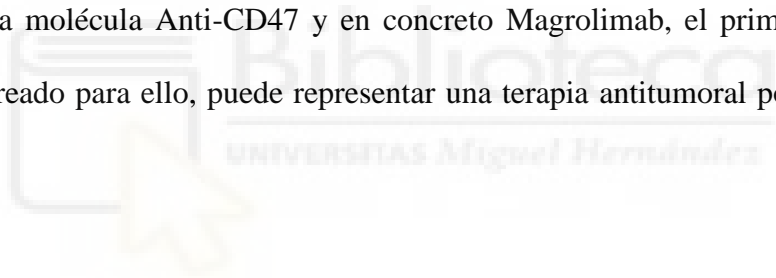
**Figura 1** Mecanismo de evasión de la fagocitosis y acción de los anticuerpos anti-CD47. (A) En condiciones normales, las células (*Healthy cells*) evitan la fagocitosis por los macrófagos gracias a la expresión de CD47 en su membrana. Las células tumorales (*Cancer cells*) sobreexpresan CD47 para compensar las señales pro-fagocíticas que también presentan (*Eat-me signals*). (B) Si se bloquea CD47 (con anticuerpos anti-CD47), los macrófagos fagocitan las células tumorales al tener mayor proporción de señales profagocíticas. Imagen extraída de la Figura 1 del artículo: Chao *et al.* Front Oncol. 2020 Jan 22;9:1380 (14).

Se ha observado la implicación de CD47 en la patogénesis de la LMA, encontrándose una sobreexpresión tanto en células de ratón como humanas, hecho que parece conferirles un escudo a la fagocitosis (15). La expresión aumentada de CD47 es un factor independiente de mal pronóstico en los pacientes con LMA (16). Además, mediante anticuerpos anti-CD47 en cultivos celulares se comprobó la hipótesis que planteaba que impidiendo la interacción CD47-SIRP $\alpha$  se inhibiría la señal antifagocítica induciéndose la absorción y eliminación de las células leucémicas (14,16), tal y como se muestra de manera ilustrativa en la Figura 1B.

Por diferentes estudios también se comprobó que el bloqueo de la señal CD47-SIRP $\alpha$  no sólo inducía la fagocitosis de las células tumorales, sino también la activación de la respuesta inmune adaptativa, mediada por células T CD8<sup>+</sup> (17).

Tras toda esa evidencia fue diseñado Magrolimab, un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 con perfil farmacocinético y tóxico aceptable para ser desarrollado y con nombre inicial 5F9. Este anticuerpo dirigido frente a CD47 fue el primero con estas características (*First in class*) que demostró erradicar las células leucémicas y aumentar la supervivencia a largo plazo en ratones xenoinjertados *in vivo* (18). También se observaron hallazgos preclínicos similares en estudios con muestras de pacientes con SMD de alto riesgo (14,19).

En consecuencia, parece una estrategia terapéutica prometedora el bloqueo de CD47 con una molécula Anti-CD47 y en concreto Magrolimab, el primer anticuerpo monoclonal creado para ello, puede representar una terapia antitumoral potencialmente efectiva. (14).



## **OBJETIVO**

El objetivo es realizar una revisión del beneficio terapéutico aportado por el nuevo anticuerpo monoclonal Magrolimab para pacientes adultos diagnosticados de LMA o SMD de riesgo intermedio, alto o muy alto.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó inicialmente una búsqueda bibliográfica de artículos de revisión recientes que sintetizaran un panorama actualizado de los últimos avances en los tratamientos para LMA y SMD dentro de las NM, con el fin de entender bien el tema bajo un contexto global. También se consultó el Libro de Pregrado en Hematología (3). Posteriormente se centró la búsqueda en artículos dirigidos a la investigación sobre la terapia basada en el anticuerpo monoclonal Magrolimab para estas neoplasias concretas. Para ello se recurrió a distintas bases de datos; PubMed, Scopus, Google Académico y Biblioteca Cochrane durante los meses de Noviembre de 2021 a Abril de 2022.

Para la realización de la búsqueda dirigida al estudio de la eficacia clínica de Magrolimab se introdujeron palabras clave diferentes haciendo referencia a las patologías LMA o SMD puesto que Magrolimab se está investigando en otras neoplasias hematológicas y sólidas. La búsqueda se inició en primer lugar con la palabra clave “Magrolimab”. Después se fue combinando “Magrolimab” u otros términos como “Anti-CD47”/”5F9” con los términos referidos a las patologías a estudio “Neoplasias Mieloides”, “Leucemia Mieloide Aguda”, “Síndromes mielodisplásicos”. Por la procedencia de las bases de datos, la mayoría de las veces estas palabras clave debían ir en inglés y se buscó información en inglés pero también en español, en menor medida.

En las búsquedas realizadas en las bases de datos anteriormente nombradas para cubrir el objetivo propuesto, no se acotó fecha de publicación, ni el tipo de artículos, debido al campo de investigación emergente que supone esta terapia y la poca información relacionada disponible.

Es importante destacar que tras realizar numerosas búsquedas y análisis de artículos centrados en esta terapia, solo se encontraron 13 artículos relativos al tratamiento de Magrolimab para LMA y 11 artículos para SMD, coincidiendo algunos de ellos. Lamentablemente casi todos son artículos que recogen de forma limitada y sintetizada datos sobre Magrolimab junto con otras inmunoterapias, principalmente las centradas en la vía CD47-SIRP $\alpha$ . Por ello, para poder cubrir el objetivo de este trabajo y realizar un análisis minucioso de los datos, intenté encontrar más información. A través de los *Abstracts* encontrados en la búsqueda y enlazando con las páginas web de la Sociedad Europea de Hematología (EHA) y Americana (ASH), supe que hubo comunicaciones orales de los investigadores principales de los ensayos en los Congresos Europeo y Americano de Hematología de 2020. Estas comunicaciones suelen aportar más información que la publicada en las bases de datos, razón por la que contacté con la empresa farmacéutica que financia el desarrollo de Magrolimab a través de su departamento de información médica en España ([infomedica@gilead.com](mailto:infomedica@gilead.com)). Tras la solicitud formal de información del desarrollo clínico de Magrolimab, me enviaron información pública con datos adicionales de los ensayos, comunicados en estos congresos internacionales en 2020 y 2021, pero aún no recogidos en publicaciones formales. La información conseguida de esta forma se detalla en los resultados como un asterisco junto a las referencias de las comunicaciones en los congresos mencionados.

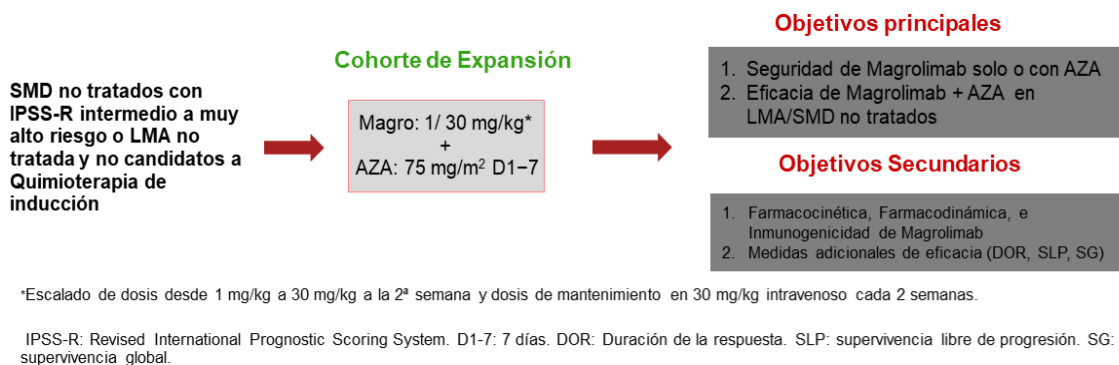
La metodología que se ha seguido para citar y elaborar las referencias bibliográficas ha sido las normas Vancouver.

## RESULTADOS

Para la descripción de los resultados de la investigación clínica de Magrolimab como tratamiento en pacientes adultos con LMA o SMD, se han seleccionado tres artículos (14,17,21) y tres comunicaciones a congresos ampliadas por la información suministrada por el *Sponsor* de los ensayos de investigación (22\*,23\*,26).

El primer estudio en investigación clínica con Magrolimab fue un ensayo Fase 1 con 15 pacientes con LMA en recaída o refractarios al tratamiento (R/R), con un diseño de búsqueda de dosis (NCT02678338). En términos de eficacia, en el 73% de los pacientes se estabilizó la enfermedad pero ningún paciente presentó alguna respuesta superior. Sí se observó una reducción en el recuento de blastos en médula ósea en el 40% de los pacientes (media en la reducción del 27%, rango 5-67%). Magrolimab presentó una buena tolerancia sin observarse toxicidades que limitaran la dosis administrada (21). Esta limitada eficacia clínica de Magrolimab en monoterapia que contrasta con la eficacia demostrada en su desarrollo preclínico (18), ha derivado en que las estrategias posteriores de investigación se basen en combinaciones con moléculas que parecen aumentar las señales profagocíticas celulares, como AZA. La combinación Magrolimab+AZA presenta buenos datos a nivel preclínico porque parecen ejercer efecto sinérgico (14,20), razón por la que los estudios analizados a continuación serán en biterapia.

Tras el primer ensayo Fase 1 de búsqueda de dosis, se realizó un estudio Fase 1b de Magrolimab con AZA (NCT03248479, diseño en Figura 2), en pacientes con SMD con riesgo intermedio, alto o muy alto (según IPSS-R) o pacientes con LMA que no habían recibido tratamiento (Primera línea 1L) y que no eran candidatos a quimioterapia intensiva (22\*).



**Figura 2:** DISEÑO ESTUDIO FASE 1B MAGRO+AZA. NCT03248479. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) (22\*)

Las características basales de los 39 pacientes con SMD incluidos en total (33 en una cohorte de expansión más 6 pacientes que se incluyeron en una primera cohorte para evaluar la seguridad de la combinación), se muestran en la Tabla 2 (22\*). La mediana de edad fue de 70 años, la mayoría SMD riesgo alto o muy alto, el 64% de pacientes presentaban citogenética desfavorable y el 13% de ellos mutación en TP53.

CARACTERÍSTICAS BASALES	SMD Sin tratamiento (N=39)
Mediana edad en años (rango)	70 (47–80)
Estado basal (ECOG): 0	11 (28%)
1	26 (67%)
2	2 (5%)
Citogenética: Favorable	0
Intermedia	11 (28%)
Desfavorable	25 (64%)
Dato no recogido	3 (8%)
Riesgo (IPSS-R): Intermedio	13 (33%)
Alto	19 (49%)
Muy alto	6 (15%)
Dato no recogido	1 (3%)
Mutación en TP53	5 (13%)

**Tabla 2:** Características basales de los 39 pacientes con SMD no tratados incluidos en el ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) (22\*)

Se publicaron los resultados de eficacia para 33 pacientes evaluables. El 91% presentaron respuesta, siendo la RC del 42% (22\*,23). El detalle de las respuestas obtenidas se muestra en la Tabla 3.

<b>RESULTADOS EFICACIA SMD Magro+AZA (Mejor respuesta alcanzada)</b>	<b>Pacientes (N=33)</b>
Tasa de Respuesta Global	30 (91%)
Respuesta completa (RC)	14 (42%)
RC medular	8 (24%)
Respuesta parcial	1 (3%)
Mejoría hematológica aislada	7 (21%)
Enfermedad Estable	3 (9%)
Progresión	0

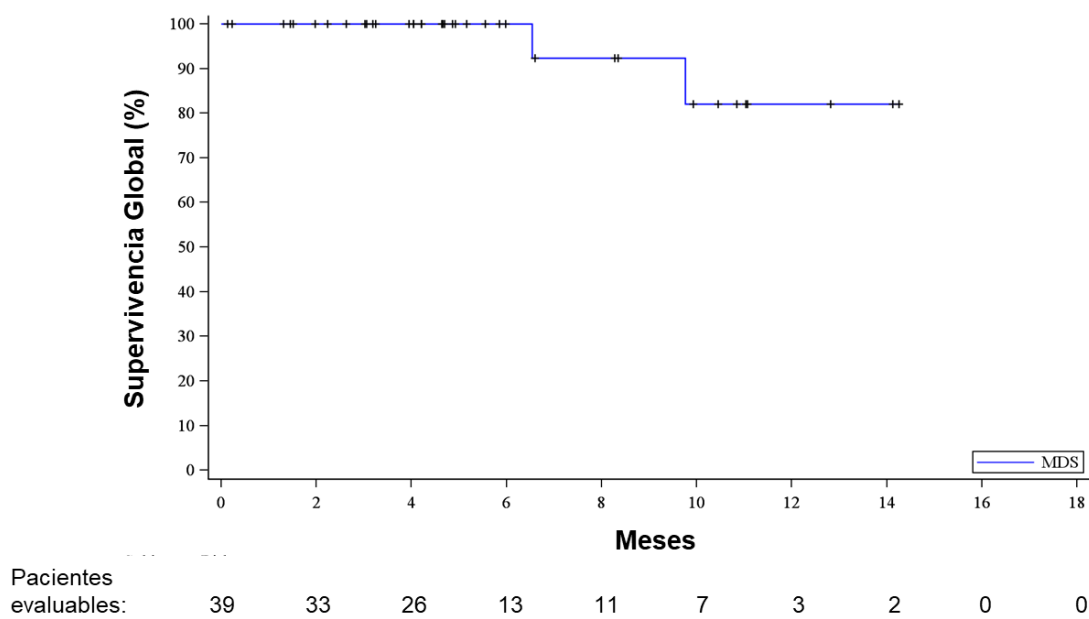
**Tabla 3:** Resultados de eficacia ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. Evaluación de Respuesta por criterios del IWG 2006 para SMD. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) (22\*)

El tiempo medio necesario para conseguir la respuesta fue de 1.9 meses. Los pacientes con un seguimiento posterior a 6 meses experimentaron mayor profundidad en las respuestas, aumentando la tasa de RC al 56%. De los pacientes respondedores, el 58% se volvió independiente para las transfusiones. Con una mediana de seguimiento de 5,8 meses (intervalo 2.0-15.0 meses), no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta. Además, remarcar que 3 de 4 pacientes con la mutación en TP53 lograron respuesta como RC o RC en médula ósea (22\*).

Respecto al análisis de la SG, aunque era un objetivo secundario del estudio, también se analizaron los datos para todos los sujetos en el tiempo de análisis de la publicación. La mediana de SG no se alcanzó (intervalo 0.1-14.3 meses) siendo la mediana de



seguimiento 4.7 meses (intervalo 0.1-14.3 meses). Esquemáticamente se observa en la Figura3.



**Figura 3:** Supervivencia Global de pacientes Ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. Mediana de seguimiento 4.7 meses (0.1-14.3). MDS: SMD. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) (22\*)

Esta combinación se toleró bien, y ningún paciente interrumpió la terapia debido a un efecto adverso (EA) relacionado con el tratamiento. Los EA más frecuentes fueron la anemia (44%), reacciones a la infusión y cansancio. No hubo abandonos por EA relacionados con el tratamiento (21,22\*).

Respecto a los pacientes con LMA del mismo ensayo Fase 1b (Figura 2) se incluyeron un total de 64 pacientes con LMA que no habían recibido tratamiento previo y que no eran candidatos a quimioterapia intensiva con características basales mostradas en la Tabla 4. La mediana de edad fue de 71 años, el 70% de los pacientes presentaban características citogenéticas desfavorables, y el 70% mutaciones en TP53 (23\*).

CARACTERÍSTICAS BASALES	LMA Sin tratamiento (N=64)
Mediana edad en años (rango)	71 (31–89)
Estado basal (ECOG):	
0	13 (20%)
1	45 (70%)
2	6 (9%)
Citogenética:	
Favorable	1 (2%)
Intermedio	3 (5%)
Desfavorable	45 (70%)
Dato no recogido	15 (23%)
Mutaciones	
TP53	47 (73%)
TET2	11 (17%)
DNMT3a	8 (13%)
IDH1/2	4 (6%)
FLT3	2 (3%)
NPM1	1 (2%)

**Tabla 4:** Características basales de 64 pacientes con LMA no tratados incluidos en el ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* ASH 2020. Abstract 330) (23\*)

Los resultados de eficacia fueron publicados para 43 pacientes y se detallan en la Tabla 5 (23\*). La tasa de respuesta global fue del 63%, alcanzando el 42% de los pacientes RC. Los datos para los pacientes con mutaciones en TP53 fueron similares. La mediana de tiempo hasta la aparición de la respuesta fue de 1.95 meses (desde 0.95 hasta 5.6 meses).

La EMR medida por citometría de flujo también se analizó y fue negativa para el 35% de los pacientes que se encontraban en Remisión completa (RC/RCi). De los pacientes, el 56% se hicieron independientes para las transfusiones. La mediana de duración de la respuesta fue de 9.9 meses (0.03<sup>+</sup> a 18.7) para todos los pacientes con una mediana de seguimiento de 8.5 meses (intervalo 1.9 a 25.1 meses) (23\*).

<b>RESULTADOS EFICACIA LMA (Mejor respuesta alcanzada)</b>	<b>Todos los Pacientes (N=43)</b>	<b>Pacientes TP53 mut (N=21)</b>
Tasa de Respuesta Global	27 (63%)	20 (69%)
Remisión completa (RC)	18 (42%)	13 (45%)
RC con Resp hematológica incompleta (RCi)	5 (12%)	4 (14%)
Respuesta parcial	1 (2%)	1 (3%)
Morfología libre de Leucemia	3(7%)	2 (7%)
Enfermedad Estable	14 (33%)	8 (28%)
Progresión	2 (5%)	1 (3%)

**Tabla 5:** Resultados de eficacia publicados de los pacientes con LMA no tratados incluidos en el ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. Evaluación de Respuesta por criterios ELN 2007. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* ASH 2020. Abstract 330) (23\*)

Respecto al análisis de supervivencia global, la mediana de SG para los pacientes sin mutaciones en TP53 fue de 18.9 meses con mediana de seguimiento 12 meses. Para el grupo de mayor riesgo con TP53 mutado la mediana de SG fue de 12.9 meses después de una mediana de seguimiento de 4 meses (23\*).

En cuanto al perfil de seguridad, los EA más frecuentes fueron la anemia (31%), cansancio (19%), hiperbilirrubinemia (19%), neutropenia (19%), trombocitopenia (17%), y náuseas (15%). Dos pacientes abandonaron el tratamiento por EA (23\*).

Por último, existen datos publicados recientemente del ensayo Fase 1b/2 (NCT04435691) donde se está evaluando la seguridad y la eficacia de la triple combinación AZA+Venetoclax+Magrolimab como tratamiento para pacientes adultos con LMA y ECOG  $\leq 2$  en tres brazos. Un brazo para pacientes con LMA que no han recibido tratamiento previo pero que son mayores ( $\geq 75$  años) o con comorbilidades para

poder recibir quimioterapia intensiva o citogenética adversa. Los otros dos brazos para pacientes con LMA R/R, pero los pacientes de un brazo no han estado expuestos a Venetoclax y en el otro brazo sí (26). Se han podido analizar los datos por intención de tratar, para 17 pacientes con LMA sin tratamiento previo (mediana de edad 70 años) y para 21 pacientes LMA R/R. De estos últimos, 13 pacientes expuestos previamente a Venetoclax (71 años mediana de edad) y 8 pacientes no lo habían recibido previamente (51 años de mediana de edad). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 6. (26). El 100% de los pacientes tratados con la triple terapia alcanzaron algún tipo de respuesta, siendo el 81% RC. La triple combinación resultó segura (26).

RESULTADOS Fase 2 Magrolimab+AZA+VEN	LMA sin tratamiento (N=16)	LMA R/R	
		No VEN previo (N=8)	Fallo a VEN (N=11)
Tasa de Respuesta	16 (100%)	6 (75%)	3 (27%)
Remisión completa (RC)	13 (81%)	3 (38%)	0
RCi	2 (13%)	2(25%)	3 (27%)
Morfología libre de Leucemia	1(6%)	1 (13%)	0
No respuesta	0	2 (25%)	8 (62%)
Mortalidad a 8 semanas	0	1 (13%)	3 (27%)

**Tabla 6:** Resultados de eficacia publicados de los pacientes con LMA incluidos en el ensayo Fase 1/2 Magro+AZA\*VEN NCT04435691. Evaluación de Respuesta por criterios ELN 2007. (Extraídos de Sallman *et al.* ASH 2021. Abstract nº 371) (26)

## DISCUSIÓN

Con este trabajo se presenta una revisión bibliográfica actualizada de los datos publicados respecto al nuevo anticuerpo Magrolimab dirigido al bloqueo de la vía CD47-SIRP $\alpha$  en macrófagos para el tratamiento de LMA y SMD de mayor riesgo, que dentro de las NM suponen patologías con una SG muy pobre y una clara necesidad médica no cubierta. Debido a que el desarrollo está aún en fase temprana los resultados que se muestran son derivados de un número reducido de pacientes, pero se debe tener en cuenta que estas patologías son enfermedades con prevalencia muy baja y con un pronóstico muy sombrío. Los ensayos no pueden abarcar un número muy alto de pacientes y a veces se consiguen indicaciones aprobadas a partir de resultados destacables en ensayos en Fase 2. Es un área con una intensa investigación donde apenas son aprobados fármacos que mejoren notablemente las tasas de respuesta conseguidas con las terapias establecidas y existe una clara necesidad terapéutica. Por ello, Magrolimab, aunque en monoterapia no ha resultado eficaz, combinado con AZA como tratamiento para pacientes con SMD o LMA puede representar una opción potencial. Se desconoce por qué en monoterapia no resultó eficaz cuando en xenoinjertos de células de pacientes con SMD y LMA en ratones sí demostró reducir la carga tumoral. La razón, sin estar clara, podría ser por la distinta biología entre especies (14). Sin embargo, con la combinación con AZA parece haber un efecto sinérgico y ser eficaz. Según los datos presentados, en pacientes con SMD no tratados la tasa de respuesta global fue del 92% y RC cercanas al 50% en el ensayo Fase1B (NCT03248479). Y en 3 de 4 pacientes con la mutación en TP53 se consiguió respuesta (RC o RC medular) (22\*), sabiendo que las mutaciones en TP53 se asocian con peor pronóstico en SMD, con una mediana de SG de 6 a 12 meses (5). A pesar de ser números muy reducidos, la combinación Magrolimab más AZA muestra una eficacia

prometedora en esta población con mal pronóstico (21,22\*). En conjunto, estos datos motivaron que la agencia americana *Food And Drug Administration* (FDA) designara Magrolimab como “Terapia innovadora” (*Breakthrough Therapy*) para SMD, con el fin de acelerar su desarrollo clínico para esta patología. Al parecer, la eficacia mostrada por la combinación es superior a cuando AZA se administra en monoterapia (AZA proporciona tasas de RC en torno al 6%–17%) y además las respuestas aparecen antes en el tiempo (22\*). Sin embargo, se debe tener en cuenta que son datos limitados por el número reducido de pacientes, y que no se trata de un ensayo comparativo. Por esa razón se está llevando a cabo el ensayo Fase 3 aleatorizado, doble ciego y multicéntrico ENHANCE (NCT04313881) para evaluar la combinación Magro+AZA en comparación con Placebo+AZA en 520 pacientes con SMD no tratados con riesgo intermedio, alto y muy alto según IPSS-R (24).

Otro dato a destacar es que esta combinación resultó ser eficaz en pacientes con LMA y mutaciones en TP53, los pacientes con peor pronóstico y donde las terapias actuales tienen peores resultados. De hecho, en el estudio Fase 1b los resultados de eficacia fueron similares en los pacientes con TP53 frente a los que no lo tenían mutado. Se podría decir que la combinación elimina el riesgo adicional que tienen estos pacientes. En términos generales, las respuestas fueron superiores al tratamiento con AZA en monoterapia. Según los estudios previos, la RC con AZA en pacientes con LMA no tratados previamente y no candidatos a quimioterapia intensiva está alrededor del 18-20%, frente al 42% en este estudio combinando AZA con Magrolimab. Además, las respuestas ocurrieron antes en los pacientes tratados con la biterapia que cuando se tratan con AZA, por los datos de otros estudios. Y en estos pacientes que suelen progresar en corto período de tiempo, también es destacable que el 89% de los pacientes mantuviera la respuesta a los 6 meses. El perfil de seguridad de la combinación fue

similar a cuando se da AZA en monoterapia (21,23\*). El tratamiento combinado permitió que casi el 10% de los pacientes pudieran acceder al trasplante hematopoyético (23\*) optando a una posible curación. Analizando los datos de SG (aunque con un seguimiento corto), pueden ser comparables al beneficio aportado por la combinación Venetoclax+AZA (datos publicados de SG en torno a 14.7-17.5 meses). Lo importante es que con Magro+AZA la mediana de SG en los pacientes con mutaciones en TP53 ha resultado ser de 12 meses, superior a los datos publicados cuando se tratan con Venetoclax+AZA (5.2-7.2 meses) (23\*).

El hecho que de 43 pacientes evaluados, más de la mitad presentasen mutaciones en TP53 no fue casual. Se realizó una enmienda en el ensayo para poder incluir más pacientes con estas mutaciones, por los resultados preliminares de eficacia con la combinación y por el mal pronóstico que presentan estos pacientes. Según lo publicado, Magro+AZA parece ser una estrategia eficaz para estos pacientes con LMA que no son candidatos a Quimioterapia intensiva y por ello se está estudiando en pacientes con LMA no tratada y TP53 mutado en una cohorte de expansión (NCT03248479). Lo más interesante será cuando estén los datos del estudio Fase 3 abierto (ENHANCE 2, NCT04778387) que pretende incluir 346 pacientes con LMA no tratada y mutaciones en TP53, y donde se compararán tres brazos: Magrolimab+AZA frente a la terapia elegida por el investigador que puede ser AZA+Venetoclax o Quimioterapia intensiva en los pacientes que sí puedan recibirla (NCT04778387) (21,25). Sin duda, ese ensayo aportará información muy relevante en el tratamiento de estos pacientes y puede ser que cambie el paradigma de tratamiento.

También se empieza a estudiar la combinación Magro+AZA+Venetoclax que por los datos superiores que muestran las combinaciones parece justificado la realización de estrategias basadas en esta triple combinación. Según lo presentado, parece que presenta

alta eficacia en pacientes con LMA que no han recibido tratamiento previo, a la espera de más datos con mayor número de pacientes y mayor seguimiento. Otra aproximación está siendo Magrolimab+Azacitidina oral como terapia de mantenimiento en pacientes con LMA que han alcanzado RC/RCi. La hipótesis establece que puede ser muy útil porque se sabe que CD47 se expresa en el clon leucémico precursor y puede ser marcador de EMR, por lo que bloquearlo como mantenimiento puede llevar a remisiones más duraderas a largo plazo. También en los SMD de mayor riesgo se ha visto que las células mielodisplásicas expresan mayor proporción de CD47 que en los de menor riesgo, hecho que puede representar un evento clave en la transformación leucémica (14). Bloquear el *Checkpoint* inmunitario CD47 en los macrófagos, combinado con tratamientos que aumenten las señales profagocíticas, como Azacitidina, u otras terapias como citotóxicos, desembocarán en estrategias eficaces en un futuro.

Sin embargo, aunque las combinaciones son seguras en los ensayos, ocurre una anemia transitoria y reversible. La razón es porque si bien las células sanas presentan diferencias en la expresión de CD47 y otras señales que minimizan la toxicidad por la terapia Anti-CD47, los glóbulos rojos son una excepción importante. En determinados entornos aparecen en su membrana señales profagocíticas a medida que envejecen cuando van aproximándose a su vida útil de 120 días, y disminuyendo la expresión de CD47, para ser eliminados por el sistema retículoendotelial del bazo (14). En consecuencia, bloquear la diana CD47 puede provocar anemia en los pacientes en tratamiento, lo que se conoce como toxicidad “on target”. Para evitarla, se comienza en los ensayos con la dosis mínima preliminar de 1 mg/kg i.v. durante una semana que elimina los glóbulos rojos senescentes pero se respetan los jóvenes, lo que induce una anemia leve, transitoria y predecible, seguida de una reticulocitosis que conduce a una población joven de eritrocitos, sin señales profagocíticas y no susceptibles a



Magrolimab, pues durante su generación, al estar expuestos al anti-CD47, sufren una poda del antígeno CD47 que hace que no se afecten por dosis posteriores y crecientes del anticuerpo (14). En las semanas siguientes se va aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis correspondiente en cada ensayo, que para SMD y LMA está en 30mg/kg i.v. cada dos semanas (22\*,23\*,24). Se están estudiando las toxicidades a largo plazo que puedan surgir en los pacientes tratados. No olvidemos que estos pacientes presentan una mediana de edad cercana a los 70 años, con fragilidad, y sometidos a terapias agresivas que claramente deterioran su estado basal. Sería interesante encontrar marcadores que identificasen qué pacientes van a responder mejor o si van a presentar efectos adversos de mayor gravedad, porque CD47 se expresa de manera constitutiva en todas las células y es el equilibrio entre señales de “cómeme” y señales de “no me comas” como CD47, lo que determina finalmente que las células sean fagocitadas por los macrófagos u otras células con capacidad fagocítica. De hecho, otra molécula anti-CD47 (CC-900002) no ha podido desarrollarse por los EA graves que se dieron en el Fase 1 (21). Se están estudiando otros anticuerpos monoclonales frente a CD47 y otras estrategias para bloquear la vía CD47-SIRP $\alpha$  (anticuerpos dirigidos a SIRP $\alpha$ , proteínas de fusión y anticuerpos biespecíficos frente a CD47 y PD-1). También Magrolimab con agentes anti-PD-1 o PD-L1 puede conducir a mejores respuestas y mayor eficacia en las respuestas desencadenadas por las células T, según salgan los resultados del ensayo Fase 1b (NCT03922477) con la combinación de Magrolimab+atezolizumab (anti-PD-L1), en pacientes con LMA R/R (21). Sin duda, Magrolimab parece prometedor como tratamiento en SMD y LMA a juzgar por la investigación en marcha, resumida en la Tabla 7 (21).

POBLACIÓN A ESTUDIO	PAUTA	DESARROLLO	RESULTADOS PRELIMINARES	NCT.
LMA R/R	Magro Monoterapia	Fase 1 15 ptes	TRG 0%, EE:73%, no datos SG	02678338
SMD no tratados, con IPSS-R intermedio, alto o muy alto riesgo; (13% mutado TP53)	Magro+ AZA	Fase 1b 33 ptes	TRG 91%, RC42%, mediana SG no alcanzada y 100% SG a 6 m	03248479
SMD no tratados, con IPSS-R intermedio, alto o muy alto riesgo; ENHANCE	Magro+ AZA	Fase 3	Activo. Reclutando. Objetivo: 520 ptes	04313881
LMA no tratados no candidatos a QuimIn (65% mutado TP53)	Magro+ AZA	Fase 1b 34 ptes	TRO 65%, RC 44%, en cohorte TP53 mut: TRO 71%, RC 48%. Mediana SG 12.9 m	03248479
LMA no tratados y TP53 mutado ENCHANCE 2	Magro+ AZA vs VEN+AZA vs QuimIn	Fase 3	Activo. Reclutando Objetivo: 346 ptes	04778387
LMA (R/R para Fase 1; sin tratamiento no candidatos a QuimIn para Fase 2)	Magro+ AZA+VEN	Fase 1 (búsqueda dosis) / Fase2	TRG 100% en LMA no trat, RC 81%. Activo. Reclutando	04435691
3 cohortes con LMA (Coh1: sin tto; Coh2: R/R; Coh3: RC/RCi Tras Quimin)	Coh1:Magro+ AZA+VEN; Coh2:Magro+M+ ETO+C;Coh3:Magro+CC-486	Fase 2	Reclutando. Objetivo: Coh1:40 ptes Coh2:30 ptes Coh3:40 ptes	04778410
LMA R/R	Magro+ atezolizumab	Fase 1b 13 ptes	Completado	03922477

**Tabla 7** Resumen de la investigación con Magrolimab en LMA y SMD, modificada a partir de Tabla en pág 48-49 de referencia 21; NCT:número de ensayo clínico nacional americano(clinicaltrials.gov); Ptes: pacientes; m:meses; TRG:Tasa de Respuesta global; RC: respuesta completa. EE: enfermedad estable. SG: Supervivencia global. Magro:Magrolimab; AZA.Azacidina; VEN:Venetoclax;QuimIn:quimioterapiaIntensiva; M:mitoxantrona; ETO:Etoposido;C: citarabina. CC-486: Aza oral. Coh:cohorte.(21)

Pero también Magrolimab se está evaluando en otras neoplasias hematológicas y tumores sólidos (29). Se puede consultar este desarrollo clínico en el Anexo 1.

## CONCLUSIONES

El nuevo anticuerpo monoclonal Magrolimab anti-CD47 parece tener actividad antitumoral significativa cuando se combina con AZA para el tratamiento de pacientes con LMA y SMD. A través de la revisión bibliográfica realizada podemos concluir que:

1. Magrolimab+AZA es eficaz a corto plazo como tratamiento con buenas tasas de respuesta, para pacientes con SMD de riesgo intermedio a muy alto que no han recibido tratamiento previo.
2. Magrolimab+AZA presenta datos favorables de eficacia como tratamiento en pacientes con LMA no tratados y que no son candidatos a Quimioterapia intensiva, especialmente en el grupo de pacientes con mutaciones en TP53.
3. La triple terapia Magro+AZA+Venetoclax en pacientes con LMA no tratados y no candidatos a quimioterapia intensiva muestra resultados preliminares muy prometedores.
4. Es necesario mayor seguimiento de todos los estudios comentados y conocer los datos de estudios Fase 2 y Fase3 en marcha con mayor número de pacientes para establecer el beneficio real, especialmente en la duración de la respuesta y en la supervivencia global.
5. El uso de las combinaciones con Magrolimab parece seguro pero se necesitan evaluaciones a largo plazo para determinar realmente los efectos adversos y cómo manejarlos en esta población especialmente susceptible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, James W. Vardiman; The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
3. Moraleda JM, et al. Pregrado de Hematología, 4.ª edición. Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia, 2017. ISBN: 978-84-7989-874-8
4. Sanvisens A, Ameijide A, Carulla M, Marcos-Gragera, R. Estimaciones de la incidencia de las neoplasias hematológicas en España, 2021: estudio de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). *Med Clin.* 2022 Feb; 158 (6): 284-290
5. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1358-1374. doi: 10.1056/NEJMra1904794. PMID: 32997910.
6. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89(6):2079–88.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120(12):2454–65.
8. Bazinet A, Bravo GM. New Approaches to Myelodysplastic Syndrome Treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2022 May;23(5):668-687. doi: 10.1007/s11864-022-00965-1. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35320468.
9. Kapoor S, Champion G, Basu A, Mariampillai A, Olnes MJ. Immune Therapies for Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia. *Cancers* 2021;13:5026. <https://doi.org/10.3390/cancers13195026>.
10. Kayser, S. and Levis, M.J. (2022), Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 196: 316-328.
11. Westermann J, Bullinger L. Precision medicine in myeloid malignancies. *Semin Cancer Biol.* 2021 Apr 22:S1044-579X(21)00084-5. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.034. Epub ahead of print. PMID: 33895273.
12. Korn C, Méndez-Ferrer S; Myeloid malignancies and the microenvironment. *Blood* 2017; 129 (7): 811–822. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-670224>
13. Molgora M, Colonna M. Turning enemies into allies-reprogramming tumor-associated macrophages for cancer therapy. *Med (N Y).* 2021 Jun 11;2(6):666-681. doi: 10.1016/j.medj.2021.05.001. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34189494; PMCID: PMC8238417.
14. Chao MP, Takimoto CH, Feng DD, McKenna K, Gip P, Liu J, Volkmer JP, Weissman IL, Majeti R. Therapeutic Targeting of the Macrophage Immune Checkpoint CD47 in Myeloid Malignancies. *Front Oncol.* 2020 Jan 22;9:1380.
15. Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, et al. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell.* 2009. 138:271–85.

16. Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, Pang WW, Jaiswal S, Gibbs KD Jr., *et al.* CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell*. 2009. 138:286–99.
17. Haddad F, Daver N. Targeting CD47/SIRP $\alpha$  in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: Preclinical and Clinical Developments of Magrolimab. *J Immuno Prec Onc*. 2021 Vol 4 (2): 67–71.
18. Liu J, Wang L, Zhao F, Tseng S, Narayanan C, Shura L, Willingham S, Howard M, Prohaska S, Volkmer J, Chao M, Weissman IL, Majeti R. Pre-Clinical Development of a Humanized Anti-CD47 Antibody with Anti-Cancer Therapeutic Potential. *PLoS One*. 2015 10:e0137345
19. Pang WW, Pluvinage JV, Price EA, Sridhar K, Arber DA, Greenberg PL, *et al.* Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 vol (110):3011–6.
20. Feng D, Gip P, McKenna KM *et al.* Combination treatment with 5F9 and azacitidine enhances phagocytic elimination of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2018;132 supplement 1:2729-2729.
21. Wang C, Sallman DA. Targeting the cluster of differentiation 47/signal regulatory protein alpha axis in myeloid malignancies. *Curr Opin Hem* 2022. Vol 29 (1):44-52.
22. Sallman DA *et al.* Tolerability and efficacy of the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in MDS and AML patients: Phase Ib results. Presentado comunicación oral\* del abstract S187. EHA 2020. Accedido 20 noviembre 2021: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/295007/sallman.david.the.first-in-class.anticd47.antibody.magrolimab.combined.with.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dmagrolimab>
23. Sallman DA *et al.* Tolerability and efficacy of the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in MDS and AML patients: Phase Ib results. Presentado comunicación oral\* del Abstract n°330 en el congreso americano de Hematología n° 62 (ASH). Accedido 20 noviembre 2021. [ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134728.html](http://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper134728.html)
24. Garcia-Manero G *et al.* Magrolimab + Azacitidine versus Azacitidine + Placebo in Untreated Higher Risk Myelodysplastic Syndrome: The Phase 3, Randomized, Double-Blind ENHANCE Study. Presentado en: Congreso americano de Hematología n° 63 (ASH). Póster 3706. Accedido 10 febrero 2022. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper150724.html>
25. Daver N *et al.* A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab in Combination with Azacitidine in Previously Untreated Patients with TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia. Presentado en: Congreso americano de Hematología n° 63 (ASH). Póster 3326. Accedido 10 febrero 2022. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145208.html>
26. Daver N *et al.* Phase I/II Study of Azacitidine (AZA) with Venetoclax (VEN) and Magrolimab (Magro) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Older/Unfit or High-Risk Acute Myeloid Leukemia (AML) and Relapsed/Refractory (R/R) AML. Presentado en: Congreso americano de Hematología n° 63 (ASH). Póster 371. Accedido 10 febrero 2022. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper153638.html>

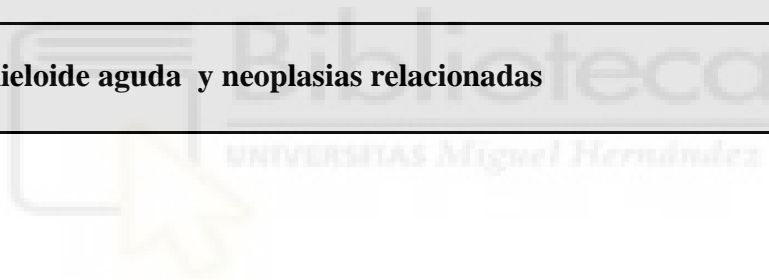
27. Vyas P *et al.* A Phase 2, Open-Label, Multiarm, Multicenter Study to Evaluate Magrolimab Combined with Antileukemia Therapies for First-Line, Relapsed/Refractory, or Maintenance Treatment of Acute Myeloid Leukemia. Presentado en: Congreso americano de Hematología nº 63 (ASH). Póster 3424. Accedido el 4 enero de 2022. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145584.html>
28. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to Magrolimab for MDS. Disponible en <https://www.onclive.com/view/fda-grants-breakthrough-therapy-designation-to-magrolimab-for-mds>. Accedido el 21 marzo 2022.
29. Qu T, Li B, Wang Y. Targeting CD47/SIRP $\alpha$  as a therapeutic strategy, where we are and where we are headed. *Biomark Res.* 2022 Apr 13;10(1):20.PMC9009010.

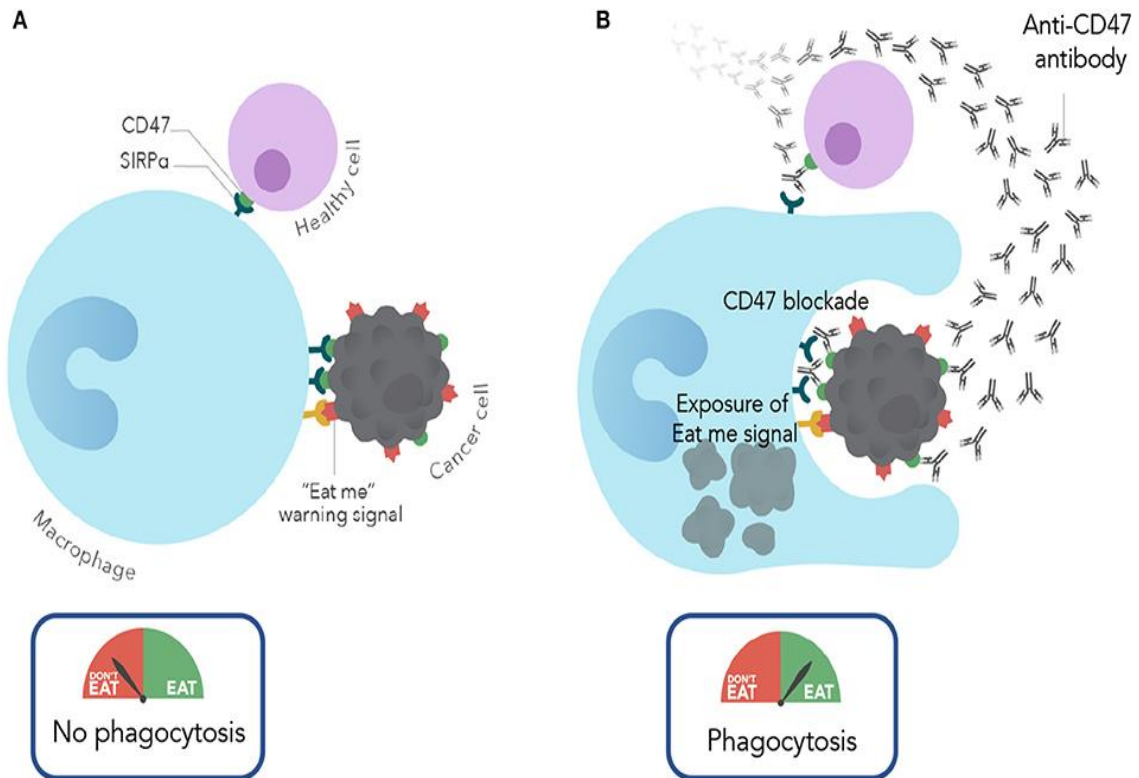


## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1: CLASIFICACIÓN NEOPLASIAS MIELOIDES (OMS, 2016) (1)**

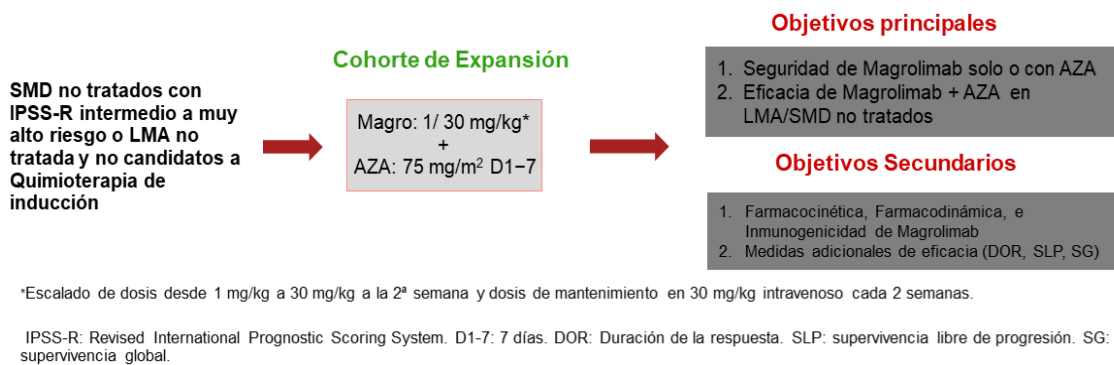
<b>Neoplasias mieloproliferativas crónicas</b>
<b>Síndromes mielodisplásicos</b>
<b>Síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos</b>
<b>Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y anomalías citogenéticas</b>
<b>Mastocitosis</b>
<b>Neoplasias mieloides con predisposición congénita</b>
<b>Leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas</b>





**Figura 1** Mecanismo de evasión de la fagocitosis y acción de los anticuerpos anti-CD47. (A) En condiciones normales, las células (*Healthy cells*) evitan la fagocitosis por los macrófagos gracias a la expresión de CD47 en su membrana. Las células tumorales (*Cancer cells*) sobreexpresan CD47 para compensar las señales pro-fagocíticas que también presentan (*Eat-me signals*). (B) Si se bloquea CD47 (con anticuerpos anti-CD47), los macrófagos fagocitan las células tumorales al tener mayor proporción de señales profagocíticas. Imagen extraída de la Figura 1 del artículo: Chao *et al.* Front Oncol. 2020 Jan 22;9:1380 (14).





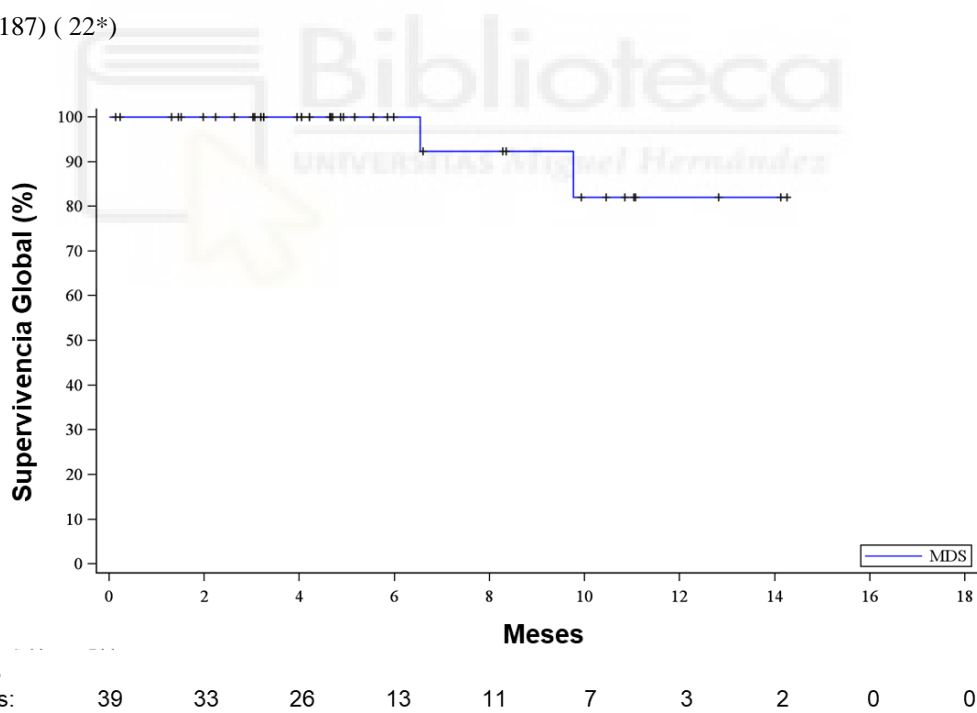
**Figura 2:** DISEÑO ESTUDIO FASE 1B MAGRO+AZA. NCT03248479. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) ( 22\*)

CARACTERÍSTICAS BASALES	SMD Sin tratamiento (N=39)
Mediana edad en años (rango)	70 (47–80)
Estado basal (ECOG): 0	11 (28%)
1	26 (67%)
2	2 (5%)
Citogenética: Favorable	0
Intermedia	11 (28%)
Desfavorable	25 (64%)
Dato no recogido	3 (8%)
Riesgo (IPSS-R): Intermedio	13 (33%)
Alto	19 (49%)
Muy alto	6 (15%)
Dato no recogido	1 (3%)
Mutación en TP53	5 (13%)

**Tabla 2:** Características basales de los 39 pacientes con SMD no tratados incluidos en el ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) (22\*)

<b>RESULTADOS EFICACIA SMD</b>		<b>Pacientes (N=33)</b>
<b>Magro+AZA (Mejor respuesta alcanzada)</b>		
Tasa de Respuesta Global	30 (91%)	
Respuesta completa (RC)	14 (42%)	
RC medular	8 (24%)	
Respuesta parcial	1 (3%)	
Mejoría hematológica aislada	7 (21%)	
Enfermedad Estable	3 (9%)	
Progresión	0	

**Tabla 3:** Resultados de eficacia ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. Evaluación de Respuesta por criterios del IWG 2006 para SMD. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) ( 22\*)



**Figura 3:** Supervivencia Global de pacientes Ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. Mediana de seguimiento 4.7 meses (0.1-14.3). MDS: SMD. Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* EHA 2020. Abstract S187) ( 22\*)

<b>CARACTERÍSTICAS BASALES</b>	<b>LMA Sin tratamiento (N=64)</b>
Mediana edad en años (rango)	71 (31–89)
Estado basal (ECOG):	
0	13 (20%)
1	45 (70%)
2	6 (9%)
Citogenética:	
Favorable	1 (2%)
Intermedio	3 (5%)
Desfavorable	45 (70%)
Dato no recogido	15 (23%)
Mutaciones	
TP53	47 (73%)
TET2	11 (17%)
DNMT3a	8 (13%)
IDH1/2	4 (6%)
FLT3	2 (3%)
NPM1	1 (2%)

**Tabla 4:** Características basales de 64 pacientes con LMA no tratados incluidos en el ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* ASH 2020. Abstract 330) (23\*)

<b>RESULTADOS EFICACIA LMA (Mejor respuesta alcanzada)</b>	<b>Todos los Pacientes (N=43)</b>	<b>Pacientes TP53 mut (N=21)</b>
Tasa de Respuesta Global	27 (63%)	20 (69%)
Remisión completa (RC)	18 (42%)	13 (45%)
RC con Resp hematológica incompleta (RCi)	5 (12%)	4 (14%)
Respuesta parcial	1 (2%)	1 (3%)
Morfología libre de Leucemia	3(7%)	2 (7%)
Enfermedad Estable	14 (33%)	8 (28%)
Progresión	2 (5%)	1 (3%)

**Tabla 5:** Resultados de eficacia publicados de los pacientes con LMA no tratados incluidos en el ensayo Fase 1b Magro+AZA NCT03248479. Evaluación de Respuesta por criterios ELN 2007. (Adaptada de Comunicación oral Sallman *et al.* ASH 2020. Abstract 330) (23\*)

RESULTADOS Fase 2 Magrolimab+AZA+VEN	LMA sin tratamiento (N=16)	LMA R/R	
		No VEN previo (N=8)	Fallo a VEN (N=11)
Tasa de Respuesta	16 (100%)	6 (75%)	3 (27%)
Remisión completa (RC)	13 (81%)	3 (38%)	0
RCi	2 (13%)	2(25%)	3 (27%)
Morfología libre de Leucemia	1(6%)	1 (13%)	0
No respuesta	0	2 (25%)	8 (62%)
Mortalidad a 8 semanas	0	1 (13%)	3 (27%)

**Tabla 6:** Resultados de eficacia publicados de los pacientes con LMA incluidos en el ensayo Fase 1/2 Magro+AZA\*VEN NCT04435691. Evaluación de Respuesta por criterios ELN 2007. (Extraídos de Sallman *et al.* ASH 2021. Abstract n° 371) (26)



POBLACIÓN A ESTUDIO	PAUTA	DESARROLLO	RESULTADOS PRELIMINARES	NCT.
LMA R/R	Magro Monoterapia	Fase 1 15 ptes	TRG 0%, EE:73%, no datos SG	02678338
SMD no tratados, con IPSS-R intermedio, alto o muy alto riesgo; (13% mutado TP53)	Magro+ AZA	Fase 1b 33 ptes	TRG 91%, RC42%, mediana SG no alcanzada y 100% SG a 6 m	03248479
SMD no tratados, con IPSS-R intermedio, alto o muy alto riesgo; ENHANCE	Magro+ AZA	Fase 3	Activo. Reclutando. Objetivo: 520 ptes	04313881
LMA no tratados no candidatos a QuimIn (65% mutado TP53)	Magro+ AZA	Fase 1b 34 ptes	TRO 65%, RC 44%, en cohorte TP53 mut: TRO 71%, RC 48%. Mediana SG 12.9 m	03248479
LMA no tratados y TP53 mutado ENCHANCE 2	Magro+ AZA vs VEN+AZA vs QuimIn	Fase 3	Activo. Reclutando Objetivo: 346 ptes	04778387
LMA (R/R para Fase 1; sin tratamiento no candidatos a QuimIn para Fase 2)	Magro+ AZA+VEN	Fase 1 (búsqueda dosis) / Fase2	TRG 100% en LMA no trat, RC 81%. Activo. Reclutando	04435691
3 cohortes con LMA (Coh1: sin tto; Coh2: R/R; Coh3: RC/RCi Tras Quimin)	Coh1:Magro+ AZA+VEN; Coh2:Magro+M+ ETO+C;Coh3:Magro+CC-486	Fase 2	Reclutando. Objetivo: Coh1:40 ptes Coh2:30 ptes Coh3:40 ptes	04778410
LMA R/R	Magro+ atezolizumab	Fase 1b 13 ptes	Completado	03922477

**Tabla 7** Resumen de la investigación con Magrolimab en LMA y SMD, modificada a partir de Tabla en pág 48-49 de referencia 21;NCT:número de ensayo clínico nacional americano(clinicaltrials.gov); Ptes: pacientes; m:meses; TRG:Tasa de Respuesta global; RC: respuesta completa. EE: enfermedad estable. SG: Supervivencia global. Magro:Magrolimab; AZA.Azacidina; VEN:Venetoclax;QuimIn:quimioterapiaIntensiva; M:mitoxantrona; ETO:Etoposido;C: citarabina. CC-486: Aza oral. Coh:cohorte.(21)

## ANEXO 1

Investigación de Magrolimab en otros tipos de tumores hematológicos y sólidos:

Indicación	Monoterapia o en Combinación	Fase Clínica	Nº Ensayo Clínico NCT	Estado actual
Tumor sólido	Monoterapia	Fase I	<a href="#">NCT02216409</a>	88 participantes, Completado
Linfoma No Hodgking R/R	Rituximab, Rituximab+Gemcitarina+Oxaliplato	Fase I/II	<a href="#">NCT02953509</a>	178 participantes, Activo, No Reclutando
Neoplasias Colorrectales	Cetuximab	Fase I	<a href="#">NCT02953782</a>	78 participantes, Completado
LNH, DLBC	Acalabrutinib y rituximab	Fase I	<a href="#">NCT03527147</a>	30 participantes, Completado
Cancer de Ovario	Avelumab	Fase I	<a href="#">NCT03558139</a>	34 participantes, Completado
Carcinoma Urotelial	Atezolizumab, Venetoclax	Fase I/II	<a href="#">NCT03869190</a>	645 participantes, Reclutando
Neo de céls B indolente. R/R	Obinutuzumab y Venetoclax	Fase I	<a href="#">NCT04599634</a>	76 participantes, Suspendido
R/R cHL	Pembrolizumab	Fase II	<a href="#">NCT04788043</a>	24 participantes, No reclutando aún
Linfoma de células T	Mogamulizumab	Fase I/II	<a href="#">NCT04541017</a>	18 participantes Suspendido
Neuroblastoma u Osteosarcoma en recaída	Dinutuximab	Fase I	<a href="#">NCT04751383</a>	82 participantes, Reclutando
LNH: Linfoma No Hodgking. DLBC: Linfoma difuso de células B grandes. R/R Recaída o Refractario. Tabla adaptada de Qu T, <i>et al.</i> Biomark Res. 2022 Apr 13;10(1):20 (29).				