

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-408/V1/05122025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de blinatumomab (Blincyto®) en monoterapia como parte del tratamiento de consolidación de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y CD19 positivo de reciente diagnóstico

Fecha de publicación: 05 de diciembre de 2025

Índice

Introducción	1
Blinatumomab (Blincyto®)	2
Farmacología	3
Eficacia (11,12)	4
Estudio E1910	4
Estudio 20120215	6
Seguridad (11,12)	8
Discusión	10
Conclusión	13
Grupo de expertos	14
Anexo	15
Referencias	20

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. En general, la LLA representa aproximadamente el 12-15 % de todas las leucemias y comprende alrededor del 25-33 % de todos los cánceres infantiles y el 80 % de las leucemias infantiles, y aproximadamente el 5-10 % de las leucemias en adultos en Europa (1). 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 (2-4). El 60% de los casos de LLA tienen menos de 20 años. En Europa occidental, la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 6,27 por 100.000 en 2019, con una prevalencia que varía significativamente entre regiones, desde 1,55 por 10.000 en Europa del Este hasta 5,42 por 10.000 en Europa Occidental. En España, al igual que en otros países europeos, la prevalencia es relativamente baja en comparación con otras

neoplasias hematológicas, pero representa una carga significativa debido a la necesidad de tratamientos prolongados y complejos (1).

El diagnóstico de la LLA se basa en una combinación de hallazgos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos. La evaluación inicial incluye un hemograma completo, aspirado y biopsia de médula ósea, y estudios de inmunofenotipificación mediante citometría de flujo para determinar el linaje celular y la expresión de marcadores específicos como CD19. Además, se realizan análisis citogenéticos y moleculares para identificar anomalías cromosómicas, como la presencia del cromosoma Filadelfia, y mutaciones genéticas que puedan influir en el pronóstico y la elección del tratamiento (5). La detección de enfermedad residual mínima (EMR) mediante técnicas de alta sensibilidad, como la PCR cuantitativa o la secuenciación de nueva generación, es crucial para evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar las estrategias terapéuticas (6).

Debido a diferencias en su tratamiento, es importante diferenciar la LLA con cromosoma Filadelfia positivo (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 (7). 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 (8).

Los factores pronósticos en la LLA incluyen la edad al diagnóstico, el recuento leucocitario inicial, la presencia de anomalías citogenéticas específicas, y la respuesta al tratamiento inicial, especialmente la negatividad de la EMR tras la inducción. La presencia de ciertas alteraciones genéticas, como las deleciones de IKZF1, se asocia con un pronóstico desfavorable y una mayor probabilidad de recaída (5). La evaluación continua de la EMR es un componente esencial en la estratificación del riesgo y la planificación del tratamiento (6).

El objetivo del tratamiento de la LLA es la curación, y se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. Se recomiendan esquemas tipo BFM (protocolo pediátrico adaptado), hyper-CVAD (protocolo intensivo para adultos), o UKALLXII/ECOG2993 (protocolo para adultos con LLA de novo) (5,6,9). 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, como pacientes con respuesta pobre o alto riesgo de recaída tras terapia de intensificación, se les realiza un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) (10). 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%) (11). Guías como las ESMO 2024 y la NCCN recomiendan la incorporación de blinatumomab, anticuerpo biespecífico que se dirige a las células T contra las células B, en consolidación como parte de estrategias de primera línea para mejorar la supervivencia global en pacientes con LLA de precursores de células B en remisión negativa para EMR (4,9).

Blinatumomab (Blinicyto®)

Blinatumomab (Blinicyto®) ha sido autorizado para una nueva indicación en monoterapia como parte del tratamiento de consolidación de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y CD19 positivo de recientes diagnóstico. Blinatumomab fue designado «medicamento huérfano» para el tratamiento de la LLA el 24 de julio de 2009, y recibió autorización de comercialización por la Comisión para la indicación a la que se refiere este informe en enero de 2025 (1,11).

También dispone autorización en la UE para el tratamiento de otras indicaciones en:

- adultos en monoterapia para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B CD19 positivo y en situación refractaria o en recaída. Los pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo 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.
- adultos en monoterapia para el tratamiento de LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera o segunda remisión completa y con enfermedad mínima residual (EMR) igual o superior al 0,1%.
- pacientes pediátricos a partir de 1 mes de edad en monoterapia con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo y en situación refractaria o en recaída tras haber recibido al menos dos tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.
- pacientes pediátricos a partir de 1 mes de edad en monoterapia con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación.

Blinatumomab se comercializa en polvo para concentrado solución (estabilizadora) para solución para perfusión. Cada vial de polvo contiene 38,5 microgramos de blinatumomab. La reconstitución con agua para preparaciones inyectables resulta en una concentración final de blinatumomab de 12,5 microgramos/ml. Blinatumomab se produce en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Blinatumomab para pacientes con LLA de células B en fase de consolidación se administra como una perfusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante utilizando una bomba de perfusión. Un solo ciclo de tratamiento consta de 28 días (4 semanas) de perfusión continua seguidos de un intervalo de 14 días (2 semanas) sin tratamiento. Los pacientes pueden recibir hasta 4 ciclos de tratamiento de consolidación con blinatumomab. Los pacientes con un peso igual o superior a 45 kg reciben una dosis fija, mientras que, para los pacientes con un peso inferior a 45 kg la dosis se calcula utilizando el área de superficie corporal (ASC) del paciente. Para un peso corporal de ≥ 45 kg la dosis es de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante los días 1 a 28 de cada ciclo, seguida de un intervalo de 14 días sin tratamiento (días 29 a 42). Para un peso corporal inferior a 45 kg, la dosis durante los días 1 a 28 es de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ (sin superar los 28 $\mu\text{g}/\text{día}$), seguida igualmente de un intervalo de 14 días sin tratamiento (días 29 a 42).

El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de neoplasias hematológicas. A los pacientes tratados con blinatumomab se les debe entregar el folleto formativo para pacientes y cuidadores y la tarjeta de información para el paciente. Para el tratamiento de LLA de precursores de células B en la fase de consolidación se recomienda la hospitalización como mínimo durante los 3 primeros días del primer ciclo y los primeros 2 días de ciclos posteriores. 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. En el segundo ciclo, se recomienda la hospitalización como mínimo durante 2 días, y la decisión clínica se basará en la tolerancia a BLINCYTO durante el primer ciclo. Se debe tener precaución, ya que se han observado casos de aparición tardía de los primeros eventos neurológicos (12).

Farmacología

Blinatumomab es una molécula con doble especificidad diseñada para unirse específicamente a CD19, que se expresa sobre la superficie de células de linaje B, y a CD3, que se expresa sobre la superficie de células T. Activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR) con el CD19 de las células B benignas y malignas. La actividad antitumoral de blinatumomab no depende de que las células T sean portadoras de un TCR

específico ni de los antígenos peptídicos que presentan las células cancerosas, sino que es de naturaleza policlonal e independiente del antígeno leucocitario humano (HLA) de las células diana. Blinatumomab actúa como mediador en la formación de una sinapsis citolítica entre las células T y las células tumorales, liberando enzimas proteolíticas para destruir tanto a las células diana proliferantes como en reposo. Blinatumomab se asocia con una mayor producción transitoria de las moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, y tiene como resultado la eliminación de las células CD19+ (12).

Eficacia (11,12)

La eficacia y seguridad de blinatumomab en monoterapia como parte del tratamiento de consolidación de pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Ph- y CD19+ de reciente diagnóstico se fundamenta principalmente en el estudio E1910 (20129152; NTC02003222) (11,13) y apoyado adicionalmente por los datos de eficacia en población pediátrica del estudio 20120215 (NTC02393859; EudraCT number: 2014-002476-92) (11,14).

Estudio E1910

El estudio E1910 es un ensayo clínico (EC) de fase III, aleatorizado y controlado, que compara la eficacia de blinatumomab alternado con quimioterapia (QT) de consolidación, con QT de consolidación sola en pacientes adultos (≥ 30 a ≤ 70 años) con LLA Ph- CD19+ de recién diagnóstico.

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos con un ECOG 0-2, de entre 30 y 70 años, recientemente diagnosticados de LLA BCR-ARL negativo, es decir, Ph-, de células precursoras B.

Los pacientes excluidos fueron aquellos con LLA con cromosoma Ph+/BCRABL+, leucemias/linfomas de Burkitt, leucemias de células B maduras, LLA de células T o linfoma linfoblástico de células B, pacientes con neoplasia maligna activa concurrente para la que estuvieran recibiendo tratamiento. También se excluyó a aquellos pacientes con patología significativa preexistente del SNC o convulsiones incontrolables.

El EC se llevó a cabo en 4 periodos: Periodo 1 de inducción (Brazo A); Periodo 2 de intensificación (Brazo B); Periodo 3 de aleatorización (Brazo C vs. Brazo D) y Periodo 4 de mantenimiento (Brazo E).

En el periodo 1, los pacientes (brazo A) recibieron 2 ciclos de QT de inducción combinada con pegaspargasa (pacientes < 55 años) o rituximab (opcional) en pacientes CD20+. En el periodo 2 (brazo B) se intensificó el tratamiento con metotrexato a dosis alta y pegaspargasa en aquellos pacientes con remisión hematológica completa (RC) o con RC con recuperación incompleta del recuento sanguíneo periférico (RCi). Posteriormente, se evaluó la remisión y la enfermedad residual mínima (EMR).

En el periodo 3, los pacientes sin EMR se aleatorizaron 1:1 al brazo C (blinatumomab alternado con QT) y brazo D (QT sola):

- Brazo C: 2 ciclos (28 días) de blinatumomab, seguidos de 3 ciclos de QT de consolidación, a continuación, otro ciclo de blinatumomab, seguido de un ciclo adicional de QT y un cuarto ciclo de blinatumomab.
- Brazo D: 4 ciclos de QT de consolidación.

Los pacientes con EMR positiva tras la terapia de intensificación fueron asignados al brazo C del estudio.

Blinatumomab se administró en una dosis de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ en una infusión IV continua de 28 días (cIV) y cada ciclo estuvo separado por un intervalo sin tratamiento de 2 semanas.

La aleatorización se estratificó inicialmente por: EMR (positivo vs. negativo [$\text{EMR} < 1 \times 10^{-4}$]); edad (< 55 años vs. ≥ 55 años), estado CD20+ (positivo vs. negativo), uso de rituximab (sí vs. no); e intención de recibir un trasplante alogénico de células madre (TCM). Tras la aprobación de blinatumomab por parte de la FDA para pacientes con LLA y EMR positiva posterior

a la terapia de inducción en marzo de 2018, el diseño del estudio se modificó para eliminar la aleatorización en los pacientes con EMR positiva, con el fin de evitar una posible pérdida de oportunidad terapéutica para estos pacientes.

Tras completar la QT de consolidación, se administró 2,5 años de terapia de mantenimiento (Periodo 4; brazo E) con POMP (6-mercaptopurina, vincristina, metotrexato y prednisona) desde la intensificación del tratamiento.

Los regímenes de QT dispensados para la inducción, intensificación, consolidación y mantenimiento están basados en el protocolo UKALL12/ECOG2993, reconocido como la terapia estándar (SoC).

En lugar de la QT de consolidación y mantenimiento, los pacientes podían proceder a un TCM a discreción del médico, esto se sugirió realizarlo después de los dos primeros ciclos de blinatumomab (brazo C) o en cualquier momento tras la QT de intensificación en el brazo de QT de control (brazo D).

La variable principal fue la supervivencia global (SG) en pacientes con EMR negativa desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Las variables secundarias fueron: supervivencia libre de recaídas (SLR) en pacientes con EMR negativa desde la aleatorización hasta la recaída o muerte por cualquier causa; y la SG y SLR en pacientes con EMR positiva desde la finalización de 2 ciclos de blinatumomab o la terapia de consolidación hasta la muerte por cualquier causa, en el caso de SLR hasta recaída o muerte por cualquier causa.

El análisis estadístico empleado para las variables de SG y SLR fue el cálculo mediante Kaplan-Meier. La comparación de la SG entre los brazos se realizó con la prueba de rango logarítmico estratificada unilateral, utilizando como factores de estratificación la edad, CD20 +/-, uso de rituximab e intención de recibir TCM. Se fijó un error de tipo I unilateral de 0,025. El análisis fue por intención de tratar (ITT). Para evaluar el posible impacto de trasplante en la comparación primaria, se efectuó un análisis de sensibilidad de SG y SLR incorporando la recepción de trasplante como covariable dependiente del tiempo.

Los análisis intermedios de eficacia se planificaron anualmente y fueron revisados por el Comité de Monitorización de Datos y Seguridad (DSMC) de ECOG-ACRIN. Para ajustar los errores estadísticos acumulados en dichos análisis, los valores críticos de las evaluaciones finales se determinaron mediante una versión truncada de la función de gasto de error de Lan-DeMets, basada en el límite de O'Brien-Fleming (O-F). Si algún análisis intermedio superaba el límite superior de eficacia de O-F, el DSMC podía recomendar la interrupción del estudio por demostrarse beneficio en los pacientes con EMR negativa. Por el contrario, la ineficacia podía declararse en el primer análisis si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para el Hazard Ratio (HR) era superior a 1; en los análisis posteriores se aplicaron los límites lineales de ineficacia del 20% (LIB20).

Resultados estudio principal

Un total de 488 pacientes fueron incluidos en el Periodo 1 de inducción. Después del tratamiento de intensificación, 286 pacientes fueron elegibles y aleatorizados en el periodo 3. De los 286 pacientes, 224 fueron EMR negativos, 112 recibieron blinatumomab alternado con QT (brazo C) y los otros 112 recibieron QT sola (brazo D). Un total de 62 pacientes fueron EMR positivos, 40 recibieron blinatumomab alternado con QT (brazo C) y 22 recibieron QT sola (brazo D).

En cuanto a las características demográficas basales, la media de edad fue de 49,6 años en los pacientes que recibieron blinatumomab alternado con QT (blinatumomab/QT) y de 50,2 años para los que solo recibieron QT. El porcentaje de varones fue del 45,4 % en el brazo C (blinatumomab/QT) y de 52,2 % en el brazo D (QT sola). La raza mayoritaria en ambos brazos fue la blanca, con un 77 % y un 82,1 % del total de pacientes.

En cuanto a las características basales con respecto a la enfermedad, los pacientes con ECOG 0 fueron el 37,5 % en el brazo C y el 36,6 % en el brazo D, y con ECOG 1 fueron el 57,2 % y el 60,4 % respectivamente. Por último, el porcentaje de

pacientes con EMR positiva fue del 26,3 % brazo C y del 16,4 % brazo D, y el porcentaje de pacientes con EMR negativa fue de 73,7 % y 83,6 % respectivamente.

A fecha de corte de 23 de junio de 2023, se reportaron un total de 59 muertes en los pacientes con EMR negativa, 19 (17 %) en el brazo C y 40 (35,7 %) en el brazo D. La mediana de seguimiento fue de 4,5 años en ambos brazos. El Hazard Ratio (HR) de la SG fue de 0,44 (IC 95 %: 0,25 a 0,76; $p = 0,003$). La mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los brazos (Figura 1).

Resultados variables secundarias (a fecha de corte 23 de junio de 2023)

El HR de la SLR para los pacientes con EMR negativa fue de 0,53 (IC 95 %: 0,32 a 0,88; $p = 0,006$). La mediana no se alcanzó en ninguno de los brazos (Figura 2).

De los pacientes con EMR positiva ($n = 62$) se reportaron un total de 24 muertes, 11 (27,5 %) en el brazo C y 13 (59,1 %) en el brazo D. La mediana de seguimiento en el brazo de blinatumomab/QT fue de 4,6 años y en el brazo QT de 5 años. La SG tuvo un HR fue de 0,40 (IC 95 %: 0,14 a 1,12) a favor del brazo blinatumomab/QT. La mediana de SG no se alcanzó en el brazo C, mientras que el brazo D fue de 1,9 años (Figura 3). Con respecto a la SLR, la mediana de seguimiento fue de 4,6 años en el brazo tratamiento y 5 años en el brazo SoC. El HR fue 0,37 (IC 95 %: 0,13 a 1,03; $p = 0,056$) a favor del brazo C (blinatumomab + SoC). La mediana no se alcanzó en el brazo tratamiento y fue de 0,6 años en el brazo D (SoC) (Figura 4).

En cuanto a la SLR tras dos ciclos, entre los sujetos aleatorizados con EMR negativa que permanecieron con EMR negativa, se notificaron muertes por cualquier causa en 10 sujetos (10,9 %) del brazo C y en 23 sujetos (31,9 %) del brazo D. Entre los sujetos aleatorizados con EMR positiva que pasaron a EMR negativa, se notificaron muertes por cualquier causa en 3 sujetos (10,7 %) del brazo C y en 1 sujeto (50,0 %) del brazo D. La estimación de Kaplan-Meier de la SG a 5 años fue del 89,0 % (IC 95 %: 80,5 a 93,9) y del 66,8 % (IC 95 %: 53,1 a 77,3) para los sujetos con EMR negativa que se mantuvieron negativos, y del 88,6 % (IC 95 %: 68,7 a 96,2) y del 50,0 % (IC 95 %: 0,6 a 91,0) para los sujetos con EMR positiva que pasaron a EMR negativa, en los brazos C y D, respectivamente. 28 pacientes (de 40) con EMR positiva tras la terapia de inducción alcanzaron EMR negativa después de dos ciclos en el brazo C, frente a 2 (de 22) en el brazo D.

En cuanto a los resultados de SG entre los sujetos que recibieron TCM durante la consolidación (37 sujetos en el brazo C y 28 sujetos en el brazo D) se notificaron eventos de muerte por cualquier causa en 6 pacientes (16,2 %) del brazo C y en 7 pacientes (25,0 %) del brazo D. La estimación de Kaplan-Meier de la SG a 5 años fue del 83,8 % (IC 95 %: 67,4 a 92,4) en el brazo C y del 72,7 % (IC 95 %: 51,1 a 86,0) en el brazo D. En esta misma población, se notificaron eventos de recaída en 3 pacientes (8,1 %) frente a 6 (21,4 %) y eventos de muerte por cualquier causa en 3 pacientes (8,1 %) frente a 2 (7,1 %) en los brazos C y D, respectivamente. La estimación de Kaplan-Meier de la SLE a 5 años fue del 83,8 % (IC 95 %: 67,4 a 92,4) en el brazo C y del 69,8 % (IC 95 %: 48,5 a 83,7) en el brazo D.

Estudio 20120215

El estudio 20120215 es un EC de fase III, aleatorizado, abierto, controlado y multicéntrico, que evalúa la eficacia y seguridad de blinatumomab frente a QT intensiva estándar de consolidación tardía en pacientes pediátricos con LLA de precursores de B en primera recaída de alto riesgo, con médula ósea M1 (aspirado o biopsia de médula ósea representativa con blastos $< 5\%$, con celularidad satisfactoria y hematopoyesis en regeneración) o M2 (aspirado o biopsia de médula ósea representativa con $\geq 5\%$ y $< 25\%$ de blastos), asignados al azar para recibir un ciclo de blinatumomab ($15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$) o un tercer ciclo de quimioterapia de consolidación SoC (consolidación de alto riesgo 3, HC3).

El estudio se lleva a cabo tras un periodo de selección (3 semanas) en el que se evaluó la elegibilidad de los pacientes y su aleatorización según la edad y el estado medular tras la terapia de consolidación 2 (HC2). En el periodo de tratamiento (4 semanas), los pacientes recibieron un único ciclo de consolidación con blinatumomab o HC3. Durante este periodo, los pacientes que se encuentren o alcancen una segunda remisión completa citomorfológica CR2 (médula M1) después

de completar el tratamiento de consolidación en cualquiera de los dos brazos, serán sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alloHSCT). En el periodo de seguimiento, se llevaron a cabo dos fases de seguimiento, desde 7 días antes hasta 36 meses después del trasplante HSCT o fallecimiento, lo que ocurra primero. Hubo un seguimiento de eficacia a corto plazo (12 meses tras alloHSCT) y seguimiento a largo plazo cada 3 meses hasta que el último paciente haya alcanzado 36 meses o falleciera.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de > 28 días y < 18 años con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo con cromosoma Filadelfia negativo, según lo definido por los criterios de la I-BFM SG/IntReALL (después de la segunda consolidación posterior a la inducción, de acuerdo con las guías de tratamiento IntReALL), con < 25 % blastos en médula ósea al momento de la aleatorización. El titular de la autorización de comercialización (TAC) estratificó a la población según el riesgo de acuerdo con el protocolo IntReALL. Por tanto, se dividen en:

- Pacientes con recaída muy temprana (< 18 meses desde el diagnóstico inicial) en cualquier localización anatómica.
- Pacientes con recaída temprana aislada en médula ósea (> 18 meses tras el diagnóstico inicial y < 6 meses desde la finalización de la terapia de primera línea).
- Pacientes con EMR positiva.

Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes con: patología clínicamente relevante del SNC que requieran tratamiento (p ej. epilepsia no controlada); evidencia de infiltración actual del SNC por LLA (SNC 2, SNC 3); pacientes con recaída en el SNC en el momento de la recaída son elegibles si la afectación del SNC ha sido tratada con éxito antes de la inclusión, así como aquellos con función renal o hepática anormal previa al inicio del tratamiento (día 1).

Después de la terapia de inducción y dos bloques de QT de consolidación de alto riesgo (HC2), se aleatorizó a los pacientes (1:1) o bien al brazo de blinatumomab o al brazo HC3. Blinatumomab se administró en infusión iv continua a una velocidad de perfusión diaria constante de 15 µg/m²/día durante 4 semanas (la dosis diaria máxima no debía exceder de 28 µg/día). Los pacientes aleatorizados al brazo blinatumomab recibieron 1 ciclo (1 semana) de HC3. HC3 se administró de acuerdo al protocolo IntReALL.

Los pacientes fueron estratificados por edad (< 1 año; 1 a 9 años; > 9 años), por el estado de la médula ósea determinado al final del segundo ciclo de QT de consolidación y estado de EMR determinado al final de la inducción (blastos < 5% con nivel de EMR < 10⁻³, blastos < 5% con nivel de EMR ≥ 10⁻³ y blastos ≥ 5% y < 25%).

La variable principal fue la supervivencia libre de eventos (SLE) definida como el tiempo desde el momento de la aleatorización hasta la fecha de recaída o < 25 % blasto en médula ósea después de haber alcanzado una remisión completa (RC), el no lograr una RC al final del tratamiento, una segunda neoplasia maligna o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. La variable secundaria clave fue SG definida como el tiempo desde aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Las variables secundarias fueron la respuesta de EMR después de blinatumomab, definida como un nivel de EMR < 10⁻⁴, la seguridad, y la seguridad después del trasplante HSCT tras blinatumomab.

Resultados del estudio

Un total de 111 pacientes fueron aleatorizados (n = 57 al brazo HC3; n = 54 al brazo blinatumomab) y fueron incluidos en el análisis principal. De éstos, 106 (95,5 %) recibieron tratamiento, n = 53 HC3 y n = 54 blinatumomab).

Con respecto a las características basales, el 72,1 % de los pacientes estaban entre 1 y 9 años con una media de 7 años, el 52,3 % eran niñas y el 96,4 % de raza blanca. El 64,0 % tenían < 5 % de blastos en médula ósea con nivel de EMR < 10⁻³.

Resultado variable principal

En el análisis final, el 35,1 % (20 de 57) de pacientes en el brazo HC3 y el 61,1 % (33 de 54) de pacientes en el brazo blinatumomab seguían vivos sin eventos y no censurados. La mediana de tiempo hasta evento fue de 7,8 meses (IC

95 %: 5,8 a 13,4) para el brazo HC3 y no se alcanzó para el brazo blinatumomab (IC 95 % de 24,8 a no estimable [NE]), con un HR de 0,35 (IC 95 %: 0,26 a 0,61; valor de $p < 0,001$). El tiempo de seguimiento de la mediana global fue de 51,9 meses (IC 95 %: 47,2 a 62,1) (Figura 5).

Resultados variables secundarias

El tiempo de seguimiento de la mediana para la SG fue de 55,2 meses para la población en general. La mediana de tiempo para el brazo HC3 se alcanzó a los 25,6 meses (IC 95 %: 17,5 a NE) y para el brazo de blinatumomab no se llegó a alcanzar. El HR fue de 0,33 (IC 95 %: 0,16 a 0,66; $p = 0,001$) (Figura 6).

Con respecto a EMR, el número de respuestas fue 53,1 % (IC 95 %: 38,3 a 67,5; $p < 0,001$) para el brazo HC3 y del 93,3 % (IC 95 %: 82,1 a 97,9; $p < 0,001$) con una diferencia de 40,8 (IC 95 %: 25,3 a 56,3).

La mediana de tiempo hasta el trasplante en el brazo HC3 fue de 1,7 meses (intervalo: 1 a 4 meses) y de 1,9 meses (intervalo: 1 a 3 meses) en el brazo blinatumomab. La incidencia numérica de TCPH alogénico posbasal en el brazo de HC3 fue del 82,5% (47 de 57) y el 94,4% (51 de 54) en el brazo de blinatumomab. En el brazo HC3, 39 de los 57 sujetos (68,4%) recibieron un trasplante mientras estaban en remisión completa, mientras que en el brazo blinatumomab fueron 51 de los 54 pacientes (94,4%).

A los 100 días del trasplante, la tasa de mortalidad alcanzó 3,9 % (IC del 95%: 1,0 - 14,8) en el brazo blinatumomab y 5,1 % (IC del 95%: 1,3 a 19,0) en el brazo HC3. La mediana de Kaplan-Meier de tiempo hasta la muerte fue de 1 558,0 días en el brazo HC3 (IC del 95%: 431,0 días hasta NE) y no se alcanzó en el brazo blinatumomab (IC del 95%: NE - NE).

Seguridad (11,12)

Los principales datos de seguridad de blinatumomab se componen de varios estudios clínicos que abarcan tanto poblaciones adultas como pediátricas. En adultos, los estudios principales incluyen el E1910 (fase III aleatorizado) y los estudios MT103-202 y MT103-203, ambos estudios fase 2 de un solo brazo en sujetos adultos con LLA de precursores de células B en remisión completa con EMR positiva. En poblaciones pediátricas y de adultos jóvenes, se incluyen los estudios 20120215 y AALL1331, ambos estudios fase III en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo.

Los principales datos de seguridad se basan en el estudio E1910 a fecha de corte de 23 de junio de 2023. Se incluyeron 480 pacientes en el periodo 1 de inducción y periodo 2 de intensificación, de los cuales 477 (99,4 %) informaron de eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de inducción y 241 (50,2 %) relacionados con el tratamiento de intensificación.

En el periodo 3 de consolidación, el 100% ($n = 111$) de los pacientes con EMR negativa reportaron EA en el brazo blinatumomab/QT y un 98,2 % ($n = 110$) reportaron EA en el brazo SoC. Los EA más frecuentemente reportados en el brazo blinatumomab/QT fueron disminución de recuento de neutrófilos (90,1 %), disminución de recuento de plaquetas (82,0 %), anemia (58,6 %), disminución recuento de glóbulos blancos (55,9 %), cefalea (41,4 %), disminución recuento de linfocitos (36,9 %), vómitos (33,3 %) y diarrea (33,3 %). Los EA más frecuentes en el brazo SoC fueron disminución del recuento de neutrófilos (94,6 %), disminución del recuento de plaquetas (82,1 %) disminución del recuento de glóbulos blancos (67,0 %), anemia (53,6 %) y dolor de cabeza (32,1 %).

Para el total de la población (pacientes con EMR negativa y positiva), se notificaron EA en el 98,6 % ($n = 145$) de pacientes del brazo blinatumomab/QT y en el 97,7 % ($n = 125$) en el brazo SoC. En el brazo blinatumomab + SoC, los EA notificados con mayor frecuencia fueron disminución del recuento de neutrófilos (87,8 %), disminución del recuento de plaquetas (79,6 %), anemia (57,1 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (51,7 %), cefalea (41,5 %), diarrea (33,3 %) y vómitos (30,6 %). En el brazo SoC, los EA notificados con mayor frecuencia fueron disminución del recuento de neutrófilos

(93,0 %), disminución del recuento de plaquetas (83,6 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (64,1 %), anemia (57,0 %) y cefalea (32,8 %).

En los pacientes con EMR negativa se notificaron EA de grado ≥ 3 en el 98,8 % (n = 109) de los pacientes en el brazo blinatumomab/QT y en el 98,2 % (n = 110) en el brazo SoC. Lo EA grado ≥ 3 notificaciones con mayor frecuencia fueron disminución del recuento de neutrófilos (87,4 % para el brazo blinatumomab/QT vs. 94,6 % brazo QT), disminución del recuento de plaquetas (70,3 % vs. 77,7 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (54,1 % vs. 66,1 %), disminución del recuento de linfocitos (34,2 % vs. 27,7 %), anemia (31,5 % vs. 41,1 %) y neutropenia febril (20,7 % vs 28,6 %).

Para el total de la población (pacientes con EMR negativa y positiva), se notificaron EA de grado ≥ 3 en el 95,9 % (n = 141) del brazo blinatumomab/QT y en un 97,7 % (n = 125) en el brazo SoC. Los EA de grado ≥ 3 notificados con mayor frecuencia en el brazo blinatumomab/QT fueron disminución del recuento de neutrófilos (85,0 %), disminución del recuento de plaquetas (69,4 %), disminución del recuento de leucocitos (50,3 %), anemia (29,9 %), disminución del recuento de linfocitos (27,9 %) y neutropenia febril (21,8 %). En el brazo SoC fueron disminución del recuento de neutrófilos (93,0 %), disminución del recuento de plaquetas (78,9 %), disminución del recuento de glóbulos blancos (63,3 %), anemia (42,2 %), neutropenia febril (28,9 %) y disminución del recuento de linfocitos (27,3 %).

Se notificaron EA mortales en 3 sujetos (2,0 %) del brazo blinatumomab/QT, 2 eventos de sepsis y un evento de hemorragia intracraneal en pacientes con EMR negativa. En el brazo QT se notificaron EA mortales en 2 pacientes (1,6 %), un evento de sepsis en un sujeto con EMR negativa y un evento de paro cardíaco en un sujeto con EMR positiva.

Se notificaron EA de interés en 78 pacientes (70,3 %) con EMR negativa del brazo blinatumomab/QT y en 43 pacientes (38,4 %) del brazo QT. Se reportó síndrome de liberación de citoquinas en 19 pacientes (17,1 %) del brazo blinatumomab/QT en ningún paciente del brazo QT. Se informó error de medicación (mal funcionamiento del dispositivo) para 1 paciente (0,9 %) en el brazo blinatumomab/QT y ningún sujeto en el brazo QT. Se notificaron eventos neurológicos para 72 pacientes (64,9 %) en el brazo blinatumomab/QT, y con mayor frecuencia fueron cefalea (41,4 %) y temblor (23,4 %). En el brazo QT se notificaron en 43 pacientes (38,4 %) y con mayor frecuencia fue cefalea (32,1 %).

Se notificaron EA de interés para 98 pacientes con EMR negativa y positiva (66,7 %) en brazo blinatumomab/QT y 49 pacientes (38,3 %) en el brazo QT. Se reportó síndrome de liberación de citocinas para 23 sujetos (15,6 %) en el brazo blinatumomab/QT y ningún paciente en el brazo QT. Se informó error de medicación (mal funcionamiento del dispositivo) para 1 sujeto (0,7 %) en el brazo blinatumomab/QT y ningún paciente en el grupo SOC de quimioterapia. Se notificaron eventos neurológicos para 90 pacientes (61,2 %) en el brazo blinatumomab/QT, y con mayor frecuencia fueron cefalea (41,5 %) y temblor (20,4 %). Se notificaron eventos neurológicos para 49 pacientes (38,3 %) en el brazo QT y con mayor frecuencia fue cefalea (32,8%).

Los datos de seguridad de los estudios MT103-202 y MT103-203 fueron evaluados previamente al estudio E1910. En el estudio MT103-202, los pacientes recibieron blinatumomab como infusión intravenosa continua a una dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ durante 4 semanas, seguido de un período sin tratamiento de 2 semanas, con la posibilidad de recibir hasta 7 ciclos de tratamiento. En el estudio MT103-203, los pacientes fueron tratados con blinatumomab en un régimen similar, con la posibilidad de recibir hasta 4 ciclos de tratamiento. En el estudio MT103-202, los EA llevaron a la discontinuación permanente en 3 sujetos, con eventos como leucemia del sistema nervioso central, síncope y convulsión, y epilepsia y somnolencia siendo las causas. En el estudio MT103-203, la incidencia de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fue del 31,0 %, con eventos como pirexia, afasia, encefalopatía, sobredosis y temblor siendo las causas más comunes.

En cuanto a la seguridad del estudio 20120215, la duración media del tratamiento con blinatumomab fue 27 días. El 96,2 % de los pacientes (50 de 52) del brazo HC3 y el 100,0 % (54 de 54) del brazo de blinatumomab presentaron EA relacionados con el tratamiento. EA de grado ≥ 3 se notificaron en 43 pacientes (82,7 %) del brazo dHC3 y 33 pacientes (61,1 %) del brazo de blinatumomab. EA graves presentaron 24 pacientes (46,2 %) del brazo de HC3 y 15 pacientes (27,8 %)

del brazo de blinatumomab. En el brazo HC3, los EA con una incidencia ≥ 25 % fueron estomatitis (53,8 %), anemia (46,2 %), neutropenia (30,8 %), trombocitopenia (25,0 %) y neutropenia febril (25,0 %). En el brazo blinatumomab, los EA con una incidencia ≥ 25 % fueron pirexia (81,5 %), náuseas (42,6 %), cefalea (37,0 %) y vómitos (31,5 %).

Dos pacientes (3,8 %) del brazo HC3 y 6 pacientes (11,1 %) del brazo blinatumomab presentaron EA que llevaron a la interrupción del producto en investigación; ningún paciente del brazo HC3 y 2 pacientes (3,7 %) del grupo blinatumomab presentaron EA que llevaron a la discontinuación del producto en investigación.

Los EA de especial interés fueron neurológicos, el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y los errores de medicación. Con respecto a los eventos neurológicos se reportaron en 15 pacientes (28,8 %) en el brazo HC3 y 26 pacientes (48,1 %) en el brazo blinatumomab. Un paciente (1,9 %) del brazo HC3 y 5 pacientes (9,3 %) del brazo blinatumomab presentaron un evento neurológico considerado grave. Estos fueron cefalea en un paciente (1,9 %) del brazo HC3 que se resolvió y el resto fueron síntomas neurológicos y convulsión (cada uno en 2 pacientes [3,7 %]), y trastorno del sistema nervioso (1 sujeto [1,9]) del brazo blinatumomab, y todos los eventos se resolvieron. Con respecto al SLC un paciente (1,9 %) del brazo HC3 y dos pacientes (3,7 %) del brazo blinatumomab presentaron SLC y ningún evento se consideró de grado ≥ 3 ni evento adverso grave para SLC. Con respecto a los errores de medicación, ningún paciente (0,0 %) del brazo HC3 y uno (1,9 %) del brazo blinatumomab presentaron errores de medicación, que fue una sobredosis accidental.

Discusión

La LLA es una enfermedad hematológica maligna caracterizada por la proliferación descontrolada de linfoblastos en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos. La LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo es una forma particularmente agresiva de la enfermedad, con una alta tasa de recaída y mortalidad. En adultos, la LLA tiene una tasa de supervivencia a cinco años de aproximadamente el 30-40 %, mientras que, en niños, la tasa de supervivencia es más alta, alrededor del 85-90 %, pero disminuye significativamente en casos de recaída. La gravedad de la LLA radica en su rápida progresión y en la necesidad de un tratamiento intensivo para lograr la remisión. Las complicaciones asociadas, como la EMR positiva, son indicadores de un pronóstico desfavorable y requieren intervenciones terapéuticas adicionales para mejorar los resultados a largo plazo.

Actualmente, el tratamiento estándar para la LLA de precursores de células B incluye quimioterapia intensiva, que se administra en varias fases: inducción, consolidación y mantenimiento. En algunos casos, se considera el TCM para pacientes con alto riesgo de recaída. Sin embargo, estos tratamientos están asociados con una alta toxicidad y pueden no ser bien tolerados por todos los pacientes. Además, la quimioterapia convencional no siempre logra la negatividad de EMR, lo que es crucial para mejorar la supervivencia a largo plazo (4,9).

La indicación de blinatumomab en monoterapia como parte del tratamiento de consolidación de pacientes adultos con LLA de precursores de células B Ph- y CD19+ se autorizó en base al EC E1910 y apoyado por el EC 20120215. El estudio E1910 es un EC de fase III aleatorizado y controlado, que compara la eficacia de blinatumomab alternado con QT de consolidación frente a QT de consolidación en pacientes adultos (≥ 30 a ≤ 70 años) con LLA PH- CD19+ de recién diagnóstico.

Las características demográficas y basales fueron similares entre los grupos de tratamiento, la media de edad del total de la población fue de 49,9 años (49,6 brazo C vs. 50,2 brazo D), el 51,4 % de la población fueron mujeres y el 79,4 % de raza blanca. En cuanto a las características basales con respecto a la enfermedad la mayoría de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 0 (37,1 %) o 1 (58,7 %). Esta selección de pacientes con mejor estado funcional podría sobreestimar los resultados de eficacia, ya que solo el 4,2 % fueron pacientes con un ECOG de 2.

Los resultados del estudio E1910 demostraron una mejora estadísticamente significativa en términos de SG en pacientes con EMR negativa con un HR de 0,44 (IC 95 %: 0,25 a 0,76; $p = 0,003$). El estudio alcanzó su objetivo principal, en el que

la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos con un seguimiento de 4,5 años. La estimación de la SG a 5 años fue de 82,4 % (IC 95 %: 73,7 a 88,4) en el brazo C y del 62,5 % (IC 95 %: 52,0 a 71,3) en el brazo D.

La mediana de la SLR en pacientes con EMR negativa no se alcanzó en ninguno de los brazos, el HR fue de 0,53 (IC 95 %: 0,32 a 0,88; $p = 0,006$), indicando una reducción del 47 % de eventos y una mejora estadísticamente significativa. Se reportaron eventos en 25 pacientes del brazo blinatumomab alternado con QT (brazo C) frente a 43 pacientes en el brazo de QT sola (brazo D) y la estimación de SLR a los 5 años fue del 77,0% (IC 95 %: 67,8 a 83,8) en el brazo C frente al 60,5 % (IC 95 %: 50,1 a 69,4) en el brazo D. Dado que el estudio aún está en curso y no se han alcanzado las medianas de SG ni de SLR, los datos actualizados se proporcionan en 2030.

Con respecto a SG en pacientes con EMR positiva y un seguimiento mediano de 4,6 años para el brazo C y de 5,0 años para el brazo D, la SG fue coherente con el análisis de SG en sujetos con EMR negativa con un HR de 0,40 (IC 95 %: 0,14 a 1,12) aunque con resultados no estadísticamente significativos. La SLE, con el mismo seguimiento mediano, también estuvo en línea con el análisis en pacientes con EMR negativa, con un HR de 0,37 (IC 95 %: 0,13 a 1,03; $p = 0,056$) a favor del brazo C pero con resultados no estadísticamente significativos. La mediana de SLE no se alcanzó en el brazo C y fue de 0,6 años en el brazo D.

Tras completar 2 ciclos de blinatumomab, los pacientes recibieron un TCM o 6 ciclos de consolidación (4 de QT y 2 adicionales de blinatumomab). En los sujetos con EMR negativa que se mantuvieron negativos, la mortalidad fue de 10 (10,9 %) en el brazo C y 23 (31,9 %) en el brazo D, con una SG a 5 años del 89,0 % frente al 66,8 %, respectivamente. En los pacientes con EMR positiva que pasaron a negativa, la SG a 5 años fue del 88,6 % en el brazo C y del 50,0 % en el brazo D. Además, 28 de los 40 pacientes con EMR positiva tras la inducción lograron negativizarse con blinatumomab frente a 2 de 22 con QT. En conjunto, blinatumomab reduce la mortalidad, incrementa la SG a 5 años y favorece la conversión a EMR negativa, mejorando el pronóstico y aportando un beneficio clínico relevante.

Los resultados de SG entre los sujetos que recibieron TCM durante la consolidación (37 pacientes brazo C y 28 pacientes brazo D) favorecen el tratamiento con blinatumomab. Blinatumomab ofrece mejores resultados que la QT estándar cuando se utiliza como puente al TCM, mostrando una mayor SG a los 5 años (83,8 % vs. 72,7 %) y una mejor SLE a 5 años (83,8 % vs. 69,8 %), sin embargo, aunque las diferencias son favorables, el análisis está limitado por el tamaño de muestra, y no se observaron discrepancias relevantes en la SG entre pacientes que recibieron o no TCM.

El análisis de SG mostró un beneficio de supervivencia para blinatumomab alternado con QT, pero la validez de este hallazgo podría estar afectada por las diferencias en las terapias administradas tras la recaída. Como el análisis por ITT no ajustó por estos tratamientos posteriores, cuyo uso fue desigual entre los grupos, existe riesgo de confusión. En conjunto, es probable que estas diferencias hayan favorecido al brazo de QT sola, afectando la interpretación del efecto observado. Aunque el efecto de SG refleja el impacto combinado del tratamiento inicial y de los tratamientos posteriores, la disparidad en el uso de terapias eficaces tras la recaída hace más probable que el resultado global termine beneficiando al brazo de QT sola.

En el estudio 20120215, se evaluó la eficacia de blinatumomab frente a QT estándar tardía en pacientes pediátricos con LLA de precursores B Ph- y CD19+ en primera recaída de alto riesgo como parte de terapia de consolidación. Fue en EC fase III, abierto, controlado y multicéntrico.

El tamaño de la muestra se limitó a 111 pacientes incluidos (57 en el brazo HC3 y 54 en el brazo de blinatumomab). De estos, 106 pacientes (95,5%) recibieron el producto en investigación (52 en el brazo HC3 y 54 en el brazo de blinatumomab).

Las características demográficas basales fueron, en general, consistentes entre los brazos HC3 y blinatumomab, aunque hubo algunas disparidades, particularmente en términos de anomalías genéticas, que no están distribuidas de la misma manera, como la reordenación $t(v;11q23)/MLL$, asociada con mal pronóstico que no estuvo representada en el brazo blinatumomab. La mayoría de los pacientes, en ambos brazos, no presentaba enfermedad extramedular en el momento

del diagnóstico primario. En la recaída, la proporción de enfermedad extramedular fue más frecuente en el brazo HC3 (26,3 %) que en el brazo de blinatumomab (18,5 %), aunque la localización corporal de la enfermedad extramedular fue similar en ambos brazos. En cuanto a la evaluación central de médula ósea, se observaron tasas equivalentes de citomorfología entre los dos brazos. La mayoría de los pacientes presentó blastos < 5 % en médula ósea, con celularidad satisfactoria y hematopoyesis regenerativa. Hubo una diferencia entre las tasas de EMR de los dos brazos. Más pacientes en el brazo HC3 tuvieron una tasa superior al umbral $\geq 10^{-4}$, ya fuera medida por PCR o citometría de flujo: 15 pacientes (26,3 %) y 13 pacientes (22,8 %) respectivamente, comparado con el brazo de blinatumomab con 10 pacientes (18,5 %) y 9 pacientes (16,7 %) respectivamente, lo que podría reflejar una tasa de recaída más alta. Pese a lo anterior, en general las poblaciones de los dos brazos parecen estar equilibradas.

La variable principal, SLE, mostró una mejora estadísticamente significativa para blinatumomab, el 61,1 % de los pacientes permanecían vivos y libres de eventos frente al 35,1 % con HC3. La mediana de SLE fue de 7,8 meses para HC3, mientras que no se alcanzó en el brazo blinatumomab (HR 0,35; IC 95 %: 0,26–0,61; $p < 0,001$). Estos resultados evidencian una reducción significativa del riesgo de recaída, progresión o muerte.

En cuanto a la SG, el beneficio se mantuvo, el tiempo de seguimiento fue de 55,2 meses para la población total y fue similar entre los brazos de tratamiento. La mediana de SG fue de 25,6 meses en el brazo HC3, sin alcanzarse en el brazo blinatumomab (HR 0,33; IC 95 %: 0,16 a 0,66; $p = 0,001$). Esta diferencia en SG muestra una mejora estadísticamente significativa de blinatumomab.

La respuesta de EMR fue notablemente superior con blinatumomab (93,3 % vs. 53,1 %; diferencia absoluta: 40,8 %), confirmando su capacidad para inducir negativización de la enfermedad residual, lo que se traduce en mejores posibilidades de consolidar la respuesta con trasplante alogénico. En términos de trasplante hematopoyético, un mayor porcentaje de pacientes tratados con blinatumomab recibieron un trasplante (94,4 % vs. 68,4 %), lo que supone un beneficio práctico en la estrategia terapéutica estándar de este grupo de alto riesgo.

El estudio 20120215 demuestra que blinatumomab mejora de forma estadísticamente significativa la SLE, SG y la tasa de negativización de EMR en comparación con la QT de consolidación intensiva. Además, facilita el acceso a trasplante hematopoyético en condiciones de RC.

La seguridad de blinatumomab integra datos de seguridad de varios estudios. La incidencia en general de EA es muy alta en todos los estudios (> 95 %), tanto en pacientes adultos como pediátricos. Los EA de $\geq$ grado 3 también fueron reportados en más del 90 % de los pacientes, con un perfil comparable entre brazos, aunque anemia y neutropenia febril fueron menos comunes con blinatumomab. Lo EA de especial interés fueron el SLC, que solo se dio en pacientes tratados con blinatumomab, pero con un perfil de seguridad generalmente manejable; eventos neurológicos, que también fueron más frecuentes en pacientes tratados con blinatumomab que principalmente fueron cefalea y temblor, y siendo los EA graves poco frecuentes y fueron reversibles con interrupción o ajuste de dosis; por último, los errores de medicación que se dieron solo en casos aislados a problemas de infusión. Lo EA mortales fueron raros (2 % en blinatumomab/QT vs. 1,6 % en QT), y se dieron mayoritariamente por infecciones o complicaciones hemorrágicas. Es decir, la mortalidad atribuida al tratamiento fue baja y comparable a la de la QT estándar.

Los resultados de los estudios pediátricos (EC 20120215) fueron consistentes con los resultados en adultos, siendo los EA con mayor frecuencia pirexia, cefalea y vómitos en blinatumomab frente a la toxicidad hematológica con QT.

El perfil de seguridad de blinatumomab supone una toxicidad alta pero predecible y manejable, caracterizado por eventos hematológicos comunes pero comparables o menores que con QT estándar, toxicidades específicas (neurológicas como cefalea, pirexia y SLC), previsibles y mayoritariamente reversibles y con una baja incidencia de muertes relacionadas con el tratamiento. No se identificaron nuevos riesgos inesperados ni señales que modifiquen el perfil de seguridad ya conocido.

Con los datos presentados de eficacia, blinatumomab aporta una mejora clínicamente relevante, en donde se ve una mejora estadísticamente significativa de la SG y de la SLR y SLE, además de aumentar la probabilidad de negativización de la EMR y mejorar el número de pacientes que llegan a TCM en condición de RC y EMR negativa, proporcionando mejores resultados en SG y SLE a 5 años frente a QT en esa subpoblación. Con respecto a la seguridad, aunque la incidencia global de EA es alta (> 95 %), son eventos conocidos y manejables y la mortalidad atribuida al tratamiento es baja comparable a QT estándar. Por tanto, blinatumomab alternado con QT de consolidación se puede considerar una opción preferente frente a QT de consolidación sola, teniendo en cuenta la edad (pacientes muy ancianos; > 70 años) y comorbilidades del paciente que puedan aumentar el riesgo de complicaciones.

Conclusión

Blinatumomab ha sido autorizado como tratamiento en monoterapia como parte del tratamiento de consolidación de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y CD19 positivo de reciente diagnóstico.

La eficacia y seguridad de blinatumomab se evaluó en dos estudios de fase III: un estudio principal E1910 (20129152; NTC02003222) (11,13) y apoyado adicionalmente por los datos de eficacia en población pediátrica del estudio 20120215 (NTC02393859; EudraCT number: 2014-002476-92) (11,14).

Con respecto a la eficacia, los resultados del estudio E1910 mostraron una mejora en la SG a 5 años de blinatumomab alternado con QT frente a QT de un 82,4 % frente a un 62,5 % con un HR de 0,44 (IC 95 %: 0,25 a 0,47; $p=0,003$) y una SLR a 5 años de 77 % frente al 60,5 % con un HR de 0,53 (IC 95 %: 0,32 a 0,88; $p=0,006$). En pacientes con EMR positiva tratados con blinatumomab se apreció una mayor conversión a EMR negativa (28/40 vs. 2/22), además se vio también un beneficio en la SG en aquellos pacientes que fueron tratados con blinatumomab como tratamiento puente para el trasplante alogénico. Los resultados del EC 20120215 también mostraron una mejora en la SLE (HR = 0,35; IC 95 % 0,26 a 0,61; $p<0,001$), en la SG (HR de 0,33; IC 95 % 0,16 a 0,66; $p=0,001$) y una mayor negativización de EMR (93,3 % vs. 53,1 %).

Con respecto a la seguridad, la incidencia de EA es muy elevada (> 95 %). Los EA más frecuentes fueron pirexia, cefalea, temblor, neutropenia y anemia. Se consideran EA de especial interés el síndrome de liberación de citoquinas, exclusivo de blinatumomab, generalmente leve/moderado y manejable, y eventos neurológicos como cefalea y temblor que fueron reversibles con interrupción o ajuste de dosis. En conjunto, se muestra un perfil de seguridad aceptable, conocido, predecible y generalmente manejable.

Por tanto, blinatumomab alternado con QT de consolidación se puede considerar una opción de tratamiento preferente frente a únicamente QT de consolidación para pacientes adultos con LLA de precursores de células B PH- CD19+. Se deberá tener en cuenta la edad (> 70 años) y comorbilidades del paciente que puedan aumentar el riesgo de complicaciones.

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 titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Blinatumomab/QT (12)	QT de consolidación (Protocolo UKALLXII/ECOG2993) (9,15)
Presentación	Blinatumomab: 38,5 microgramos polvo para concentrado y solución para solución para perfusión	Metotrexato (MTX): polvo/concentrado para infusión i.v. (p. ej. 1 g/25 mL ó 3 g vial según fabricante). Leucovorina (ácido folínico): solución para perfusión o ampollas para perfusión/IM/VO. Citarabina (Ara-C): solución para perfusión/bolo i.v. (25 mg/mL ó 100 mg/100 mL etc.). Ciclofosfamida: solución para perfusión i.v. (ampollas). L-asparaginasa / Pegaspargasa: polvos reconstituibles o solución inyectable según formulación.
Posología	Perfusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante utilizando una bomba de perfusión. Un solo ciclo de tratamiento consta de 28 días (4 semanas) de perfusión continua seguidos de un intervalo de 14 días (2 semanas) sin tratamiento. Los pacientes pueden recibir hasta 4 ciclos de tratamiento de consolidación	Ciclo consolidación: Metotrexato A altas dosis: 3 g/m² IV (infusión) con rescate con leucovorina (dosis y timing según protocolo — p. ej. iniciar leucovorina 24 h tras MTX y repetir hasta aclarado). L-asparaginasa después de los ciclos de MTX (dosis dependiente de la formulación; p. ej. Erwinia/pegaspargasa o L-asparaginasa estándar según centro). Citarabina en alguno de los bloques (dosis intermedias/altas según ciclo). Ciclofosfamida en bloques determinados según el protocolo original. Tras la consolidación intensiva: pasar a mantenimiento POMP por 2 años: 6-mercaptopurina: oral, diaria (dosis ajustada según peso/hematología). Metotrexato: semanal (oral o SC/IM según práctica). Vincristina: IV mensual (dosis según mg/m²). Prednisona/prednisolona: pautas cortas cíclicas mensuales.
Indicación aprobada en FT o no	Indicado en monoterapia como parte del tratamiento de consolidación de pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y CD19 positivo de reciente diagnóstico.	Sí
Efectos adversos	Pirexia, infecciones sin especificación de patógeno, reacciones relacionadas con la perfusión, cefalea, náuseas, anemia, trombocitopenia, edema, neutropenia, neutropenia febril, diarrea, vómitos, erupción, enzimas hepáticas aumentadas, tos, enfermedades infecciosas bacterianas, temblores, síndrome	Mielosupresión intensa (neutropenia, anemia, trombocitopenia), toxicidad mucocutánea y mucositis (especialmente con MTX y citarabina), hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y toxicidad por MTX, pancreatitis y trombosis (asociado a asparaginasa/pegaspargasa), neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea).

de liberación de citoquinas, leucopenia, estreñimiento, inmunoglobulinas disminuidas, enfermedades infecciosas víricas, hipotensión, dolor de espalda, escalofríos, dolor abdominal, taquicardia, insomnio, dolor en una extremidad y enfermedades infecciosas fúngicas.

Figura 1. Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en EMR negativa (Periodo 3) (Estudio E1910)

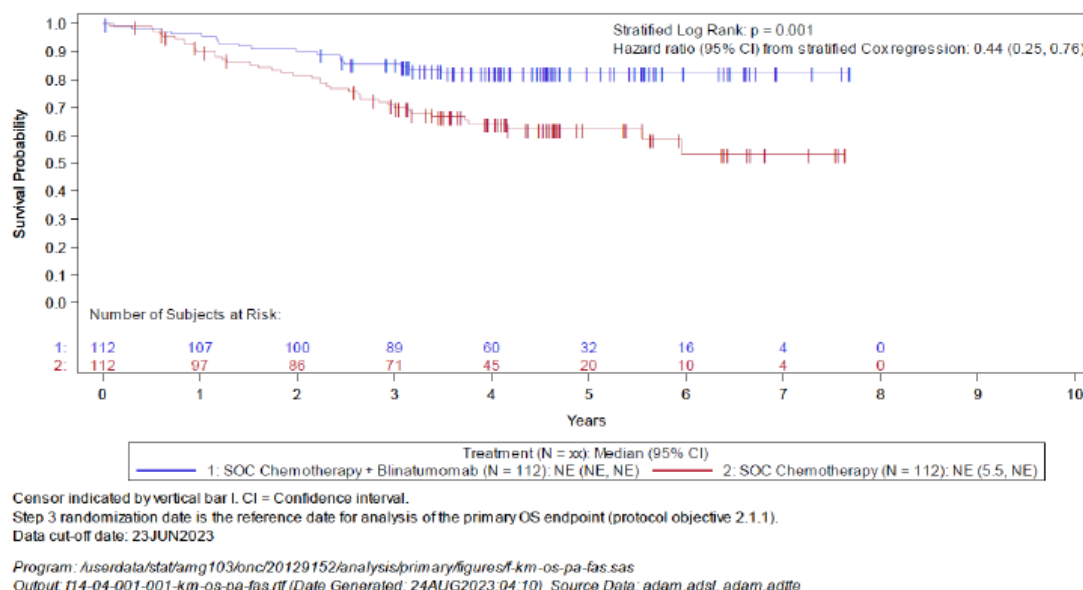


Figura 2. Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Recaída en EMR negativa (Periodo 3) (Estudio E1910)

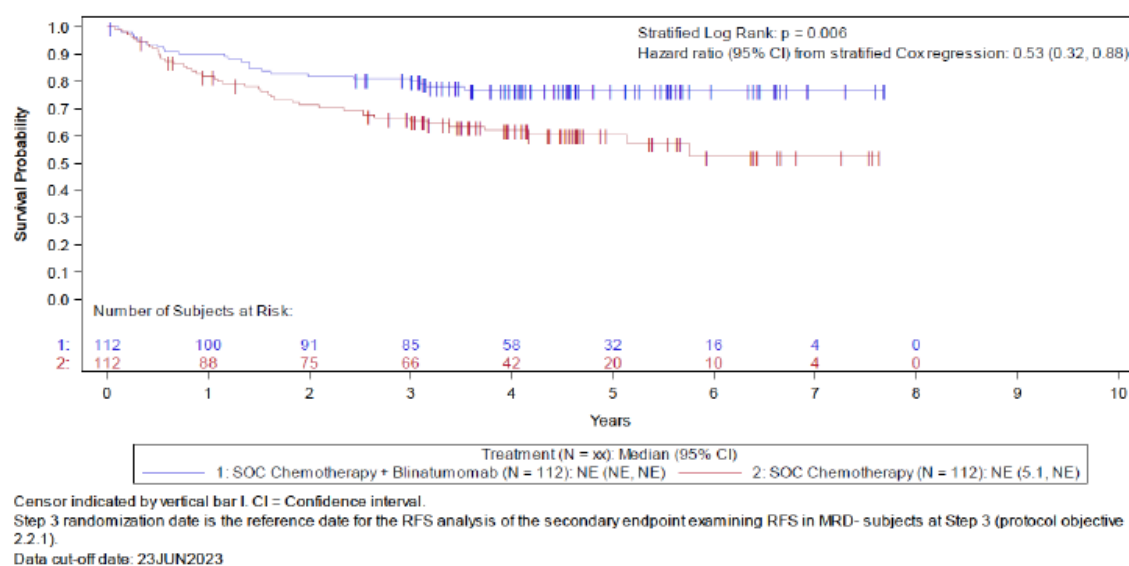
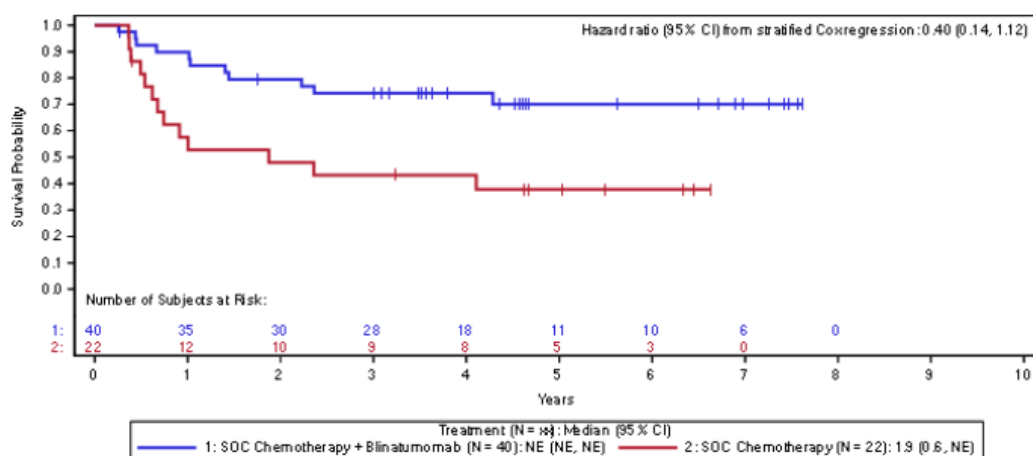


Figura 3. Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en EMR positiva (Periodo 3) (Estudio E1910)



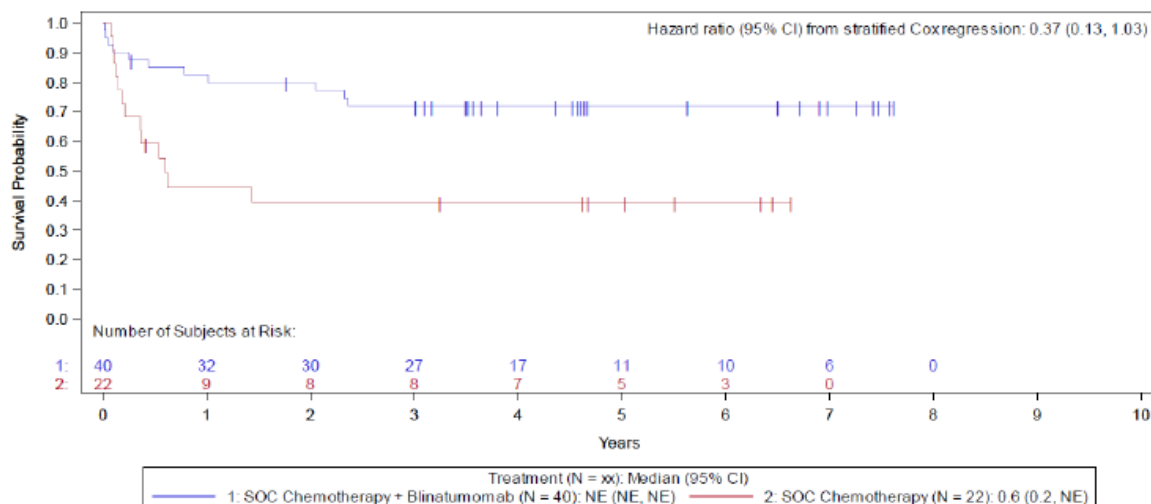
MRD = minimal residual disease

Censor indicated by vertical bar.

Step 3 randomization or registration date is the reference date for descriptive OS analyses using MRD+ subjects at Step 3.

Source: [Figure 14-4.1.8 of Study E1910 Primary Analysis CSR](#)

Figura 4. Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Recaída en EMR positiva (Periodo 3) (Estudio E1910)



Censor indicated by vertical bar. CI = Confidence interval.

Step 3 randomization or registration date is the reference date for descriptive RFS analyses using MRD+ subjects at Step 3.

Data cut-off date: 23JUN2023

Figura 5. Kaplan-Meier para supervivencia libre de eventos: análisis final del estudio 20122015

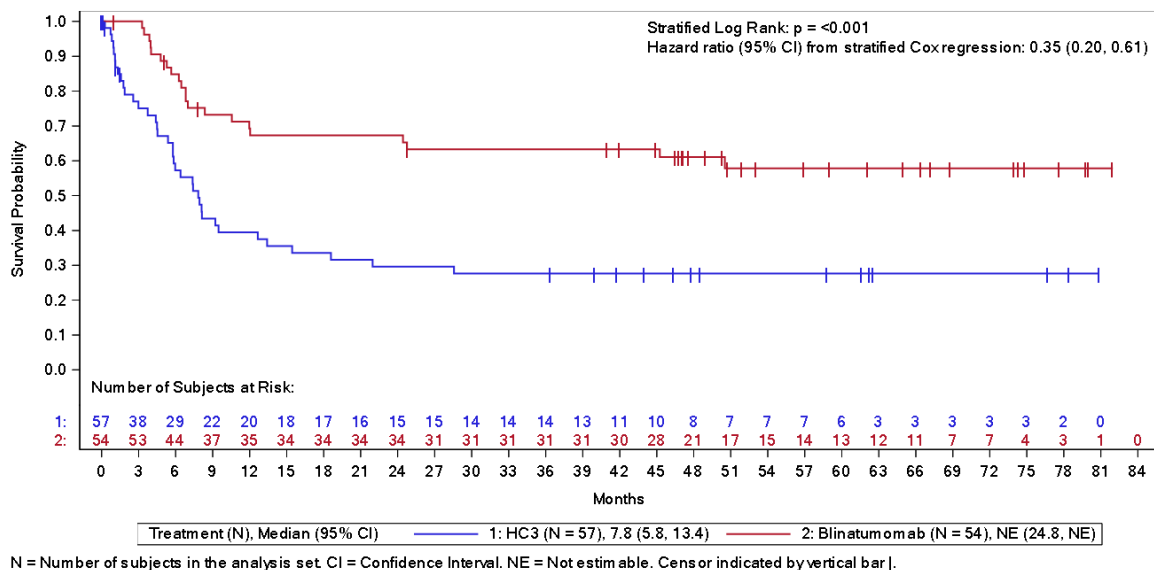
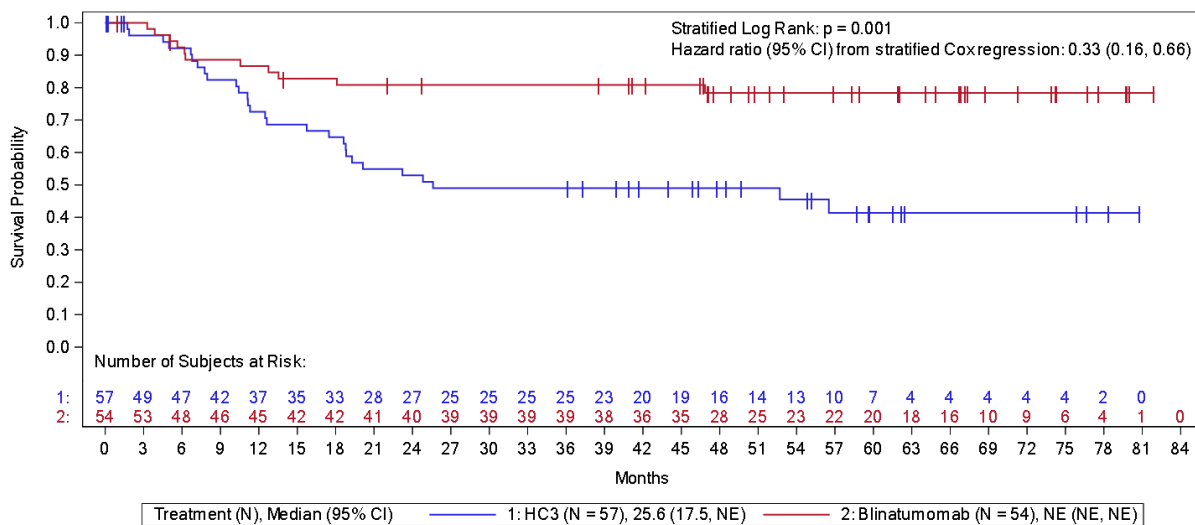


Figura 6. Kaplan- Meier para la supervivencia global: análisis final del estudio 20122015



Referencias

1. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report. Blincyto (Blinatumomab) [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/blincyto-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf
2. National Cancer Institute. SEER. [citado 25 de septiembre de 2025]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/index.html
3. Sasaki K, Jabbour E, Short NJ, Jain N, Ravandi F, Pui CH, 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*. 1 de junio de 2021;96(6):650-8.
4. Shah B, Mattison RJ, Abboud R, Abdelmessieh P, Aldoss I, Burke PW, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. octubre de 2024;22(8):563-76.
5. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 9 de mayo de 2024;143(19):1903-30.
6. Kantarjian H, Jabbour E. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *Am J Hematol*. julio de 2025;100(7):1205-31.
7. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood*. 24 de marzo de 2022;139(12):1785-93.
8. 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*. 1 de enero de 2021;68(1):e28718.
9. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. enero de 2024;35(1):15-28.
10. Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. abril de 2019;14(2):94-105.
11. EMA. European Public Assessment Report: Blincyto. 2024.
12. EMA. Ficha técnica: Blincyto [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_es.pdf
13. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 25 de julio de 2024;391(4):320-33.
14. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, 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*. 2 de marzo de 2021;325(9):843-54.
15. NCCN. Leucemia linfoblástica aguda (Guidelines for patients) [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ALL-es-patient.pdf>