

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-211/V1/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de blinatumomab (Blinicyto®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo, como parte del tratamiento de consolidación

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras (linfoblastos) que infiltra la médula ósea e invade la sangre periférica y otros órganos con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte en ausencia de tratamiento. Es la leucemia más común en niños (80% de las leucemias pediátricas). Tiene una incidencia bimodal, con un primer pico entre los 2 y 5 años seguido de un segundo pico a partir de los 50-60 años (1,2). El 60% de los casos de LLA tienen menos de 20 años. Globalmente, la incidencia anual de LLA es 1,7 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia anual de la LLA pediátrica es 2,9 casos por cada 100.000 habitantes en la UE (2), lo que aproximadamente supone 6.300 casos anuales (3).

Debido a diferencias en su tratamiento, es importante diferenciar la LLA con cromosoma Philadelphia (Ph+), la LLA de fenotipo B maduro (tipo Burkitt), la LLA de precursores B y la LLA de precursores T. Con un tratamiento adecuado se consigue la curación en el 50% de los lactantes, el 80%-90% de los niños, y el 35%-50% de los adultos (3,4). En la mayoría de los casos de LLA, las células son de fenotipo B y expresan el antígeno CD19, un 20-40% el CD20 y un 70%-90% el CD22 (5).

El objetivo del tratamiento de la LLA es la curación, y se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. La terapia de inducción consiste principalmente en pautas de quimioterapia que incluyen glucocorticoides, vincristina, asparaginasa y antraciclinas (e inhibidores del BCR-ABL en los casos Ph+). La remisión completa (RC) se obtiene en más del 90% de casos y se sigue de la fase de consolidación, que tiene como objetivo prevenir la recaída y reducir la carga tumoral residual con un régimen de tratamiento quimioterápico distinto a la inducción que incluye fármacos como citarabina, metotrexato, antraciclinas y agentes alquilantes, entre otros. A los pacientes de alto riesgo se les ofrece la terapia de intensificación y/o, en casos seleccionados, un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) (6). Los pacientes no trasplantados reciben quimioterapia de mantenimiento (6-mercaptopurina, metotrexato), y en algunos protocolos se incluyen pulsos de vincristina y glucocorticoides, con una duración global contando las tres fases de tratamiento de 24 meses. Aproximadamente, un 15-20% de los pacientes sufrirán recaídas, siendo mayor este porcentaje en los grupos de alto riesgo (25-30%). Por otro lado, además del tratamiento de la leucemia siempre deberá valorarse la necesidad de atención psicológica del paciente y la familia, así como del control de los efectos a largo plazo del tratamiento.

En caso de recaída o enfermedad refractaria (R/R), el tratamiento consiste en quimioterapia de rescate, seguida de aloTPH, que debe efectuarse idealmente en RC (7). Las recaídas tardías pueden tratarse con los fármacos utilizados en primera línea, pero en combinaciones generalmente diferentes. Entre los fármacos aprobados para LLA pediátrica R/R cabe citar la clofarabina y la nelarabina. La clofarabina está indicada en la LLA en pacientes pediátricos 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. Sin embargo, su eficacia es muy limitada (tasa global de RC del 20%, duración de la respuesta entre 4 y 58 semanas) (8). A su vez, la nelarabina está indicada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) y linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) que no hayan respondido o que hayan recaído tras el tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia (9).

Aparte de la clofarabina, los únicos fármacos aprobados para el tratamiento de la LLA pediátrica de precursores B sin cromosoma Ph son tisagenlecleucel y blinatumomab. Tisagenlecleucel consiste en una terapia celular y génica, dirigida frente al antígeno CD19, indicada para pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años inclusive con LLA en recaída tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o en segunda recaída o posterior. Dicho tratamiento consigue una alta tasa de RC y una duración de la respuesta considerables en esta población de pacientes, lo que podría asociarse a un aumento de su SG. Aunque se dispone de datos de seguimiento a medio plazo prometedores, todavía será necesario esperar a datos más maduros para comprobar el beneficio en cuanto a la supervivencia libre de progresión a largo plazo (10). Por su parte, blinatumomab ha sido aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA-B-Ph(-), CD19 positivo y con enfermedad refractaria o en recaída, tras al menos dos tratamientos anteriores o en recaída post-alo-TPH y para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA-B-Ph(-), CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación, siendo esta última indicación el objeto de este IPT (11,12).

Blinatumomab (Blinicyto®)

Blinatumomab (Blinicyto®) es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al CD19 expresado en la superficie de los linfoblastos B y el CD3 expresado en los linfocitos T normales del paciente, poniendo en contacto ambos tipos de células. Blinatumomab fue designado como medicamento huérfano por la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA) el 24/7/2009.

Actualmente está aprobado como monoterapia para (12):

1. El tratamiento de adultos con LLA de precursores B CD19-positiva, R/R, en monoterapia. Los pacientes con LLA de precursores B Ph+ deben haber recibido tratamiento previo sin éxito con al menos 2 inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) y no tener otras opciones de tratamiento alternativas.
2. Adultos con LLA de precursores B CD19+ sin cromosoma Ph, en primera o segunda RC con enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual al 0,1%, en monoterapia.
3. Pacientes pediátricos de 1 año o mayores con LLA de precursores B CD19+, sin cromosoma Ph, R/R después de recibir al menos dos terapias previas o en recaída después de recibir un aloTPH.
4. Tratamiento en monoterapia de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA de precursores B, CD19+, sin cromosoma Ph, en primera recaída de alto riesgo, como parte del tratamiento de consolidación (indicación objeto de este IPT).

En la indicación, a la que hace referencia el presente IPT, de pacientes pediátricos con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo pueden recibir tratamiento con blinatumomab después de quimioterapia de rescate. Un ciclo de tratamiento con blinatumomab consta de 28 días (4 semanas) de infusión continua.

En los estudios efectuados se prevé realizar un alo-TPH una vez obtenida una RC/RCh de la LLA.

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los 3 primeros días del 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. Blinatumomab se debe administrar con premedicación



basada en glucocorticoides orales o intravenosos y antipiréticos, según las dosis y pautas establecidas en la ficha técnica. Asimismo, se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con blinatumomab para prevenir la recaída a nivel de SNC, según los protocolos habituales.

Farmacología

Blinatumomab es el primer anticuerpo BITE (*bispecific T-cell-engaging single-chain antibody*) comercializado. Se trata de un anticuerpo monoclonal de doble especificidad diseñado para unirse específicamente al CD19, que se expresa en la superficie de las células de fenotipo B, y el CD3, que se expresa en la superficie de los linfocitos T, de manera que pone en contacto con las células tumorales (y también con los linfocitos B normales) y los activa. La actividad antitumoral del blinatumomab no depende de que los linfocitos T sean portadores de receptor de células T (TCR) específico, ni de que los antígenos sean presentados por las células tumorales, sino que es completamente independiente. Dicho de otro modo, blinatumomab actúa como mediador en la formación de una sinapsis citolítica entre linfocitos T y células tumorales, liberando proteínas formadoras de poros (perforinas) y enzimas proteolíticas (granzima A y B). También aumenta transitoriamente la producción de moléculas de adhesión celular y citocinas inflamatorias, así como la proliferación de los linfocitos T del paciente. Toda esta cascada inflamatoria tiene como resultado final la eliminación de las células CD19+, ya sean malignas o normales.

Los resultados de farmacocinética en pacientes pediátricos son similares a los de los pacientes adultos. La exposición del fármaco en adultos (dosis 9-28 µg/día) y niños (5-15 µg/m²/día) se considera equivalente. El fármaco se asocia a la liberación de citocinas en función de la dosis inicial y el número de ciclos de tratamiento (más llamativa en el primer ciclo que en el segundo). Las citocinas con un aumento más marcado fueron IL6, IL10 e IFN γ , con gran variabilidad individual. El perfil de elevación de citocinas fue muy similar al de pacientes adultos, aunque con un aumento un poco más marcado de IL6 e IFN γ en pacientes pediátricos. No se han detectado anticuerpos anti-blinatumomab en ninguno de los 75 pacientes pediátricos estudiados (estudio MT103-205) (13).

Eficacia

Se dispone de dos estudios fase III, efectuados en niños con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo donde se incluyó blinatumomab en la consolidación y se comparó con la quimioterapia estándar:

1. Ensayo fase III del Children's Oncology Group (AALL1331, NCT02101853) (14)

El Children's Oncology Group llevó a cabo un ensayo fase III (AALL1331, NCT02101853) aleatorizado con el objetivo de determinar si la sustitución de quimioterapia intensiva por blinatumomab en la terapia de consolidación mejoraría la supervivencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes con LLA-B sin cromosoma Filadelfia en primera recaída de riesgo alto e intermedio (14). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el criterio de valoración secundario fue la SG, ambos desde el momento de la aleatorización. Un criterio de valoración exploratorio fue la tasa de negatividad de la EMR (<0,01%) después de cada ciclo de terapia aleatorizada. Un criterio de valoración post hoc fue la tasa de aloTPH. En 155 hospitales de EEUU, Canadá, Australia y Nueva Zelanda se incluyeron pacientes de 1 a 30 años en primera recaída de LLA-B (n= 669). Se excluyeron aquellos con síndrome de Down, LLAPh+, aloTPH previo o tratamiento previo con blinatumomab. Todos los pacientes recibieron un ciclo de quimioterapia de reinducción de 4 semanas (bloque 1 del brazo de UKALLR3/mitoxantrona), seguido de asignación aleatoria para recibir 2 ciclos de blinatumomab (n = 105, grupo experimental, A) o 2 ciclos de quimioterapia (n = 103) (bloques 2 y 3 de UKALLR3; grupo control, B), seguidos en todos los casos de aloTPH. Los grupos de riesgo se definieron de la siguiente manera: fracaso temprano del tratamiento (más del 25% de blastos en la médula ósea o fracaso para eliminar la leucemia del SNC); alto riesgo (recaída en médula ósea aislada o combinada menos de 36 meses después del diagnóstico o recaída extramedular aislada menos de 18 meses después del diagnóstico); riesgo intermedio (recaída



en médula ósea al menos 36 meses después del diagnóstico o recaída extramedular aislada al menos 18 meses después del diagnóstico y ERM mayor o igual al 0,1%). Los pacientes incluidos en riesgo intermedio, fueron considerados de bajo riesgo si la EMR era inferior al 0,1% tras la inducción; Los pacientes con recaída de riesgo alto e intermedio se agruparon para la aleatorización. Al grupo de fracaso temprano del tratamiento se le ofreció una terapia de rescate no aleatorizada con blinatumomab. Los resultados publicados incluyeron únicamente los grupos de riesgo alto e intermedio y el grupo de fracaso temprano del tratamiento.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad y la variable secundaria fue la SG, ambas medidas desde el momento de la aleatorización. El umbral de significación estadística se estableció en $p < 0,025$.

La aleatorización comenzó en enero de 2015. Después de un análisis intermedio planificado en septiembre de 2019 utilizando un corte de datos del 30 de junio de 2019, con 80 de 131 (61%) eventos anticipados, el comité de monitorización de datos y seguridad recomendó la detención anticipada de la aleatorización, cuando incluía 208 enfermos en lugar de los 220 planificados. Aunque no se cumplió la regla de interrupción de la eficacia medida como SLE, la combinación de una mayor SLE y SG, tasas más bajas de toxicidad grave y tasas más altas de eliminación de EMR para blinatumomab en relación con la quimioterapia se consideraron motivos suficientes para detener el estudio.

Se aleatorizó un total de 208 pacientes (Grupo A; $n = 103$, Grupo B, $n = 105$). Las características basales fueron comparables entre los brazos. Con una mediana de seguimiento de 2,9 años, la SLE a 2 años, objetivo primario, fue 54.4% para el brazo A frente al 39.0% el brazo B (hazard ratio 0,70 [IC95%: 0,47-1,03], $p = 0,03$), sin alcanzar la significación estadística preestablecida. La SG a 2 años fue de 71.3% para el grupo A frente a 58.4% para el grupo B siendo la diferencia estadísticamente significativa (hazard ratio 0,62 [IC95%: 0,39-0,98], $p = 0,02$). La proporción de pacientes con respuesta molecular ($EMR < 0,01\%$), variable exploratoria, después del primer ciclo de terapia aleatorizada fue de 75% para el grupo de blinatumomab vs. 32% para el de quimioterapia (diferencia, 43% [IC95%: 31%-55%], $p < 0,001$). La diferencia significativa en la negatividad de la EMR persistió después del segundo ciclo de terapia aleatorizada (66% en el grupo de blinatumomab vs. 32% en el grupo de quimioterapia; diferencia, 34% [IC 95%: 21%-46%], $p < 0,001$). El 33% (5/15) de los pacientes que no habían negativizado la EMR tras el primer ciclo de blinatumomab lo hicieron tras el segundo ciclo. Sin embargo, 8/79 pacientes (10%) EMR negativos tras el primer ciclo de blinatumomab presentaron EMR positiva y 2/79 (3%) recayeron tras el segundo ciclo.

Para el grupo de blinatumomab, el 70% procedió al aloTPH, en comparación con el 43% del grupo de quimioterapia (diferencia, 27% [IC95%: 15% -41%]; $p < 0,001$). En conclusión, para los niños y adultos jóvenes con LLA-B en primera recaída de riesgo intermedio y alto, blinatumomab fue superior a la quimioterapia estándar como consolidación posterior a la reinducción antes del aloTPH. Sin embargo, el porcentaje de éxito en los pacientes del grupo de fracaso de tratamiento temprano fue bajo (RC: 5/22, 23%, e de los 5 pacientes con ERM negativa), lo que sugiere que una elevada cifra de blastos medulares es un factor de riesgo para la resistencia al blinatumomab.

Se acaban de publicar los resultados (15) del grupo aleatorizado con recaída de bajo riesgo, con 255 pacientes aleatorizados. La SLE y la SG a 4 años fueron del 61,2 % \pm 5,0 % y 90,4 % \pm 3,0 %, respectivamente, para blinatumomab frente a 49,5 % \pm 5,2 % y 79,6 % \pm 4,3 %, respectivamente, para quimioterapia ($P = 0,089$ y $P = 0,11$, respectivamente). Para las recaídas en MO \pm extramedulares ($n = 174$), la SLE y la SG a 4 años fueron de 72,7 % \pm 5,8 % y 97,1 % \pm 2,1 %, respectivamente, para blinatumomab frente a 53,7 % \pm 6,7 % y 84,8 % \pm 4,8%, respectivamente, para quimioterapia ($P = 0,015$ y $P = 0,020$, respectivamente). Para las recaídas extramedulares aisladas ($n = 81$), la SLE y la SG a 4 años fueron de 36,6 % \pm 8,2 y 76,5 % \pm 7,5 %, respectivamente, para blinatumomab frente a 38,8 % \pm 8,0 % y 68,8 % \pm 8,6 %, respectivamente, para quimioterapia ($P = 0,62$ y $P = 0,53$, respectivamente). Blinatumomab fue bien tolerado y los pacientes tuvieron bajas tasas de eventos adversos. En definitiva, aunque globalmente el estudio no deparó diferencias significativas entre ambos grupos en la variable principal de SLE, si las hubo en favor del brazo de blinatumomab cuando se compraron únicamente los pacientes con recaídas medulares aisladas o combinadas.

2. Estudio fase III multicéntrico europeo (NCT02393859) (16)

En un estudio fase III aleatorizado (NCT02393859) investigadores de 47 centros en 13 países incluyeron niños entre 28 días y 18 años con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo según la clasificación IntReALL y en situación de RC morfológica (<5% de blastos) o en remisión parcial (5%-24% de blastos (M2) en el momento de la aleatorización (16). La recaída de alto riesgo se definió como recaída medular aislada que ocurre tras más de 18 meses del diagnóstico y menos de 6 meses después de completar el tratamiento ó recaída extramedular aislada o combinada que ocurre antes de 18 meses del diagnóstico. El objetivo evaluar la supervivencia libre de evento después de 3 ciclos de consolidación, dos de ellos con quimioterapia convencional y el tercero con blinatumomab, frente a consolidación con tres ciclos de quimioterapia antes del aloTPH. Solo se incluyeron pacientes que completaron la inducción y los 2 primeros ciclos de consolidación estándar. Los pacientes elegibles se aleatorizaron 1:1 para recibir una tercera consolidación con blinatumomab (15 µg/m²/d en infusión continua durante 4 semanas) o quimioterapia de consolidación (la empleada en los protocolos IntReALL HR 2010, ALL-REZ BFM 2002, ALL R3, COOPRALL, and AIEOP ALL REC 2003, a discreción de los investigadores). Se estratificó a los pacientes en función de la edad (1-9 años, <1 año y >9 años) y nivel de EMR [≥10-3, <10-3] y MO M2). Los pacientes en el grupo de blinatumomab recibieron dexametasona (5 mg/m²) previo al tratamiento, el día 1, para prevenir acontecimientos adversos (AA) de la primera dosis. Los pacientes en RC después del tratamiento con blinatumomab o el tercer ciclo de consolidación procedieron al aloTPH. Los pacientes con infiltración del SNC en el momento de la aleatorización se consideraron no elegibles. Se excluyeron de la aleatorización los pacientes con ≥25% de blastos en médula ósea tras dos ciclos de quimioterapia convencional. El objetivo principal fue la supervivencia libre de evento y los secundarios fueron la SG, la incidencia acumulada de recaída, el nivel de EMR al final del tratamiento (determinada centralizadamente mediante rQ-PCR y citofluorometría), la supervivencia a los 100 días del aloTPH y la incidencia de eventos adversos. Como objetivo exploratorio figuró el estado de CD19 en el momento de la recaída. Se planificaron dos análisis intermedios para evaluar el beneficio cuando habían ocurrido el 50% y 75% de eventos, respectivamente. En el análisis efectuado en el 50% de eventos (17/7/2019), el comité independiente de seguimiento recomendó la terminación anticipada del ensayo al constatar beneficio en favor de blinatumomab.

Hasta el momento del cierre se incluyeron 108 pacientes (54, blinatumomab; 54, quimioterapia de consolidación). Ambos grupos eran comparables respecto a las características demográficas y de la LLA, excepto que hubo más mujeres en el grupo de quimioterapia de consolidación (59,3% frente a 44,4%). No se incluyó a ningún paciente menor de 1 año en el ensayo y el tratamiento de inducción y los 2 primeros ciclos de consolidación estaban bien balanceados en los 2 grupos.

La mediana de seguimiento para la SLE de 22,4 meses (intervalo intercuartílico, 8,1-34,2 meses). Hubo eventos en 17 de 54 pacientes (31,5%) en el grupo de blinatumomab y 31 de 54 (57,4%) en el grupo de quimioterapia. La hazard ratio de supervivencia libre de eventos de un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox fue de 0,33 (IC 95%, 0,18-0,61) a favor de blinatumomab. La estimación de Kaplan-Meier de la tasa de supervivencia sin complicaciones a los 24 meses fue del 66,2% (IC del 95%: 50,1%-78,2%) en el grupo de blinatumomab y del 27,1% (IC del 95%: 13,2%-43,0%), (p<0,001) en el grupo de quimioterapia de consolidación). La mediana del tiempo de seguimiento para la SG fue de 19,5 meses (intervalo, 0,1-44,1 meses). Se produjeron 24 muertes, 8 (14,8%) en el grupo de blinatumomab y 16 (29,6%) en el grupo de quimioterapia de consolidación. El cociente de riesgos de supervivencia global de un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox fue de 0,43 (IC 95%, 0,18 1,01). La proporción de pacientes con respuesta molecular (EMR<10-4) en MO a los 29 días posteriores al inicio del tratamiento fue del 90% (44/49) en el grupo blinatumomab y del 54% (26/48) en el grupo de quimioterapia (diferencia, 35,6% [IC95%, 15,6% -52,5%]). En el subgrupo de pacientes con EMR detectable (>10-4) al inicio del estudio, el 93% (27/29) tratados con blinatumomab y el 24% (6/25) tratados con quimioterapia lograron respuesta molecular (diferencia 69,1% [IC95%, 45,4% -85,5%]). Cuarenta y ocho pacientes (88,9%) en el grupo de blinatumomab y 38 (70,4%) en el grupo de quimioterapia recibieron un aloTPH. Tres de 48 pacientes (6,3%) en el grupo blinatumomab y 8 de 38 (21,1%) en el grupo de quimioterapia fallecieron después del



aloTPH debido a recaída. La mortalidad a los 100 días del aloTPH fue del 5,6% (IC95%, 1,4%-20,5%) para el grupo de quimioterapia y 4,2% (IC95%, 1,1%-15,6%) para el de blinatumomab. Ocurrió recaída (desde la aleatorización hasta la recaída/fecha de censura) en 13/54 pacientes (24,1%) en el grupo de blinatumomab y en 29/54 (53,7%) en el grupo de quimioterapia de consolidación. Las tasas de incidencia acumulada de recaída a los 24 meses fueron del 24,9% (IC95%, 13,2% -38,5%) en el grupo de blinatumomab y 70,8% (IC95%, 50,7% -83,9%) en el de quimioterapia de consolidación (HR 0,24 [IC95%, 0,13-0,46]). Un paciente de cada grupo experimentó una recaída negativa para CD19. En conclusión, en este ensayo clínico aleatorizado en niños con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo, un ciclo de blinatumomab como tercera consolidación antes del aloTPH se asoció con una mejor supervivencia libre de evento y menor riesgo de recaída en comparación con la quimioterapia de consolidación estándar.

En una actualización con una mediana de seguimiento de 44 meses se observó una diferencia estadísticamente significativa en SG HR 0,34 (IC95%: 0,17-0,69, p (log-rank)=0,002) con una SG estimada a 4 años: 77% vs. 49%¹⁷.

Seguridad

1. Ensayo fase III Children's Oncology Group (AALL1331, NCT02101853) (14)

Los AA de grado ≥ 3 con tasas acumuladas $>25\%$ para el grupo de blinatumomab incluyeron citopenias (leucopenia [34%], neutropenia [47%], linfocitopenia [40%]), mientras que para el grupo de quimioterapia incluyeron citopenias (leucopenia [61%], anemia [62%], plaquetopenia [67%], neutropenia [64%]), neutropenia febril (58%), aumento de alanina aminotransferasa (41%), mucositis (28%) y sepsis (27%).

Se identificaron cuatro AA de especial interés en función de su asociación conocida con complicaciones potencialmente mortales (infección, neutropenia febril, mucositis y sepsis). Las tasas acumuladas de estos AA en el grupo de blinatumomab fueron del 15% para la infección, el 5% para la neutropenia febril, el 1% para la mucositis y el 2% para la sepsis, mientras que para el grupo de quimioterapia fueron 65% para infección, 58% para neutropenia febril, 28% para mucositis y 27% para sepsis. Hubo 5 muertes por toxicidad durante los ciclos de quimioterapia 1 y 2 (todas por infecciones) frente a ninguna durante los ciclos 1 y 2 de blinatumomab. Cuatro de las 5 muertes por toxicidad ocurrieron en pacientes adolescentes y adultos jóvenes (14, 17, 23 y 26 años, respectivamente).

Las tasas de AA relacionados con blinatumomab de cualquier grado y de grado ≥ 3 fueron las siguientes: 22% y 1% en el ciclo 1 y 1% y 0% en el ciclo 2 para el síndrome de liberación de citocinas (SLC), 11% y 2% en el ciclo 1 y 8% y 2% en el ciclo 2 para encefalopatía, y 4% y 1% en el ciclo 1 y 1% y 0% en el ciclo 2 para convulsiones. Todos los AA relacionados con blinatumomab fueron completamente reversibles, sin muertes relacionadas con AA. De 102 pacientes que recibieron el ciclo 1 y 88 pacientes que recibieron el ciclo 2 en el grupo de blinatumomab, 19 (19%) y 15 (17%) precisaron reducción de la dosis de blinatumomab según los criterios especificados por el protocolo.

2. Ensayo europeo fase III aleatorizado (NCT02393859) (16)

Los AA se recopilaron desde el inicio del tratamiento hasta el día 90 después del aloTPH o 30 días después para pacientes que no recibieron dicho trasplante. Hubo AA en todos los pacientes (54/54) tratados con blinatumomab y en el 96,1% (49/51) de los tratados con quimioterapia de consolidación. No se registraron AA fatales. En el grupo de blinatumomab, los AA con incidencia $\geq 25\%$ fueron fiebre (81,5%, 44/54), náuseas (40,7%, 22/54; 1 grado ≥ 3), cefalea (35,2%, 19/54), estomatitis (35,2%, 19/54; durante el acondicionamiento para aloTPH) y vómitos (29,6%, 16/54; grado ≤ 2). En el grupo de quimioterapia de consolidación, los AA con incidencia $\geq 25\%$ fueron estomatitis (57,4%, 31/51), anemia (45,1%, 23/51), trombocitopenia (39,2%, 20/51), neutropenia (35,3%, 18/51) y neutropenia febril (25,5%, 13/51). La incidencia de AA de grado ≥ 3 fue 57,4% (31/54) en el grupo de blinatumomab y 82,4% (42/51) en el grupo de quimioterapia de consolidación. Los AA de grado ≥ 3 con incidencia $\geq 10\%$ incluyeron trombocitopenia y estomatitis (18,5% cada uno, 10/54), neutropenia (16,7%, 9/54), y anemia (14,8%, 8/54) en el grupo de blinatumomab, y anemia (41,2%, 21/51), trombocitopenia (35,3%, 18/51), neutropenia y estomatitis (cada uno 31,4%, 16/51), neutropenia febril (25,5%, 13/51) y

elevación de las enzimas hepáticas (17,6%, 9/51) en el grupo de quimioterapia de consolidación. Los AA que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en 2 pacientes (3,7%; trastorno del SNC de grado 3, y convulsión de grado 4) en el grupo de blinatumomab y ninguno en el grupo de quimioterapia de consolidación.

La incidencia de AA graves fue del 24,1% en el grupo de blinatumomab y 43,1% en el de quimioterapia de consolidación. Los AA graves notificados con mayor frecuencia fueron trastornos neurológicos y convulsiones (cada uno 3,7%, 2/54) en el grupo de blinatumomab y neutropenia febril (17,6%, 9/51) en el de quimioterapia de consolidación. La incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 y de neutropenia febril en el grupo de blinatumomab fue del 16,7% y 3,7%, respectivamente, mientras que fue 31,4% y 25,5%, respectivamente en el grupo de tratamiento de consolidación. Diez pacientes (18,5%) del grupo de blinatumomab sufrieron infecciones de grado ≥ 3 (en 7 pacientes las infecciones ocurrieron después del aloTPH), mientras que ocurrieron en el 9,8% de los pacientes (5/51) que recibieron quimioterapia de consolidación. Las tasas de incidencia de AA neurológicos fueron del 48,1% en el grupo de blinatumomab y 29,4% en el de quimioterapia de consolidación. Tres pacientes en el grupo de blinatumomab y 1 en el grupo de quimioterapia de consolidación tuvieron AA neurológicos de grado 3 o 4. Dos pacientes en el grupo de blinatumomab y 1 en el de consolidación presentaron SLC de grado 1-2. No se modificó el perfil de seguridad en una actualización del ensayo con una mediana de seguimiento de 44 meses (17).

Valoración del beneficio clínico

No existe una evaluación formal del beneficio clínico de blinatumomab en la indicación solicitada como se ha hecho para otros agentes antineoplásicos por parte de organismos como la ESMO (18, 19, 20). A falta ello, el beneficio clínico se fundamenta en tres hechos: la mayor eficacia en términos de respuestas completas y de SLE/SG, la mayor proporción de pacientes que reciben un aloTPH, estrategia que a la postre determinará la mayor probabilidad de curación de estos pacientes, y por último, la menor toxicidad global observada en el brazo de blinatumomab. A su vez, la toxicidad grado 3/4 específica de blinatumomab fue muy baja en ambos estudios.

Discusión

La propuesta actual de blinatumomab en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo, como parte del tratamiento de consolidación viene avalada por dos estudios fase III (14,16), que incluyen pacientes en primera recaída con criterios de alto riesgo.

El primero (NCT02101853) (14) comparó directamente dos ciclos de blinatumomab con dos ciclos de una quimioterapia de rescate que puede considerarse estándar, con la idea de alcanzar el aloTPH, necesario para alcanzar una remisión duradera. Los criterios de recaída de alto riesgo definidos en el estudio son adecuados. Ambos grupos de pacientes recibieron previamente un ciclo de quimioterapia de reinducción, que también puede considerarse como estándar. Si bien este ensayo también incluyó pacientes en primera recaída sin criterios de alto riesgo, el resultado en esta cohorte no se incluyó en la publicación y por tanto no forma parte del grupo de pacientes incluidos en la indicación a estudio. Tampoco se aleatorizaron los pacientes con $>25\%$ de blastos tras la quimioterapia de reinducción, a los que se ofreció directamente blinatumomab, y que se analizaron aparte en la publicación. Es de destacar que, en el análisis intermedio planificado, el comité de monitorización de datos y seguridad recomendó la detención anticipada de la aleatorización, cuando incluía 208 enfermos aleatorizados en lugar de los 220 planificados. Aunque no se cumplió la regla de interrupción de la eficacia medida como SLE (hazard ratio 0,70 [IC95%: 0,47-1,03], $p=0,03$, superior a la planificada previamente), la combinación de una mayor SLE y SG (hazard ratio 0,62 [IC95%: 0,39-0,98], $p=0,02$), junto a tasas significativamente más bajas de toxicidad grave (incluyendo la mortalidad) y tasas más altas de eliminación de ERM para blinatumomab en comparación con la quimioterapia se consideraron motivos suficientes para detener el estudio. Los autores reconocen que la comparación de SLE (objetivo principal) no alcanzó la significación estadística



preestablecida en el diseño inicial del estudio debido a la terminación anticipada de la aleatorización en los pacientes con recaída de riesgo alto e intermedio. Por último, los procedimientos de aloTPH no estaban completamente estandarizados o prescritos y, por lo tanto, variaron entre los participantes del ensayo. Con todo, si se toman todos los datos globalmente, parece evidente que para los niños y adultos jóvenes con LLA-B en primera recaída de riesgo intermedio y alto, blinatumomab fue superior a la quimioterapia estándar como consolidación posterior a la reinducción y antes del aloTPH. Sin embargo, conviene no olvidar que un 10% de los pacientes EMR negativos tras el primer ciclo de blinatumomab se hicieron EMR positivos y un 3% recayeron tras el segundo ciclo. La ficha técnica del fármaco indica que los pacientes pediátricos con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo pueden recibir 1 ciclo de tratamiento con blinatumomab después de la inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación, si bien en el ensayo fase III AALL1331, NCT02101853 los pacientes recibieron un ciclo de quimioterapia de reinducción y dos ciclos de blinatumomab en el brazo experimental.

El segundo estudio (NCT02393859) (16), también fase III, incluyó a pacientes en primera recaída de alto riesgo, definida en base a criterios que pueden considerarse estándar y presenta diferencias con el anterior. La primera consiste en la edad de inclusión, ya que incluyó pacientes de edad inferior a un año (a partir de 28 días, aunque al final no se incluyó ningún paciente de edad inferior a 1 año) y no incluyó adultos jóvenes (el límite superior de edad fue 18 años). La segunda afecta al diseño. Tras un ciclo de inducción, todos los pacientes en recaída de alto riesgo recibieron dos ciclos de consolidación con pautas que se puede considerar como estándar (aunque permitía elegir entre varias) y a continuación se aleatorizaron 1:1 a recibir un ciclo de blinatumomab o un tercer ciclo de quimioterapia de consolidación, que también puede considerarse estándar. Es decir, recibieron más quimioterapia de rescate que en el protocolo anterior y un ciclo menos de blinatumomab. También se excluyeron de la aleatorización los pacientes con >25% de blastos en médula ósea tras haber recibido un ciclo de inducción y dos ciclos de consolidación. La variable principal de eficacia (supervivencia libre de evento en este estudio y SLE en el anterior) no fue idéntica en ambos estudios, aunque (aparte de la EMR al final del tratamiento y la incidencia de AA, comunes en ambos estudios) en este estudio se evaluaron secundariamente otras variables como la incidencia acumulada de recaída, la supervivencia a los 100 días después del aloTPH y el estado de CD19 en el momento de la recaída. Como ocurrió en el estudio anterior, en el primer análisis intermedio planificado, cuando se llevaba incluido el 50% de pacientes, el comité independiente de seguimiento de datos recomendó la terminación anticipada de la inclusión de pacientes porque se cumplió el criterio preespecificado para declarar beneficio a favor de blinatumomab (la $p < 0,001$ observada fue menor que el umbral establecido de 0,003). La cifra de 108 pacientes aleatorizados (54, blinatumomab; 54, quimioterapia de consolidación) es valorable. Con todo, la supervivencia libre de evento fue significativamente superior en el grupo de blinatumomab y la SG no llegó a alcanzar la significación estadística (HR 0,43 [IC del 95%: 0,18-1,01]). En cambio, la EMR < 0,01% al final de la consolidación se alcanzó en una proporción significativamente mayor de pacientes en el brazo de blinatumomab (90% vs. 54% diferencia, 35,6% [IC del 95%, 15,6% -52,5%]) y la incidencia acumulada de recaída fue significativamente menor en el brazo de blinatumomab (24,9% vs. 70,8%). La proporción de pacientes que recibieron un aloTPH, así como la mortalidad a 100 días post-TPH fueron similares en ambos grupos. La diferencia en la frecuencia de aloTPH respecto al ensayo clínico anterior se explicaría porque la cantidad de quimioterapia administrada post-aleatorización, al grupo de quimioterapia, y por tanto la toxicidad, fue mucho menor en el presente estudio. En definitiva, en este ensayo clínico 1 ciclo de blinatumomab como tercera consolidación antes del aloTPH se asoció con una mejor supervivencia libre de evento, mayor frecuencia de EMR negativa y menor riesgo de recaída en comparación con la quimioterapia de consolidación. Con un seguimiento más prolongado de 44 meses, blinatumomab demostró beneficio también para la SG, con un CRI de 0,34 (IC del 95%: 0,17-0,69; log-rank estratificado $p = 0,002$) (17).

De los resultados de ambos estudios fase III puede concluirse que el tratamiento con blinatumomab a la dosis de 15µg/m² en infusión continua de 28 días puede representar un valioso tratamiento de consolidación que parece ser más eficaz que la quimioterapia convencional antes del aloTPH para la población de pacientes pediátricos a partir de 1 año con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo, en primera recaída de alto riesgo.

Otras posibles alternativas terapéuticas incluyen inotuzumab (InO) y tisagenlecleucel, así como el CAR T ARI001. La información sobre la eficacia y toxicidad de inotuzumab en pacientes pediátricos con LLA de precursores B R/R es muy limitada. Un estudio de fase I (EUDRA-CT 2016-000227-71) investigó la dosis de InO recomendada para fase II en pacientes pediátricos (edad ≥ 1 año o <18 años) con LLA R/R. Los pacientes recibieron 3 dosis de InO (días 1, 8 y 15) por ciclo (21). Se establecieron dos niveles de dosis: el primero fue de 1,4 mg/m² (0,6, 0,4 y 0,4 mg/m²) y el segundo de 1,8 mg/m² (0,8, 0,5 y 0,5 mg/m²). Se incluyeron 25 pacientes (23 evaluables para dosis máxima tolerada). Veintitrés pacientes experimentaron eventos adversos de grado 3 a 4. Se notificó síndrome de obstrucción sinusoidal hepática en 2 pacientes después de quimioterapia. La tasa de respuesta global después del ciclo 1 fue del 80% (IC 95%, 59 a 93%) (20 de 25 pacientes; DL1: 75% [IC 95%, 43 a 95%], DL2: 85% [IC 95%, 55 a 98%]). El 84% (IC 95%, 60 a 97%) de los pacientes respondedores logró una EMR negativa. La probabilidad de SG a 12 meses fue del 40% (IC 95%, 25 a 66%). Nueve pacientes recibieron aloTPH después de InO. En definitiva, InO fue bien tolerado, demostrando actividad antileucémica en niños con LLA R/R. Se estableció el nivel de dosis de 1,8 mg/m² por ciclo, como en los adultos, para los estudios de fase II. En un ensayo de fase II que incluyó pacientes de 1 a 21 años de edad (22), cuarenta y ocho fueron evaluables para respuesta y toxicidad; 19 obtuvieron RC y 9 RCi después del primer ciclo (RC/RCi: 58,3 %; IC del 90 %: 46,5%-69,3%). En 18/27 (66,7%) pacientes con RC o RCi la EMR fue $< 0,01\%$. Tres (6,3 %) pacientes presentaron elevación de ALT de grado 3 y un paciente tuvo hiperbilirrubinemia de grado 3 en el ciclo 1. De 21 pacientes sometidos a aloTPH, 6 (28,6%) desarrollaron SOS de grado 3. La expresión parcial de CD22 y la menor densidad de CD22 se asociaron con una menor probabilidad de respuesta a InO. La ausencia de estudios fase III de InO en LAL pediátrica impide establecer comparaciones con los dos estudios objeto de la presente evaluación. Además, inotuzumab no tiene indicación en pacientes pediátricos.

Por su parte, tisagenlecleucel está indicado para pacientes pediátricos y adultos hasta 25 años, inclusive, con LLA en recaída tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o en segunda recaída o posterior (23). En el estudio fase II ELIANA (tisagenlecleucel) los pacientes menores de 3 años estaban excluidos, por lo que la mediana de edad era 11 años (extremos 3 y 23) (10). Por lo demás, 61% habían recaído tras aloTPH, 68% tenían más de 50% linfoblastos en la médula ósea y 37% tenían alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. Los resultados de la variable principal del estudio TGR (tasa global de respuesta) fueron de 81,3% (IC 95%: 71 -89%) con una mediana de seguimiento 13,1 meses en la población infundida. En la última actualización de datos del estudio ELIANA, con una mediana de seguimiento de 38,8 meses desde la fecha de infusión, la TGR se ha estimado en 82% (IC 95% 72 – 90. Entre las variables secundarias del estudio la tasa de respuesta completa (TRC) con enfermedad mínima residual (EMR) negativa que fue del 66,3% en la población infundida. Además, a los 38 meses de seguimiento, la tasa de duración de la remisión era del 52.2%. En cuanto, a la SG en la población infundida, la mediana no se ha alcanzado actualmente, siendo la estimación de la tasa de SG a los 36 meses de 63% (IC 95%: 51-73%). La población incluida en este estudio era bastante similar a la incluida en el estudio fase I/II de blinatumomab, pero distinta a la de los dos estudios fase III incluidos en el presente documento (pacientes en primera recaída de alto riesgo), por lo que tampoco es posible establecer comparación.

A su vez, el CAR T ARI001 se ha administrado a pacientes pediátricos con LLA R/R en segunda recaída o en primera recaída tras aloTPH (24), pero en el momento actual solo tiene la indicación para tratamiento de LLA de células B CD19+ R/R tras un mínimo de dos líneas de tratamiento o en recaída post-TPH en pacientes adultos mayores de 25 años (25).

El estudio fase I/II de un solo brazo, abierto y con un diseño no comparativo (MT103-205) (13) que dio lugar a la aprobación de blinatumomab para pacientes pediátricos de 1 año o mayores con LLA de precursores B CD19+, sin cromosoma Ph, R/R después de recibir al menos dos terapias previas o en recaída después de recibir un aloTPH tampoco es útil como comparador para eficacia, ya que la población incluida es heterogénea en cuanto a la situación de R/R y difiere de la que se incluye en los dos estudios Fase III que fundamentan la presente evaluación.



En ausencia de comparadores válidos para la indicación evaluada, es preciso hacer hincapié en varios hechos. El primero es que en los dos estudios fase III blinatumomab se administró tras quimioterapia, con estrategias diferentes en ambos estudios. Ello es consistente con las evidencias cada vez más numerosas que indican que la mejor eficacia de blinatumomab se obtiene cuando se ha efectuado un debulking previo con quimioterapia. En segundo lugar, solo se incluyeron las recaídas de alto riesgo, con criterios algo diferentes en ambos estudios, pero igualmente válidos. Con estas limitaciones, puede afirmarse la superioridad de blinatumomab sobre la quimioterapia estándar para la primera recaída de la LAL pediátrica de precursores B, Ph-negativa como parte del tratamiento de consolidación.

En cuanto a la seguridad, ambos estudios fase III aportan ventajas en favor de blinatumomab sobre la quimioterapia estándar. En el estudio del Childrens Oncology Group los 4 AA de especial interés (infección, neutropenia febril, mucositis y sepsis) fueron claramente menos frecuentes en los pacientes tratados con blinatumomab¹⁴. Las tasas de EA de grado ≥ 3 relacionados con blinatumomab fueron inferiores al 2%. Todos los AA relacionados con blinatumomab fueron completamente reversibles, sin muertes relacionadas con AA. Diecinueve (19%) y 15 (17%) de pacientes que recibieron los ciclos 1 y 2 de blinatumomab precisaron reducción de dosis según los criterios especificados por el protocolo. En el estudio europeo¹⁶ los AA se recopilaban de forma diferente, desde el inicio del tratamiento hasta el día 90 después del aloTPH o 30 días después para pacientes que no recibieron dicho trasplante. La incidencia de AA de grado ≥ 3 fue 57,4% en el grupo de blinatumomab y 82,4% en el grupo de quimioterapia de consolidación. La incidencia de AA graves fue del 24,1% en el grupo de blinatumomab y 43,1% en el de quimioterapia de consolidación. Los AA graves notificados con mayor frecuencia fueron trastornos neurológicos y convulsiones (cada uno 3,7%) en el grupo de blinatumomab y neutropenia febril (17,6%) en el de quimioterapia de consolidación. La mayor frecuencia de aloTPH en ambos estudios sería indicativa de una mayor eficacia y menor toxicidad global en los pacientes tratados con blinatumomab.

La ficha técnica de blinatumomab indica que los pacientes pediátricos con LLA de precursores B en primera recaída de alto riesgo pueden recibir 1 ciclo de tratamiento con blinatumomab después de la inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación, si bien en el ensayo fase III AALL1331, NCT02101853 los pacientes recibieron un ciclo de quimioterapia de reinducción y dos ciclos de blinatumomab en el brazo experimental, antes de la realización del aloTPH. Debe vigilarse y tratar la toxicidad neurológica y el síndrome de liberación de citocinas de forma similar a las terapias avanzadas tipo CAR T.

Conclusión

La eficacia y seguridad de blinatumomab en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo, como parte del tratamiento de consolidación se evaluó en 2 estudios fase III.

En el ensayo fase III (AALL1331, NCT02101853) el comité independiente de seguimiento recomendó la terminación anticipada del estudio al constatar beneficio en favor de blinatumomab. En este ensayo, la SLE a 2 años, objetivo primario, fue 54,4% para el grupo tratado con dos ciclos de blinatumomab (N=105) frente al 39,0% en el grupo tratado con quimioterapia (N=103) (hazard ratio 0,70 [IC95%: 0,47-1,03], p=0,03), sin alcanzar significación estadística. Por otro lado, la SG a 2 años fue de 71,3% frente a 58,4% (hazard ratio 0,62 [IC95%: 0,39-0,98], p =0,02), respectivamente, con una diferencia significativa entre grupos.”.

En el ensayo fase III (NCT02393859), con un a mediana de seguimiento de 22,4 meses, se observaron eventos en 17 de 54 pacientes (31,5%) en el grupo tratado con un ciclo de blinatumomab y 31 de 54 (57,4%) en el grupo de quimioterapia de consolidación, con una estimación de Kaplan-Meier de la tasa de supervivencia sin complicaciones a los 24 meses significativamente mayor en el grupo de blinatumomab (66,2% [IC95%, 50,1%-78,2%] frente a 27,1% [IC95%, 13,2%-43,0%]) (p<0,001). La mediana de seguimiento para la SG fue de 19,5 meses (intervalo, 0,1-44,1). Hubo 24 muertes, 8 (14,8%) en el grupo blinatumomab y 16 (29,6%) en el grupo de consolidación (HR 0,35 [IC95%, 0,12-1,01]). En un análisis a



más largo plazo (con una mediana de seguimiento de 44 meses), se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de SG estimada a los 4 años, siendo del 77% con blinatumomab y del 49% con quimioterapia (HR 0,34; IC95%: 0,17–0,69; p = 0,002.)

Sin embargo, existen diferencias en el diseño de ambos estudios, tanto en la definición de los pacientes de alto riesgo como en la pauta de tratamiento utilizada y las indicaciones para realizar el aloTPH posterior. Además, los pacientes con más del 25% de blastos en médula ósea tras un ciclo de quimioterapia de rescate tuvieron muy baja respuesta tras dos ciclos de blinatumomab en el primer ensayo fase III, y no estaban incluidos en el segundo.

En pacientes de alto riesgo en recaída las opciones terapéuticas actuales pasan por quimioterapia, con toxicidad considerable, y la realización de un posterior aloTPH. El tratamiento convencional de la primera recaída de alto riesgo en la LLA es desfavorable, por lo que constituye una necesidad médica no cubierta con el mismo. En ambos estudios fase III, la incorporación de uno o dos ciclos de blinatumomab como sustitución de parte de la quimioterapia de rescate ofrece mejores resultados en términos de eficacia y de toxicidad que la quimioterapia estándar, permitiendo la realización del aloTPH en un mayor porcentaje de pacientes

En este sentido la incorporación de blinatumomab es una opción de tratamiento preferente que determinaría un mayor porcentaje de respuestas, con menor toxicidad y una mayor probabilidad de realización de un aloTPH, que constituye la estrategia curativa para esta situación.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



Referencias

1. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2018
2. Sasaki K, Jabbour E, Short NJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980-2017. *Am J Hematol.* 2021; 96:650-658. Erratum in: *Am J Hematol.* 2021 Jun 1PMID: 33709456.
3. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015; 373:1541-1552
4. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood.* 2021: blood.2021012328. doi: 10.1182/blood.2021012328.
5. Contreras CF, Higham CS, Behnert A, Kim K, Stieglitz E, Tasian SK. Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(1): e28718.
6. Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019; 14:94-105.
7. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39:295-307.
8. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1917-1923.
9. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al. A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020; 38:3282-3293.
10. Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41:1664-1669.
11. European Medicines Agency. Blincyto EPAR (extensión of indication variation assessment report). 2018
12. Ficha Técnica Blincyto nueva (incorporando datos de pacientes pediátricos), disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133349/anx_133349_es.pdf.
13. Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4381-4389.
14. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation with Blinatumomab vs. Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021; 325:833-842.

15. Hogan LE, Brown PA, Ji L, et al. AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4118-4129.
16. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children with High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(9):843-854.
17. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Improved survival and MRD remission with blinatumomab vs. chemotherapy in children with first high-risk relapse B-ALL. *Leukemia.* 2023;37:222-225.
18. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-2366.
19. Thomson S, Witzke N, Gyawali B, et al. Assessing the benefit of cancer drugs approved by the European Medicines Agency using the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale over time. *Eur J Cancer.* 2021; 150:203-210.
20. Kiesewetter B, Cherny NI, Boissel N, et al. EHA evaluation of the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open.* 2020; 5(1): e000611.
21. Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, et al. A phase I study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood.* 2021; 137:1582-1590.
22. O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al. Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):956-967.
23. Ficha Técnica de Kymriah disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_es.pdf
24. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, et al. CART19-BE-01: A Multicenter Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. *Mol Ther.* 2021; 29:636-644.
25. Accesible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2021-medicamentosusohumano-3/la-aemps-autoriza-el-car-t-ari-0001-del-hospital-clinic-para-pacientes-con-leucemia-linfoblastica-aguda/>