



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

# **GRADO EN MEDICINA**

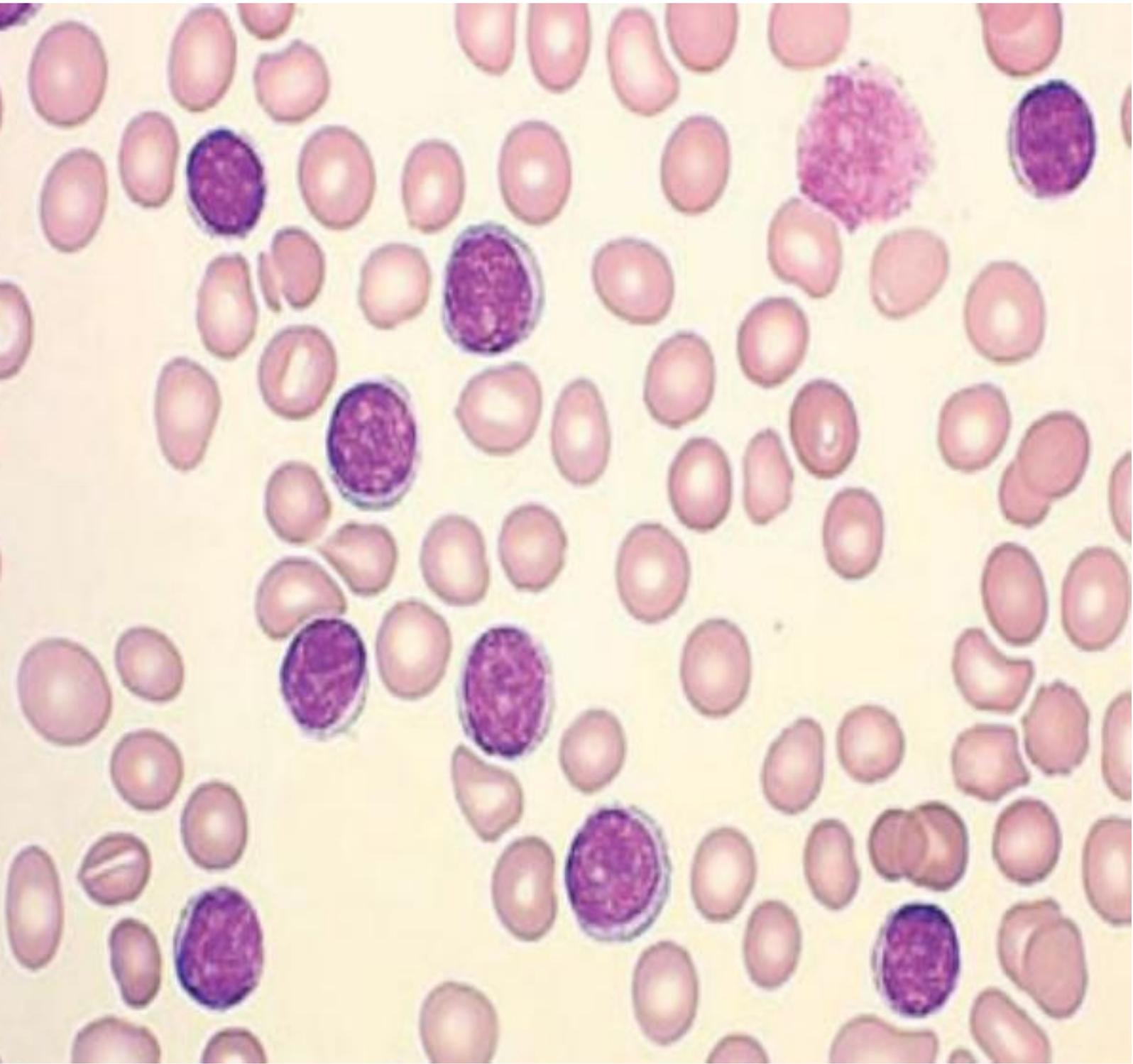
## **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Autor/a:**

**Director/es:**

**Santander,**

**20**



*Los males desesperados exigen desesperados remedios,  
o jamás se curan.*

*William Shakespeare*

Inmunoterapia en la leucemia linfoblástica aguda: de los anticuerpos bioespecíficos a las células CART.

*A mis padres, por ser mi apoyo  
A mi tutora, por ser mi inspiración*

## ÍNDICE

Resumen	4
Introducción	7
Blinatumomab	8
Blinatumomab/Dasatinib	9
Inotuzumab-Ozogamicina	10
CAR-T	12
Hipótesis	14
Objetivos	15
Material y Método	16
Resultados	18
Blinatumomab	20
Inotuzumab-Ozogamicina	21
CAR-T	23
Toxicidad Global	26
Supervivencia Global	28
Discusión	29
Bibliografía	32

## RESUMEN

Los resultados en Leucemia Linfoblástica Aguda son pobres al considerar pacientes con enfermedad primaria refractaria, que han recibido múltiples líneas de terapia o en recaída precoz, con tasas de remisión completa alrededor del 30 % y mediana de supervivencia global de 3 a 6 meses.

Ante este escenario, es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que permitan obtener la remisión completa hematológica y mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad, y que sean tolerables desde el punto de vista de efectos adversos. En este contexto, diferentes ensayos clínicos basados en inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y células CAR-T, han mostrado eficacia en los peores escenarios.

Desarrollamos un estudio descriptivo, retrospectivo, sobre 13 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda B, donde describimos los resultados de estas técnicas en vida real en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, y analizamos si se corresponden a los publicados en la literatura médica.

De los pacientes tratados con Blinatumomab e Inotuzumab en nuestro Hospital, se alcanzaron tasas de remisión completa mayores a las esperadas (62,5% vs 44% del estudio TOWER para el Blinatumomab, y 85,7% vs 73,8% del estudio INOVATE para Inotuzumab), con menos toxicidad asociada. Con terapia CAR-T, por otra parte, se obtienen tasas de remisión completa similares a la esperada (87,71% vs 88,6% del ensayo ARI-0001).

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, inmunoterapia, células CAR-T, anticuerpos monoclonales bioespecíficos.

## **ABSTRACT**

Results in Acute Lymphoblastic Leukemia are poor when considering patients with refractory primary disease, patients who have received multiple lines of therapy or patients in early relapse, with complete remission rates around 30% and overall survival from 3 to 6 months.

Given this scenario, it becomes necessary to develop new therapeutic strategies that allow obtaining complete hematological remission and improving overall and disease-free survival, and that are tolerable from the point of view of adverse effects. In this context, different clinical trials based on immunotherapy with monoclonal antibodies and CAR-T cells have shown efficacy in worst-case scenarios.

We developed a descriptive, retrospective study on 13 patients with Acute Lymphoblastic Leukemia, where we describe the results of these techniques in real life in the Hematology Service of the Marqués de Valdecilla University Hospital, and analyze whether they correspond to those published in the medical literature.

Of the patients treated with Blinatumomab and Inotuzumab in our Hospital, complete remission rates were higher than expected (62.5% vs 44% in the TOWER study for Blinatumomab, and 85.7% vs 73.8% in the INOVATE study). for Inotuzumab), with less associated toxicity. With CAR-T therapy, on the other hand, complete remission rates similar to those expected are obtained (87.71% vs. 88.6% in the ARI-0001 trial).

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, immunotherapy, CAR-T cells, biospecific monoclonal antibodies.

## **ABREVIACIONES**

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda

**r/r:** Refractaria o recidivante

**RC:** Remisión Completa

**EMR:** Enfermedad mínima residual

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad

**TLE:** Tiempo libre de enfermedad

**SG:** Supervivencia global

**TPH:** Trasplante hematopoyético

**CAR-T:** Células T receptoras de antígenos quiméricos

**SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas

**SLT:** Síndrome de Lisis Tumoral

**VOD:** Enfermedad venoclusiva

**SOS:** síndrome de obstrucción sinusoidal

**TVP:** trombosis venosa profunda

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**EA:** Evento adverso

**InO:** Inotuzumab ozogamicina

**Qxt:** Quimioterapia

## INTRODUCCIÓN

En el contexto de la LLA del adulto o LLA de alto riesgo genético, el pronóstico y las tasas de curación son relativamente bajas respecto a los niños, y aún con trasplante alogénico sólo se aproximan al 50% en los mejores escenarios (1).

En el caso de leucemias en recaída o refractarias las tasas de remisión oscilan entre el 40% y el 45%, con una mediana de supervivencia global (SG) de hasta 9 meses. (2) Aún más bajas son las tasas de aquellos que recaen en los primeros 12 meses posteriores a la remisión, generalmente del 30 % o menos, con una mediana de SG de entre 3 y 6 meses. (3)

Actualmente, la única opción curativa es el trasplante hematopoyético (TPH), cuyos mejores resultados se observan después de alcanzar la remisión hematológica. Con la inducción de la remisión basada en quimioterapia estándar, las tasas son de alrededor del 45% en la primera recaída; sin embargo, en situación de segunda recaída oscilan entre un 18 y 25%. (4)

Además, la quimioterapia de rescate en situación de leucemia linfoblástica en recaída o refractaria, se basa en la combinación de múltiples agentes y se relaciona con importante toxicidad. Esta toxicidad está relacionada a la exposición previa a múltiples drogas y a la intensa inmunosupresión que padecen estos pacientes fruto de su propia enfermedad y por la exposición acumulada a dichos tratamiento. Esto hace que estas reinducciones se asocien a una importante mortalidad derivada de complicaciones infecciosas o hemorrágicas. Por tanto, la terapia prolongada con la quimioterapia multifarmacológica para pacientes con LLA r/r sigue siendo un desafío clínico debido al potencial riesgo de toxicidad acumulativa. (5)

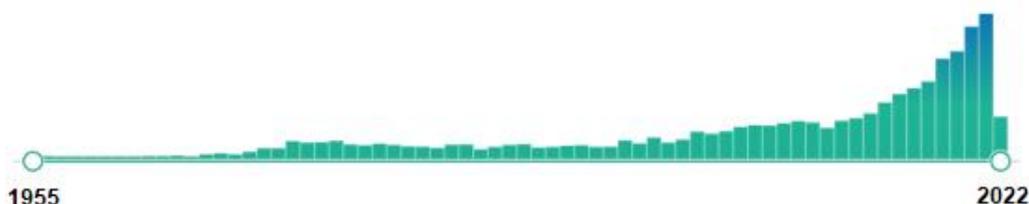
Ante este escenario, se desarrollan nuevas estrategias terapéuticas que influyan significativamente sobre la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y la remisión hematológica, de manera tolerable desde el punto de vista de eventos adversos graves.

La **Inmunoterapia** se define como el uso de materiales que aumentan o restablecen la capacidad del sistema inmunitario para prevenir y combatir enfermedades; y uno de sus objetivos es, por tanto, equilibrar el sistema inmunológico para eliminar las células cancerosas dada su capacidad de dirección específica hacia antígenos no propios; y por este motivo, se han desarrollado varios métodos de inmunoterapia que incluyen, entre otros, anticuerpos monoclonales e inhibidores del check point. (6)

Desde sus orígenes, la inmunoterapia ha experimentado un avance lento, pero constante. Así lo demuestra el número de artículos publicados sobre el impacto de la inmunoterapia en la Leucemia Linfoblástica Aguda entre los años 1955 y 2022, que sobrepasa las 5480 publicaciones.

Durante los últimos 5 años, el incremento de publicaciones en plataformas reconocidas como PubMed ha sido notable, con 245 artículos en 2015; 268 en 2016; 294 en 2017; 384 en 2018; 413 en 2019; 510 en 2020; 561 en 2021; y 156 en los primeros 4 meses de 2022.

### Gráfico 1: Publicaciones en el tema de Inmunoterapia en la Leucemia Linfoblástica aguda en PubMed.



En el contexto de la **Leucemia Linfoblástica Aguda B**, las terapias más prometedoras son los anticuerpos monoclonales bioespecíficos (Blinatumomab e Inotuzumab) y las células CAR-T.

### BLINATUMOMAB

Blinatumomab es un tipo anticuerpo monoclonal biespecífico, que actúa como puente entre los linfocitos T CD3+ y las células B CD19+ expresadas en la superficie de las células de leucemia linfocítica aguda, permitiendo el reconocimiento y aniquilación de células tumorales por parte del propio sistema inmune. Por este motivo, está indicado para el tratamiento de pacientes con LLA de precursores B r/r. <sup>(7)</sup>

El estudio TOWER fue un estudio internacional, aleatorizado, abierto, fase 3, para comparar blinatumomab vs quimioterapia estándar en 405 adultos con LLA Ph(-) entre enero de 2014 y septiembre de 2015.

En el análisis primario, blinatumomab logró una mayor tasa de RC dentro de las primeras 12 semanas (44 % frente a 25 %), una significativamente mayor tasa de RC con recuperación hematológica completa (34 % frente a 16 %), y una mayor duración de la remisión (7,3 frente a 4,6 meses).

Entre pacientes que lograron RC con o sin recuperación hematológica completa, se observó mayor tasa de negatividad de EMR (76% frente 48% en el brazo de quimioterapia). De acuerdo con esta respuesta diferencial, se observó una SG más larga con blinatumomab (mediana de 7,7 frente a 4,0 meses).

En cuanto a las evaluaciones de seguridad, en ambos brazos de tratamiento casi todos los pacientes (99%) experimentaron al menos un evento adverso, sobre todo en la fase de inducción, siendo las infecciones los que se relacionaron principalmente con reacciones fatales.

Sin embargo, el estudio TOWER mostró un perfil de eventos adversos para blinatumomab que estuvo bien tolerado en comparación con quimioterapia, con tasas ajustadas por exposición generalmente más bajas. Además, blinatumomab mostró una incidencia de infecciones de grado  $\geq 3$  significativamente menor (1,63 vs. 6,49 eventos por paciente-año).

La tasa de incidencia de EA neurológicos de cualquier grado fue mayor en el brazo blinatumomab que en el brazo de quimioterapia, sin embargo, ajustando según tiempo de exposición, la tasa de eventos neurológicos de grado  $\geq 3$  fue más baja para blinatumomab, así como las convulsiones de grado  $\geq 3$ . Cabe

destacar que los eventos neurológicos asociados con blinatumomab fueron controlables con dexametasona.

**Tabla 1: Eventos Adversos (Estudio TOWER)**

Evento adverso	Blinatumomab	Quimioterapia
SLC	16%	0%
Neurológicos	61%	50%
SLT	4%	1%
Citopenias	60%	72%
TGI	56%	80%
EA G3	87%	92%
Neutropenia G3	18%	27%
Infecciones	34%	52%

En resumen, los datos informados aquí respaldan aún más el papel de Blinatumomab como opción de tratamiento eficaz y bien tolerado para pacientes con LLA tipo B Ph- refractaria o recidivante. <sup>(7)</sup>

## **BLINATUMOMAB / DASATINIB**

Por otra parte, para pacientes con LLA B Ph+, nos remitiremos a los estudios del grupo GIMEMA.

El cromosoma Filadelfia, es una anomalía genética asociada a la leucemia mieloide crónica (LMC) y la LLA; resultado de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, dando lugar a un cromosoma 9 alterado y a un cromosoma 22 también alterado (Cromosoma de Filadelfia), caracterizado por la fusión de dos genes (BCR-ABL), los cuales codificaran una proteína quimérica (BCR-ABL), que interactúa con proteínas y enzimas que gobiernan la regularidad del ciclo de división celular. <sup>(8)</sup>

GIMEMA es un grupo italiano de investigación, que desarrolló un ensayo de fase 2, de un solo grupo, para evaluar la actividad de Dasatinib más Blinatumomab en la inducción de una respuesta molecular en 63 pacientes con LLA Ph-positiva entre el 9 de mayo de 2017 y el 9 de enero de 2019.

Este esquema terapéutico resultó en una respuesta hematológica completa en el 94-100% de los pacientes ( $\leq 5\%$  de blastos en la médula ósea o ausencia de blastos en la sangre periférica, sin afectación extramedular, y una recuperación completa de parámetros del hemograma, como recuento de neutrófilos de  $>1500 \text{ cél/mm}^3$  y recuento de plaquetas de  $>100.000/\text{mm}^3$ ), así como RC en un 98% de los pacientes.

Además se observó una disminución de la EMR asociada con Blinatumomab y reducción en la carga tumoral a menos de 1 célula tumoral en 10 000 células mononucleares de médula ósea.

Al final de la terapia de inducción con Dasatinib, el 29 % de los pacientes tuvo una respuesta molecular, y este porcentaje aumentó al 60% después de dos ciclos de blinatumomab; el porcentaje de pacientes con una respuesta

molecular aumentó aún más después de ciclos adicionales de blinatumomab. Por tanto, se observa que la respuesta molecular aumenta progresivamente a más ciclos de blinatumomab.

La SG fue del 95 %, y la SLE fue del 88 % a los 18 meses, con una incidencia acumulada de recaídas en toda la población del 8%.

En general, ocurrieron 60 eventos adversos en 28 pacientes, entre los cuales, inesperadamente, uno de los más comunes fue la reactivación del CMV. Entre los efectos adversos, se observaron infecciones (6 pacientes), neutropenia (4 pacientes), fiebre persistente (1 paciente), derrame pleural (1 paciente), hipertensión pulmonar (1 paciente) y desorden neurológico (1 paciente). Remitirse a tabla 2.

Un problema importante consiste en el desarrollo de mutaciones ABL1, particularmente T315I. Aquellas que ocurrieron durante la inducción fueron despejados por blinatumomab.

Por tanto, el primer análisis del ensayo muestra que este medicamento es factible y seguro, con prometedores datos sobre SG y SLE, así como mortalidad muy baja en relación al trasplante. <sup>(8)</sup>

**Tabla 2: Eventos Adversos (GIMEMA)**

<b>Evento adverso</b>	<b>Blinatumomab/Dasatinib</b>
<b>Neurológicos</b>	<b>3,57%</b>
<b>Hipertensión Pulmonar</b>	<b>3,57%</b>
<b>Derrame pleural</b>	<b>3,57%</b>
<b>Fiebre persistente</b>	<b>3,57%</b>
<b>Neutropenia G3</b>	<b>14,2%</b>
<b>Infecciones</b>	<b>21,4%</b>

## **INOTUZUMAB - OZOGAMACINA**

Inotuzumab-ozogamicina (InO) es una terapia dirigida recientemente introducida para adultos con células B positivas para CD22, compuesta de un conjugado de anticuerpo y fármaco: un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado y el agente citotóxico caliqueamicina. <sup>(4)</sup>

Se une con alta afinidad a CD22, un antígeno de superficie celular expresado por más del 90% de los blastos de células B en casi todos los pacientes, para luego internalizarse y liberar la caliqueamicina intracelularmente, que es activada y conduce a la apoptosis a través de su unión y escisión de ADN bicatenario.

INO-VATE fue un ensayo multicéntrico, paralelo, abierto, de fase 3, para investigar la tolerancia y eficacia de Inotuzumab-Ozogamicina frente a la quimioterapia estándar como primera o segunda terapia de rescate en 326 adultos con LLA B refractaria o recidivante entre el 27 de agosto de 2012 y el 4 de enero de 2015.

En este ensayo, se observó una mayor tasa de RC con recuperación hematológica incompleta (CRi) con InO (73,8 % vs 30,9 %), y mayor duración de la remisión en el InO (mediana, 5,4 vs 4,2 meses).

Las curvas de supervivencia mostraron una separación temprana, que aumentó desde los 14 meses en adelante. El brazo InO tenía una SLE más prolongada (mediana 5,0 vs 1,7 meses), así como SG (mediana 7,7 frente a 6,7 meses), que se mantuvo a los 2 años, con SG de 22,8 % y 10,0 % respectivamente.

En general, los pacientes en el brazo de InO tuvieron tasas más bajas de terapia de rescate, incluida menos necesidad de tratamiento con Blinatumomab como terapia de inducción/rescate (6,1% vs 12,3 %) e ITK (1,8 % frente a 6,2 %) en comparación a la quimioterapia.

Se notificó un EA grave en el 51,8% de los pacientes InO, y en el 50,3% de los pacientes con quimioterapia, siendo más frecuentes las reacciones hematológicas. La enfermedad venoclusiva (VOD) y el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) fueron más frecuentes con InO (14,0 % frente a 2,1 %).

Los EA grado  $\geq 3$  más frecuentes en el brazo InO fueron neutropenia (47 %), trombocitopenia (41 %), leucopenia (27%) y neutropenia febril (27%). En el caso de SoC, las EA grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron trombocitopenia (59%), neutropenia febril (54%), neutropenia (44%) y anemia (44%). Por otra parte, los EA de hepatotoxicidad fueron más frecuentes en el brazo InO (50,6 % frente a 36,4 % en el brazo de quimioterapia).

**Tabla 3: Eventos Adversos de InO (INO-VATE)**

<b>Evento adverso</b>	
<b>Hepatotoxicidad</b>	<b>50,6%</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>47%</b>
<b>Trombocitopenia</b>	<b>41%</b>
<b>Leucopenia</b>	<b>27%</b>
<b>Fiebre neutropénica</b>	<b>27%</b>
<b>VOD/SOS</b>	<b>14%</b>

Además, InO sirvió como un puente efectivo a TPH: los pacientes tratados con InO procedieron al TPH casi 4 veces más (39,6 % vs 10,5 %); lo que debe considerarse un elemento clave, dada la larga supervivencia asociada a este. En cuanto a la mortalidad, la enfermedad activa (recaída o progresión de la enfermedad) se registró como causa de muerte en el 37,7% en el brazo InO y en el 68,0% en el brazo de quimioterapia. La toxicidad del tratamiento del estudio se informó como la causa en el 11,3% en el brazo InO y en ninguno en el brazo de quimioterapia.

Se informaron muertes por otras razones; las causas adicionales más frecuentes en el brazo de InO fueron la infección (34,5 %), los trastornos respiratorios (20,7 %), toxicidad por tratamiento no comprendidos en el ensayo (13,8 %), trastornos cardíacos (13,8 %) y enfermedad de injerto contra huésped (13,8%). <sup>(4)</sup>

## CAR-T CELLS

Los receptores de antígenos quiméricos (CAR) dirigidos a CD19, han demostrado resultados prometedores en R/R ALL, por lo que en 2013 en el Hospital Clinic de Barcelona diseñaron su propio CAR19 como parte del ensayo ARI-0001.

Antes de la infusión de células ARI-0001, los pacientes recibieron fludarabina a 30 mg/m<sup>2</sup>/día más ciclofosfamida a 300 mg/m<sup>2</sup>/día los días -6, -5 y -4, seguidos de células ARI-0001.

Cincuenta y tres pacientes con R/R ALL recibieron terapia con células ARI-0001: 38 en el contexto del ensayo y 15 como uso compasivo. La mediana de edad era de 30 años (rango, 3-68), y el 24 (45%) de los pacientes eran mujeres <sup>(11)</sup>.

La tasa de RC con EMR- fue del 88,6% el día +28, que duró una mediana de 5,3 meses. La SLE fue del 50,9 % a 1 año y del 32,9 % a los 2 años; mientras que la SG al año fue del 70,2% y de 53,9% a los dos años.

Las células ARI-0001 sirvieron como puente a alotrasplante en 3 pacientes (6%). Se documentaron segundas infusiones de ARI-0001 en 9 pacientes, que resultaron en respuestas transitorias y breves. Una de estas respuestas permitió que el paciente recibiera un segundo alotrasplante.

El SLC se informó en el 56,6% de los pacientes, siendo de grado  $\geq 3$  en el 11,3%, y estuvo relacionado a una presencia  $\geq 5\%$  de linfoblastos en la MO. Cabe destacar que se describió un mayor riesgo de SLC entre los pacientes de uso compasivo, que tenían una alta carga tumoral. Se registraron 3 casos de toxicidad fatal (SLC refractario y colitis pseudomembranosa como complicación de SLC grado).

Se observó neurotoxicidad en el 13,2 % de los pacientes. No se registraron nuevas segundas neoplasias, aunque sí había sido reportado un caso de mielodisplasia (1/53; 1,9%) <sup>(11)</sup>.

Por otra parte, ELIANA fue un ensayo de fase 2, multicéntrico, desarrollado entre marzo de 2016 y agosto de 2017. De 79 pacientes que fueron evaluados, el 82% lograron la respuesta completa RC o RCi a los tres meses de la infusión; y entre los pacientes que respondieron, el 98% presentaban EMR-. La supervivencia libre de recaídas fue del 62% a los 24 meses y la probabilidad de SG era del 76% a los 12 meses y del 66% a los 24 meses. <sup>(10)</sup>

El 49% de los pacientes experimentó SLC de grado 3/4 y el 13% experimentó eventos neurológicos de grado 3, sin eventos de grado 4 ni edema cerebral. <sup>(9)</sup> Además, se reportó 1 caso de meningitis bacteriana y encefalitis HHV6, sin reportarse eventos neurológicos de grado 3 o 4.

En resumen, tisagenlecleucel produjo altas tasas de remisión y durabilidad de las respuestas en pacientes con LLA de células B r/r; y aunque los AE asociados fueron significativos, fueron bien manejados con terapia anti-citoquinas y cuidados intensivos de apoyo por un equipo multidisciplinario; lo que ofrece una posible nueva opción de tratamiento en esta población de pacientes. <sup>(10)</sup>

Para concluir, la inmunoterapia emerge como una opción prometedora para pacientes con LLA de células B r/r, donde la quimioterapia resulta ineficiente. Se han desarrollado diversos ensayos clínicos que han demostrado altas

tasas de alcance de remisión completa, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, con un tolerable margen de efectos adversos. Entre estos últimos, destaca el SLC en el tratamiento con CAR-T, la neurotoxicidad en el tratamiento con Blinatumomab y la Enfermedad Venoclusiva y el Síndrome sinusoidal en el tratamiento con Inotuzumab.

Después de décadas de depender de herramientas desarrolladas durante el siglo XX, como lo es la quimioterapia, emergen terapias revolucionarias que cambian por completo el paradigma de enfermedad incurable y que rediseñan el escenario terapéutico mundial.

*“El futuro está aquí “*

## HIPÓTESIS

La inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales y células CAR-T han demostrado en diferentes ensayos clínicos su utilidad en pacientes con leucemia linfoblástica B en recaída o refractaria, incrementando la posibilidad de remisión y supervivencia a largo plazo, aunque todavía es objeto de debate su potencial curativo y su posicionamiento como terapia “puente” a trasplante o a otras terapias.

Dada la dificultad de acceso para alguna de estas terapias (células CAR-T), el alto impacto económico de las mismas y los efectos tóxicos peculiares asociados con su aplicación, se necesita seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de su empleo y de esta forma validar la eficacia descrita en la literatura médica, ya que la inmunoterapia puede mejorar el resultado de posteriores terapias curativas como es el trasplante alogénico hematopoyético.

La inmunoterapia y terapia con células CAR-T en pacientes con LLA de alto riesgo, refractaria o en recidiva, ofrece un incremento de la tasa de Remisión, Supervivencia Global y Supervivencia Libre de Enfermedad, con un margen de efectos adversos tolerable.

## **OBJETIVOS**

### **Principal:**

- Describir la eficacia, en términos de remisión, de la terapia basada en inmunoterapia en pacientes con LLA - B de alto riesgo, en recaída, refractaria o con presencia de enfermedad residual en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

### **Secundarios:**

- Analizar Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)
- Analizar las complicaciones tóxicas de los tratamientos.
- Analizar el impacto de la inmunoterapia como puente a terapias curativas basadas en células CART o trasplante alogénico.
- Comparar los resultados con los descritos en la literatura médica.

## MATERIALES Y MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo, a través de una revisión sistemática de las historias clínicas de 13 pacientes, a los que se trató con anticuerpos bioespecíficos (Blinatumomab, Inotuzumab), terapia CAR-T o una combinación de ellos, entre febrero de 2017 y abril de 2022, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Los pacientes seleccionados habían sido diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda tipo B y habían recibido quimioterapia previamente, principalmente basados en esquema PETHEMA o FLAGIDA ajustados según la edad, sin alcanzar respuesta óptima definida como remisión completa o enfermedad residual negativa.

Los datos necesarios para dar respuesta a los objetivos establecidos en el trabajo, fueron recogidos a través del Visor Corporativo del Servicio Cántabro de Salud y a partir de ellos fueron analizadas las siguientes variables:

- Demográficas: fecha de nacimiento, sexo, edad al diagnóstico de LLA B.
- Del debut de la enfermedad: fecha de diagnóstico, subtipo de LLA B, alteraciones moleculares o de citogenética al diagnóstico, presentación clínica, primera línea de tratamiento empleada.
- De la enfermedad en recaída: primera, segunda y tercera recaídas, fecha de la recaída, tipo de recaída (subtipo medular/extramedular, presentación precoz/tardía), segunda y tercera líneas de tratamiento y fecha en que fueron realizadas.
- De los tratamientos empleados: número de líneas de tratamiento, momento y fecha en que fueron empleados, protocolo seguido, respuesta al tratamiento, duración de la respuesta, efectos adversos asociados, tiempo libre de enfermedad obtenido.
- Del trasplante hematopoyético: momento en que fue utilizado, tipo de trasplante, fecha de trasplante, acondicionamiento previo, terapias previas al trasplante.
- De la Inmunoterapia: respuesta al tratamiento, resultados (RC sí/no y RC con EMR-), efectos adversos asociados,
- Datos del último seguimiento: fecha del último seguimiento, estado del paciente en el último seguimiento (vivo/muerto), estado de la enfermedad (RC/ no RC), causas de éxito.

Una vez recogidos los datos, se realiza un análisis descriptivo de las características de los pacientes, de la enfermedad y de las terapias recibidas, estableciendo 3 grupos, según qué modalidad de inmunoterapia hubieran recibido (Inotuzumab, Blinatumomab o CAR-T).

Una vez conformados estos grupos, se procedió al análisis de la respuesta a las terapias, definida como la capacidad de alcanzar la RC. También analizamos la duración de la SLE, la SG tanto general como estratificada según los 3 grupos, y la toxicidad asociada a cada una de estas terapias, prestando especial atención al SLC en el tratamiento con CAR-T, la neurotoxicidad en el tratamiento con Blinatumomab y la enfermedad venoclusiva y el síndrome sinusoidal en el tratamiento con Inotuzumab.

Además, se analizaron las líneas de tratamiento recibidas, los protocolos seguidos, el momento del trasplante (antes/después de la inmunoterapia) y los esquemas de acondicionamiento empleados para este.

Seguidamente, se utilizó el programa de software estadístico SPSS (Versión 22,0) para analizar la SG y a través del estimador no paramétrico Kaplan-Meier, conformar la tabla de supervivencia global del total de pacientes y de los subgrupos formado en dependencia de la modalidad de inmunoterapia recibida.

## RESULTADOS

Se analizan un total de 13 pacientes diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda B, 12 en situación de recaída o refractariedad, tratados con inmunoterapia o terapia CAR-T entre febrero de 2017 y abril de 2022.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 24,9 años (2,9 - 64,4 años), incluyendo 3 niños y 10 adultos. Del total de la muestra, 6 pacientes eran de sexo femenino (46,15%) y 7 de sexo masculino (53,84%).

Del total de 13 pacientes, 9 (69,23%) presentaban el subtipo LLA B Común y 1 paciente presentaba 1 LLA Philadelphia+.

Desde el punto de vista citogenético-molecular, 10 (76,92%) pacientes presentaron anomalías citogenéticas destacando 2 (15,38%) pacientes con reordenamiento MLL y una paciente con LLA Ph+.

La descripción de la muestra de pacientes según subtipo de LLA B, alteraciones citogenéticas y del cariotipo y datos clínico/analíticos al diagnóstico quedan reflejadas en la tabla 1.

**Tabla 1: Características de la enfermedad al diagnóstico**

Subtipo de LLA		
LLA B común	9	69,23%
LLA Pro-B	1	7,69%
LLA Pre-B	1	7,69%
LLA Ph+	1	7,69%
LLA de linaje ambiguo B/Mieloide	1	7,69%
Alteraciones citogenéticas y del cariotipo		
Hiperdiploidía	1	7,69%
T(1;19)	1	7,69%
Reordenamiento MLL	2	15,38%
BCR-ABL positivo (Ph)	1	7,69%
Reordenamiento ETV6(TEL) / RUNX1(AML1)	1	7,69%
Cariotipo 47XXX	1	7,69%
Trisomía del 21	1	7,69%
Del6 q21, add(9)(p23)	1	7,69%
Cariotipo 45XY; -7	1	7,69%

Al momento del diagnóstico, 6 pacientes (46,15%) presentaban afectación extramedular (5 en sistema nervioso central) y 5 debutaron con hiperleucocitosis.

Como tratamiento inicial, todos los pacientes recibieron poliquimioterapia basada en los protocolos pediátricos vigentes en el caso de los niños

(SEHOP-PETHEMA) y en los protocolos de PETHEMA adaptados a edad en el caso de los adultos.

Once pacientes recibieron trasplante alogénico de donante familiar o no emparentado como consolidación, de los cuales en 4 (36,3%) se usó inmunoterapia para profundizar o controlar la EMR pre-trasplante, en todos los casos Blinatumomab.

Siete pacientes (63,6%) fueron al trasplante en primera RC, de los cuales 5 (71,42%) tenían EMR negativa. La situación de la enfermedad al trasplante y las características del mismo se describen en la tabla 2.

**Tabla 2: Situación de la enfermedad al trasplante**

Situación de la enfermedad al trasplante				
	TPH		EMR -	
Primera Remisión Completa	7	63,6 %	5	71,42%
Segunda Remisión Completa	3	27,3 %	3	100%
Tercera Remisión Completa	1	9,09 %	0	0%

Respecto al tipo de trasplante, 6 (54,5%) fueron alotrasplantes de familiar haploidéntico y 5 (45,5%) fueron de donante no emparentado. La fuente del trasplante fue la médula ósea en 9 pacientes (81,8%).

**Tabla 3: Características del trasplante**

Tipo de trasplante y fuente de progenitores					
Tipo de trasplante	Fuente del trasplante				Total
	MO		SP		
AloTPH de donante no emparentado HLA idéntico	4	80%	1	20%	5
AloTPH de familiar haploidéntico	5	83%	1	16%	6

Los 11 pacientes recibieron un acondicionamiento ablativo, en 9 de ellos (81,8%) basado en radioterapia a dosis altas (12 Gy). Un paciente recibió dos trasplantes alogénicos.

En relación al acondicionamiento previo al trasplante alogénico, 5 pacientes recibieron radioterapia (12 GY) combinada con ciclofosfamida (45,5%); el resto de los acondicionamientos empleados están reflejados en la tabla 4.

**Tabla 4: Acondicionamiento previo al trasplante**

Esquemas de acondicionamiento previo al Trasplante hematopoyético	
Ciclofosfamida e irradiación corporal total (12 Gy)	5 45,5%
Ciclofosfamida, tiotepa e irradiación corporal total (12Gy)	2 18,2 %
Fludarabina e irradiación corporal total	2 18,2 %
Esquema Baltimore (ciclofosfamida, fludarabina y RT total 2 Gy)	2 18,2 %

De los 13 pacientes analizados en este trabajo, 8 recibieron Blinatumomab, 7 recibieron Inotuzumab y 6 recibieron CAR-T en algún momento de su tratamiento.

## BLINATUMOMAB

8 pacientes (2 niños y 6 adultos), recibieron blinatumomab en perfusión continua durante 28 días (a 15 mcg/m<sup>2</sup>/día en niños y a 28 mcg/m<sup>2</sup>/día en adultos). Todos los pacientes excepto dos, recibieron un solo ciclo de blinatumomab.

La mediana de edad de los pacientes era de 34,9 años al diagnóstico, y 5 (62,5%) eran de sexo masculino.

La indicación fue el control de la enfermedad residual previo al trasplante en 4 pacientes (50%), 3 en primera RC y 1 en primera recaída. En 2 pacientes se empleó como tratamiento de la primera recaída, en 1 de ellos con el objetivo de proceder a un alotrasplante en el futuro. En 2 pacientes (33%) la indicación fue la recaída postrasplante alogénico, uno en situación de segunda recaída y uno en tercera.

2 pacientes habían recibido además tratamiento previo con otras modalidades de inmunoterapia en situación de primera recaída, ambos con Inotuzumab y células CAR-T, y presentaron recaídas precoces.

**Tabla 5: Indicaciones de Blinatumomab**

Indicaciones de Blinatumomab	
Primera remisión completa	3
Primera recaída	3
Segunda recaída	1
Tercera recaída	1

De los 8 pacientes que recibieron Blinatumomab, alcanzaron la RC 6 (75%), todos con EMR - (100%). Uno de estos pacientes presentaba LLA Ph+ en recaída en SNC, y se había mostrado refractaria a quimioterapia; obtuvo RC tras combinar Blinatumomab-Dasatinib y pudo ser llevada a trasplante con éxito. En 4 pacientes se utilizó el Blinatumomab como puente al trasplante.

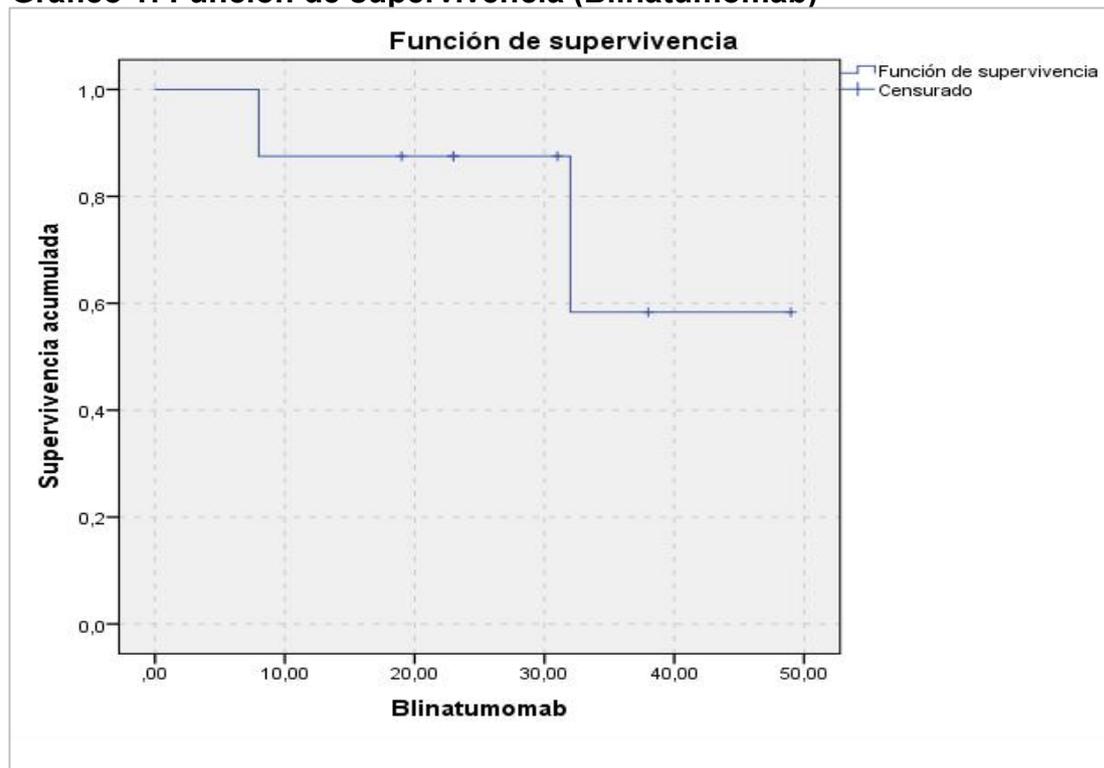
**Tabla 6: Remisión Completa asociada a Blinatumomab**

Blinatumomab			Remisión Completa			
Etapa del tratamiento	del	Pacientes	SI		NO	
Primera RC		3	3	100%	0	-
Primera recaída		3	2	67%	1	33%
Segunda recaída		1	0	-	1	100%
Tercera recaída		1	1	100%	0	-
<b>TOTAL</b>		<b>8</b>	<b>6</b>	<b>75%</b>	<b>2</b>	<b>25%</b>

La mediana de duración de la remisión completa con blinatumomab fue de 6 meses (rango 2-20 meses). De los 6 pacientes que alcanzan RC, 2 (33%) presentaron recaída posterior.

De los 8 pacientes que recibieron Blinatumomab en algún momento del tratamiento, 6 (75%) están vivos al cierre del estudio en abril de 2022, con una mediana de SG de 27 meses.

**Gráfico 1: Función de supervivencia (Blinatumomab)**



Se produjeron 2 desenlaces fatales. En ambos fracasó tanto la quimioterapia como el blinatumomab para frenar el progreso de la enfermedad; uno de ellos en situación de primera recaída y el otro en situación de segunda recaída.

De los pacientes expuestos al blinatumomab, 3 son largos supervivientes (más de 24 meses desde el diagnóstico).

Durante el tratamiento, 3 pacientes (37,5%) presentaron 4 eventos adversos: 1 paciente presentó toxicidad neurológica y SLC grado 1; 1 paciente presentó mucositis; y 1 paciente presentó SLC grado 3.

Por tanto, el efecto adverso más frecuente fue el Síndrome de Liberación de Citocinas, presente en 2 de los 8 pacientes tratados con Blinatumomab (25%), mientras que la toxicidad neurológica fue registrada en el 12,5% de ellos (1 paciente).

## **INOTUZUMAB**

Siete pacientes fueron tratados con Inotuzumab (1 niño y 6 adultos), todos en recaída medular. La mediana de edad al diagnóstico era de 24,9 años (rango 2,5- 64,33 años), y la mayor parte eran hombres (71,4%).

La mediana de ciclos que recibieron fue de 1 ciclo de entre 3 y 4 semanas. La dosis empleada en el primer ciclo fue de 1,8 mg/m<sup>2</sup> administrado en 3 dosis ( 0,8 mg/m<sup>2</sup> el primer día; 0,5 mg/m<sup>2</sup> el día 8 y 0,5 mg/m<sup>2</sup> el día 15). El tratamiento sólo requirió hospitalización en la primera dosis, posteriormente la recibieron de forma ambulatoria.

La indicación en 4 pacientes (57,1%) fue el tratamiento de la recaída como puente a CAR-T: 3 en primera recaída (75%) y 1 en segunda recaída. En 3 pacientes la indicación fue el tratamiento de la recaída.

Sólo 1 paciente había recibido tratamiento previo con otra modalidad de inmunoterapia (Blinatumomab).

Todos los pacientes que recibieron Inotuzumab ya habían recibido un alotrasplante. De los 7, 6 (85%) habían recaído precozmente antes del año del trasplante (mediana de 4 meses; rango 2 - 14 meses).

Del total de 7 pacientes que fue tratado con Inotuzumab, 6 (85,7%) alcanzan remisión completa, todos con EMR-. En 4 de estos pacientes se realizó consolidación posterior con terapia CART, y se logró la persistencia de células CART en 3 de ellos (75%) con una mediana de duración de la respuesta de 9 meses (rango 6-25 meses).

Un paciente con recaída precoz tras trasplante alogénico obtuvo una segunda remisión con inotuzumab, desarrolló EICH y es un largo superviviente (aún en RC a abril de 2022, tras 25 meses).

**Tabla 7: Remisión Completa asociada a Inotuzumab**

Inotuzumab			Remisión Completa			
Etapa del tratamiento	del	Pacientes	SI		NO	
Primera recaída	4	4	4	100%	0	-
Segunda recaída	2	1	1	50%	1	50%
Tercera recaída	1	1	1	100%	0	-
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>85,7%</b>	<b>1</b>	<b>14,2%</b>

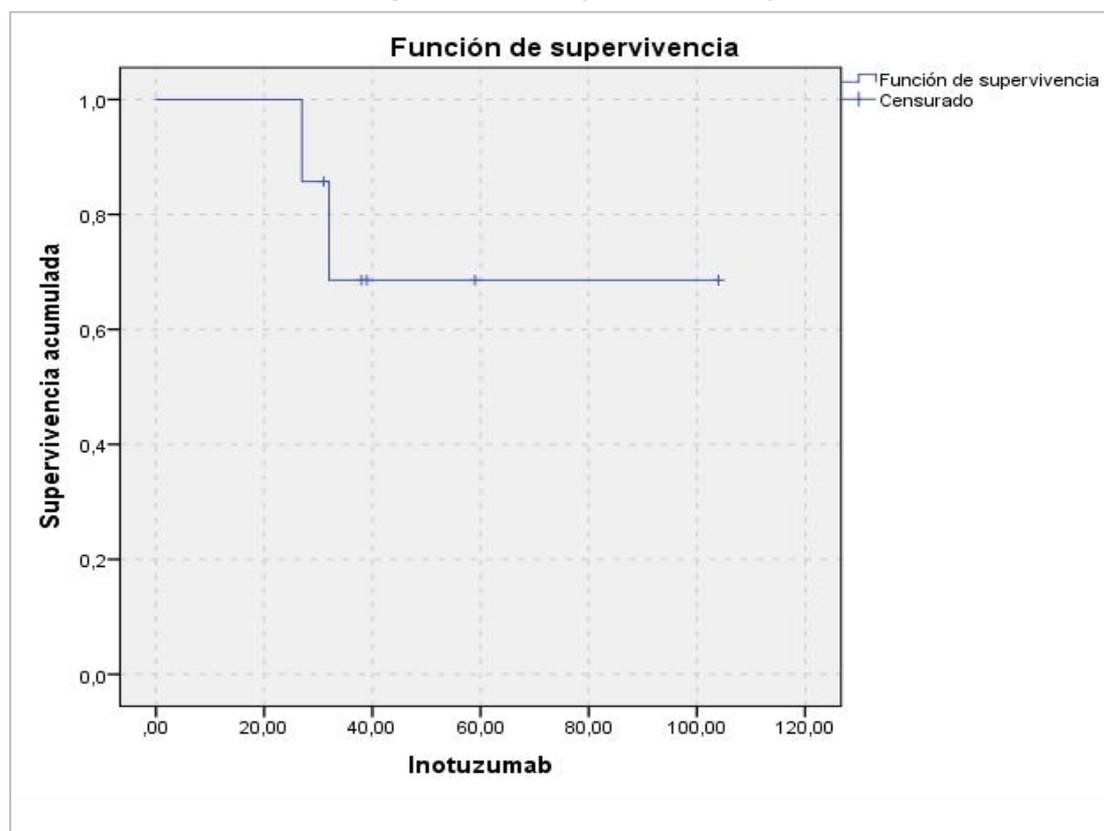
La mediana de duración de la remisión completa con Inotuzumab fue de 18 meses (rango 7-62 meses). De los 6 pacientes que alcanzan RC, 2 (33%) presentaron recaída posterior.

De los 7 pacientes, 5 (71,4%) están vivos al cierre del estudio en abril de 2022, con una mediana de SG de 38 meses.

Se produjeron 2 desenlaces fatales. En ambos fracasó tanto la quimioterapia como el la inmunoterapia para frenar el progreso de la enfermedad en situación de segunda recaída. De los 5 pacientes expuestos a Inotuzumab que se encuentran vivos al cierre del estudio, todos tiene SG mayor de 24 meses. Ver Gráfico 2.

En el grupo de pacientes que recibieron Inotuzumab, sólo 2 pacientes (28,57%) presentaron efectos adversos: 1 paciente presentó Síndrome de Lisis Tumoral, y 1 paciente presentó EICH grave y hepatotoxicidad grado 3 sin enfermedad venoclusiva ni obstrucción sinusoidal; lo que corresponde a 3 eventos adversos en total.

**Gráfico 2: Función de Supervivencia (Inotuzumab)**



## CAR-T CELLS

En 6 pacientes se infundieron células CAR-T anti-CD19, de los cuales 5 eran adultos y 1 niño. La mediana de edad al diagnóstico fue de 28,5 años (rango 2,5-53,5 años) y 3 (50%) eran mujeres.

Todos los pacientes recibieron células CAR-T como parte del ensayo clínico-académico ARI-0001 en el Hospital San Juan de Dios de Barcelona y Clínico de Barcelona y 1 paciente lo recibió como parte del ensayo clínico Obe-cel en el Hospital Vall D Hebron.

De los 6 pacientes, 5 se encontraban en RC al momento de la infusión y 1 se encontraba en respuesta parcial tras quimioterapia.

De manera general, se realizaron 7 infusiones CAR-T en 6 pacientes. De estas 7 infusiones, en 4 (57,14%) se empleó Inotuzumab como puente a la terapia CART; y se alcanzó la RC en 3 de ellas (75%) con una mediana de SLE de 9 meses (rango 6-25 meses). En 2 se utilizó la quimioterapia como puente al CAR-T, obteniéndose RC en ambos, con una mediana de TLE de 18 meses (rango 1-35 meses). En un paciente se readministraron por segunda vez células CAR-T, obteniéndose nuevamente la RC.

La indicación en todos los casos fue el tratamiento de la recaída con intención curativa. De los 6 pacientes, 4 (66%) habían recibido tratamiento previo con Inotuzumab como puente. 1 paciente había recibido Blinatumomab

previamente y presentó recaída precoz. Todos los pacientes habían recibido un alotrasplante y habían recaído.

**Tabla 8: Indicaciones de terapia CAR-T**

Primera recaída		5 pacientes	
Indicación		Puente a CART	SLE
Mes post-TPH	+3	Inotuzumab	25 meses (a abril de 2022)
Mes post-TPH	+4	Quimioterapia	1 mes (a abril de 2022)
Mes post-TPH	+6	Inotuzumab	9 meses
Mes post-TPH	+7	Inotuzumab	6 meses
Mes post-TPH	+30	Quimioterapia	35 meses (a abril de 2022)
Segunda recaída		2 pacientes	
Indicación		Puente	SLE
Mes post-TPH	+4	Inotuzumab	No persistencia de CART
Mes post-CART	+9	Readministración	4 meses

De las 7 infusiones de células CAR-T llevadas a cabo, se alcanzó la RC y persistencia de células en 6 (85,71%) y sólo en 1 infusión no se logró. Esto equivale a 5 de los 6 pacientes expuestos a CAR-T (83,3%).

De los 5 pacientes que alcanzaron RC, 2 (40%) presentaron recaída posterior. Por otro lado, de las 7 infusiones realizadas, en 3 (42,8%) hubo una recaída posterior, todas precoces.

**Tabla 9: Remisión Completa asociada a CAR-T**

CAR-T			Remisión Completa			
Etapa del tratamiento	del	Infusiones CART	SI		NO	
Primera recaída		5	5	100%	0	-
Segunda recaída		2	1	50%	1	50%
<b>TOTAL</b>		<b>7</b>	<b>6</b>	<b>85,71%</b>	<b>1</b>	<b>14,28%</b>

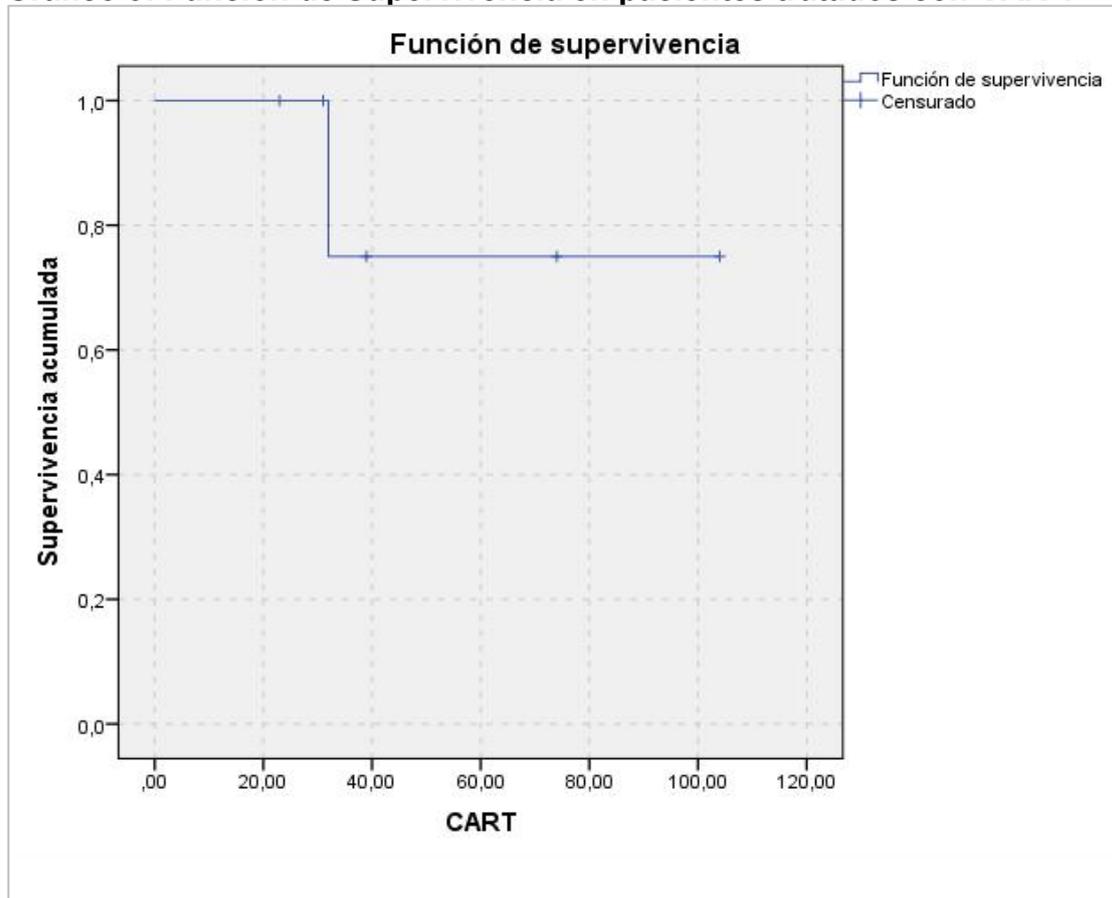
En los pacientes en que se usó Inotuzumab como puente se alcanzó la RC en el 75%, mientras que en aquellos en que se utilizó quimioterapia como puente se obtuvo RC en el 100%.

La mediana de duración de la remisión completa con células CAR-T fue 7,5 meses (rango 1-34 meses; SLE del 33,3% a los 2 años). La mediana de SLE fue mayor en aquellos pacientes donde se utilizó quimioterapia como puente (mediana 18 meses vs 9 meses).

De los 6 pacientes que recibieron terapia CAR-T, 5 (83,3%) están vivos al cierre del estudio (SG el 83% a los 2 años). El desenlace fatal producido, se

trata de un paciente que en primera recaída alcanzó RC con Inotuzumab y CAR-T, pero que terminó falleciendo en situación de segunda recaída.

**Gráfico 3: Función de Supervivencia en pacientes tratados con CAR-T**



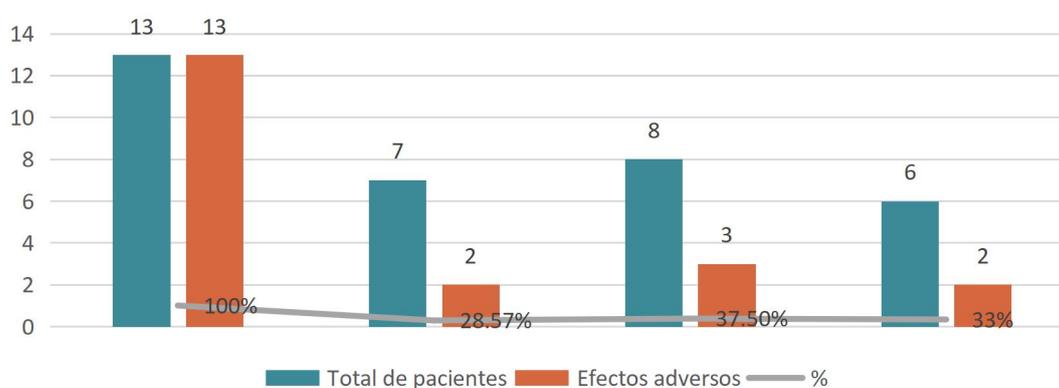
De los 6 pacientes que recibieron terapia CAR-T, 2 (33%) presentaron efectos adversos. Un paciente presentó SLC grado 2, fiebre neutropénica, infecciones y SMD con cariotipo complejo. El segundo paciente presentó SLC grado 1 y aplasia tardía con necesidad de infusión de células de su madre en la primera ocasión que recibió terapia CAR-T, mientras que en la segunda administración presentó nuevamente SLC grado 1 e infecciones. Por tanto, los efectos adversos más frecuentes observados fueron el SLC y las infecciones, presentes en 2 pacientes (33,3%) de los que accedieron a la terapia CAR-T. Cabe destacar que ambos pacientes presentaron efectos hematológicos, 1 en forma de SMD y otro en forma de aplasia. No hubo casos de toxicidad neurológica.

## TOXICIDAD GLOBAL

Todos los pacientes estudiados presentaron al menos una reacción adversa durante el tratamiento de la LLA, independientemente de la terapia recibida. En general, ocurrieron 58 eventos adversos en 13 pacientes, entre los cuales el más común fue la presencia de infecciones.

De los 13 pacientes del estudio, todos recibieron Quimioterapia en algún momento de su tratamiento y presentaron efectos adversos asociados a esta. De los 7 pacientes que recibieron al menos 1 ciclo de Inotuzumab, 2 presentaron efectos adversos, lo que representa el 28,57%. A su vez, de los 8 pacientes tratados con Blinatumomab, 3 presentaron efectos adversos (37,5%). En cuanto a los que recibieron terapia CAR-T, el 33,3% (2 pacientes de 6), presentó algún tipo de toxicidad asociada al tratamiento.

**Gráfico 4: Incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento según terapia**



De los 58 eventos registrados, 43 (74,13%) ocurrieron durante esquemas de quimioterapia, 4 (6,89%) ocurrieron durante el tratamiento con Blinatumomab, 3 (5,17%) durante el tratamiento con Inotuzumab y 8 (13,79%) con terapia CAR-T.

El efecto adverso observado con más frecuencia fue la presencia de infecciones, con un total de 17 eventos (29,31% del total). De estos 17 eventos, 15 ocurrieron durante esquemas de quimioterapia (88,23%) y sólo 2 (11,7%) durante terapia CAR-T.

Los efectos adversos más frecuentes asociados a quimioterapia fueron las infecciones y la fiebre neutropénica.

El efecto adverso más observado en los grupos de Blinatumomab y CAR-T fue el SLC; mientras que en el grupo de Inotuzumab fueron la toxicidad hepática, el SLT y EICH.

Todos los detalles quedan descritos en la tabla número 10.

**Tabla 10: Número de eventos adversos observados en la población de estudio**

Efectos Adversos	Qtz	Blin.	InO	CAR-T	Fab	Fr
Infecciones	15	0	0	2	17	29,31%
Fiebre neutropénica	5	0	0	1	6	10,34%
SLC	0	2	0	3	5	8,62%
TVP	3	0	0	0	3	5,17%
Toxicidad hepática	3	0	1	0	4	6,89%
Toxicidad hematológica	2	0	0	0	2	3,44%
DM esteroidea	2	0	0	0	2	3,44%
SLT	1	0	1	0	2	3,44%
Mucositis	1	1	0	0	2	3,44%
Aracnoiditis	1	0	0	0	1	1,72%
Necrosis avascular	1	0	0	0	1	1,72%
Apendicitis flemonosa	1	0	0	0	1	1,72%
Pancreatitis L-ASA	1	0	0	0	1	1,72%
Ileo paralítico	1	0	0	0	1	1,72%
Episodio sincopal	1	0	0	0	1	1,72%
Distrés respiratorio	1	0	0	0	1	1,72%
Toxicidad renal	1	0	0	0	1	1,72%
HTA refractaria	1	0	0	0	1	1,72%
Reacción alérgica a L-ASA	1	0	0	0	1	1,72%
Shock séptico	1	0	0	0	1	1,72%
Toxicidad neurológica	0	1	0	0	1	1,72%
EICH	0	0	1	0	1	1,72%
SMD con cariotipo complejo	0	0	0	1	1	1,72%
Aplasia tardía	0	0	0	1	1	1,72%
Total de eventos	43	4	3	8	58	100%
Porcentaje	74,13%	6,89%	5,17%	13,79%	100%	100%

*Fab: Frecuencia absoluta; Fr: Frecuencia relativa; TVP: Trombosis Venosa Profunda; SMD: Síndrome Mielodisplásico; EICH: Enfermedad Injerto contra Huésped; DM: Diabetes Mellitus.*

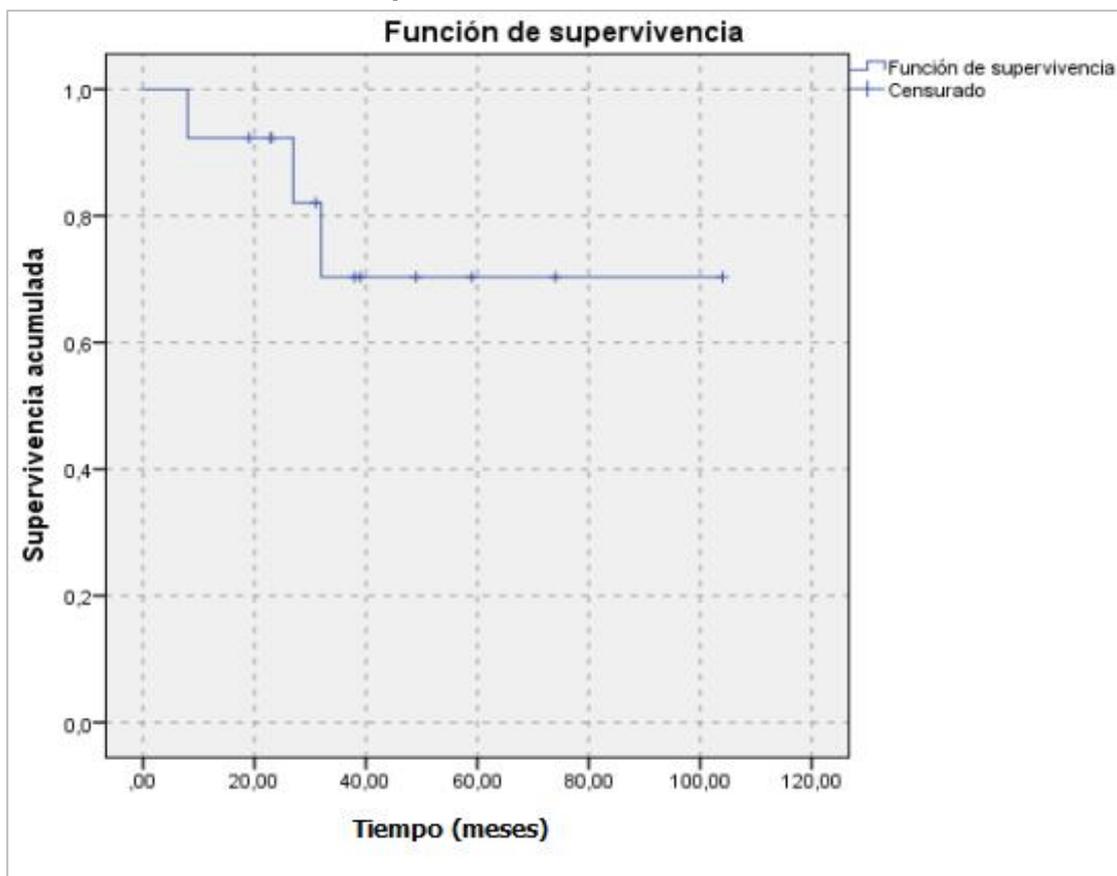
## SUPERVIVENCIA GLOBAL

Para analizar la supervivencia global, se tuvo en cuenta el tiempo desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento o hasta el corte del estudio en abril de 2022. De esta forma, la mediana de supervivencia global de nuestros pacientes es de 32 meses desde el diagnóstico.

De los 13 pacientes del estudio, 10 (76,9%) están vivos al corte de los datos en abril de 2022. Se produjeron 3 eventos fatales, lo que representa el 23,07% de los casos, y todos fueron debido a la progresión de la enfermedad, tras refractariedad tanto a esquemas de quimioterapia como a inmunoterapia y CAR-T. En ningún caso se debió a toxicidad asociada a las terapias.

Al considerar la supervivencia desde el momento en que recibieron inmunoterapia por primera vez, obtenemos una mediana de supervivencia de 19 meses (rango 4-62 meses).

**Gráfico 5: Función de Supervivencia Global**



## DISCUSIÓN

En este trabajo, hemos descrito una serie de 13 pacientes diagnosticados con LLA tipo B, refractaria al tratamiento inicial o en recaída, tratados con variantes de inmunoterapia en el Servicio de Hematología del Hospital Marqués de Valdecilla.

En el caso de leucemias linfoblástica aguda en recaída o refractarias, donde las tasas de remisión oscilan alrededor del 40% con quimioterapia estándar <sup>(3)</sup>, en nuestro grupo expuesto a inmunoterapia observamos tasas de alcance de RC hasta 2,5 veces mayores (rango 62,5 - 100%), con una incidencia de efectos adversos notablemente menor.

En el caso del Blinatumomab, en el estudio de referencia <sup>(7)</sup> se describen tasas de RC del 44%, con una tasa de negatividad de la enfermedad mínima residual del 76%. En nuestros pacientes, concluimos que la tasa de RC es mayor (75%), con una tasa de negatividad de la EMR del 100%, lo que resulta especialmente importante dado que en 4 pacientes la indicación era precisamente la negativización de la EMR previo al trasplante.

Por otra parte, el estudio TOWER describe una mediana de SLE de 7,3 meses y una mediana de SG de 7,7 meses. Entre nuestros pacientes, la mediana de SLE fue menor (6 meses), pero se observó una SG notablemente mayor (27 meses).

Cabe destacar que este resultado puede verse influenciado por el efecto de otras terapias, ya que 2 pacientes habían recibido inmunoterapia previa y otros dos pacientes recibieron inmunoterapia después del uso de Blinatumomab.

Entre los efectos adversos más frecuentes descritos en el estudio mencionado <sup>(7)</sup> figuran los eventos neurológicos (61% de los pacientes). Este efecto no fue frecuente en nuestra muestra (12,5%). Por otra parte, el efecto adverso más frecuente fue el SLC (presente en el 25% de los pacientes).

Además, en nuestra muestra, Blinatumomab fue efectivo en 4 pacientes como puente al trasplante, cuando no se logró alcanzar la EMR- con quimioterapia. De esta manera se obtuvo una mediana de SLE de 9 meses, aunque es importante destacar que dos pacientes se encuentran aún en RC, 16 y 18 meses después de Blinatumomab.

Una paciente LLA B Ph+ que fue expuesta a Blinatumomab/Dasatinib, alcanzó la RC (tasa de alcance del 100%), con una SLE de 6 meses y una SG de 23 meses al corte de este estudio en abril de 2022, resultados equiparables a los descritos en el estudio de referencia <sup>(8)</sup>, donde se precisa una tasa de RC del 98% con una SLE del 88% y SG del 95% a los 18 meses.

Los efectos adversos más frecuentes descritos en GIMEMA fueron la neutropenia y las infecciones; sin embargo, en nuestra paciente, no ocurrieron eventos adversos de ningún tipo.

En nuestros pacientes, concluimos que la eficacia del Inotuzumab fue superior a la descrita. El 85,7% de nuestros pacientes alcanzó la RC con Inotuzumab, con una SLE de 18 meses, una SG de 38 meses y una incidencia de eventos adversos muy baja (14,28% de hepatotoxicidad, sin datos de síndrome de obstrucción sinusoidal).

Sin embargo, en el estudio mencionado <sup>(4)</sup>, se describen RC en el 73,8%, con SLE de 5,4 meses, SG de sólo 7,7 meses y una alta incidencia de eventos

adversos (50,6% de hepatotoxicidad y 14% de enfermedad venoclusiva y síndrome de obstrucción sinusoidal).

Inotuzumab también demostró ser un puente efectivo a CAR-T. De los 4 pacientes tratados con Inotuzumab seguido de CAR-T, se alcanzó la RC en el 75%, con una duración media de tiempo libre de enfermedad de 11 meses.

En relación a la terapia CART, nuestro estudio alcanza tasas de RC equiparables al estudio de referencia <sup>(11)</sup> (87,71% vs 88,6% del estudio ARI-0001), todos con EMR-. La SLE obtenida también se asemeja a la descrita en la literatura médica (33,3% a los 2 años, mediana de 7,5 meses en nuestros pacientes, vs 32,9 % a los 2 años del ensayo ARI-0001). Sin embargo, la SG supera notablemente a la descrita en el estudio antes mencionado, con 83,3% a los 24 meses entre nuestros pacientes (53,9% en el enayo ARI-0001).

También observamos una mayor tasa de alcance de RC con EMR- en aquellos pacientes en que se usó quimioterapia como puente a la terapia CART, en lugar de aquellos en los que se utilizó Inotuzumab (100% vs 75% respectivamente); así como una mayor duración de la remisión (mediana de 18 meses vs 9 meses respectivamente).

En la bibliografía descrita con anterioridad <sup>(10,11)</sup>, se destaca la incidencia de SLC (49-56,6%) y de los eventos neurológicos (13,2%). En nuestro estudio el efecto adverso más frecuente fue también el SLC, aunque con una menor incidencia (33,3% de los pacientes), junto con las infecciones.

Un resumen de los principales hallazgos de los estudios de referencia, así como los obtenidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) se muestra a continuación.

ESTUDIO	RC (%)	EMR- (%)	SG	SLE	Toxicidad
TOWER	44	76	7,7 meses	7,3 meses	Eventos neurológicos (61%)
BLINATUMOMAB HUMV	75	100	27 meses	6 meses	SLC (25%) Eventos neurológicos (12,5%)
GIMEMA	98	-	95% a 18 meses	88% a 18 meses	Infecciones (21,4 %)
BLINA/DASATINIB HUMV	100	100	100% a los 18 meses	6 meses	Sin toxicidad
INOVATE	73,8	-	7,7 meses	5,4 meses	Hepatotoxicidad (50,6%) EVO y SOS (14,0 %)
INOTUZUMAB HUMV	85,7	-	38 meses	18 meses	Hepatotoxicidad (14,28%) Sin eventos de EVO y SOS
ARI-0001	88,6	-	53,9% a los 2 años	32,9 % a los 2 años	SLC (56,6%) Eventos neurológicos (13,2%)
CART HUMV	87,71	-	83,3% a 2 años	33 % a los 2 años	SLC (33,3%) Sin eventos neurológicos

La inmunoterapia, por tanto, emerge como una alternativa efectiva en pacientes donde la quimioterapia ya no es eficaz. Así lo demuestra el creciente impacto en la obtención de la RC a lo largo de sucesivas líneas de tratamiento, y con una incidencia de efectos adversos casi 3 veces menor que con quimioterapia, lo que sostiene la idea defendida por la literatura, de estas nuevas terapias como alternativas seguras a la quimioterapia.

Sin embargo, al analizar de manera conjunta la duración de la remisión, observamos que nuevos agentes como Inotuzumab o Blinatumomab logran una mayor tasa de respuestas, pero estas son generalmente transitorias a menos que sean seguidas de un alotrasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111(4):1827-1833
- 2- Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, et al; Programa Español de Tratamiento en Hematología Group. 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):589-596
- 3- O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer*. 2008;113(11): 3186-3191
- 4- Hagop M. Kantarjian, MD; Daniel J. DeAngelo, MD; Matthias Stelljes, MD; Michaela Liedtke, MD; Wendy Stock, MD; Nicola Gökbüget, MD; Susan M. O'Brien, MD; Elias Jabbour, MD; Tao Wang, PhD; Jane Liang White, ScD; Barbara Sleight, MD; Erik Vandendries, MD; and Anjali S. Advani, MD. Inotuzumab Ozogamicin Versus Standard of Care in Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Report and Long-Term Survival Follow-Up From the Randomized, Phase 3 INO-VATE Study. *Cancer* July 15, 2019: 2474- 2487.
- 5- Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia (TOWER Study).
- 6- Abbott Maura PhD, Usotyev Yelena; *Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy*. *Seminars in Oncology* 2019; 150923.
- 7- S. Stein, Anthony; A. Larson, Richard; C. Schuh, Andre; Stevenson, William; Lech-Maranda, Ewa; Tran, Qui; Zimmerman, Zachary; Kormany, William; S. Topp; Max. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia (TOWER). *Blood Advance*. 2018; Vol 2, No 13: 1522-1531.
- 8- Robin Foà, M.D., Renato Bassan, M.D., Antonella Vitale, M.D., Loredana Elia, M.D., Alfonso Piciocchi, M.S., Maria-Cristina Puzzolo, Ph.D., Martina Canichella, M.D., Piera Viero, M.D., Felicetto Ferrara, M.D., Monia Lunghi, M.D., Francesco Fabbiano, M.D., Massimiliano Bonifacio, M.D., Nicola Fracchiolla, M.D., Paolo Di Bartolomeo, M.D., Alessandra Mancino, M.S., Maria-Stefania De Propriis, Ph.D., Marco Vignetti, M.D., Anna Guarini, Ph.D., Alessandro Rambaldi, M.D., and Sabina Chiaretti, M.D., Ph.D., for the GIMEMA Investigators. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (GIMEMA). *New England Journal of Medicine*. 2020; Vol 383 No 17: 1613-1623.
- 9- Vairy Stephanie; Lopes García Julia; Teira Pierre; Bittencourt Henrique. CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Drug Design, Development and Therapy* 2018;12 3885–3898.

**10-** Hidefumi Hiramatsu; Souichi Adachi; Katsutsugu Umeda; Itaru Kato; Lamis Eldjerou; Andrea Chassot Agostinho; Kazuto Natsume; Kota Tokushige; Yoko Watanabe; Stephan A. Grupp. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia (ELIANA) . *International Journal of Hematology*. 2019.

**11-** Ortiz-Maldonado V, Rives S, Español-Rego M, *et al.* Factors associated with the clinical outcome of patients with relapsed/refractory CD19+ acute lymphoblastic leukemia treated with ARI-0001 CART19-cell therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021;9:e003644. doi:10.1136/jitc-2021-003644