INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-490/V1/10112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de inotuzumab ozogamicina (Besponsa®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos B positivos para CD22: en primera recaída tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; tras cualquier primera recaída en pacientes con enfermedad de muy alto riesgo; tras una segunda o posterior recaída; y en aquellos con enfermedad refractaria

Fecha de publicación: 10 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión 3
4.- Conclusión 13
5.- Grupo de expertos 14
6.- Referencias 15

1.- Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la población pediátrica y representa aproximadamente el 25% de todos los cánceres diagnosticados en menores de 20 años (1). Se caracteriza por la proliferación clonal descontrolada de progenitores linfoides en la médula ósea (1). Según los últimos datos más recientes de *Cancer Today* (GLOBOCAN Report), la incidencia anual estandarizada de leucemia en la población de 0 a 19 años es de 4,4 casos por 100.000 habitantes (2). Estas cifras son similares a las descritas en España, donde se ha estimado una incidencia estandarizada de 44,1 casos por millón de niños al año en la población de 0 a 14 años (3). Aproximadamente el 85% de las LLA son de linaje B (LLA-B) (4), y más del 90% de estos casos expresan el antígeno CD22 en la superficie celular (5).

La LLA-B se origina a partir de precursores de linfocitos B localizados en la médula ósea que adquieren alteraciones genéticas capaces de alterar los mecanismos normales de diferenciación y proliferación celular. Estas anomalías genómicas, que con frecuencia se originan en células madre hematopoyéticas pluripotentes, favorecen la expansión clonal de células malignas, la desregulación de la apoptosis y el reemplazo progresivo de la hematopoyesis normal (6).

Además de su papel en la patogénesis de la enfermedad, muchas de estas alteraciones citogenéticas constituyen marcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos, permitiendo la estratificación del riesgo y la selección terapéutica (4). Su relevancia biológica ha quedado reflejada en la 5.ª edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que incorpora entidades definidas por estas alteraciones genéticas específicas (7). Entre las anomalías citogenéticas y moleculares más frecuentes en la LLA-B se encuentran la hiperdiploidia, hipodiploidia, la fusión *ETV6::RUNX1* – t(12;21), *ETV6::RUNX1* fusion-Like, fusión *BCR::ABL* – t(9;22) (Cromosoma Filadelfia positivos), *BCR::ABL1* Fusion-like (Ph-like), reordenamiento de *KMT2A,* reordenamiento de TCF3, fusión *IGH::IL3* – t(5;14), amplificación intracromosomal del cromosoma 21 (iAMP21) y dic(9;20) (4).

Entre los factores relacionados con el desarrollo de la LLA-B se han descrito determinadas infecciones virales, como las causadas por el parvovirus B19, que podrían favorecer alteraciones epigenéticas del ADN, así como el elevado peso al nacer y la exposición a determinados agentes ambientales como el benceno (6).

En la actualidad, el pronóstico de la LLA pediátrica es favorable. Los protocolos de tratamiento de primera línea, basados en combinaciones de múltiples agentes quimioterápicos, han permitido alcanzar tasas de supervivencia global a largo plazo superiores al 90% (5). Habitualmente, el tratamiento se estructura en fases secuenciales de inducción, consolidación y mantenimiento, empleando fármacos como vincristina, asparaginasa, antraciclinas y corticosteroides (8,9). No obstante, entre el 15% y el 20% de los pacientes presentan recaída, situación asociada a una supervivencia a largo plazo significativamente inferior, estimada entre el 30% y el 60% (10–14).

La estratificación pronóstica de la LLA pediátrica en recaída se desarrolló inicialmente a partir de los estudios del grupo Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-REZ BFM) y posteriormente fue refinada por el ensayo ALL-R3. Estos estudios identificaron tres factores principales asociados al pronóstico tras la recaída: la duración de la primera remisión, la localización de la recaída (medular, extramedular o combinada) y el inmunofenotipo (linaje B o T)) (15,16). Posteriormente, el estudio internacional IntReALL 2010 armonizó estos criterios y estableció dos categorías de riesgo, riesgo estándar (*standard risk*, SR) y alto riesgo (*high risk*, HR), vinculadas a distintas estrategias terapéuticas (17,18). Sobre esta base clínica, IntReALL incorporó además marcadores genéticos capaces de clasificar determinados subgrupos como de alto riesgo independientemente de otras características clínicas (19), así como la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR), utilizada para orientar decisiones terapéuticas posteriores, incluyendo la indicación de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) (20). En este contexto, el SR se define como el grupo que engloba las recaídas tardías (≥6 meses tras finalizar el tratamiento primario) y las recaídas precoces de menor riesgo (extramedulares aisladas o medulares combinadas), en ausencia de recaída muy precoz o de genética adversa. Son pacientes con un pronóstico comparativamente más favorable, en los que el tratamiento se basa en la reinducción y la consolidación con quimioterapia, reservándose el alo-TPH para los casos con respuesta insuficiente evaluada mediante EMR. El HR se define como el grupo constituido por las recaídas medulares precoces aisladas y/o las recaídas extramedulares aisladas precoces, así como las recaídas de linaje T con afectación medular, que presentan indicación de alo-TPH para consolidar la segunda remisión completa. Se consideran pacientes VHR aquellos que presentan una recaída antes de los 18 meses desde el diagnóstico inicial o determinadas alteraciones citogenéticas de alto riesgo, entre ellas KMT2A::AFF1, TCF3::PBX1 [t(1;19)], TCF3::HLF [t(17;19)], hipodiploidía (<40 cromosomas) o alteraciones de TP53 (mutación o deleción) (21,22).

El objetivo terapéutico principal en los pacientes con LLA-B en recaída o refractaria (r/r) es alcanzar una remisión completa profunda, idealmente con negativización de la EMR, que permita la realización de un alo-TPH cuando esté indicado. En los pacientes con LLA positiva para el cromosoma Filadelfia, que representan aproximadamente el 3-5% de los casos pediátricos (23), las guías ESMO recomiendan el empleo de inhibidores de tirosina cinasa dirigidos frente a BCR::ABL1, en combinación con inmunoquimioterapia o en monoterapia (5). Como referencia complementaria en el ámbito pediátrico, el estudio cooperativo internacional IntReALL BCP 2020 contempla estrategias terapéuticas diferenciadas según el grupo de riesgo, que incluyen quimioterapia, inmunoterapia y, en determinados grupos, terapias

celulares, con indicación de trasplante alogénico en función de la estrategia terapéutica y del riesgo de recaída (24). En los pacientes negativos, la inmunoterapia constituye actualmente una de las principales opciones terapéuticas, aunque también se utilizan distintos regímenes de rescate basados en quimioterapia con el objetivo de obtener respuestas profundas y facilitar el acceso posterior al TPH. Entre ellos se encuentra el protocolo ALL-REZ BFM 2002, que combina corticosteroides, antraciclinas, antimetabolitos y agentes alquilantes (12). Asimismo, el protocolo UKALL R3 demostró mejoras en los resultados clínicos mediante la incorporación de mitoxantrona a esquemas citotóxicos convencionales (16). Otros regímenes empleados en esta situación clínica, aunque sustentados en una evidencia más limitada y parcialmente extrapolada de estudios en adultos, incluyen FLA y FLAG-Ida, basados en fludarabina, citarabina y idarubicina (25,26). Además, existen dos terapias inmunológicas aprobadas para el tratamiento de la LLA-B r/r dirigidas frente al antígeno CD19. Por un lado, blinatumomab, un anticuerpo con doble especificidad (CD19/CD3), está indicado en pacientes pediátricos a partir de un mes de edad con LLA-B CD19 positiva y cromosoma Filadelfia negativo en recaída o refractaria tras al menos dos líneas previas de tratamiento o en recaída después de un alo-TPH, así como en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación (27). Por otro lado, tisagenlecleucel, una terapia celular CAR-T anti-CD19, está indicada en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LLA-B en recaída tras trasplante o en segunda o posteriores recaídas (28).

En este contexto terapéutico, inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), un anticuerpo monoclonal conjugado dirigido frente a CD22, ha sido aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad o mayores con LLA-B CD22 positiva en primera recaída tras un alo-TPH, tras cualquier primera recaída en pacientes con enfermedad de muy alto riesgo, en segunda o posteriores recaídas, o en enfermedad refractaria. En los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo, deben haberse agotado previamente las alternativas terapéuticas dirigidas frente a BCR::ABL1. Inotuzumab ozogamicina ya disponía previamente de autorización para el tratamiento de adultos con LLA-B en recaída o refractaria.

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 1234/2008, la Comisión Europea, con fecha 6 de mayo de 2026 ha adoptado una decisión para la variación de tipo II de inotuzumab ozogamicina (Besponsa®) para el tratamiento en monoterapia en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos B positivos para CD22: en primera recaída tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; tras cualquier primera recaída en pacientes con enfermedad de muy alto riesgo; tras una segunda o posterior recaída; y en aquellos con enfermedad refractaria. Los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo deben haber agotado las opciones relevantes de tratamiento dirigidas a BCR-ABL, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (29,30).

Inotuzumab ozogamicina (Besponsa®) cuenta con designación de medicamento huérfano.

3.- Discusión

La extensión de indicación de inotuzumab ozogamicina (InO) para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad o mayores con leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B) CD22 positiva en recaída o refractaria (r/r) se fundamenta principalmente en los resultados del ensayo ITCC-059 (WI203581), desarrollado en el marco del Plan de Investigación Pediátrica europeo del Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) (EMEA-001429-PIP01-13-M06).

El ensayo clínico ITCC-059 fue un ensayo multicéntrico, abierto, de fase I/II, no comparativo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de InO en pacientes pediátricos con LLA-B CD22 positiva en recaída o refractaria. El estudio incluyó tres cohortes:

1. Cohorte 1A: Donde se evaluó InO en monoterapia para determinar la dosis máxima tolerada y/o la dosis recomendada para ser utilizada en la fase II.
2. Cohorte 1B: Donde se evaluó InO en combinación con una versión modificada del esquema de reinducción UKALL-R3 con el objetivo para determinar la dosis recomendada para ser utilizada en la fase II de tratamiento en combinación.
3. Fase II: Donde se evaluó InO en monoterapia con el objetivo de caraterizar la eficacia preliminar mediante la tasa de respuesta global (TRG).

Para la solicitud de la extensión de indicación, el TAC presentó los resultados de la cohorte 1A y de la fase II de InO en monoterapia.

Para la inclusión en el ensayo, los participantes debían presentar algunas de las siguientes condiciones de recaída de su LLA-B:

1. Primera recaída tras un alo-TPH
2. Segunda o posteriores recaídas
3. Enfermedad refractaria, definida como LLA-B de nuevo diagnóstico que no alcanza la remisión completa tras al menos dos regímenes de inducción, así como pacientes en primera recaída que no alcanzan la remisión completa tras al menos un régimen de reinducción.

También se permitió la inclusión de pacientes que hubieran recibido previamente terapias dirigidas, incluyendo terapias CAR-T.

La dosis inicial de InO evaluada en la cohorte 1A fue de 1,4 mg/m² por ciclo, administrada de forma fraccionada los días 1 (0,6 mg/m²), 8 (0,4 mg/m²) y 15 (0,4 mg/m²). La escalada de dosis se realizó mediante un diseño *Rolling-6.* La dosis de 1,8 mg/m² por ciclo fue seleccionada como dosis recomendada para fase II. Los pacientes podían recibir hasta un máximo de seis ciclos de tratamiento. En aquellos candidatos a alo-TPH se recomendaban inicialmente dos ciclos, con posibilidad de administrar un tercero en caso de persistencia de EMR positiva.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de InO en los pacientes incluidos en la fase II. Para ello se utilizó la TRG como variable primaria, definida como, la proporción de pacientes de la fase II que alcanzaban remisión completa (RC), incluyendo RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) o recuperación plaquetaria incompleta (RCp). Entre las variables secundarias se incluyeron la TRG tras el primer ciclo, la tasa de EMR negativa, la duración de la respuesta, la supervivencia libre de eventos (SLE), la supervivencia global (SG) y la seguridad.

Se incluyeron 53 pacientes, de los cuales 25 fueron tratados en la cohorte 1A y 28 en la fase II. En la cohorte 1A, 12 pacientes recibieron la dosis de 1,4 mg/m² y 13 la dosis de 1,8 mg/m², que posteriormente fue utilizada en los 28 pacientes de la fase II. De estos 53 pacientes 2 (3,8%) pertenecían al grupo de edad de 1 a <2 años, 10 (18,9%) al de 2 a <6 años, 20 (37,7%) al de 6 a <12 años y 22 (41,5%) al de 12 a <18 años.

De las características basales de los participantes de la fase II cabe destacar que 6 (21,4%) habían sido incluidos tras una recaída post alo-TPH, 6 (21,4%) por presentar una LLA-B refractaria y 16 (57,1%) tras una segunda o posterior recaída.

En la fase II, 22 de los 28 pacientes (78,6%; IC95% 59,0 – 91,7) alcanzaron algún tipo de RC como mejor respuesta. Todas las respuestas se observaron tras el primer ciclo de tratamiento. Considerando la población total del estudio, 42 de los 53 pacientes (79,2%) alcanzaron algún tipo de RC tras el primer ciclo. Dicho resultado superó la hipótesis nula preespecificada por el TAC (TRG ≤30%) y, lo que resulta más relevante, el límite inferior del intervalo de confianza se situó por encima del umbral de la hipótesis alternativa (55%), lo que confiere robustez al hallazgo pese al tamaño muestral limitado y ser un ensayo clínico de brazo único. El hecho que el 100% de las respuestas se alcanzaran tras el primer ciclo presenta cierta relevancia clínica ya que permite la identificación precoz de los respondedores, acortar el intervalo hasta

el alo-TPH y evitar así una exposición prolongada, y por lo tanto mayor riesgo de toxicidad, en aquellos pacientes no respondedores En relación con la profundidad de la respuesta, el 90,5% de los pacientes respondedores alcanzaron EMR negativa determinada mediante citometría de flujo, porcentaje que fue del 76,2% cuando la EMR se evaluó mediante RQ-PCR. En los pacientes incluidos en la fase II este porcentaje fue del 100% y 86,4% respectivamente. La EMR representa uno de los factores pronósticos más relevantes en la LLA pediátrica y condiciona de forma importante la indicación de alo-TPH (5,15,31). Por ello, junto con la TRG, la elevada tasa de negativización de la EMR constituye uno de los principales argumentos a favor del beneficio clínico de InO. La mediana de duración de la respuesta fue de 8,0 meses (IC95%: 5,7–13,9) en la población combinada de las cohortes 1A y fase II. En los pacientes de fase II fue de 7,6 meses (IC95%: 3,3– NE). En un análisis adicional en el que no se censuraron los pacientes que recibieron posteriormente alo-TPH o terapia CAR-T mientras mantenían la respuesta, la mediana de duración de la respuesta aumentó a 10,7 meses (IC95%: 3,0–NE). Entre los pacientes de la fase II, 18 (64,3%) pudieron proceder a un alo-TPH tras alcanzar una RC con InO. En el conjunto del estudio, 26 pacientes (49,1%) recibieron un alo-TPH tras alcanzar una RC y 13 (24,5%) fueron tratados posteriormente con terapia CAR-T. Este hecho apoya el papel potencial de InO como terapia puente hacia estrategias celulares avanzadas. Además, la evidencia preliminar disponible sugiere que esta estrategia no compromete la posterior eficacia de las terapias CAR-T frente a CD19 (32). La mediana de SLE fue de 7,3 meses (IC95%: 3,3–9,0) en la población global y de 6,7 meses (IC95%: 2,6–13,5) en la fase II. La mediana de SG fue de 11,6 meses (IC95%: 5,7–26,2) y 14,8 meses (IC95%: 4,2–NE), respectivamente. Cabe destacar que, entre los 13 pacientes tratados con la dosis recomendada de 1,8 mg/m² durante la fase de escalada, la mediana de SG alcanzó los 38,2 meses (IC95%: 4,8–NE). La elección de la TRG como variable principal resulta aceptable en un ensayo clínico de brazo único, siendo al mismo tiempo una enfermedad avanzada con una evidente necesidad médica no cubierta. Asimismo, estos resultados observados en la TRG se acompañaron de tasas notables de negativización de la EMR. No obstante, los resultados obtenidos en SLE y SG fueron puramente descriptivos y al mismo tiempo poco interpretables al no contar con un comparador activo en el ensayo.

Dado que el estudio pivotal no incluyó pacientes en primera recaída sin alo-TPH previo, se aportaron adicionalmente resultados de la cohorte 3 del estudio ITCC-059, integrada por pacientes con LLA-B en primera recaída VHR sin alo-TPH previo. En esta cohorte se incluyeron 37 pacientes, de los cuales 25 (67,6%; IC95%: 50,2–82,0) alcanzaron RC/RCi/RCp. Entre los respondedores, 18 (72,0%; IC95%: 50,6–87,9) alcanzaron EMR negativa y 16 procedieron posteriormente a un alo-TPH. Las tasas de SLE y SG a los 12 meses fueron del 87,5% (IC95%: 72,7–100,0) y del 86,5% (IC95%: 70,7–100,0), respectivamente.

Por lo tanto, el beneficio observado de InO en la indicación objeto de este informe se considera clínicamente relevante sobre la base de tres elementos. En primer lugar, existe una magnitud del efecto notable, con una TRG del 78,6% y con un límite inferior del intervalo de confianza superior al umbral de éxito preespecificado por el TAC en una población con pronóstico marcadamente desfavorable. En segundo lugar, estos resultados se acompañan con tasas considerables de EMR negativa, marcador que determina la elegibilidad y el pronóstico del alo-TPH. Y en tercer lugar, al número de participantes en el ensayo que finalmente habían podido acceder a un alo-TPH, al encontrarse en remisión, y poder por lo tanto intentar consolidar dicha respuesta. En este escenario, también vale la pena remarcar los participantes que posteriormente pudieron ser tratados mediante terapia CAR-T

El perfil de seguridad observado en población pediátrica fue consistente con el previamente descrito en adultos el cual se caracterizaba por la presencia de citopenias, astenia, pirexia, alteración de los parámetros de función hepática y eventos gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento.

En el estudio ITCC-059, un 71,4% de los pacientes presentó acontecimientos relacionados con mielosupresión, un 42,9% eventos de hepatotoxicidad y un 39,3% infecciones. Los eventos adversos (EA) más frecuentes (>30%) fueron trombocitopenia (51%), pirexia (49%), anemia (45%), vómitos (45%), neutropenia (40%), infecciones (38%), hemorragias (36%), leucopenia (32%) y náuseas (32%). Se registraron EA de grado 3-4 en 43 pacientes (81,1%) y EA graves en 33 pacientes (62,3%). Los EA graves más frecuentes fueron neutropenia febril (15%), enfermedad venooclusiva hepática

(VOD) (15%) e infecciones (13%). En esta población pediátrica, un 14% de los participantes presentaron una prolongación del intervalo QTcF mayor de 60 milisegundos, de los cuales un 6% presentaron valores de QTcF > 500 milisegundos. Dada la probable relación de esta prolongación con la infusión con InO, el TAC decidió incrementar el tiempo de infusión del medicamento de 1 hora a 1,5 horas. Dado el reducido tamaño muestral del ensayo, la base de datos de seguridad todavía puede ser considerada limitada por lo que las estimaciones de frecuencia de EA son todavía inciertas en población pediátrica.

Se registraron siete fallecimientos durante el estudio. Las causas más frecuentes fueron la progresión de la enfermedad (n=2) y fallo multiorgánico (n=2). También se registraron fallecimientos debidos a sepsis, neumonía, encefalopatía e hipoxia (un caso cada uno). Del total de participantes de la fase I y II que recibieron un alo-TPH (26/53 [49,1%]), 7 (26,9%) fallecieron tras el trasplante por causas no relacionadas con la recaída de la enfermedad. Las principales causas de fallecimiento de estos participantes fueron sepsis junto a hemorragia, sepsis relacionada con el alo-TPH, shock hemorrágico, neumonitis bilateral, fallo multiorgánico, fallo multiorgánico relacionado con el alo-TPH y fibrosis pulmonar progresiva.

La principal limitación de la evidencia disponible deriva de que el ITCC-059 fue un ensayo fase I/II, abierto, no aleatorizado y de brazo único. La ausencia de comparador constituye la limitación metodológica de mayor relevancia. Al tratarse de un ensayo de un solo brazo, no existe comparación frente a la quimioterapia de rescate estándar, ni frente a blinatumomab o tisagenlecleucel. El estudio tampoco incluyó pacientes con primera recaída, excepto aquellos que habían recaído tras un alo-TPH o eran considerados de muy alto riesgo. Este hecho causó que durante la evaluación centralizada de este procedimiento no se pudiera determinar un balance beneficio/riesgo positivo para los grupos SR y HR en primera recaída sin alo-TPH, al considerar que dichos pacientes obtienen respuestas clínicamente relevantes con quimioterapia. Actualmente existe un ensayo clínico aleatorizado en curso (estudio B1931036) que compara InO en monoterapia frente a UKALL-R3 estándar en pacientes HR en primera recaída, lo que permitirá generar mayor evidencia en esta subpoblación. Tampoco incluyó pacientes con LLA-B positiva para el cromosoma Filadelfia y se aceptó la eficacia en esta subpoblación por extrapolación desde el estudio pivotal en adultos (INO-VATE) (33), donde representaron aproximadamente el 20% de la población, lo que introduce incertidumbre sobre la extrapolación de los resultados a estas poblaciones. Otras consideraciones en cuanto a la población del estudio fueron que se excluyeron aquellos pacientes con recaída extramedular aislada y que la representación de los menores de 6 años (n=12) y 2 años (n=2) fue escasa, lo que deja incertidumbre relevante en cuanto a eficacia y, sobre todo, seguridad en dichos grupos de edad. Sin embargo, la población incluida en el estudio presentaba un pronóstico muy desfavorable con una intensa exposición previa (57,1% en segunda o posterior recaída).

Además, el tamaño muestral fue reducido ya que únicamente 41 pacientes recibieron la dosis finalmente recomendada de 1,8 mg/m² por ciclo. Existieron 12 participantes que recibieron una posología inferior a la autorizada (1,4 mg/m²/ciclo), por lo que los análisis agrupados de la cohorte 1A y fase II no reflejan exclusivamente la posología autorizada.

Asimismo, salvo la variable principal, los análisis de eficacia fueron esencialmente descriptivos y no contaron con control formal del error de tipo I.

Aunque la LLA-B pediátrica presenta un pronóstico generalmente favorable con los tratamientos de primera línea, se estima que entre el 15% y el 20% de los pacientes experimentarán una recaída (10–12). En este contexto, el objetivo terapéutico es alcanzar una remisión completa profunda, preferiblemente con una EMR negativa, que permita recibir un alo-TPH con intención curativa. Este objetivo resulta especialmente complejo en pacientes con recaídas sucesivas o enfermedad refractaria, por lo que existe una necesidad médica de tratamientos capaces de inducir respuestas profundas y facilitar el acceso al trasplante en paciente con LLA-B en r/r.

InO, un anticuerpo conjugado dirigido frente a antiCD22, se establece como una alternativa terapéutica en este escenario clínico. Hasta su aprobación, las principales opciones disponibles para los pacientes pediátricos con esta enfermedad incluían regímenes de reinducción basados en quimioterapia convencional y terapias dirigidas frente a

CD19. Además, algunos estudios han sugerido una posible asociación entre la exposición previa a blinatumomab y resultados menos favorables tras terapias CAR-T dirigidas frente a CD19, particularmente en pacientes que no responden inicialmente al tratamiento con este medicamento (34–36). Este fenómeno se ha relacionado con la presión selectiva ejercida sobre las células leucémicas, favoreciendo la aparición de clones con pérdida o modificación de la expresión de CD19, lo que dificulta el reconocimiento posterior por tisagenlecleucel (5). Sin embargo esta evidencia es heterogenia ya que existen datos publicados que indican que la expresión de CD19 se mantiene en la mayoría de los pacientes tras el tratamiento con blinatumomab y que su administración previa no excluiría la utilización posterior de una terapia CAR-T anti-CD19 (37–39)

No existen comparaciones directas mediante ensayos clínicos aleatorizados que comparen InO con las alternativas empleadas en la práctica clínica o con indicaciones similares. Los comparadores considerados relevantes en la LLA-B en r/r pediátrica incluyen la quimioterapia de rescate convencional, fundamentalmente el esquema UKALL-R3, blinatumomab y la terapia con células CAR-T anti-CD19 (tisagenlecleucel). Las guías de práctica clínica de la ESMO recomiendan preferentemente inmunoterapia en pacientes con LLA-B con cromosoma Filadelfia negativo y en situación de r/r, reservándose las estrategias que combinan inhibidores de tirosina cinasa con inmunoterapia, con o sin quimioterapia, para pacientes con enfermedad con cromosoma Filadelfia positivo (5).

El esquema UKALL-R3 constituye el principal régimen de reinducción en pacientes con primera recaída y representa el comparador quimioterápico de referencia frente al que se han evaluado los agentes más recientes. Su evidencia procede del ensayo ALL-R3, un estudio aleatorizado y abierto, que comparó mitoxantrona frente a idarubicina en combinación con metotrexato, vincristina y PEG-asparaginasa en la inducción de la primera recaída. Posteriormente todos los pacientes recibieron los mismos esquemas de consolidación, intensificación y continuación. El uso de mitoxantrona durante la inducción demostró una supervivencia libre de progresión (SLP) a 3 años del 64,6% frente al 35,9% de idarubicina y una SG del 69,0% frente al 45,2% (16). El seguimiento a largo plazo de este mismo confirmó la importancia pronóstica del momento de la recaída, su localización y la respuesta medida mediante EMR, observándose mejores resultados en pacientes con recaídas medulares tardías y EMR negativa tras la reinducción (40) . El UKALL-R3 constituye un esquema validado de reinducción. Sin embargo, su principal limitación es que ofrece un pronóstico insuficiente en los subgrupos de mayor riesgo, como aquellos con recaída precoz y EMR detectable tras la reinducción además de presentar la toxicidad característica asociada a los regímenes quimioterápicos intensivos. Debe señalarse que el ensayo ALL-R3 no fue diseñado para comparar UKALL-R3 frente a otros esquemas de rescate, sino para evaluar el componente antraciclínico de la inducción (mitoxantrona frente a idarubicina)

Otras combinaciones de rescate, como FLAG-IDA, también se utilizan como reinducción puente al trasplante, pero cuentan con un nivel de evidencia bajo. En una serie retrospectiva unicéntrica de 50 niños con leucemia aguda R/R (25 con LLA y 25 con LMA), FLAG ± IDA alcanzó una RC en el 68% de los casos, sin identificarse factores predictivos de respuesta (25).

Blinatumomab es el comparador con mayor nivel de evidencia disponible, sustentado tanto por estudios de brazo único como por ensayos clínicos aleatorizados. Actualmente dispone de indicaciones pediátricas a partir de un mes de edad para el tratamiento de la LLA-B CD19 positiva en recaída o refractaria tras al menos dos líneas previas de tratamiento o tras recaída posterior a alo-TPH, así como para pacientes en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación (27).

En primer lugar, la indicación pediátrica para la LLA-B CD19 positiva en r/r tras haber recibido al menos dos tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un alo-TPH se apoyó inicialmente en el estudio MT103-205 (41). Este fue un ensayo fase I/II, abierto y de un solo brazo donde se incluyó una población muy pretratada y de mal pronóstico (57% con trasplante alogénico previo, 56% con enfermedad refractaria y 71% con recaída en los 6 meses posteriores al último tratamiento). También, para su inclusión, los participantes debían tener más de un 25% de blastos en médula ósea. De los 70 pacientes tratados a la dosis recomendada (5/15 µg/m²/día), 27 (39%; IC95%: 27-51%) alcanzaron una RC en los dos

primeros ciclos, de los cuales el 52% logró una EMR negativa. La mediana en la supervivencia libre de recaídas fue de 4,4 meses, siendo más prolongada en quienes alcanzaron una EMR negativa (7,3 frente a 1,9 meses). La mediana de SG de los 70 pacientes fue de 7,5 meses. En el análisis de seguimiento actualizado, la respuesta completa de EMR se asoció con una mediana de SG de 14,6 meses, frente a 5,7 meses en ausencia de respuesta completa de EMR. Tras el tratamiento con blinatumomab, 25 pacientes (35,7%) procedieron a alo-TPH (38). Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron citopenias (anemia 36%, trombocitopenia 21%, neutropenia 17% y neutropenia febril 17%) e hipopotasemia (17%). Como EA característicos de bilinatumomab, 24 (17%) participantes presentaron algún tipo de evento nuerológico o psiquiátrico. El síndrome de liberación de citoquinas de grado ≥3 se observó en 4 pacientes (6%): tres casos de grado 3 (4%) y uno de grado 4 (1%) .

Posteriormente, el estudio europeo BFM 20120215 (42) evaluó un ciclo de blinatumomab frente a un tercer ciclo de quimioterapia de consolidación, previo al TPH, en pacientes pediátricos con primera recaída de alto riesgo de LLA-B. Tras una mediana de seguimiento de 22,4 meses, el porcentaje de pacientes que presentó un evento de SLE fue del 31% en el grupo de blinatumomab frente al 57% en el grupo de quimioterapia (HR 0,33; IC95%: 0,18–0,61; p<0,001). La SG no llegó a alcanzar la significación estadística (HR 0,43 [IC 95% 0,18 – 1,01]). La presencia de EAG y EA grado≥3 fueron superiores en el brazo de control. En el análisis actualizado, con una mediana de seguimiento de 44 meses, blinatumomab mantuvo el beneficio en SLE a 4 años frente a quimioterapia (59% vs. 27%; HR: 0,35; IC95%: 0,20–0,61; p<0,001) y mostró además una mejora significativa de la SG a 4 años (77% vs. 49%; HR: 0,34; IC95%: 0,17–0,69; p=0,002). Asimismo, se observó una mayor tasa de EMR negativa al final del tratamiento (91% vs. 48%) y una mayor proporción de pacientes que procedieron a alo-TPH (94% vs. 68%) (39).

De forma similar, el estudio norteamericano AALL1331 del Children's Oncology Group aleatorizó, tras un ciclo de reinducción basado en UKALL-R3, a recibir dos ciclos de blinatumomab frente a dos bloques de quimioterapia intensiva de consolidación (43). Se incluyeron pacientes de 1 a 30 años con primera recaída de riesgo alto o intermedio. La SLE (variable principal) a 2 años fue del 54,4% con blinatumomab frente al 39,0% con quimioterapia (HR 0,70; IC 95% 0,47 – 1,03), mientras que la SG a 2 años fue del 71,3% y del 58,4% respectivamente (HR 0,62; IC 95% 0,39 – 0,98). Blinatumomab mostró una mayor tasa de EMR negativa, una mayor proporción de pacientes que accedieron al TPH y una toxicidad global inferior.

En conjunto, blinatumomab ha demostrado eficacia clínica en pacientes pediátricos con LLA-B r/r, incluidos pacientes con enfermedad refractaria, en segunda o posteriores recaídas o en recaída post-TPH (estudio MT103-205). Este estudio constituye una referencia relevante para contextualizar los resultados de InO provenientes la cohorte 2 de ITCC-059, si bien las diferencias entre las poblaciones estudiadas y la ausencia de una comparación directa impiden establecer conclusiones sobre la eficacia relativa de ambos tratamientos. Por su parte, los estudios aleatorizados 20120215 y AALL1331 aportan evidencia sobre el uso de blinatumomab en pacientes en primera recaída, aunque en un contexto terapéutico diferente, al evaluarse su administración tras una fase inicial de reinducción o tratamiento de rescate, lo que limita la extrapolación de sus resultados a pacientes que reciben inotuzumab desde el inicio de la recaída. Blinatumomab presenta también perfil de toxicidad aceptable, predominada por acontecimientos hematológicos (neutropenia, anemia y trombocitopenia), síndrome de liberación de citocinas y acontecimientos neurológicos. Su principal limitación como comparador es que la indicación pediátrica europea se limita a la enfermedad con cromosoma Filadelfia negativo, mientras que InO incluye dichos pacientes en su indicación, pero una vez han agotado las opciones relevantes de tratamiento dirigidas hacia BCR-ABL.

Tisagenlecleucel es una terapia CAR-T autorizada en pacientes de hasta 25 años con LLA-B refractaria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída (28). La evidencia que sustenta su autorización procede principalmente del estudio ELIANA, un ensayo fase II, multicéntrico y de brazo único (44). Entre los 75 pacientes infundidos, con una mediana de tres líneas previas de tratamiento y un 61% de alo-TPH previo, la TRG (variable primaria) fue del 81%, incluyendo un 60% de RC y un 21% de RC con recuperación hematológica incompleta. Todos los respondedores

alcanzaron EMR negativa. Las tasas de SLE y SG fueron del 73% y el 90% a los 6 meses y del 50% y el 76% a los 12 meses respectivamente, sin alcanzarse la mediana de duración de la remisión. Es reseñable que la mayoría de los pacientes (89%) no recibió un trasplante alogénico posterior, lo que diferencia conceptualmente a esta terapia de InO y blinatumomab, concebidos mayoritariamente como puente al trasplante.

Su perfil de seguridad es característico de las terapias celulares avanzadas. Los acontecimientos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento se observaron en el 73% de los pacientes. El síndrome de liberación de citocinas se notificó en el 77% de los casos, requiriendo un 48% de los participantes el uso de tocilizumab, y los acontecimientos neurológicos en el 40%, sin registrarse episodios de edema cerebral.

Por lo tanto, tisagenlecleucel representa una estrategia terapéutica diferente, al contar con la ventaja de requerir una infusión única y la capacidad de actuar como tratamiento de consolidación definitivo sin necesidad de alo-TPH posterior en una proporción importante de pacientes. Sin embargo, su utilización está condicionada por la disponibilidad de centros acreditados, los tiempos de fabricación y la necesidad potencial de tratamiento puente durante el proceso de producción celular.

La comparación entre los estudios de InO, blinatumomab y tisagenlecleucel debe interpretarse con cautela debido a las diferencias existentes entre los ensayos en cuanto a diseño, criterios de inclusión, carga terapéutica previa, definición de recaída/refractariedad y utilización posterior de alo-TPH.

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente InO con las alternativas terapéuticas relevantes en población pediátrica con LLA-B en r/r, incluyendo la quimioterapia de rescate, blinatumomab o tisagenlecleucel.

El único estudio comparativo prospectivo relacionado con InO es el ensayo B1931036 (PIP Study 2), actualmente en curso. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que compara InO en monoterapia con el esquema estándar UKALL-R3 en pacientes pediátricos con primera recaída de alto riesgo. Sin embargo, la finalización del estudio no está prevista hasta 2036, por lo que no aportará evidencia comparativa útil a corto plazo. Además, este ensayo se limita a pacientes con primera recaída de alto riesgo y no incluye comparaciones frente a blinatumomab ni frente a tisagenlecleucel, por lo que su aplicabilidad a la totalidad de la población autorizada es limitada.

No se han identificado comparaciones indirectas ajustadas ni metaanálisis que evalúen InO frente a sus alternativas terapéuticas en población pediátrica. La única comparación indirecta ajustada publicada en niños y adultos jóvenes con LLA-B r/r compara tisagenlecleucel frente a blinatumomab y no incluye a InO (45).

La evidencia comparativa indirecta entre InO y blinatumomab procede exclusivamente de estudios realizados en población adulta con LLA-B r/r, utilizando como fuente los ensayos pivotales de fase II INO-VATE-ALL (33) (InO frente a quimioterapia estándar) y TOWER (46) (blinatumomab frente a quimioterapia estándar). A partir de estos estudios se han realizado varias comparaciones indirectas ajustadas mediante la metodología matching-adjusted indirect comparison (MAIC), cuyos resultados han sido inconsistentes.

En el análisis publicado por Proskorovsky et al (47) InO se asoció a mayores tasas de remisión completa (odds ratio ajustada mediante MAIC de 2,81; IC95%: 1,12-7,05) y de acceso al trasplante alogénico (odds ratio 4,11; IC95%: 1,85-9,12) en comparación con blinatumomab. Asimismo, se observó una tendencia favorable para InO en SLE, sin diferencias relevantes en SG. Por el contrario, Shong et al (48) utilizando la misma metodología MAIC pero restringiendo el análisis a pacientes que habían recibido una única línea previa de rescate, concluyeron que ambos tratamientos presentaban tasas de remisión similares y sugirieron una posible ventaja de blinatumomab en términos de SG. La interpretación de estas comparaciones indirectas presenta importantes limitaciones metodológicas. En primer lugar, existían diferencias relevantes entre las poblaciones de los ensayos de origen. Mientras que INO-VATE-ALL incluía aproximadamente un 15% de pacientes con cromosoma Filadelfia positivo, el estudio TOWER únicamente incluyó pacientes con cromosoma Filadelfia negativo, por lo que una parte de la población de INO-VATE-ALL tuvo que excluirse del ajuste. Asimismo,

existían diferencias en el número de líneas previas de tratamiento permitidas, ya que INO-VATE-ALL limitaba la inclusión a un máximo de dos líneas de rescate, mientras que TOWER no establecía dicho límite y aproximadamente un 23% de los pacientes había recibido tres o más líneas previas. Además, estas comparaciones indirectas se centraron principalmente en variables de eficacia y no proporcionan una evaluación ajustada y robusta del perfil de seguridad relativo de ambos tratamientos. No obstante, la limitación de mayor importancia para este informe es la falta de inclusión población pediátrica en estas comparaciones indirectas, por tanto, sus resultados no pueden extrapolarse al posicionamiento de InO en niños, pero pueden aportar información orientativa.

En consecuencia, el posicionamiento de InO en población pediátrica con LLA-B en r/r debe sustentarse fundamentalmente en la magnitud del beneficio observada en el ensayo ITCC-059 y en la valoración indirecta de las opciones disponibles, ante la ausencia de evidencia comparativa directa o indirecta robusta en esta población.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Inotozumab Ozogamicina	Quimioterapia de rescate	Blinatumomab	Tisagenlecleucel
Presentación	Polvo para concentrado para solución para perfusión	Combinación de citostáticos convencionales. Cada citostático tiene su propia presentación	Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión	Dispersión para perfusión
Posología y vía de administración	Perfusión intravenosa. Cada ciclo consta de 21 días el ciclo 1 (extensible a 28 días) y de 28 días a partir del ciclo 2. **Ciclo 1:** 1,8 mg/m^2 por ciclo: • Día 1: 0,8 mg/m^2 • Día 8: 0,5 mg/m^2 • Día 15: 0,5 mg/m^2 **Ciclos posteriores (si han alcanzado RC)**: 1,5 mg/m^2 por ciclo: • Día 1: 0,5 mg/m^2 • Día 8: 0,5 mg/m^2 • Día 15: 0,5 mg/m^2 Para pacientes que no hayan alcanzado RC tras 1r ciclo se administra 1,8mg/m^2 de la misma forma que el ciclo 1.	Incluyen tratamientos por vía intravenosa, intratecal y oral	Perfusión intravenosa continua. Cada ciclo consta de 28 días seguido de 14 días de descanso. En pacientes <45 kg: **Ciclo 1:** • Días 1-7: 5 µg/m^2/día • Días 8-28: 15 µg/m^2/día • Días 29-42: Descanso **Ciclos posteriores**: • Días 1-28: 15 µg/m^2/día • Días 29-42: Descanso Para pacientes con un peso >45 kg se utilizan dosis fijas de blinatumomab. La indicación de primera recaída de alto riesgo comprende un único ciclo de tratamiento	Dosis única Paciente < 50 kg: la dosis se encuentra en el intervalo de 0,2 a 5,0 × 10^6 de linfocitos T CAR positivos viables por kg de peso corporal Para pacientes de más de 50 kg: la dosis se encuentra en el intervalo de 0,1 a 2,5 × 108 de linfocitos T CAR positivos viables (no basado en el peso).
Indicación pediátrica aprobada en FT	En monoterapia para pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA-B positiva para CD22: en primera recaída tras un alo-TPH; tras cualquier primera recaída en pacientes con enfermedad VHR, tras una segunda o posterior recaída; y en aquellos con enfermedad refractaria. Los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo deben haber agotado las opciones relevantes de tratamiento dirigidas a BCR-ABL	Los regímenes de poliquimioterapia no cuentan con indicación formal en FT.	Pacientes pediátricos a partir de 1 mes de edad en monoterapia con LLA-B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo y en situación r/r tras haber recibido al menos 2 tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un alo-TPH Pacientes pediátricos a partir de 1 mes de edad en monoterapia con LLA-B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del	LLA-B refractaria, en recaída post-trasplante o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad, inclusive

			tratamiento de consolidación	
Características diferenciales	En pacientes candidatos a alo-TPH, la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Puede considerarse un tercer ciclo si, tras 2 ciclos, no se ha alcanzado RC/RCi y negatividad de EMR. En pacientes no candidatos a alo-TPH, pueden administrarse hasta un máximo de 6 ciclos. El tratamiento debe suspenderse si no se alcanza RC/RCi tras 3 ciclos Citorreducción previa hasta presencia de recuento de linfoblastos periféricos ≤ 10.000/mm^3. Perfusión de 1 hora con 1 hora posterior de observación. En niños <35kg, 1,5h de infusión. Toxicidad característica: Hepatotoxicidad (VOD), mielosupresión e infecciones. Cubre subgrupo Filadelfia positivo.	Tratamientos sin diana específica. Toxicidad amplia: Mielosupresión, mucositis, infecciones. Pronóstico insuficiente en pacientes con recaídas de mayor riesgo	Administración con perfusión continua y necesidad de hospitalización. Toxicidad característica: Síndrome de liberación de citoquinas, toxicidad neurológica. Indicación restringida a cromosoma Filadelfia negativo.	Necesidad de acondicionamiento pretratamiento (“Puente”). Infusión única. Muchos pacientes no requieren posteriormente de alo-TPH. Requiere de un proceso largo de aféresis, fabricación y de un centro acreditado.

4.- Conclusión

Inotuzumab ozogamicina ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con LLA-B CD22-positiva en primera recaída tras un alo-TPH, tras cualquier primera recaída en pacientes con enfermedad VHR, tras una segunda o posterior recaída y en aquellos con enfermedad refractaria; los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo deben haber agotado las opciones dirigidas a BCR-ABL.

La eficacia de inotuzumab se sustenta principalmente en el estudio ITCC-059, un ensayo fase I/II, abierto y de brazo único. En la cohorte confirmatoria (fase II; n=28), la TRG (variable primaria) fue del 78,6% (IC95%: 59,0–91,7). Entre los pacientes respondedores, la negativización de la EMR fue del 100% mediante citometría de flujo y del 86,4% mediante RQ-PCR. Además, el 64,3% de los pacientes pudo proceder a un alo-TPH al encontrarse en remisión completa tras el uso de inotuzumab. Estos resultados indican una actividad antileucémica clínicamente relevante en una población con pronóstico desfavorable y elevada necesidad médica no cubierta. El perfil de seguridad observado en población pediátrica fue consistente con el previamente descrito en adultos. Los riesgos más relevantes identificados fueron la mielosupresión, la hepatotoxicidad, incluyendo enfermedad venooclusiva hepática, observada en el 15,1% de los pacientes y en el 19,2% de aquellos sometidos posteriormente a alo-TPH, y las infecciones. También se ha descrito riesgo de prolongación del intervalo QT. Entre las principales incertidumbres que sustenta esta evidencia se encuentran el reducido tamaño muestral del estudio, la ausencia de un comparador activo, la escasa representación de pacientes menores de 6 años y de pacientes con cromosoma Filadelfia positivo, así como el carácter todavía inmaduro de la evidencia que sustenta la indicación en primera recaída VHR.

No se dispone de comparaciones directas entre inotuzumab y las opciones terapéuticas relevantes en población pediátrica, incluyendo quimioterapia de rescate, blinatumomab o tisagenlecleucel. Tampoco se han identificado comparaciones indirectas ajustadas que permitan evaluar su eficacia relativa en esta población. Las comparaciones indirectas disponibles se limitan a población adulta y a la comparación con blinatumomab, con resultados inconsistentes. En consecuencia, la evidencia actualmente disponible no permite establecer el beneficio relativo de inotuzumab frente a las demás opciones terapéuticas disponibles en este escenario.

En este contexto, inotuzumab ozogamicina constituye una opción de tratamiento adicional para pacientes pediátricos con LLA-B CD22 positiva en recaída o refractaria, particularmente como estrategia de reinducción destinada a alcanzar una remisión profunda que facilite la realización de un alo-TPH cuando este esté indicado. Su posicionamiento no se basa en una superioridad comparativamente demostrada frente a otras alternativas, sino en la magnitud de la respuesta observada, la elevada tasa de negativización de la EMR y la disponibilidad de una diana terapéutica diferente. A diferencia de blinatumomab, cuya indicación pediátrica europea se restringe a la enfermedad Filadelfia negativa, inotuzumab también puede utilizarse en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo una vez agotadas las opciones dirigidas frente a BCR::ABL. Asimismo, mientras que blinatumomab y tisagenlecleucel actúan sobre el antígeno CD19, inotuzumab se dirige frente a CD22. La disponibilidad de una terapia dirigida frente a esta diana puede constituir una alternativa terapéutica relevante en pacientes previamente expuestos a tratamientos anti-CD19 o candidatos a recibirlos posteriormente, al permitir diversificar las estrategias terapéuticas disponibles. La elección entre inotuzumab y las restantes opciones deberá individualizarse en función de las características clínicas del paciente, incluyendo el estado Filadelfia, la exposición previa a terapias dirigidas frente a CD19, el riesgo de hepatotoxicidad y enfermedad venooclusiva, así como la estrategia prevista de consolidación mediante alo-TPH.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Gerard Ronda Roca. Sección de Farmacología Clínica. Hospital del Mar.

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), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la Agrupación Española de Entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre (AELCLÉS) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Vllahu M, Savarese M, Cantiello I, Munno C, Sarcina R, Stellato P, et al. Application of Omics Analyses in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Biomedicines. febrero de 2025;13(2):424. doi:10.3390/biomedicines13020424

2. Cancer Today [Internet]. [citado 2 de julio de 2026]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/

3. Trallero J, Sanvisens A, Almela Vich F, Jeghalef El Karoni N, Saez Lloret I, Díaz-del-Campo C, et al. Incidence and time trends of childhood hematological neoplasms: a 36-year population-based study in the southern European context, 1983–2018. Front Oncol. 25 de julio de 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1197850

4. Zhang L, Habeebu SSM, Li W. Prognostic and Predictive Biomarkers in Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Li W, editor. Leukemia [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado 2 de julio de 2026]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586214/ PubMed PMID: 36395319.

5. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, Roddie C, Ribera JM, Jerkeman M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Ann Oncol. 1 de enero de 2024;35(1):15-28. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.3112 PubMed PMID: 37832649.

6. Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments. Oncol Lett. julio de 2020;20(1):448-54. doi:10.3892/ol.2020.11583 PubMed PMID: 32565969; PubMed Central PMCID: PMC7285861.

7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. julio de 2022;36(7):1720-48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2

8. Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años).

9. Fermér J, van Bunningen H, Zhou O, Abrahamsson J, Borssen M, Donnér I, et al. Early Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comparison of NOPHO ALL2008 and ALLTogether Protocols in Sweden. Pediatr Blood Cancer. febrero de 2026;73(2):e32168. doi:10.1002/pbc.32168 PubMed PMID: 41262029.

10. Herold R, von Stackelberg A, Hartmann R, Eisenreich B, Henze G. Acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group (ALL-REZ BFM) experience: early treatment intensity makes the difference. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de febrero de 2004;22(3):569-70; author reply 570-571. doi:10.1200/JCO.2004.99.153 PubMed PMID: 14752084.

11. van den Berg H, de Groot-Kruseman HA, Damen-Korbijn CM, de Bont ESJM, Schouten-van Meeteren AYN, Hoogerbrugge PM. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a report based on the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) relapse all 98 protocol. Pediatr Blood Cancer. agosto de 2011;57(2):210-6. doi:10.1002/pbc.22946 PubMed PMID: 21337680.

12. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de mayo de 2010;28(14):2339-47. doi:10.1200/JCO.2009.25.1983 PubMed PMID: 20385996.

13. Mengxuan S, Fen Z, Runming J. Novel Treatments for Pediatric Relapsed or Refractory Acute B-Cell Lineage Lymphoblastic Leukemia: Precision Medicine Era. Front Pediatr. 23 de junio de 2022;10. doi:10.3389/fped.2022.923419

14. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. septiembre de 2008;9(9):873-83. doi:10.1016/S1470-2045(08)70229-8 PubMed PMID: 18760243.

15. Eckert C, Parker C, Moorman AV, Irving JA, Kirschner-Schwabe R, Groeneveld-Krentz S, et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. Eur J Cancer. julio de 2021;151:175-89. doi:10.1016/j.ejca.2021.03.034 PubMed PMID: 34010787.

16. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet. 11 de diciembre de 2010;376(9757):2009-17. doi:10.1016/S0140-6736(10)62002-8 PubMed PMID: 21131038; PubMed Central PMCID: PMC3010035.

17. Stackelberg PDA von. International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; febrero de 2024 [citado 7 de julio de 2026]. Clinical trial registration no.: NCT01802814. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01802814

18. Stackelberg PDA von. International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010 A Randomized Phase II Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International Berlin, Frankfurt, Münster (BFM) Study Group [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; marzo de 2026 [citado 7 de julio de 2026]. Clinical trial registration no.: NCT03590171. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03590171

19. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 18 de agosto de 2016;128(7):911-22. doi:10.1182/blood-2016-03-704973 PubMed PMID: 27229005; PubMed Central PMCID: PMC5026463.

20. Kavcic M, Erdélyi DJ, Hazar V, Ampatzidou M, Avramova B, Colita A, et al. Bridging the Gap in Pediatric Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: Insights and Outcomes From the ALL-IC REL 2016 Guidelines. Pediatr Blood Cancer. diciembre de 2025;72(12):e32063. doi:10.1002/pbc.32063 PubMed PMID: 41041698.

21. Inc MG. INOTUZUMAB OZOGAMICIN IN PEDIATRIC CD22-POSITIVE VERY HIGH RISK... by Erica Brivio [Internet]. [citado 7 de julio de 2026]. Disponible en: https://library.ehaweb.org/eha/2025/eha2025-congress/4160447/erica.brivio.inotuzumab.ozogamicin.in.pediatric.cd22-positive.very.high.risk.html?f=

22. Krentz S, Hof J, Mendioroz A, Vaggopoulou R, Dörge P, Lottaz C, et al. Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. febrero de 2013;27(2):295-304. doi:10.1038/leu.2012.155 PubMed PMID: 22699455.

23. Kaczmarska A, Śliwa P, Zawitkowska J, Lejman M. Genomic Analyses of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Ph+ and Ph-Like—Recent Progress in Treatment. Int J Mol Sci. enero de 2021;22(12):6411. doi:10.3390/ijms22126411

24. Clinical Trials in the European Union - EMA [Internet]. [citado 2 de octubre de 2026]. Disponible en: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509392-17-00

25. Mustafa O, Abdalla K, AlAzmi AA, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. J Oncol Pharm Pract. 1 de diciembre de 2019;25(8):1831-8. doi:10.1177/1078155218817816

26. Dinndorf PA, Avramis VI, Wiersma S, Krailo MD, Liu-Mares W, Seibel NL, et al. Phase I/II study of idarubicin given with continuous infusion fludarabine followed by continuous infusion cytarabine in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. agosto de 1997;15(8):2780-5. doi:10.1200/JCO.1997.15.8.2780 PubMed PMID: 9256119.

27. :: CIMA ::. FICHA TECNICA Blincyto 38,5mcg de polvo para concentrado y solucion para solucion para perfusion [Internet]. [citado 11 de julio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151047001/FT_1151047001.html#5

28. :: CIMA ::. FICHA TECNICA KYMRIAH 1,2 x 10e6 - 6,0 x 10e8 celulas dispersion para perfusion [Internet]. [citado 9 de julio de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181297001/FT_1181297001.html#4

29. besponsa-vr-0000257310-epar-assessment-report-variation_en [Internet]. [citado 2 de julio de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/besponsa-vr-0000257310-epar-assessment-report-variation_en.pdf

30. besponsa-epar-product-information_en [Internet]. [citado 2 de julio de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_en.pdf

31. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, Groeneveld TWL, Peters C, Klingebiel T, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer. abril de 2013;49(6):1346-55. doi:10.1016/j.ejca.2012.11.010 PubMed PMID: 23265714.

32. Rubinstein JD, Breese EH, Krupski MC, O'Brien MM, Dandoy CE, Mizukawa B, et al. The Choice of Either Conventional Chemotherapy or Inotuzumab Ozogamicin as Bridging Regimen Does Not Appear To Impact Clinical Response to CD19-Directed CAR-T Therapy in Pediatric B-ALL. Transplant Cell Ther. 1 de mayo de 2023;29(5):311.e1-311.e7. doi:10.1016/j.jtct.2023.02.012

33. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 25 de agosto de 2016;375(8):740-53. doi:10.1056/NEJMoa1509277

34. Dourthe ME, Rabian F, Yakouben K, Chevillon F, Cabannes-Hamy A, Méchinaud F, et al. Determinants of CD19-positive vs CD19-negative relapse after tisagenlecleucel for B-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. diciembre de 2021;35(12):3383-93. doi:10.1038/s41375-021-01281-7 PubMed PMID: 34002027.

35. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, Lamble AJ, Sheppard J, Yates B, et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. J Clin Oncol. 20 de marzo de 2022;40(9):932-44. doi:10.1200/JCO.21.01405

36. Pillai V, Muralidharan K, Meng W, Bagashev A, Oldridge DA, Rosenthal J, et al. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. Blood Adv. 18 de noviembre de 2019;3(22):3539-49. doi:10.1182/bloodadvances.2019000692

37. Roloff GW, Aldoss I, Kopmar NE, Lin C, Dekker SE, Gupta VK, et al. Outcomes After Brexucabtagene Autoleucel Administered as a Standard Therapy for Adults With Relapsed/Refractory B-Cell ALL. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de febrero de 2025;43(5):558-66. doi:10.1200/JCO.24.00321 PubMed PMID: 39418622; PubMed Central PMCID: PMC12070553.

38. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, O'Brien MM, Bader P, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J. 22 de agosto de 2018;8(9):80. doi:10.1038/s41408-018-0117-0

39. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Improved survival and MRD remission with blinatumomab vs. chemotherapy in children with first high-risk relapse B-ALL. Leukemia. enero de 2023;37(1):222-5. doi:10.1038/s41375-022-01770-3 PubMed PMID: 36482128; PubMed Central PMCID: PMC9883152.

40. Parker C, Krishnan S, Hamadeh L, Irving JAE, Kuiper RP, Révész T, et al. Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial. Lancet Haematol. abril de 2019;6(4):e204-16. doi:10.1016/S2352-3026(19)30003-1 PubMed PMID: 30826273; PubMed Central PMCID: PMC6445853.

41. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de diciembre de 2016;34(36):4381-9. doi:10.1200/JCO.2016.67.3301 PubMed PMID: 27998223.

42. 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. doi:10.1001/jama.2021.0987 PubMed PMID: 33651091; PubMed Central PMCID: PMC7926287.

43. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, 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. 2 de marzo de 2021;325(9):833-42. doi:10.1001/jama.2021.0669 PubMed PMID: 33651090; PubMed Central PMCID: PMC7926290.

44. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 1 de febrero de 2018;378(5):439-48. doi:10.1056/NEJMoa1709866

45. Verneris MR, Ma Q, Zhang J, Keating A, Tiwari R, Li J, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and blinatumomab in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 9 de diciembre de 2021;5(23):5387-95. doi:10.1182/bloodadvances.2020004045

46. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2 de marzo de 2017;376(9):836-47. doi:10.1056/NEJMoa1609783

47. Proskorovsky I, Su Y, Fahrbach K, Vandendries E, Pagé V, Onyekwere U, et al. Indirect Treatment Comparison of Inotuzumab Ozogamicin Versus Blinatumomab for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Adv Ther. agosto de 2019;36(8):2147-60. doi:10.1007/s12325-019-00991-w PubMed PMID: 31140123; PubMed Central PMCID: PMC6822860.

48. Song J, Ma Q, Gao W, Cong Z, Xie J, Zimmerman Z, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Blinatumomab vs. Inotuzumab Ozogamicin for Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Adv Ther. abril de 2019;36(4):950-61. doi:10.1007/s12325-019-0873-7 PubMed PMID: 30758745; PubMed Central PMCID: PMC6824351.