

# Experiencia de uso de BLINATUMOMAB e INOTUZUMAB OZOGAMICINA

María del Puy Goyache Goñi  
Servicio de Farmacia  
Hospital 12 de Octubre

# Son dos fármacos que.....

- ◉ Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda refractaria o en recaída.
- ◉ Experiencia de uso a través de la realización de ensayos clínicos.
  - > Blinatumomab en febrero 2012
  - > Inotuzumab ozogamicina en agosto de 2013

# ÍNDICE

- Situación actual
- Indicación
- Mecanismo de acción
- Reacciones adversas
- Interacciones
- Acondicionamiento y administración

# Situación actual

- ◉ Blinatumomab: Aprobado en España, pendiente de fijación de precio y financiación.
  - > .....Pero está disponible
- ◉ Inotuzumab:
  - > EMA: Medicamento huérfano en 2013
  - > FDA: Breakthrough Therapy designation (Terapia innovadora) en 2015

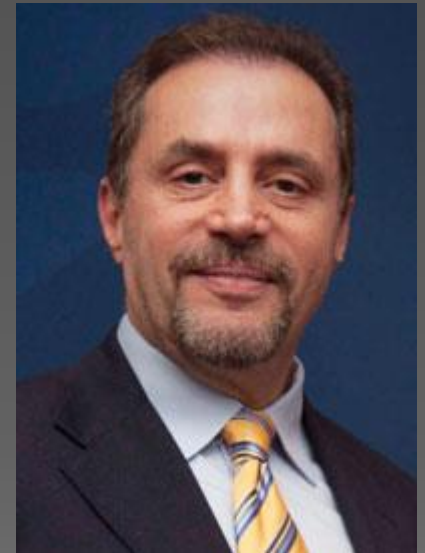
# Indicación

- BLINATUMOMAB: en adultos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída.
- INOTUZUMAB ozogamicina: tratamiento de la LLA CD22 + y con enfermedad en situación refractaria o en recaída

# Indicación

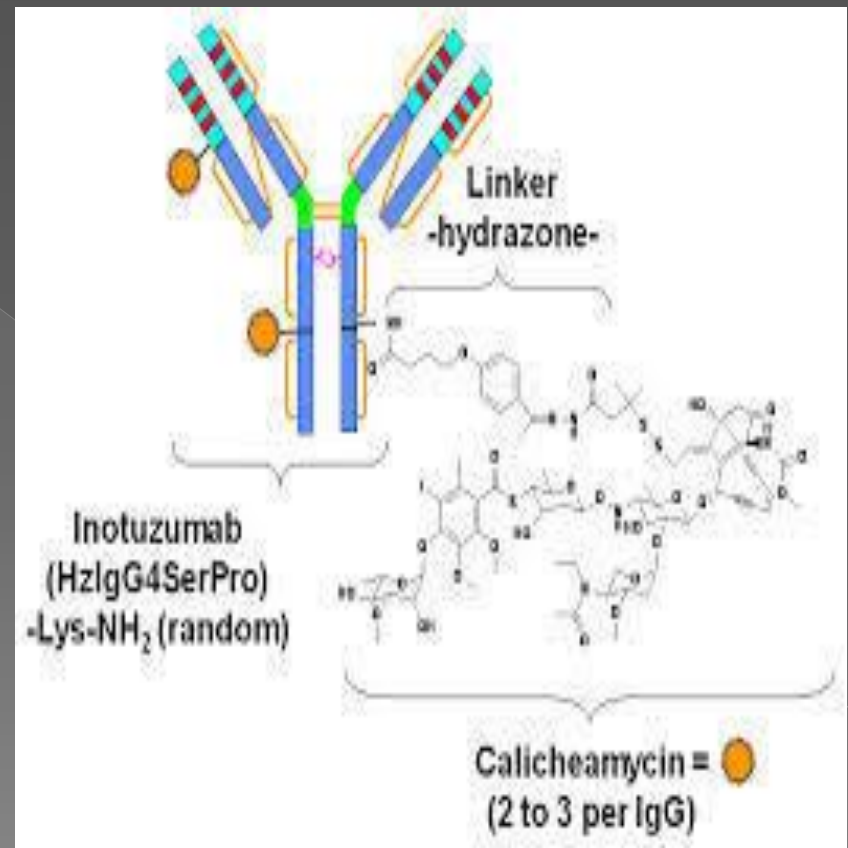
However, patients with Ph-positive disease seemed to benefit less with inotuzumab ozogamicin versus chemotherapy.

“This is because many of the patients with Ph-positive disease were entered from European sites where the patients received minimal prior chemotherapy and typically only one TKI,” said Kantarjian. “Therefore when they were randomized to the standard of care they were still sensitive to the intensive chemotherapy and were able to access subsequent TKIs. In fact, of the 28 patients randomized to the standard of care with Ph-positive disease, 16 had subsequent TKIs.” -



# Mecanismo de acción: Inotuzumab

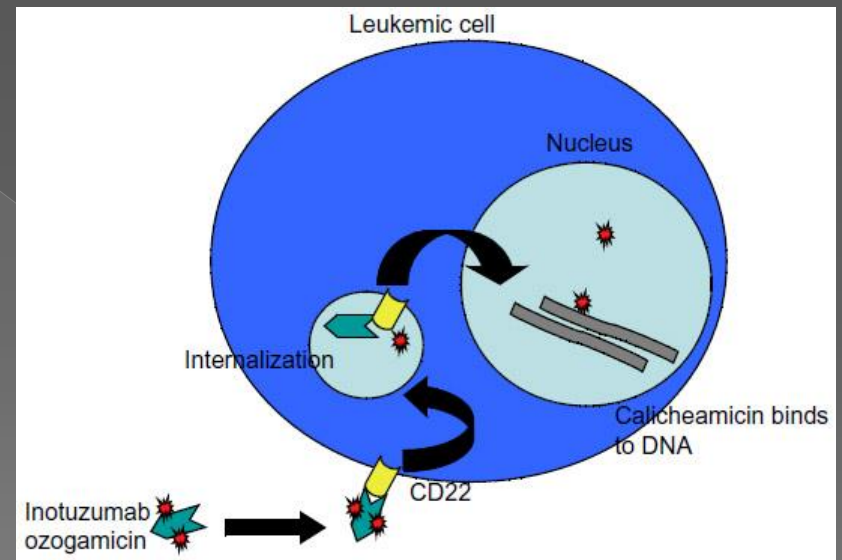
- ADC: Antibody-drug conjugate
  - > Anticuerpo (anti CD-22) especificidad
  - > Ligando fácilmente hidrolizable en el interior celular estable en el torrente sanguíneo
  - > Antibiótico citotóxico, caliqueamicina (potente actividad antitumoral)



# Mecanismo de acción: Inotuzumab

## ● Caballo de Troya

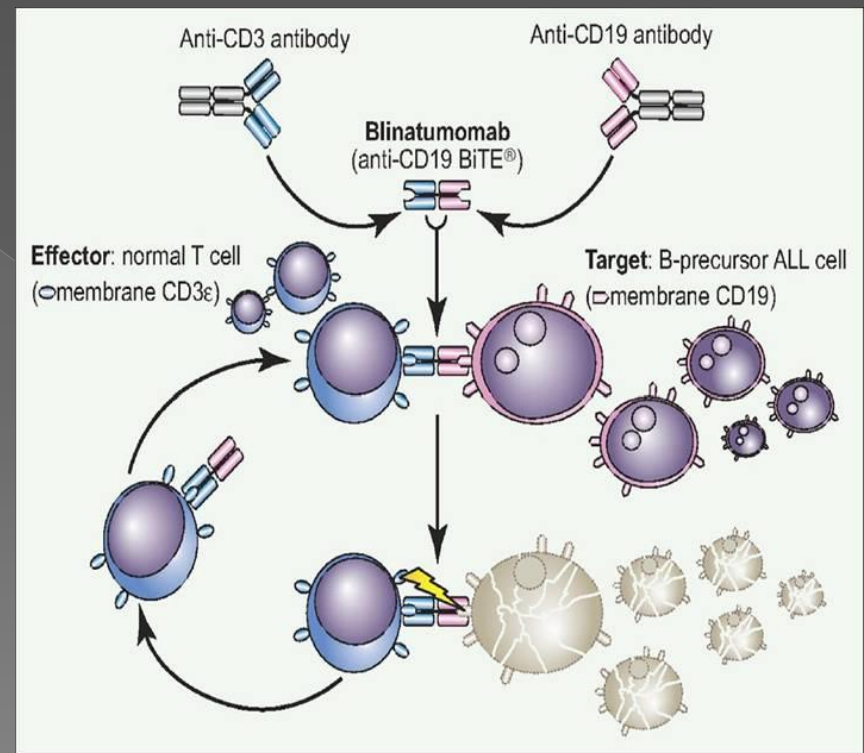
- > Debe ser reconocido por dianas que permitan procesos de endocitosis
- > El conjugado endocitado libera el fármaco que realiza su acción a nivel intracelular





# Mecanismo de acción: Blinatumomab

- Anticuerpo monoclonal bi-específico (anti-CD19 y anti-CD3) que se fija al antígeno CD19 de las células leucémicas y al CD3 de los linfocitos T citotóxicos, de modo que éstos atacarían a las células leucémicas mediante citotoxicidad directa



# Reacciones adversas: Inotuzumab

- Citopenias:
  - > Trombocitopenia
  - > Neutropenia febril (factores estimulantes de colonias)
- Náuseas
- Dolor de cabeza
- Pirexia
- Toxicidad hepática

# Reacciones adversas: Inotuzumab

- Enfermedad hepática veno-oclusiva
  - > En pocos pacientes durante el tratamiento
  - > Mas frecuente en pacientes con quimioterapia de acondicionamiento con dos fármacos alquilantes
  - > Defibrotida: 25 mg/kg/d, repartido en 4 dosis un mínimo de 21 días o hasta que se resuelvan los síntomas. Infusión de 2 h a una concentración entre 4-20 mg/ml

# Reacciones adversas: Blinatumomab

- Pirexia
- Dolor de cabeza
- Edema periférico
- Neutropenia febril (factores estimulantes de colonias)
- Náuseas
- Fatiga
- Estreñimiento o diarrea
- Temblores
- Niveles elevados de enzimas hepáticas

# Reacciones adversas: Blinatumomab

- Síndrome de liberación de citoquinas y reacciones a la perfusión.
- Síndrome de lisis tumoral (alopurinol o rasburicasa)
- Acontecimientos neurológicos (encefalopatía, convulsiones etc)
- Infecciones
- Leucoencefalopatía, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva

# Interacciones

- Inotuzumab: Evitar la utilización concomitante de medicamentos que sean metabolizados a través del citocromo P-450
- Blinatumomab: No se conoce la ruta metabólica del fármaco.
  - > La liberación transitoria de citoquinas pueden inhibir el citocromo P-450. Precaución especial con fármacos de margen terapéutico estrecho que se metabolizan por esta vía. (vigilar niveles o reacciones adversas)

# Preparación inotuzumab

- Dosis de 1.8 mg/m<sup>2</sup>
  - > Día 1: 0.8 mg/m<sup>2</sup>
  - > Días 8,15; 0.5 mg/m<sup>2</sup>
- > Primer ciclo, cada 21 días, resto de ciclos cada 28 días. Máximo de 6 ciclos
- > Una vez que el paciente alcanza la remisión completa o la remisión completa con recuperación hematológica incompleta, la dosis administrada en el día 1 de cada ciclo se redujo a 0.5 mg/m<sup>2</sup>.

# Preparación inotuzumab

- Viales de 4 mg
- Disolver con agua para inyección (1 mg/ml)
- Diluir en suero salino hasta volumen final de 50 ml . Se pueden utilizar bolsas vacías (PVC, poliolefina o EVA)
- Fotoprotección del fármaco en la preparación y acondicionamiento
- Estabilidad 8 h desde la reconstitución



# Preparación inotuzumab

- Se recomienda utilización de aguja en la reconstitución del fármaco (Espuma)
- Jeringas de polipropileno recomendadas
- Manipulación en cabinas de flujo laminar vertical o de seguridad biológica clase II

# Administración inotuzumab

- Ritmo de infusión 50 ml/h
- No es necesario utilizar filtro en línea de infusión
- Línea de infusión PVC (con o sin DEHP), poliolefina o polibutileno
- Síndrome infusional ( fiebre, escalofríos y en menor medida hipotensión)

# Administración inotuzumab

- ◉ Premedicación SINDROME INFUSIONAL (0.5 a 2 h antes de la administración)
  - > Corticoide
  - > Paracetamol
  - > Dexclorfeniramina
- ◉ TRATAMIENTO:
  - > Parar la infusión
  - > Administrar glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores, oxígeno
  - > Si es posible, reanudar infusión a ritmo más lento

# Preparación de Blinatumomab

- Ciclos de 4 semanas on- 2 semanas off
  - > Ciclo 1: 9 mcg/d la primera semana y 28 mcg/día del día 8 al 28.
  - > Ciclo 2-5: 28 mcg/día
- > El tratamiento consiste en 2 ciclos de inducción y 3 de consolidación

# Preparación de blinatumomab

- Viales de 38.5 mcg
- Reconstituir con 3 ml de agua para inyección. (12.5 mcg/ml)
- Introducir 5.5 ml del estabilizante en bolsa de perfusión de suero salino de 250 ml de perfusión poliolefina, PVC sin dietilhexilftalato (sin DEHP), o etilvinilacetato (EVA).
- Se recomienda utilización de aguja en la reconstitución del fármaco
- Jeringas desechables
- Cabina de flujo laminar o en una cabina de seguridad biológica
- Quitar aire de la bolsa y purgar el sistema

# Preparación de blinatumomab

- Estabilidad del vial reconstituido: 24 horas a entre 2°C y 8°C o durante 4 horas a una temperatura por debajo de 27°C
- Estabilidad de la bolsa de perfusión: 10 días entre 2°C y 8°C y durante 96 horas a una temperatura por debajo de 27°C.

# Preparación de blinatumomab

- Preparar bolsas según el tiempo de administración decidido (250 ml)
  - > 9 mcg

Tiempo de infusión	Volumen reconstituido
24 h	0.83 ml
48 h	1.7 ml
72 h	2.5 ml
96 h	3.5 ml

# Preparación de blinatumomab

- Preparar bolsas según el tiempo de administración decidido (250 ml)
  - > 28 mcg

Tiempo de infusión	Volumen reconstituido
24 h	2.6 ml
48 h	5.2 ml
72 h	8 ml
96 h	10.7 ml



# Administración de blinatumomab

- Línea de infusión de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA con un filtro en línea de 0,2  $\mu\text{m}$  de baja fijación de proteínas, (compatible con la bomba de perfusión)
- Bomba de perfusión debe ser programable, bloqueable y provista de alarma. (CADD, Legacy Plus, I, PCA) y Rythmic Evolution)
- No utilizar bombas elastoméricas

# Administración Blinatumomab

- ◉ Premedicación SINDROME INFUSIONAL (1 hora antes de cada ciclo)
  - 20 mg de dexametasona día 1 de cada ciclo de tratamiento
  - Paracetamol

# Administración de blinatumomab

## Programación de la bomba de infusión

Tiempo de infusión	Programación bomba de infusión
24 h	10 ml/h
48 h	5 ml/h
72 h	3.3 ml/h
96 h	2.5 ml/h

# Administración de blinatumomab

- Ingreso los 9 primeros días del ciclo 1 (14 días si hay afectación del sistema nervioso)
- Ingreso los 2 primeros días del ciclo 2
- Valorar en reintroducción del tratamiento y en pacientes especiales

# CONCLUSIONES

- ◉ Un correcta selección de los pacientes es fundamental para el éxito del tratamiento
  - > Pero.....

# CONCLUSIONES

- ◉ Un correcto acondicionamiento y administración
  - > contribuye de forma importante a dicho éxito
  - > Y.....

# CONCLUSIONES

◉ Se exige

- > COORDINACIÓN
- > PREPARACIÓN Y COMPROMISO DEL PERSONAL SANITARIO Y DEL PACIENTE Y SU ENTORNO FAMILIAR
- > TIEMPO

Gracias por vuestra atención y  
paciencia

