
Blinatumomab como puente al trasplante en leucemia linfoblástica aguda refractaria con cromosoma Filadelfia negativo: a propósito de un caso

Blinatumomab as a bridge to trasplantation in refractory Philadelphia chromosome negative b-cell acute lymphoblastic leukemia: a case report

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0392>

A. Rodríguez-Ferreras, I. Zapico-García

RESUMEN

Blinatumomab es el primer anticuerpo biespecífico para células T que ha mostrado eficacia para conseguir enfermedad mínima residual negativa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B recidivante o refractaria tras la quimioterapia convencional. Sin embargo, existe escasa evidencia en cuanto a su utilización *off label* como optimizador de la remisión citológica previa al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Se expone el caso de un paciente que se sometió en condiciones óptimas a TPH alogénico tras un único ciclo de blinatumomab, describiendo el manejo de los efectos adversos presentados y los resultados obtenidos.

Palabras clave: Blinatumomab. Cromosoma Filadelfia negativo. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Enfermedad mínima residual. Leucemia linfoblástica aguda refractaria.

ABSTRACT

Blinatumomab is a first class bispecific T-cell engager that has been shown to achieve negative minimal residual disease in patients with relapsed or refractory pre-B acute lymphoblastic leukemia after conventional chemotherapy. Nevertheless, there is little evidence about its role as an off label enhancer of cytological remission prior to stem cell transplantation (SCT).

We describe the case of a patient with an excellent performance status who was allowed to undergo allogenic SCT after a single blinatumomab cycle, as well as the management of adverse events and the observed results.

Keywords: Blinatumomab. Philadelphia chromosome negative. Stem cell transplantation. Minimal residual disease. Refractory acute lymphoblastic leukemia.

An. Sist. Sanit. Navar. 2019; 42 (1): 75-78

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Recepción: 05/11/2018
Aceptación provisional: 30/11/2018
Aceptación definitiva: 02/01/2019

Correspondencia:

Adrián Rodríguez Ferreras
Unidad de Gestión Clínica de Farmacia
Hospital Universitario Central de Asturias
Avda. Roma, s/n
33011 Oviedo
Email: adrianrf7@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico CD19/CD3 diseñado para redirigir células T previamente no estimuladas hacia células B malignas e inducir su destrucción¹. Obtuvo la aprobación acelerada por la *Food and Drug Administration* como agente único para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda B (LLA) recidivante o refractaria (LLA-RR) con cromosoma Filadelfia negativo^{2,3}.

Su perfil farmacocinético requiere administración mediante infusión continua para garantizar su eficacia y minimizar la toxicidad^{4,5}. Se recomienda hospitalización al menos durante los primeros nueve días, así como utilizar velocidades de infusión crecientes con estrecha monitorización de los potenciales efectos adversos: síndrome de liberación de citoquinas y eventos del sistema nervioso central (SNC), como encefalopatía y crisis convulsivas^{1,5}.

Para los pacientes con LLA-RR, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituye la única opción potencialmente curativa. Aunque distintos ensayos clínicos en fases tempranas muestran resultados alentadores, los últimos datos sugieren que para maximizar la eficacia de blinatumomab se requiere la consolidación de la respuesta mediante posterior TPH alogénico^{1,2}. Por otra parte, la consecución de enfermedad mínima residual (EMR) negativa –definida como menos del 0,01% de blastos en médula ósea (MO)– previa al TPH condiciona la tasa de recaídas después del mismo⁶, por lo que blinatumomab se considera una alternativa en estos pacientes ya que el 80% alcanzó EMR negativa tras un solo ciclo¹.

La utilización de blinatumomab como puente al trasplante supone un uso *off-label* para el cual solo se disponen de series de casos, permitiendo a los pacientes ser sometidos a TPH alogénico con buena función orgánica, excelente estado general y libres de infecciones oportunistas⁷.

CASO CLÍNICO

Se describe el caso de un varón de 23 años diagnosticado de LLA de alto riesgo por leucocitosis >25.000/μL (BCR-ABL-, IGH y TCRG+, SIL/

TAL- y sin infiltración en SNC). Recibió tratamiento de inducción según el esquema PETHEMA-LAL-AR-2011⁸ con excelente tolerancia. La evaluación de la respuesta en MO mediante citometría de flujo (CMF) tras el tratamiento de inducción evidenció la presencia de blastos (22%, EMR positiva). Al alcanzar solo una respuesta parcial, el paciente fue sometido a reinducción con el esquema FLAG-Ida (Fludarabina-Citarabina-Idarrubicina más profilaxis del SNC con triple intratecal)⁸. La evaluación post-reinducción por CMF confirmó la presencia de EMR, en este caso 0,018% de blastos en MO.

Ante la persistencia de EMR, el paciente fue considerado candidato a TPH alogénico. Para maximizar las oportunidades de curación, se planteó blinatumomab como tratamiento puente al TPH. Se administrarían 1-2 ciclos en función de la consecución de EMR negativa (para los no respondedores, ciclos adicionales o un aumento de dosis en el segundo tuvo poco efecto en la actividad antileucémica⁹). El Servicio de Farmacia tramitó su adquisición a través del programa de Uso Compasivo habilitado por el laboratorio, y se recabó el consentimiento informado del paciente, tal y como se recoge en el RD 1015/2009 que regula el acceso a medicamentos en situaciones especiales.

Al ingreso el paciente presentaba buen estado general, sin sintomatología y con hemograma normal: hemoglobina: 11,8 g/dL; leucocitos 11.070/μL (97,4% neutrófilos) y plaquetas 108.000/μL. La perfusión se inició a velocidad máxima (28 μg/día), sin periodo de escalada, según la información técnica aportada por el laboratorio fabricante. A las 72 horas del inicio el paciente sufrió una crisis convulsiva que cedió con clonazepam intravenoso, reacción adversa notificada a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se suspendió el tratamiento durante tres días, según las recomendaciones de la ficha técnica. No se apreciaron daños en la evaluación neurológica ni en la tomografía computarizada craneal por lo que se decidió reiniciar la perfusión a 9 μg/día, instaurando profilaxis secundaria con levetiracetam 1.000 mg/12h. Tras siete días a velocidad inicial y previa administración de 24 mg de dexametasona (con pauta descendente durante cinco días), se escaló a 28 μg/día hasta finalizar el ciclo (veintiocho días en total). El paciente presentó clínica leve y autolimitada en forma de temblor en manos, cefalea frontal, sensación de inestabilidad y molestias lumbares que no precisaron de la suspensión del tratamiento. Se documentaron además, fiebre de hasta 38,1°C y leucocitosis sin foco infeccioso (hemocultivos negativos) que cedieron de forma progresiva. No se evidenció mielosupresión significativa durante el tratamiento y el paciente no

precisó soporte transfusional. Se realizó el estudio pre-trasplante confirmándose EMR negativa en MO por CMF, con ecocardiograma y espirometría normales.

Treinta y seis días después de finalizar la perfusión de blinatumomab el paciente recibió TPH alogénico tras acondicionamiento con ciclofosfamida a altas dosis e irradiación corporal total.

El paciente se mantiene en respuesta completa con EMR negativa en MO por CMF a los doce meses tras el TPH, presentando como única complicación enfermedad injerto contra huésped (EICH) cutáneo y digestivo en tratamiento con prednisona, tacrolimus y micofenolato.

DISCUSIÓN

La incidencia de efectos adversos de tipo neurológico está descrita en gran parte de los pacientes tratados con blinatumomab, resolviéndose en la mayoría de los casos tras interrupción del tratamiento^{1,4,5}. Nuestro paciente sufrió una crisis convulsiva a los tres días tras iniciar la administración de blinatumomab (28 µg/día) que cedió con clonazepam. La profilaxis secundaria desde el reinicio con levetiracetam, y con dexametasona previo a la escalada de dosis, permitió completar el tratamiento inicialmente previsto sin complicaciones neurológicas relevantes. Este hecho refuerza la necesidad del cumplimiento de las directrices referidas en la ficha técnica en cuanto a escalada de dosis (de 9 a 28 µg/día) y profilaxis, así como la necesidad de ingreso para monitorización estrecha y manejo de las posibles complicaciones.

Los pacientes adultos con LLA refractarios al tratamiento de primera línea presentan un pronóstico muy desfavorable, con resultados extremadamente pobres con la quimioterapia convencional. En un ensayo fase II, los pacientes tratados con blinatumomab alcanzaron tasas de respuesta del 43%, pudiendo consolidarla el 40% de ellos mediante posterior TPH¹⁰. Se han dado casos de largos supervivientes (supervivencia global > 30 meses), pudiendo estar en relación con EMR negativa previa administración de blinatumomab, así como con un mayor grado de expansión de células T en estos pacientes⁹. En nuestro caso, un único ciclo de blinatumomab fue efectivo, permi-

tiendo al paciente llegar al TPH en condiciones óptimas.

Aunque blinatumomab se postula como una alternativa eficaz para pacientes con LLA-RR, así como para el tratamiento en el futuro próximo de otras neoplasias de células B¹¹, se requieren estudios adicionales con mayor número de pacientes para garantizar su efectividad a largo plazo en términos de supervivencia global. Así mismo, en la valoración de la *ratio* beneficio-riesgo deben considerarse también aspectos no tan favorables como los requerimientos especiales en cuanto a su administración y monitorización, así como la toxicidad neurológica observada en este caso y descrita en la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. WOLACH O, STONE RM. Blinatumomab for the treatment of philadelphia chromosome-negative, precursor b-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4262-4269. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0125>
2. TOPP MS, GÖKBUGET 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: 4134-4140; <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.3247>
3. BENJAMIN JE, STEIN AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2016; 7: 142-156; <https://doi.org/10.1177/2040620716640422>
4. PORTELL CA, WENZEL CM, ADVANI AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acutelymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol* 2013; 12; 5: 5-11. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S42689>
5. European Medicines Agency. Ficha técnica de Blinatumomab (Blinicyto®). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133349/anx_133349_es.pdf. Consultado el 2 de octubre de 2018.
6. GÖKBUGET N, DOMBRET H, BONIFACIO M, REICHEL A, GRAUX C, FAUL C et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia.

- Blood 2018; 22. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>
7. ZENG Y1, KATSANIS E. Potential niche indications for blinatumomab as a bridge to hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 1671-1673. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.186>
 8. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Grupo Programa Español para el Tratamiento de las Hemopatías Malignas. Protocolo LAL-AR/2011 (versión 5 de julio de 2013) para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo bcr/abl negativa en adultos. https://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/LAL_AR_2011version-5-7-2013.pdf.
 9. ZUGMAIER G, GÖKBUGET N, KLINGER M, VIARDOT A, STELLIES M, NEUMANN S et al. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015; 126: 2578-2584. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-649111>
 10. FOLAN SA, REXWINKLE A, AUTRY J, BRYAN JC. Blinatumomab: bridging the gap in adult relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: S2-5; <https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.001>
 11. MARTINELLI G, BOISSEL N, CHEVALLIER P, OTTMANN O, GÖKBUGET N, TOPP MS et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1795-1802. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531>