



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de blinatumomab (Blincyto®) en leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia negativo en situación de refractariedad o en recaída

IPT, 27/2017. V1

Fecha de publicación: 31 de julio de 2017¹

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) (también denominada leucemia linfocítica aguda) es una proliferación maligna de células linfoides (linfoblastos) en las primeras etapas de la diferenciación (se puede originar en células B o T). Además de la predisposición genética, la exposición a la radiación y exposición a agentes químicos (benceno) se ha asociado con un mayor riesgo.

La LLA representa el 80 % de las leucemias de la edad pediátrica y alrededor del 10-15 % de los adultos afectados tienen más de 50 años. Presenta un pico de incidencia en niños de 2 a 5 años, su incidencia descende progresivamente desde entonces y aumenta ligeramente a partir de los 50 años. La LLA tiene una incidencia (casos por 100.000 personas año) de 1,7 en EEUU (1) y de 1,45 en Europa (2), lo que supone unos 7.200 casos anuales en Europa de los que un 40 % aproximadamente (3.000 casos) corresponden a pacientes adultos.

Debido a diferencias en su tratamiento es importante diferenciar la LLA Philadelphia positivo (Ph+), la LLA tipo Burkitt, las LLA de precursores B y las LLA de precursores T. La mayoría de las LLA de célula B expresan el antígeno CD19, un 20-40 % el CD20 y un 70% el CD22 (3). En los adultos el 70% de las LLA son de precursores B, un 5 % son LLA-Burkitt y un 25 % son LLA-T.

El objetivo principal del tratamiento es conseguir la remisión completa (RC) de la enfermedad a nivel molecular y para lograrlo el tratamiento se realiza en 3 fases: de inducción a la remisión, de consolidación/intensificación y de mantenimiento.

La quimioterapia en combinación es el principal tratamiento primario. No existe un único mejor régimen para el tratamiento de inducción por lo que la selección depende de factores como la edad, estado general del paciente, comorbilidades así como la presencia de marcadores biológicos adversos.

Los pacientes con mayor edad tienen un resultado significativamente peor que los pacientes más jóvenes en los cuales con los tratamientos actuales, se alcanza una supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior al 80% a los 5 años, en la mayoría de los casos. La supervivencia a 5 años de los pacientes adultos entre 18-60 años es del 30-35 % (4). Aproximadamente un 5-10 % de los pacientes son refractarios a los regímenes actuales de poliquimioterapia.

El pronóstico de los pacientes adultos con LLA que recidivan o que son refractarios es muy desfavorable.

En los adultos en primera recidiva, los tratamientos quimioterápicos actuales, basados en los estudios del grupo cooperativo español PETHEMA (5) y del grupo MRC británico en el ensayo MRC UKALL XII (6), obtienen una mediana de SG de solo 4,5 a 6 meses, con una supervivencia a 5 años del 7 % al 10 %. La tasa de RC fue del 45% (5). Los factores que predijeron un curso más favorable incluyeron la menor edad y una duración de la primera RC de más de 2 años. En la experiencia del grupo PETHEMA la SG a 2 años en aquellos con una primera remisión de menos de 2 años fue del 17 %, y para aquellos con >30 años del 10 % (5). Para el subgrupo de pacientes en recidiva de <30 años con una RC1º de >2 años, la SG a 5 años fue del 38% (5). En la experiencia del MRC la SG a 5 años fue del 3 % y 4 % para los pacientes de ≥35 años y para los que presentaban <2 años de duración de la RC1º, respectivamente (6).

Los pacientes que presentan una segunda recidiva tienen una mediana de supervivencia de 3 meses (7).

En los pacientes adultos con LLA R/R el objetivo del tratamiento es inducir una RC para proceder a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), el cual es la única opción terapéutica potencialmente curativa, o bien conseguir un periodo prolongado de SLE e incrementar la SG cuando el alo-trasplante no es una opción.

No existe un tratamiento estándar aceptado para el tratamiento de rescate de las LLA R/R, siendo los resultados en general insatisfactorios. Lo estándar es administrar poliquimioterapia sistémica junto con quimioterapia intratecal y la elección del régimen a utilizar dependerá del tiempo transcurrido hasta la recaída.

BLINATUMOMAB (BLINCYTO®)

Blinatumomab (Blincyto®), fue designado como medicamento huérfano el 24-7-2009 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La indicación aprobada por la EMA ha sido el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Philadelphia negativo (Ph(-)) en adultos y con enfermedad en situación R/R.

Blinatumomab ha obtenido una aprobación condicional, lo que significa que se espera obtener más información sobre los datos de eficacia y seguridad de este medicamento. La EMA revisará la nueva información y la Ficha Técnica de este medicamento anualmente.

Se recomienda la hospitalización desde el inicio del tratamiento como mínimo durante los 9 primeros días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. En pacientes con antecedentes o presencia de enfermedad clínicamente relevante del sistema nervioso central (SNC) se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 14 días del primer ciclo.

Se debe administrar premedicación con corticoides intravenosos y se recomienda la utilización de antipiréticos según las dosis y pautas establecidas en la ficha técnica.

Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con blinatumomab para prevenir la recaída de LLL en el SNC.

Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento separados por un intervalo de 2 semanas sin tratamiento. Los pacientes que han alcanzado la remisión completa (RC/RCh) después de 2 ciclos de tratamiento pueden recibir hasta 3 ciclos adicionales de consolidación, en base a la evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo. En los estudios efectuados se prevé la posibilidad de efectuar un alo-TPH una vez obtenida la RC/RCh de la LLA.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de mayo de 2016

La dosis recomendada, para pacientes de al menos 45 kg de peso es la siguiente:

Ciclo 1: Dosis inicial (días 1-7): 9 µg/día vía perfusión continua; Dosis posterior (Días 8-28): 28µg/día vía perfusión continua. Posteriormente un intervalo de 2 semanas sin tratamiento (Días 29-42).

Ciclo 2 y ciclos posteriores (Días 1-28): 28 µg/día vía perfusión continua.

Se deben seguir de forma estricta las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en la ficha técnica para minimizar los errores de medicación.

Farmacología

Blinatumomab es el primero de los anticuerpos BITE comercializados (BITE: bispecific T cell–engaging single-chain antibodies). Supone un novedoso mecanismo de acción por el cual las propias células T del paciente eliminan las células blásticas.

Blinatumomab es un anticuerpo con doble especificidad diseñado para unirse específicamente al CD19, que se expresa sobre la superficie de células de linaje B, y al CD3, que se expresa sobre la superficie de células T. Activa células T endógenas conectando de forma transitoria el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR) con el CD19 de las células B benignas y malignas pudiendo una única célula T activada por blinatumomab lisar múltiples células malignas. La actividad antitumoral de blinatumomab no depende de que las células T sean portadoras de un TCR específico ni de los antígenos peptídicos que presentan las células cancerosas, sino que es de naturaleza policlonal e independiente del antígeno leucocitario humano (HLA) de las células diana.

Blinatumomab actúa como mediador en la formación de una sinapsis citolítica entre las células T y las células tumorales, liberando enzimas proteolíticas para destruir tanto las células proliferantes como las células diana en reposo. Comporta un aumento transitorio de la producción de las moléculas de adhesión celular, de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, y tiene como resultado la eliminación de las células CD19+.

Existen importantes variaciones interindividuales de los parámetros farmacocinéticos, con una media de variabilidad del 40 % en el aclaramiento y de un 50 % en la vida media.

Los resultados sugieren que la edad (de 18 a 80 años), el sexo, el peso corporal (de 44 a 134 kg), y el área de superficie corporal (de 1,39 a 2,57 m²) no influyen en la farmacocinética de blinatumomab. Los datos disponibles en adultos con un peso inferior a 45 kg son muy limitados.

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de blinatumomab en pacientes con insuficiencia hepática y renal. No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave en los estudios. Los análisis farmacocinéticos sugieren que no existe asociación entre los niveles de ALT o AST y el aclaramiento de blinatumomab y no se prevé un impacto significativo de la función renal sobre los resultados clínicos.

Eficacia

La evidencia de la eficacia de blinatumomab en el tratamiento de pacientes adultos (edad ≥ 18 años) con LLA de precursores B refractaria o en recaída proviene de un total de 225 pacientes tratados en 2 ensayos clínicos: un estudio de eficacia y seguridad en 189 pacientes (estudio MT103-211; NCT01466179) (8) siendo éste el estudio pivotal de blinatumomab para la indicación en LLA y otro estudio de búsqueda de dosis en 36 pacientes (estudio MT103-206; NCT01209286) (9).

Estudio MT103-211; NCT01466179) (8) (pivotal)

Blinatumomab fue evaluado en un estudio pivotal de fase II abierto y multicéntrico de un solo grupo con 189 pacientes. Los pacientes elegibles tenían ≥18 años, ECOG ≤ 2, LLA de precursores B con Ph (-) R/R con >10 % de blastos en la médula ósea en alguna de las siguientes circunstancias: en R/R con una duración de la primera remisión de < 12 meses en el primer rescate, o R/R después de un primer tratamiento de rescate, o en recaída dentro de los 12 meses desde un alo-TPH. Se excluyeron, entre otros, pacientes que: presentaran cualquier grado de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica activa grado 2-4; estuvieran en las 6 primeras semanas tras un AUTO-TPH; en los 3 primeros meses tras un ALO-TPH; o tuvieran enfermedad activa en el SNC.

Las dosis a emplear en este estudio se basaron parcialmente en 2 estudios fase II en LLA (9, 10) y en un estudio fase I en pacientes con linfoma no Hodgkin (11). El estudio pivotal MT103-211 es el primer estudio de blinatumomab en el que se empleó una dosis fija independientemente del peso/superficie corporal.

La población tratada incluyó 189 pacientes que recibieron al menos 1 perfusión de blinatumomab (dosis fija independientemente del peso/superficie corporal). En el primer ciclo, la dosis inicial fue de 9 µg/día para la semana 1, y de 28 µg/día para las otras 3 semanas y para todos los ciclos posteriores, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 2 semanas. Los pacientes que obtuvieron remisión completa (RC) o remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh) después de 2 ciclos, podían recibir hasta un máximo de 3 ciclos adicionales de consolidación o bien proceder a alo-TPH, pudiendo recibir un máximo de 5 ciclos de tratamiento.

El número medio de ciclos comenzados y terminados por paciente fue de 1,9 (DE 1,2) y de 1,4 (DE 1,3) respectivamente. Un 50 % (n=96) de los pacientes recibieron un segundo ciclo, un 23 % (n=43) un tercer ciclo y un cuarto ciclo un 12 % (n=22). Solo 10 de los 189 pacientes recibieron los 5 ciclos máximos posibles. Las principales razones para no recibir los 5 ciclos fueron: progresión de la enfermedad/falta de eficacia (30,2 %), decisión del médico (24,3 %), evento adverso (16,9 %) o fallecimiento del paciente (3,7 %). La mediana de exposición a blinatumomab fue de 42,2 días (rango 1,2 a 150,1 días) (12).

La mediana de edad del total de pacientes fue de 39 años (intervalo: 18 a 79 años), incluidos 25 pacientes con ≥ 65 años. El estado de la LLA a la inclusión del paciente en el ensayo fue: 16 casos refractarios primarios (8,5 %), 39 (20,6 %) recidivas dentro de los 12 meses tras un alo-TPH, 23 (12,2 %) eran pacientes en primera recidiva con menos de 12 meses de duración de la remisión, y en 108 pacientes (57,1 %) el tratamiento con blinatumomab fue el segundo o posterior tratamiento de rescate. Tres casos no cumplieron con los criterios de inclusión al presentar una recaída tardía (ver más adelante). Sesenta y cuatro (33,9 %) habían recibido un TPH antes de recibir blinatumomab. Treinta y dos (16,9 %) habían recibido más de 2 tratamientos de rescate previos.

La variable principal de eficacia fue la tasa de RC/RCh tras 2 ciclos de tratamiento con blinatumomab. La RC se definió como ≤5 % de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación total de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas > 100.000/µL y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] > 1.000/µL). La RCh se definió como ≤ 5 % de blastos en médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas > 50.000/µL y RAN > 500/µL). Se consideró que la obtención de una tasa de RC/RCh >30 % demostraba eficacia clínica de este fármaco.

Ochenta y uno de los 189 pacientes (42,9 % IC95 % 35,7 % - 50,2 %) alcanzaron una RC/RCh durante los 2 primeros ciclos de tratamiento, teniendo lugar la mayoría de las respuestas (64 de 81)

en el primer ciclo de tratamiento. La tasa de remisión obtenida fue significativamente superior al 30 % fijado como objetivo mínimo en el ensayo ya que el límite inferior del IC95 % se encontraba por encima de esta cifra. RC se consiguió en el 33 % (63/189) y RCh en el 9,5 % (18/189). Cuatro pacientes alcanzaron una RC durante los ciclos de consolidación, lo que dio como resultado una tasa de RC acumulativa de 35,4 % (67/189; IC del 95 %: 28,6 % - 42,7 %) y 7,9 % (15/189; IC del 95 %: 4,5 %-12,8 %) en RCh.

En pacientes con enfermedad extramedular al inicio (n = 8), las tasas de respuesta clínica (25 % [IC del 95 % 3,2-65,1]) fueron más bajas en comparación con los pacientes sin signos de enfermedad extramedular (n = 181, 43,6 % [IC del 95 % 36,3 - 51,2]). Los pacientes con una carga tumoral más elevada, medida mediante el porcentaje de blastos en médula ósea en situación basal (≥ 90 %), obtuvieron una tasa de RC/RCh del 21,6 % (n=16[IC del 95 %: 12,9 - 32,7 %]), significativamente menor que aquellos pacientes con una carga tumoral más baja (< 50 %) cuya tasa de RC/RCh fue del 72,9 % (n=43 [IC del 95 %: 59,7 - 83,6 %]).

La mediana de la SLR fue de 5,9 meses (IC 95 % 4,8 a 8,3) en los 82 pacientes en RC o RCh, 6,9 meses (IC95 % 4,2-10,1) en aquellos que obtuvieron RC y de 5 meses (IC95 % 1,4-6,2) para los que obtuvieron RCh, con una mediana de seguimiento de 8,9 meses (intervalo intercuartílico 4,6-11,1) La mediana de tiempo hasta la recidiva (duración de respuesta) en aquellos que habían obtenido RC/RCh fue de 6,7 meses (IC95 %: 5,1 a NE).

La mediana de la SG fue de 6,1 meses (IC95 %: 4,2 a 7,5). La SG a los 6 y 12 meses fue del 50 % y 28 % respectivamente. La mediana de SG para aquellos que habían alcanzado RC/RCh en el día 36, fue de 11,2 meses y 3,0 meses para aquellos que no alcanzaron remisión.

De los 81 pacientes que alcanzaron RC/RCh durante los 2 primeros ciclos, 32 (39,5 %) recibieron un alo-TPH en una mediana de 1-3 meses, estando en remisión sin recibir ninguna ulterior medicación antileucémica (excluyendo el tratamiento de acondicionamiento). La mortalidad a día +100 en estos trasplantes fue del 11,3 % (IC95 %: 0-23,4) lo que se puede considerar una baja mortalidad en estas situaciones clínicas. Otros 16 pacientes adicionales recibieron alo-TPH: 1 paciente en RC/RCh tras recibir tratamiento quimioterápico adicional a blinatumomab; 5 con médulas hipoplásicas sin blastos aunque la mayoría recibieron otros tratamientos entre el tratamiento con blinatumomab y el trasplante; y 10 pacientes recibieron un alo-TPH sin alcanzar o mantener la remisión antes del trasplante. Estos 16 sujetos no están incluidos en la tasa de trasplante atribuible a blinatumomab. De esta forma recibieron un alo-TPH un total de 48/189 pacientes (25,4 %).

En un análisis exploratorio pre-especificado en 73 pacientes con RC/RCh evaluables para enfermedad mínima residual (EMR), 60 (82,2 %) obtuvieron una respuesta para EMR (definida como EMR mediante PCR < 1 x 10⁻⁴), 59 en el primer ciclo y uno en el ciclo 2, y en 51 casos (69,9%) la respuesta para EMR fue completa (definida como EMR no detectable). Para aquellos que obtuvieron RC la respuesta EMR se alcanzó en el 86,2 % (50/58) y la EMR completa en el 74,1 % (43/58). Para los que obtuvieron RCh, la respuesta EMR se alcanzó en el 66,7 % (10/15) y la EMR completa en el 53,3 % (8/15). La mediana de duración de la SLR y SG para aquellos que habían alcanzado RC/RCh se vio influenciada por el tipo de respuesta de EMR: 6,9 meses de SLR en aquellos que obtuvieron una EMR (CI 95 % 5,5 a 10,1) (60 casos) frente a 2,3 meses de SLR en los que no la obtuvieron (CI 95 % 1,2 a no estimable) y SG de 11,5 meses para los que alcanzaron la EMR vs 6,7 meses para los que no la alcanzaron.

La respuesta al tratamiento no se vio influenciada por el hecho de haber recibido un alo-TPH previo (64 casos), ni por la edad ni por

el número de líneas de tratamiento de rescate previas. En concreto la tasa de RC/RCh en los 2 primeros ciclos fue: pacientes entre 18-34 años (90 casos) 43,3 %; pacientes entre 35-55 años (46 casos) 45,7 %; pacientes entre 55-64 años (28 casos) 35,7 %; y para los pacientes ≥ 65 años (25 casos) 44,0 %. Combinando los estudios MT 103-211(8) y MT-206 (9), de los 225 pacientes incluidos tan sólo 5 tenían una edad ≥ 75 años. En el total de los 225 pacientes, la tasa de RC/RCh con los 2 primeros ciclos de blinatumomab fue del 46,2 % en los pacientes de 18-64 años, y del 53,3 % en los de ≥ 65 años (36 casos). De los 105 pacientes refractarios al régimen de quimioterapia más reciente antes de entrar en el estudio, 42 (40 %) obtuvieron una RC/RCh con blinatumomab.

La mediana de la SLR en aquellos que alcanzaron RC/RCh pero que no recibieron alo-TPH fue de 4,2 meses (IC95 % 2,7 a 6,2). La SLR en este grupo de pacientes fue del 20 % a los 12 meses y del 15 % a los 24 meses. La mediana de SG en este grupo de pacientes fue de 11,4 meses. La SG a los 12 meses fue del 47 % y a los 24 meses del 30,9 %.

Estudio MT103-206 (NCT01209286)(9)

Estudio de fase II abierto, multicéntrico y con escalada de dosis. La seguridad y eficacia de blinatumomab se evaluaron en 36 pacientes ≥ 18 años con LLA de precursores B en recaída después de recibir al menos tratamiento de inducción y consolidación independientemente de la duración de la primera remisión (92 % de los pacientes), o con enfermedad refractaria con > 5 % blastos en la médula ósea (8 % de los pacientes), un estado funcional ECOG ≤ 2 , una esperanza de vida ≥ 12 semanas, que no habían recibido un TPH autólogo en las 6 semanas previas al inicio del tratamiento con blinatumomab, un alo-TPH en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con blinatumomab, o tratamiento previo con blinatumomab. Quince de los 36 (41,7 %) pacientes habían recibido un alo-TPH antes de recibir blinatumomab. Los pacientes de este estudio (9) eran claramente de menor riesgo que los incluidos en el estudio pivotal MT103-211 (8). Las diferencias más importantes fueron (MT103-206 vs MT103-211): porcentaje mínimo de blastos en médula ósea MO a la inclusión (5 % vs 10 %); duración de la 1ª RC (27,8 % de >18 meses vs 1,1 % de > 12 meses); pacientes con ECOG ≥ 2 (5,6 % vs 16,4 %); porcentaje de pacientes con ≥ 3 recidivas previas (2,8 % vs 10,6 %).

La tasa RC/RCh fue del 69,4 % (25) con 15 RC [41,7 %; IC del 95 %: 25,5 % - 59,2 %], y 10 pacientes con RCh [27,8 %; IC del 95 %: 14,2 % - 45,2 %]. En la población de edad avanzada (≥ 65 años) 4/ 5 pacientes (80,0 %) alcanzaron una RC/RCh en los primeros 2 ciclos de tratamiento. Veintidós de los 25 pacientes (88 %) con RC también alcanzaron respuesta medida por enfermedad mínima residual (EMR) (definida como EMR mediante PCR < 1 x 10⁻⁴). La mediana de duración de la remisión fue de 8,9 meses, y la mediana de la SLR fue de 7,6 meses. La SG mediana fue de 9,8 meses.

En el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en este estudio, la SLR fue de 8,8 meses de mediana (95% CI: 5,7-13,2 meses) tras un periodo de seguimiento de 28,9 meses de mediana, y la SG fue de 13 meses (95% CI: 8,5-21,9 meses) tras un periodo de seguimiento de 32,6 meses (26).

Seguridad

Un total de 475 pacientes recibieron blinatumomab en 7 estudios. La seguridad de blinatumomab en adultos con LLA con cromosoma Ph (-) se estudió en 225 pacientes incluidos en 2 estudios fase II (9) (8). Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en el estudio clínico pivotal (n = 189) (8), no incluyéndose la información del ensayo MT103-206. El estudio MT103-206 al incluir una población de LLA en R/R de menor riesgo se consideró que podría no representar el espectro y severidad de la toxicidad del fármaco al emplearlo en pacientes de mayor riesgo.

Todos excepto uno (99,5 %) de los pacientes presentaron acontecimientos adversos de algún grado, siendo los más frecuentes las reacciones relacionadas con la perfusión (67,2 %), infecciones (63,0 %), pirexia (59,8 %), cefalea (34,4 %), neutropenia febril (28 %), edema periférico (25,9 %), náuseas (24,3 %), hipopotasemia (23,8 %), estreñimiento (20,6 %), anemia (20,1 %), tos (18,5 %), diarrea (18,0 %), temblor (17,5 %), neutropenia (17,5 %), dolor abdominal (16,9 %), insomnio (15,3 %), fatiga (15,3 %) y escalofríos (15,3 %).

La interrupción y discontinuación fue un hecho frecuente con el uso de este fármaco. En el estudio clínico pivotal (8) el 33,3 % (63/189) de los pacientes interrumpieron el tratamiento, y el 18 % (34/189) de los pacientes discontinuaron permanentemente por reacciones adversas.

Las reacciones adversas graves que ocurrieron durante el tratamiento con blinatumomab incluyeron: infecciones (31,7 %), acontecimientos neurológicos (16,4 %), neutropenia/neutropenia febril (15,3 %), síndrome de liberación de citoquinas (0,5 %) y síndrome de lisis tumoral (0,5 %).

Pocos pacientes del estudio pivotal (8) comenzaron un quinto ciclo de tratamiento del máximo de 5 ciclos posibles (13 casos), por lo que la seguridad de este número de ciclos no se conoce bien, pese a que no se evidenció un incremento de riesgo durante los ciclos de consolidación.

En el estudio pivotal de blinatumomab solo hubo un paciente con <45 kg (8) por lo que la seguridad en esta población no se ha podido estudiar.

Los pacientes de ≥ 65 años presentaron más efectos adversos graves (72% vs 62,8%), más efectos adversos fatales (20 % vs 14 %), mayor toxicidad neurológica (80,0% vs 67,1%) y mayor toxicidad neurológica grave (24 % vs 14 %).

Un 14,8 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas fatales, principalmente infecciones.

Se dispone de una experiencia muy limitada en pacientes de edad ≥ 75 años con LLA R/R: solo 5 casos en los dos mayores estudios (8, 9).

No se han observado efectos en el QTc.

Los estudios in vitro indican que blinatumomab no afecta la actividad del sistema CYP450. No obstante el aumento de citocinas que se produce inicialmente puede suprimir los enzimas CYP450. Aquellos pacientes que reciban fármacos con estrecho margen terapéutico que sean sustrato de CYP450 deben monitorizarse por la posible aparición de efectos adversos (warfarina) o la alteración de las concentraciones (ciclosporina).

Neurotoxicidad

Los pacientes con eventos neurológicos previos a la administración de blinatumomab presentaron un riesgo mayor de eventos neurológicos (65,2% vs 44,7%) y de mayor gravedad (grado ≥ 3) (19,7 % vs 8,9 %), así como aquellos con menos de 50,000 plaquetas/mm³, y los pacientes de ≥ 65 años.

La administración intratecal de quimioterapia no se asoció a una mayor frecuencia de eventos neurológicos.

Para algunos subgrupos de pacientes la experiencia con blinatumomab es limitada o inexistente:

- No hay datos de toxicidad neurológica con blinatumomab en pacientes que hayan recibido radioterapia craneal.
- La experiencia con blinatumomab en pacientes con LLA activa documentada en SNC o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitada. No obstante, en ensayos clínicos se ha tratado a pacientes con blinatumomab tras la eliminación de los blastos del LCR con tratamiento dirigido al SNC (como la quimioterapia

intratecal). Por lo tanto, una vez el LCR no contiene blastos, se puede iniciar el tratamiento con blinatumomab.

- La experiencia en pacientes con antecedentes o presencia de patología del SNC clínicamente relevante es limitada (p. ej., epilepsia, convulsiones, paresia, afasia, infarto cerebral, lesiones cerebrales graves, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del cerebelo, síndrome cerebral orgánico o psicosis), ya que fueron excluidos de los ensayos clínicos. Existe la posibilidad de un mayor riesgo de acontecimientos neurológicos en esta población.

Se recomienda realizar un examen neurológico previo a los pacientes que vayan a recibir blinatumomab y monitorizarlos clínicamente por la posible aparición de signos o síntomas neurológicos (por ejemplo test de escritura).

Infecciones

Las infecciones son una complicación frecuente y potencialmente grave en los pacientes tratados con blinatumomab. En el estudio clínico pivotal (N = 189) se notificaron infecciones en 119/189 pacientes (63%). La neumonía fue la infección más frecuente (18 casos) seguida de la sepsis (13 casos). El tiempo medio desde el inicio del tratamiento a la aparición de la infección fue de 18 días. Infecciones oportunistas se diagnosticaron en 32/189 pacientes (16,9 %), siendo la neumonía fúngica (4 casos) y la infección por CMV (3 casos) las más frecuentes.

Hay subgrupos de pacientes en los que las infecciones fueron más frecuentes:

- Los pacientes con un ECOG en situación basal ≥ 2 experimentaron una mayor incidencia de infecciones graves en comparación con los pacientes con un ECOG < 2 (45,5 % vs 30,4 %).
- Los pacientes con ≥ 50 % de infiltración blástica medular vs aquellos con <25 % (HR: 1,91 [1,19, 3,07], p = 0,008).
- Pacientes con trombocitopenia de <50.000/mm³ vs ≥ 100.000 /mm³ (HR: 1,96 [1,26, 3,04], p = 0,003).
- Pacientes con < 500 neutrófilos/mm³ vs ≥ 1000 /mm³ (HR: 1,49 [1,05, 2,12], p = 0,027).

La experiencia con blinatumomab en pacientes con una infección activa no controlada es limitada.

Se ha observado neutropenia y neutropenia febril, incluidos casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con blinatumomab. Se deben controlar de manera rutinaria los parámetros analíticos durante la perfusión de blinatumomab, especialmente durante los primeros 9 días del primer ciclo.

Síndrome de liberación de citoquinas(SLC)

Los acontecimientos adversos graves que pueden ser signos y síntomas de SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, aumento de la bilirrubina total y náuseas. El tiempo medio hasta el inicio de un SLC fue de 2 días.

La coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome de fuga capilar (hipotensión, hypoalbuminemia, edema y hemoconcentración) se han asociado con frecuencia con el SLC.

La linfocitopenia hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LHH/SAM) se ha notificado con poca frecuencia en el contexto del SLC.

Las reacciones a la perfusión pueden ser indistinguibles de las manifestaciones del SLC.

Lisis tumoral

En el estudio clínico pivotal (N = 189), se notificaron como eventos adversos en 8/189 pacientes (4,2 %), siendo grave en un caso. Todos los síndromes de lisis tumoral ocurrieron en el primer ciclo y 6 de 8, en los primeros 8 días tras iniciar el tratamiento.

Errores de medicación

En el estudio clínico pivotal (N = 189), se notificaron 6/189 pacientes (3,2 %) con sobredosisificación, incluyendo un caso que recibió 133 veces la dosis recomendada. El desarrollo de fiebre en 2 casos (de grado 1 y 2) fue el único efecto adverso asociado con la sobredosisificación. En 4 pacientes los errores ocurrieron en el primer ciclo y en 2 en el tercer ciclo. Todos los pacientes se recuperaron.

El tratamiento con blinatumomab se asocia a una importante toxicidad, por lo que su prevención y manejo es un aspecto crítico de este fármaco. Particularmente relevantes son el síndrome de liberación de citoquinas y la toxicidad neurológica. La importante toxicidad, la peculiaridad de su administración, junto con la constatación de la existencia de errores de administración ha motivado el desarrollo de un Plan de Gestión de Riesgo (12) que incluye la realización de tres estudios post-autorización enfocados a seguridad y toxicidad del fármaco (20150136, 20150163, 20150228) y unas medidas adicionales de minimización de riesgos, con los objetivos de reducir el riesgo de errores de medicación y dar consejo sobre cómo prevenir los efectos adversos neurológicos.

DISCUSIÓN

En base a la actividad y seguridad de blinatumomab en monoterapia, se puede extraer lo siguiente:

- a) Muestra actividad en la población de LLA de adultos R/R.
- b) Por las características descritas de los pacientes cabe concluir que la población incluida en el estudio pivotal MT103-211 (8) era de muy mal pronóstico.
- c) En un buen porcentaje de casos consigue la negatividad de la EMR, lo que indica una buena calidad en la remisión obtenida.
- d) Un porcentaje significativo de pacientes con enfermedad R/R llega a recibir un alo-TPH con una mortalidad baja a los 100 días post-trasplante. Este hecho indica que el tratamiento con blinatumomab previo no compromete el resultado de un trasplante ulterior. El conseguir que un porcentaje importante de pacientes llegue en RC con EMR negativa mejora el pronóstico de esos pacientes.
- e) Al carecer de estudios comparativos es difícil posicionarlo frente a las otras opciones tanto por eficacia como seguridad.
- f) En ambos estudios MT103-211 y MT103-206, no comparativos ni aleatorizados, la mayoría de los pacientes presentaban un ECOG 0-1 (61 % y 94,5 % respectivamente), habían fracasado al menos a una línea de terapia de rescate (80 % en pivotal) y en el 66 % y 59,7 % no se habían sometido a un alo-trasplante previo. En ninguno de los dos estudios no se midió la calidad de vida.
- g) Sería preferible valorar otros tratamientos en lugar de blinatumomab en las siguientes circunstancias:
 - Pacientes que hayan recibido radioterapia holocraneal, de bajo peso (<45 kg), pacientes con EICH, alo-TPH en los 3 meses anteriores a la recidiva, al no existir experiencia en estos casos.
 - Pacientes de edad avanzada, dada la poca experiencia en ≥ 75 años y la mayor toxicidad observada en los mayores de 65 años.
 - Pacientes con patología neurológica previa clínicamente relevante (p. ej. epilepsia, convulsiones, paresia, afasia, infarto cerebral, lesiones cerebrales graves, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del cerebelo, síndrome cerebral orgánico o psicosis), ya que quedaron excluidos de los ensayos clínicos y no existe experiencia significativa en estos casos. Existe una posibilidad de un mayor riesgo de acontecimientos neurológicos en esta población.

- Si se carece de la logística necesaria y del personal entrenado apropiado.

h) Queda por establecer la seguridad y eficacia a medio-largo plazo de los ciclos de consolidación sobre todo en los pacientes con disponibilidad de un donante para alo-TPH. Por ello si se alcanza una RC con los 2 primeros ciclos sería razonable proceder sin más demora al alo-TPH. Esta recomendación sería más evidente en los casos que se alcance el criterio de EMR. El estudio fase III dará información relevante sobre estos aspectos

i) Las infecciones son una complicación frecuente y grave en los pacientes tratados con blinatumomab. Debido a la falta de grupo control no es posible estimar la contribución de blinatumomab al ya de por sí elevado riesgo de infección que presentan estos pacientes.

j) En el caso de recidivas tardías, la experiencia es escasa pero positiva con una tasa de RC/RCh del 88,9 % (8/9) y respuesta EMR en el 62,5 % (6/9).

En términos de seguridad, se puede decir que blinatumomab es similar a la poliquimioterapia convencional excepto en el caso de toxicidad neurológica y SLC que pueden ser fatales. También hay que tener en cuenta la peculiaridad de su administración (se recomienda la hospitalización desde el inicio del tratamiento como mínimo durante los 9 primeros días del primer ciclo y los primeros 2 días de los siguientes ciclos), y la constatación de la existencia de errores de administración.

El tratamiento en adultos de la LLA de precursores B en R/R se basa en el uso de poliquimioterapia intensiva aunque no existe un régimen aceptado como estándar en estas situaciones. De acuerdo con las guías NCCN (13) los pacientes que presentan recidivas ≥ 36 meses desde el diagnóstico inicial pueden volver a tratarse con el mismo régimen de quimioterapia inicial. Para el resto de recaídas se recomienda emplear otros regímenes. Los regímenes recomendados para la LLA con cromosoma Ph(-) en R/R en estas guías son: regímenes con clofarabina en monoterapia o combinada, para pacientes pediátricos (≤ 21 años) (14, 15); regímenes de poliquimioterapia con altas dosis de citarabina (16); combinaciones con alquilantes (17); ciclos de hyper-CVAD intensificado (18); monoterapia con vincristina liposomal; y monoterapia con blinatumomab. En estas guías blinatumomab se debe considerar para los pacientes adultos jóvenes (<40 años) y también puede considerarse en los de ≥ 40 años. En todos los casos se recomienda profilaxis del SNC bien sistémica y/o con quimioterapia intratecal. Un resumen de los regímenes recomendados en las guías NCCN se comenta a continuación.

La combinación de dosis altas de citarabina con idarrubicina en 29 adultos con LLA R/R obtuvo un 38 % de RC con una mediana de supervivencia de 6 meses (16).

En un estudio fase II del MDACC se evaluó el régimen hyper-CVAD intensificado (18) en 90 adultos con LLA en R/R, 70 de las cuales eran LLA de precursores B, obteniendo una tasa de RC del 47 % con un 13 % adicional de remisión completa sin recuperación de plaquetas (CRp). La mediana de duración de las respuestas fue de 5 meses. La mediana de SG fue de 6,3 meses, y de 10,2 para aquellos que obtuvieron RC. El 32 % de los pacientes procedieron alo-TPH.

La clofarabina es el único fármaco autorizado en monoterapia en Europa para el tratamiento de la LLA en pacientes pediátricos (≤ 21 años) que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. Este medicamento se autorizó en "circunstancias excepcionales".

La aprobación de la clofarabina se realizó en base a un estudio fase II no comparativo (14) en 61 pacientes de ≤ 21 años con LLA en R/R de diversos tipos (incluidas LLA-T, LLA de precursores B,

LLA-B y LLA Ph+) tratados con monoterapia con clofarabina. La tasa de respuestas (RC/RCp) fue del 20 % (12/61), con una mediana de duración de la respuesta de 7,25 meses. La mediana de SG fue de 3,25 meses, de 13,5 meses para los que obtuvieron RCp y no alcanzada para aquellos que obtuvieron RC. En los pacientes refractarios la tasa de respuesta (RC/RCp) fue del 17 % (6/35). La toxicidad fue sustancial destacando la toxicidad hepática y el desarrollo de infecciones.

En un estudio del grupo GRAALL (15) en 55 pacientes adultos con LLA se estudió la combinación de clofarabina con quimioterapia convencional, obteniendo un 44 % de RC con una mediana de SG del 6,5 meses. En un estudio del grupo PETHEMA en 31 pacientes con LLA y linfoma linfoblástico R/R tratados con regímenes basados en clofarabina la tasa de RC fue del 31%, con una mediana de duración de la RC de 3 meses (límites 2-28) y una probabilidad de SG al año del 10% (IC95% 4-16%)(19).

La vincristina liposomal, designada como medicamento huérfano por la EMA el 8-7-2008, no está aprobada para su uso en Europa en monoterapia, aunque sí en EEUU. En un estudio fase II en 65 pacientes adultos con LLA Ph(-) en R/R la tasa de respuestas (RC/RCi) obtenidas con monoterapia con vincristina liposomal fue del 20% (13/65). La tasa de respuesta fue del 25 % para las recidivas no tratadas y del 14 % en los casos de refractariedad. La duración mediana de la respuestas (RC/RCi) fue de 5,75 meses. La mediana de SG fue de 4,6 meses, y la SG al año fue del 8 %. La vincristina liposomal fue bien tolerada en la mayoría de los pacientes. De la toxicidad destacaba la neuropatía de grado 3 en el 23 % de los pacientes. No hubo casos de neuropatía grado 4.

La ausencia de grupo control en el estudio MT103-211 (8) impide hacer una comparación directa con la quimioterapia convencional. La compañía aportó datos de un estudio control histórico (20120310), un metaanálisis (21) y varias comparaciones indirectas con estudios recientes (5-7,22-25) publicados en pacientes con LLA cromosoma Ph(-) en R/R, todos ellos tratados con quimioterapia convencional con o sin TPH. El tratamiento con blinatumomab, comparado con otros tratamientos quimioterápicos estándar, mostró beneficios en la tasas de remisión y supervivencia.

Los resultados de estas comparaciones históricas y del metaanálisis no suplen de modo satisfactorio la carencia de un grupo controlado en los estudios realizados con blinatumomab, quedando pendientes los resultados del ensayo clínico en fase III.

El estudio histórico (20120310), retrospectivo, esponsorizado por Amgen, en una población muy extensa de pacientes adultos con LLA incluidos en bases clínicas de EEUU y Europa, se realizó para comparar los resultados de tasas de remisión y supervivencia en adultos con los criterios incluidos en los estudios MT 103211 (8) y MT103-206 (9). Esta cohorte incluyó 1.139 pacientes provenientes de 11 estudios realizados desde enero de 1990 al 2014, (2/3 de los casos se diagnosticaron y trataron después del año 2000). La población del grupo histórico y de aquellos del ensayo de blinatumomab difería en importantes características. Así por ejemplo los pacientes del grupo histórico tratados desde el año 2000 (67 % de los casos) ueron significativamente más jóvenes, habían recibido un menor números de líneas de tratamiento (1,45 vs 2,34), tenían un menor porcentaje de casos refractarios al último tratamiento (21 % vs 52 %) y un menor porcentaje de alo-TPH previo (21 % vs 34 %). Para el análisis de las remisiones y SG se realizó un ajuste de los factores de riesgo en la población del grupo histórico para hacer comparables las cohortes. Así, la tasa de respuestas completas ponderadas fue para el conjunto de pacientes del 24 %. La SG a los 12 meses fue del 15 % (IC95 % 13-16 %). La mediana de supervivencia de 3,3 meses IC95 % 2,8-3,6). De los 808 pacientes con información disponible, el 18 % recibieron posteriormente un alo-TPH.

Pese a las inherentes deficiencias metodológicas de las comparaciones indirectas, los resultados de este estudio histórico comparados con los obtenidos con blinatumomab fueron peores tanto en obtención de RC como en supervivencia. El hazard ratio de fallecimiento con blinatumomab comparado con el grupo histórico ajustado fue de 0,53 ((IC95 % 0,39-0,73) al incluir todos los pacientes del grupo histórico; 0,64 (IC95 % 0,39-1,06) al incluir solo los pacientes tratados desde el año 2000, lo que indica una reducción del riesgo de fallecimiento del 36 % con blinatumomab en comparación con el tratamiento estándar; y del 0,64 (IC95 % 0,409-1,006) al incluir los históricos tratados desde el año 2002 (50 % del total de la población). Los hazard ratio para la tasa de remisiones completas fueron (blinatumomab comparado con grupo histórico): 2,14 ((IC95 % 1,31-3,49) al incluir todos los pacientes del grupo histórico; 1,84 (IC95 % 0,89-3,77) al incluir solo los pacientes tratados desde el año 2000; y del 1,78 (IC95 % 0,91-3,46) al incluir los históricos tratados desde el año 2002 (50 % del total de la población).

La tasa de RC/RCh obtenida con blinatumomab en el estudio MT103-211 (8) parece superior a la obtenida con otros tratamientos de la literatura reciente (2, 5-7,245): una RC/RP/RCh del 30-45 % en primera recidiva y del 18-23 % en segundas y subsiguientes.

Se realizó un metaanálisis siguiendo el modelo de Mandema (201). Se incluyeron un total de 24 estudios con 2.622 pacientes. Se calculó el índice de riesgo de Fielding (6) para cada estudio incluido en este metaanálisis. La tasa de RC obtenidas fue del 36 %; la mediana de duración de la remisión fue de 4,8 meses. La mediana de la SG fue de 5,09 meses, con una SG a los 12 y 24 meses del 25,1 % y del 11% respectivamente. Al realizar el análisis con una distribución de los pacientes similar a la del estudio MT103-211 (8), el modelo obtuvo una mediana de SG de 3,9 meses (IC95 % 3,0-4,7), con una media de duración de la respuesta de 4,9 meses (IC95 % 2,5-9,2) y con unas tasas de RC del 12,1 %. Estos resultados son inferiores a los obtenidos en el estudio pivotal con blinatumomab (8) en donde, la mediana de SG fue de 6,1 meses, la SG a 12 meses del 28 % respectivamente y la tasa de RC/RCh del 42,9 % (RC 33 %).

Por tanto, podría interpretarse, pese a los sesgos inherentes de las comparaciones indirectas, que los resultados obtenidos con blinatumomab en LLA R/R de mal pronóstico parecen clínicamente relevantes si se comparan con los obtenidos con el tratamiento quimioterápico convencional del grupo histórico y del metaanálisis realizado.

El problema de posicionar el blinatumomab en el tratamiento de la LLA del adulto en recaída/refractariedad proviene de la falta de estudios comparativos frente al tratamiento quimioterápico convencional, ya que su aprobación se basa en un estudio fase II no comparativo. Esta carencia está implícita en la aprobación condicional del fármaco que incluye la realización de un estudio fase III comparativo con quimioterapia intensiva convencional (NCT02013167; Amgen trial number: 00103311. TOWER study), cuyo reclutamiento ya ha terminado, estando pendiente la presentación de los resultados.

Basados en los estudios del grupo cooperativo español PETHEMA (5) y del grupo británico en el ensayo MRC UKALL XII (6) con los tratamientos quimioterápicos actuales la SG de los pacientes adultos con LLA que recidivan o son refractarios es muy pobre (datos comentados con anterioridad). Los resultados de blinatumomab en recidivas todas de <12 meses de duración de la primera remisión, o en segundas o ulteriores recidivas o refractariedad parecen superiores para el conjunto de pacientes: SG a 12 meses fue del 28 %.

La tasa de respuesta (CR/CRh) del 42,9 % obtenidas con blinatumomab en la población de LLA adulta R/R de alto riesgo es clínicamente relevante dado el mal pronóstico de los pacientes incluidos. El 81 % de las remisiones fueron RC, y el 19 % RCh. La tasa de EMR completa fue elevada (69,9%) en aquellos que obtuvieron RC/RCh. Estas tasas de remisiones obtenidas con blinatumomab en el estudio MT103-211 (8) parecen mejores que las obtenidas con los regímenes quimioterápicos convencionales (2,5-7, 25): una RC/RP/RCh del 30-45 % en primera recidiva y del 18-23 % en segundas y subsiguientes.

La duración de la SLR fue de 5,9 meses lo que permitió acceder a un alo-TPH en una buena situación hematológica a un 39,5 % de los pacientes. La mediana de la SG fue de 6,1 meses, la cual parece superior a los 3,3 meses del estudio histórico 20120310 y con los 3,9 meses del metaanálisis y con los 4,6 meses obtenidos con la vincristina liposomal y podría ser similar a la SG y tasa de remisiones obtenidas con clofarabina asociada a quimioterapia convencional (15), con la combinación de altas dosis de citarabina e idarrubicina (16), y con el régimen de hyper-CVAD intensificado (18), todo ello teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas. En este último estudio (18) la tasa de respuestas del 60 % (RC/Rcp) podría ser superior a la obtenida con blinatumomab, si bien los datos de SG y el porcentaje de pacientes en los que se realizó un alo-TPH fueron superponibles. No obstante, los pacientes incluidos en este estudio eran de menor riesgo que en el estudio de blinatumomab fundamentalmente por el estado de la LLA al inicio del tratamiento. El 76 % de los pacientes recibieron el hyper-CVAD como primer tratamiento de rescate vs un 20 % de los pacientes en el estudio MT103-211 que recibieron blinatumomab como primer tratamiento de rescate. También los pacientes eran algo más jóvenes en el estudio del hyper-CVAD: mediana de 34 vs 39 años con blinatumomab.

Al comparar con la clofarabina en monoterapia los datos de SG parecen superiores a los obtenidos con blinatumomab pero hay que tener en cuenta que el estudio con clofarabina se realizó en población pediátrica (mediana de edad de 12 años, extremos 1-21) y el de blinatumomab en adultos. La mediana de SG para aquellos que habían alcanzado RC/RCh en el día 36, fue de 11,2 meses comparada con 3,0 para aquellos que no obtuvieron remisión. La mediana de la SG en aquellos que alcanzaron RC/RCh pero que no recibieron alo-TPH fue de 11,4 meses, con una supervivencia a 12 meses del 47 % y del 30,9 % a los 24 meses. Por tanto, blinatumomab parece tener un efecto positivo en aquellos que respondiendo no llegan a recibir un alo-TPH. Estos datos parecen mejores a la supervivencia del 15 % a los 24 meses obtenida en el estudio histórico 20120310, pese a que algunos pacientes recibieron un alo-TPH, y al del 0 % en el estudio de Göbkuget et al. en 547 pacientes en primera recidiva sin TPH (24).

CONCLUSIÓN

El blinatumomab empleado en monoterapia ha mostrado actividad antileucémica en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo con enfermedad en situación refractaria o en recaída. No obstante carece de estudios comparativos y el medicamento ha sido autorizado de forma condicionada debiendo aportar más datos a lo largo del próximo año, por lo que es difícil posicionarlo frente a las otras opciones tanto por eficacia como toxicidad/seguridad. Los datos disponibles hasta el momento sugieren que las tasas de remisiones y la SLR obtenidas podrían ser al menos iguales o incluso mejores que las obtenidas con los regímenes poliquimioterápicos convencionales empleados actualmente. La SG parece ser similar a la obtenida con los mejores regímenes poliquimioterápicos actuales. Están en marcha

estudios fase III comparativos frente a quimioterapia convencional que ayudarán en un futuro a definir con mayor precisión la posición de blinatumomab en el tratamiento de estos pacientes. Mientras tanto, blinatumomab puede representar una opción de tratamiento en pacientes que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento de rescate. No está claro el papel de los ciclos de consolidación sobre todo en los pacientes con disponibilidad de un donante para alo-TPH. Por ello si se alcanza una RC con los 2 primeros ciclos sería razonable proceder sin más demora al TPH. Esta recomendación sería más evidente en los casos en los que se alcance una respuesta con EMR.

La toxicidad asociada a este medicamento es importante, siendo la neurotoxicidad una de las más destacadas, por lo que su prevención y manejo es un aspecto crítico a tener en cuenta cuando se utilice el fármaco. Debido a su perfil de seguridad hay subgrupos de pacientes en los que la toxicidad con el uso del fármaco puede ser mayor (edad avanzada, ≥ 65 años; eventos neurológicos previos o concomitantes) y otros para los que existe escasa información (pacientes ≥ 75 años; radioterapia craneal previa; pacientes con EICH; alo-TPH en los 3 primeros meses post-trasplante; peso inferior a 45 kg). En todos ellos el uso de blinatumomab debe ser sopesado detenidamente y valorar otras opciones terapéuticas.

Solo debe emplearse en los centros que dispongan de la logística específica y personal entrenado para evitar errores de administración y prevenir/manejar adecuadamente la toxicidad del fármaco.

Dado que se excluyeron los pacientes que: presentaran cualquier grado de EICH agudo o EICH crónico activo grado 2-4; estuvieran en las 6 primeras semanas tras un AUTO-TPH; en los 3 primeros meses tras un ALO-TPH; o tuvieran enfermedad activa en SNC, el uso de blinatumomab debe ser sopesado detenidamente y valorar otras opciones terapéuticas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Blincyto® (blinatumomab).

REFERENCIAS

1. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) 2015 [11 may 2015]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>.
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
3. DeAngelo DJ. The use of novel monoclonal antibodies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *ASH Education Program Book*. 2015;2015(1):400-5.
4. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(5):532-43.
5. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-96.
6. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-50.

7. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Cortes J, Borthakur G, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer*. 2008;113(11):3186-91.
8. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57-66.
9. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4134-40.
10. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2493-8.
11. Bargou RC, Kufer P, Goebeler M, Knop S, Einsele H, Noppeney R, et al. The Anti-CD19 Bispecific T-Cell Engager (BiTE) MT103 (MEDI-538), Induces Dose-Dependent Complete and Partial Responses in Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Phase I Study MT103-104. *Blood*. 2007;110(11):2557-.
12. EMA. Summary of the risk management plan (RMP) for Blincyto (blinatumomab)2015; (Access on 12-12-2015). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003731/human_med_001921.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
13. National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN V.2.2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
14. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1917-23.
15. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Rousselot P, Vey N, Pigneux A, et al. Clofarabine for the treatment of adult acute lymphoid leukemia: the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia intergroup. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):847-57.
16. Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, Frankel SR, Kalaycio ME, Maslak PG, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;95(3):581-7.
17. Schiller G, Lee M, Territo M, Gajewski J, Nimer S. Phase II study of etoposide, ifosfamide, and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 1993;43(3):195-9.
18. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Borthakur G, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):54-9.
19. Barba P, Sampol A, Calbacho M, Gonzalez J, Serrano J, Martínez-Sánchez P, et al. Clofarabine-based chemotherapy for relapsed/refractory adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. The Spanish experience. *Am J Hematol*. 2012;87:631-4.
20. O'Brien S, Schiller G, Lister J, Damon L, Goldberg S, Aulitzky W, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):676-83.
21. Mandema JW, Gibbs M, Boyd RA, Wada DR, Pfister M. Model-based meta-analysis for comparative efficacy and safety: application in drug development and beyond. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(6):766-9.
22. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer*. 1999;86(7):1216-30.
23. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LLAA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21(9):1907-14.
24. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-41.
25. Kako S, Kanamori H, Kobayashi N, Shigematsu A, Nannya Y, Nakamae M, et al. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;161(1):95-103.
26. Zugmaier G, et al. "Long-term survival and T-cell kinetics in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia who achieved minimal residual disease response following treatment with anti-CD19 BiTE[®] antibody construct blinatumomab" *Blood* 2015;126:2578-84.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Rafael de la Cámara

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.