



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 032-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE USO PEDIÁTRICO DE
BLINATUMOMAB, PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES DE CÉLULAS B CON
CROMOSOMA PHILADELPHIA NEGATIVO EN RECIDIVA O
REFRACTARIA**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Agosto, 2022

 **EsSalud**
Comprometidos *contigo*

IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Vladimir Ernesto Santos Sanchez – gerente (e), Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Ninoska Rojas Soto, médica hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de uso pediátrico de blinatumomab, para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con cromosoma Philadelphia negativo en recidiva o refractaria. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen ha sido elaborado en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, la cual fue aprobada mediante la Resolución N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Bajo dicho contexto, el presente documento expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso pediátrico de blinatumomab, para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con cromosoma Philadelphia negativo en recidiva o refractaria.

Esta evaluación es realizada a solicitud del médico José Aparicio Hernández Briceño; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Así, en concordancia con la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Red Prestacional Almenara, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso de fuera del petitorio del producto farmacéutico blinatumomab.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO presentadas en dicha solicitud, se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médica hematóloga Ninoska Rojas Soto del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, así como con el equipo técnico de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (DETS) - IETSI; estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada por el IETSI con médico especialista

P	Paciente pediátrico* con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con cromosoma Philadelphia negativo en recidiva o refractaria*
I	Blinatumomab**
C	Quimioterapia de rescate
O	Sobrevida global Remisión completa*** Calidad de vida Eventos adversos

* Edad de menor o igual a 18 años

* Como puente a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**El objetivo es como terapia de reinducción, la cantidad de ciclos dependerá de la respuesta del paciente. Esquema de tratamiento: pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija), ciclo 1 inducción: días 1 a 7: 9 mcg/día, días 8 a 28: 28 mcg/día, días 29 a 42: intervalo de 14 días libres de tratamiento; ciclo 2 inducción: días 1 a 28: 28 mcg/día, días 29 a 42: intervalo de 14 días libres de tratamiento. Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en BSA), ciclo 1 inducción: 5 mcg/m²/día (sin exceder 9 mcg/día), días 8 a 28: 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día), días 29 a 42: intervalo de 14 días libres de tratamiento; ciclo 2 inducción: días 1 a 28: 15 mcg/m²/día (sin exceder 28 mcg/día), días 29 a 42: intervalo de 14 días libres de tratamiento.

*** Remisión morfológica (menos de 5 % de blastos en médula ósea) y molecular (menos de 0.01 % de enfermedad residual mínima).

II. ASPECTOS GENERALES

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica más frecuente de la etapa infantil, potencialmente curable hasta en un 90 % de los casos (Hunger y Mullighan 2015). En Perú, se ha estimado una incidencia esperada de 270 a 360 casos nuevos de LLA por año en niños menores de 14 años (Castro-Arechaga et al. 2018). La LLA se clasifica, según la Organización Mundial de la Salud, en LLA de células B, LLA de células T y leucemia de células de Burkitt, tomando en cuenta la morfología y perfil citogenético de los blastos leucémicos (Terwilliger y Abdul-Hay 2017). La LLA de células B es la forma más común de LLA (Inaba y Mullighan 2020).

El cromosoma Philadelphia aparece por una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 t (9;22) (q34; q11.2), llegando a estar presente en el 3 % al 5 % de los niños con leucemia linfoblástica aguda (Kaczmarek et al. 2021). Además, se ha observado que en los pacientes con LLA que no presentan el cromosoma Philadelphia (cromosoma Philadelphia negativo o Ph-) presentan una tasa de remisión completa de la enfermedad hasta en un 90 % de los casos con una supervivencia global a los 5 años de 43 % (Huguet et al. 2009).

La LLA recidivante o en recidiva se define como aquella leucemia que ha reaparecido después de haber alcanzado la remisión completa con el tratamiento. La LLA refractaria se define como aquella leucemia persistente que no respondió al tratamiento de inducción y consolidación estándar (Gökbuget et al. 2016). Se estima que de los pacientes con LLA de células B recién diagnosticada, el 45 % recaerá o se volverá refractario al tratamiento inicial; siendo el pronóstico malo para los pacientes con LLA de células B que recayeron o se volvieron refractarios al tratamiento inicial, con una tasa de supervivencia a 5 años del 10 % y una mediana de supervivencia general de 4.5 meses después de experimentar una recaída (Russell-Smith et al. 2022).

En el año 2019, el IETSI publicó su Guía de Práctica Clínica para el Manejo Inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda (IETSI 2019). Según esta guía, para los niños de 1 a 14 años con LLA, se recomienda utilizar (como buena práctica clínica) el protocolo Berlín-Frankfurt Münster Intercontinental 2009 (ALL IC-BFM 2009) para el manejo quimioterapéutico de esta neoplasia. Este protocolo ha sido validado a nivel latinoamericano y ha reportado un alto porcentaje de supervivencia (82 %) y baja toxicidad (5 %), además de contar con una amplia experiencia de su uso por parte de los especialistas a nivel nacional (Soto et al. 2021). Asimismo, actualmente en EsSalud, el tratamiento de los pacientes pediátricos con cromosoma Philadelphia negativo en recidiva o refractaria consiste en la quimioterapia de rescate. No obstante, los especialistas consideran que blinatumomab sería de mayor beneficio para los pacientes en este contexto clínico.

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico dirigido al CD19 de las células tumorales y el anclaje CD3 de las células T, actuando como un mediador en la citólisis a través de la cual se produce la destrucción de las células proliferantes (FDA 2018; Agencia europea de medicamentos 2022). Blinatumomab cuenta con registro sanitario en Perú por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (DIGEMID 2022) y se comercializa con el nombre de BLINCYTO®. El fabricante de blinatumomab es BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG y el titular del registro sanitario en Perú es VARIFARMA PERU S.A.C (DIGEMID 2022). Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la LLA de precursores de células B en recaída o refractaria.



Tabla 2. Dosis recomendadas de BLINCYTO® para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B en recaída o refractaria^a

Ciclo	Pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en Área de superficie corporal)
Ciclos de inducción		
Ciclo 1		
Días 1 a 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (sin exceder 9 mcg/día).
Días 8 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día).
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
Ciclo 2		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento

^a Información de dosis obtenida de DIGEMID 2020 (DIGEMID 2020) y verificada en FDA 2022. Solo se consideró dosis para ciclos de inducción.

Tabla 3. Costos del tratamiento con blinatumomab por paciente

Tratamiento	Precio/unidad Soles S/ (PEN)	Dosis recomendada por ciclo 1 (≥45 Kg)	Dosis recomendada por ciclo 2 (≥45 Kg)	Costo total ciclo 1 y 2 S/ (PEN) ^c
Blinatumomab 35ug	18,063.30 ^{a,b}	9 mcg/día x 7 días	28 mcg/día x 21 días	~650,278.80
		28 mcg/día x 21 días		

^a Obtenido del sistema nacional de información de precios de productos farmacéuticos – SNIPPF.

^b Precio ofrecido en el sector privado establecimiento BOTICA LIFE & HOPE.

^c El costo final solo se calculó con la dosis recomendada para pacientes que pesaban más o igual a 45 kilos y considerando los dos ciclos de inducción

En tal sentido, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de blinatumomab, comparado con quimioterapia de rescate, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con cromosoma Philadelphia negativo en recidiva o refractaria.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso pediátrico de blinatumomab, para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con cromosoma Philadelphia negativo en recidiva o refractaria. Esta búsqueda se realizó utilizando los buscadores: National Library of Medicine (PubMed-MEDLINE), Cochrane Library, LILACS y Web of Science. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica y hematológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society of Medical Oncology (ESMO), y The British Society for Haematology (BSH). Finalmente, se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación. Las estrategias de la búsqueda para identificar la evidencia de ECA se encuentran en las Tabla A, B, C y D del Material Suplementario.

La búsqueda de literatura considero GPC, priorizando aquellas que elaboraran recomendaciones basadas en la evidencia; considerando además aquellas guías de referencia para los servicios de oncología y hematología de la institución; ETS; revisiones sistemáticas con metaanálisis de ECA basado en comparaciones directas; y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no encontrar ECA que ayudara a responder de manera específica la PICO de interés, se pasó a revisar los ensayos pivotaes de aprobación de uso del fármaco blinatumomab en la población de interés. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron estudios

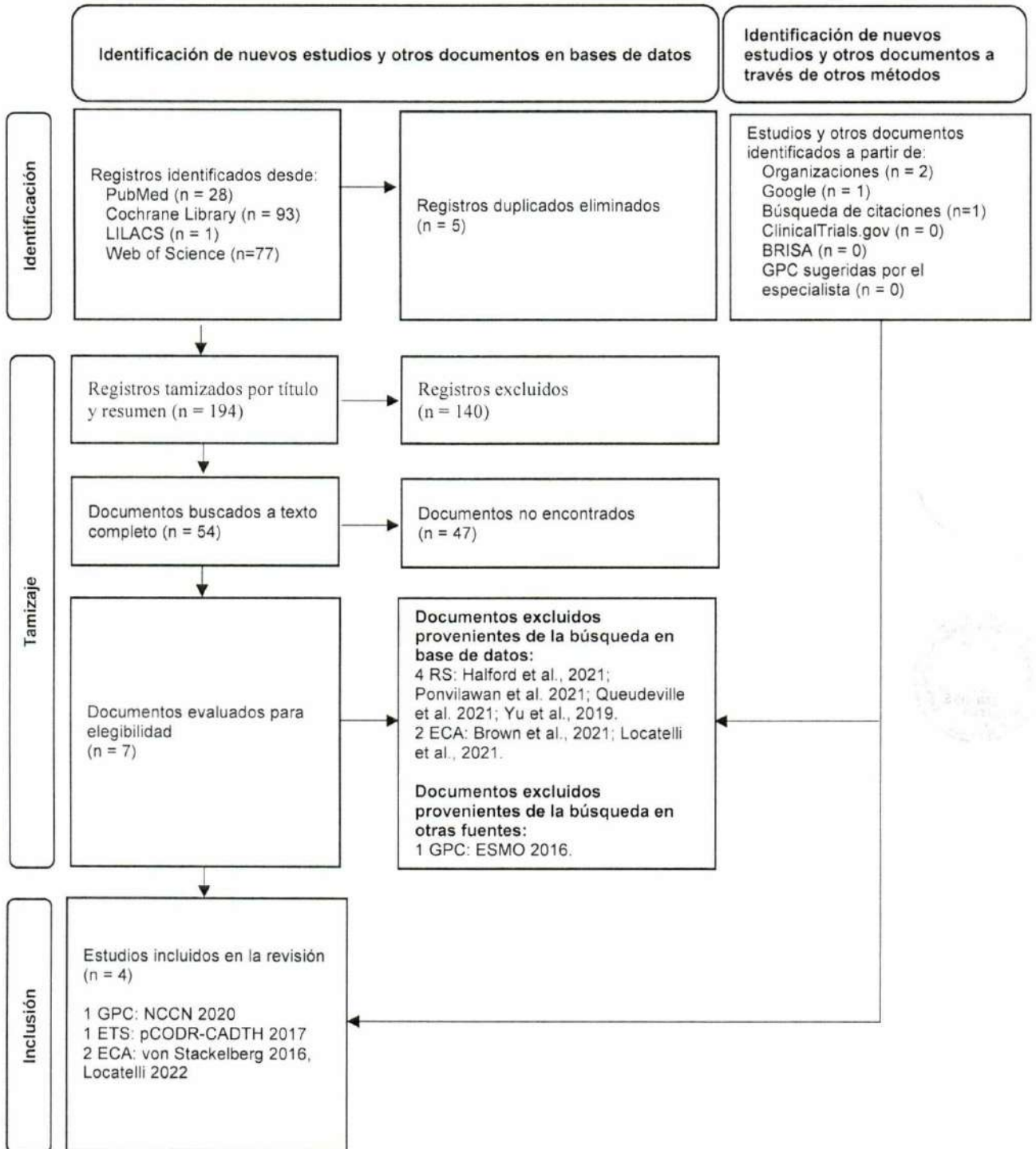
observacionales, series de casos, reportes de casos, cartas al editor, los comentarios, las editoriales, suplementos y los resúmenes de congresos.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase por título y resúmenes fue realizada por un evaluador a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), la cual permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por el mismo evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.



De los 7 artículos que se recuperaron para ser leídos a texto completo (Yu, Wang, y Huang 2019; von Stackelberg et al. 2016; Queudeville y Ebinger 2021; Ponvilawan et al. 2021; Halford et al. 2021; Brown et al. 2021; Locatelli et al. 2021), ninguno aportó información específica para la pregunta PICO. En la búsqueda manual, se encontraron dos guías de práctica clínica: una de NCCN (NCCN 2022) y otra del Comité Canadiense de Revisión de Medicamentos Oncológicos (Pan-Canadian Oncology Drug Review), comité asesor adscrito a CADTH (pCODR-CADTH 2017). Además, se decidió incluir un ensayo de fase I/fase II (von Stackelberg et al. 2016), al no haber ECA de fase III que respondieran de manera directa la PICO de interés. Este ensayo es el estudio pivotal con el que FDA dio autorización a blinatumomab para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en recaída o refractarios (FDA 2018). Asimismo, se incluyó el estudio sin grupo de comparación RIALTO (Locatelli et al. 2022) por ser un ensayo clínico que proporciona información adicional sobre la seguridad de blinatumomab en la población pediátrica.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA



Con relación a las GPC, la guía NCCN menciona dentro de sus recomendaciones para el tratamiento de LLA cromosoma Philadelphia negativo en pacientes adolescentes, adultos jóvenes o adultos con enfermedad refractaria o recaída, el uso de blinatumomab, con una gradación de categoría 1¹ y como régimen preferido², y quimioterapia, con una categoría 2A³ como otros regímenes recomendados⁴, entre otras opciones. En ambos casos se menciona que, si luego del tratamiento el paciente logra una segunda remisión previa al trasplante y este no ha recibido un trasplante previo de células hematopoyéticas, se recomienda un trasplante de células hematopoyéticas de consolidación. Por otro lado, se menciona que para pacientes con recaída luego de trasplante de células hematopoyéticas, un segundo trasplante alogénico de células hematopoyéticas y/o infusión de linfocitos de un donante pueden ser considerados. No se citan las referencias bibliográficas que sostienen estas recomendaciones. La única referencia sobre el uso de blinatumomab en población pediátrica para el manejo de LLA de células B con cromosoma Philadelphia negativo refractario o en recaída fue el ensayo de fase I / fase II en menores de 18 años (von Stackelberg et al. 2016), mientras que las demás referencias bibliográficas sobre el uso de blinatumomab en dicha indicación corresponden a la población adulta.




Por otro lado, la evaluación de tecnología sanitaria realizada por el pCODR-CADTH, decidió recomendar el reembolso del uso de blinatumomab para el tratamiento de

¹ Basado en evidencia de alto nivel, con consenso uniforme del panel de NCCN de que la intervención es adecuada.



² Intervención basada en una eficacia y seguridad superior y en evidencia y, cuando apropiado, en asequibilidad.

³ Basado en evidencia de bajo nivel, con consenso uniforme del panel de NCCN de que la intervención es adecuada.

⁴ Intervenciones que puede ser menos eficaces y más tóxicas o basadas en una menos madura o significativamente menos asequible para desenlaces similares.



pacientes pediátricos con LLA de células B con cromosoma Philadelphia negativo refractario o en recaída, condicionado a una mejora en la costo-efectividad de este. Esta decisión se basó en el ensayo pivotal de fase I /fase II, no aleatorizado de etiqueta abierta, con un solo grupo que evaluó blinatumomab en pacientes pediátricos y adolescentes con LLA de células B refractario o en recaída (von Stackelberg et al. 2016). Este estudio mostró una tasa de remisión completa de 39 % entre todos los pacientes, dentro de las 12 semanas de tratamiento con blinatumomab a la dosis progresiva recomendada de 5/15 ug/m²/día; además de una tasa de remisión completa de 32 % en los pacientes en la fase II dentro de las 12 semanas de tratamiento con blinatumomab. Además, el subgrupo de pacientes que recayeron luego del trasplante de células madre hematopoyéticas alcanzaron una tasa de remisión completa de 48 %, (IC95 %: 32 % - 64 %) con el tratamiento de blinatumomab, lo que pareció ser clínicamente significativo en una población que tiene pobres resultados clínicos. No obstante, estos resultados al no tener un grupo control no pueden atribuirse de manera causal al uso de blinatumomab. Consecuentemente, con ello, el panel de pCODR mencionan que existe incertidumbre con respecto a la eficacia de blinatumomab debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados de fase III e indican que este fármaco presenta toxicidad.



Con respecto al estudio pivotal de blinatumomab, este es un ensayo clínico fase I /fase II, de etiqueta abierta, de un solo brazo, no aleatorizado, multicéntrico en población menor de 18 años con diagnóstico de LLA de células B precursoras con más de 25 % de blastos en la médula ósea (von Stackelberg et al. 2016), . El estudio incluyó pacientes con cromosoma Philadelphia positivo, con enfermedad refractaria, en primera recaída luego de un régimen de inducción de rescate, o en 2 o más recaídas luego de trasplante de células hematopoyéticas. El objetivo de este ensayo fue evaluar la seguridad, la farmacocinética, la dosis recomendada y el potencial de eficacia de blinatumomab en niños con LLA de células B precursoras refractaria o en recaída. El desenlace principal de la fase II fue la tasa de remisión completa entre los dos primeros ciclos de blinatumomab.

De los 70 pacientes que recibieron la dosis progresiva recomendada de 5/15 ug/m²/día, el 39 %, (IC95 %: 27 % - 51 %) alcanzaron la remisión completa dentro de los dos primeros ciclos. La mediana de la supervivencia global para los 70 pacientes fue de 7.5 meses (IC95 %:4.0 a 11.8 meses) con una mediana de seguimiento de 23.8 meses. Además, los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes fueron: anemia (36 %), trombocitopenia (21 %) e hipopotasemia (17 %); ocho (11 %) de los 70 pacientes tuvieron cualquier grado de síndrome de liberación de citoquinas; tres pacientes (4 %) y un paciente (1%) tuvieron síndrome de liberación de citoquinas de grado 3 y 4, respectivamente. Un 24 % de los 70 participantes tuvieron eventos neurológicos o psiquiátricos (la mayoría, temblor, mareo, somnolencia). No hubo eventos neurológicos de grado 4 o 5, pero hubo 1 evento psiquiátrico de grado 4 (confusión). Dos pacientes (3 %) interrumpieron el tratamiento luego de convulsiones de grado 2. Seis de los 70

pacientes tuvieron eventos adversos fatales, tres personas murieron luego del trasplante de células madre hematopoyéticas después de la remisión inducida por blinatumomab. Es importante resaltar que este estudio no es un ensayo clínico de fase III con grupo control, por lo que sus resultados son exploratorios, no siendo posible atribuirlos causalmente al uso de blinatumomab en esta población. No se reportaron resultados de calidad de vida para la población objetivo de la presente evaluación.



Adicionalmente, el ensayo clínico RIALTO (Locatelli et al. 2022), es un ensayo expandido, multicéntrico, de etiqueta abierta y de un solo brazo que enroló a 110 pacientes de 28 días a 18 años de edad con LLA de células B refractaria o en dos o más recaídas, e incluyó a pacientes con cromosoma Philadelphia positivo y negativo. El objetivo fue determinar la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento⁵ (EART) y emergentes del tratamiento⁶ (EAET) en niños con LLA de células B en segunda o posterior recaída de médula ósea⁷, en recaída de médula ósea después de trasplante de células madre hematopoyéticas, o refractarios a otros tratamientos. Otros desenlaces secundarios incluyen a la remisión completa y la sobrevida global. Este estudio tampoco evaluó el desenlace de calidad de vida para la población objetivo de la presente evaluación.



Se informaron eventos neurológicos relacionados con el tratamiento y emergentes del tratamiento en 46 pacientes (41,8 %) y 22 pacientes (20,0 %), respectivamente. Los eventos neurológicos relacionados con el tratamiento que se reportaron con mayor frecuencia (≥ 2 pacientes) fueron: dolor de cabeza (11 pacientes; 10,0 %), temblor (6 pacientes; 5,5 %), convulsiones (4 pacientes; 3,6 %) y ataxia, depresión del nivel de conciencia y mareos (2 pacientes cada uno; 1,8 %). Seis pacientes (5,5 %) experimentaron un evento neurológico de grado 3, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,0 días. Ningún paciente experimentó un evento neurológico de grado 4 y ningún evento neurológico fue fatal. Se reportó el síndrome de liberación de citocinas relacionado con el tratamiento y emergente del tratamiento en 22 pacientes (20,0 %) y 18 pacientes (16,4 %), respectivamente, de los cuales ninguno fue mortal. Dos pacientes experimentaron este síndrome (1 en grado 3; y, 1 en grado 4) que se resolvió con una mediana de tiempo de 6,5 días. Nueve pacientes tuvieron un EAET fatal. Estas muertes se consideraron resultado de la progresión de la enfermedad y no como relacionadas con blinatumomab. No obstante, este ensayo, tampoco cuenta con un grupo control aleatorizado, por lo tanto, no es posible tener certeza con respecto a los EA o muertes atribuibles o no al fármaco, con lo cual, no se puede descartar que exista cierta preocupación sobre la toxicidad del fármaco. Con respecto a los desenlaces secundarios, el 63 % de los niños (69 de 110) lograron remisión completa dentro del

⁵ Un EART es un evento adverso que el investigador considera relacionado con el tratamiento.

⁶ Un EAET se define como cualquier evento adverso que ocurra entre el inicio de la primera infusión de blinatumomab hasta 30 días después del final de la infusión.

⁷ Médula ósea en estadio M3 [mayor o igual a 25% de blastos morfológicos], médula ósea en estadio M2 [mayor o igual a 5% pero <25% de blastos morfológicos] o médula ósea en estadio M1 [<5% de blastos morfológicos] pero con enfermedad mínima residual mayor o igual a 10 elevado a la -3"

primeros 2 ciclos de blinatumomab. La mediana de sobrevida global fue de 14,6 meses (IC95 %: 11,0 meses - no estimable).

Con todo lo mencionado anteriormente, se tomó en cuenta lo siguiente: i) actualmente, EsSalud cuenta con la quimioterapia de rescate para el tratamiento de la población de interés, la cual sigue siendo una alternativa de tratamiento recomendada por la GPC internacional NCCN para enfermedad refractaria o con recaída; ii) la guía de NCCN y la ETS que recomiendan el uso de blinatumomab en la población adolescente y pediátrica, respectivamente, basan su recomendación en los resultados provenientes de un ensayo clínico no aleatorizado de fase I/II; iii) el ensayo de fase I/II usado como evidencia principal en la GPC y ETS previamente mencionadas, es el ensayo pivotal con el cual se aprueba el uso de blinatumomab en la población objetivo de la presente evaluación, no obstante, al no tener un grupo control, éste solo provee resultados exploratorios que no pueden ser atribuidos causalmente al uso de blinatumomab; por lo tanto, existe incertidumbre con respecto a la eficacia y seguridad de blinatumomab en comparación con la quimioterapia; iv) En el contexto de sistema de salud, financiar tecnologías que no han probado ser eficaces o seguras para una determinada condición, se traduciría en un gasto que no podría ser justificado técnicamente, poniendo en peligro la sostenibilidad financiera de la institución, lo que afectaría el financiamiento de tecnologías, actualmente ya disponibles en EsSalud, que beneficiarían a la población asegurada.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso pediátrico de blinatumomab, para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con cromosoma Philadelphia negativo en recidiva o refractaria.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agencia europea de medicamentos. 2022. «FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO BLINCYTO». https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133349/anx_133349_es.pdf.

Brown, Patrick A., Lingyun Ji, Xinxin Xu, Meenakshi Devidas, Laura E. Hogan, Michael J. Borowitz, Elizabeth A. Raetz, et al. 2021. «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* 325 (9): 833. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0669>.

Castro-Arechaga, Stephanie, Lucia Ronceros-Salas, Sthefanny Vega-Centeno, Mariela Moreno, y Alonso Soto. 2018. «Sobrevida global y libre de enfermedad en una



cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda». *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 35 (3): 416. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.2947>.



DIGEMID. 2020. «BLINCYTO® Blinatumomab 35 mcg». http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ERPF/Biologicos/Archivos/FT_PB_BE01179_V01.pdf.

DIGEMID. 2022. «Registro de Productos Farmacéuticos». mayo de 2022. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>.

FDA. 2018. «BLINCYTO® (Blinatumomab) for Injection», marzo, 40.

Gökbuget, Nicola, Hervé Dombret, Jose-Maria Ribera, Adele K. Fielding, Anjali Advani, Renato Bassan, Victoria Chia, et al. 2016. «International Reference Analysis of Outcomes in Adults with B-Precursor Ph-Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia». *Haematologica* 101 (12): 1524-33. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>.

Halford, Zachery, Carli Coalter, Vanessa Gresham, y Tabitha Brown. 2021. «A Systematic Review of Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Engaging an Old Problem With New Solutions». *Annals of Pharmacotherapy* 55 (10): 1236-53. <https://doi.org/10.1177/1060028020988411>.



Huguet, Françoise, Thibaut Leguay, Emmanuel Raffoux, Xavier Thomas, Kheira Beldjord, Eric Delabesse, Patrice Chevallier, et al. 2009. «Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study». *Journal of Clinical Oncology* 27 (6): 911-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6916>.

Hunger, Stephen P., y Charles G. Mullighan. 2015. «Acute Lymphoblastic Leukemia in Children». *New England Journal of Medicine* 373 (16): 1541-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1400972>.

IETSI. 2019. «GPC N°29 - Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda (LLA)», 29.

Inaba, Hiroto, y Charles G. Mullighan. 2020. «Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia». *Haematologica* 105 (11): 2524-39. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>.

Kaczmarek, Agnieszka, Patrycja Śliwa, Joanna Zawitkowska, y Monika Lejman. 2021. «Genomic Analyses of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Ph+ and Ph-Like—Recent Progress in Treatment». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (12): 6411. <https://doi.org/10.3390/ijms22126411>.

Locatelli, Franco, Gerhard Zugmaier, Noemi Mergen, Peter Bader, Sima Jeha, Paul-Gerhardt Schlegel, Jean-Pierre Bourquin, et al. 2022. «Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis». *Blood Advances* 6 (3): 1004-14. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005579>.



Locatelli, Franco, Gerhard Zugmaier, Carmelo Rizzari, Joan D. Morris, Bernd Gruhn, Thomas Klingebiel, Rosanna Parasole, et al. 2021. «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* 325 (9): 843. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987>.

NCCN. 2022. «National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology- Acute Lymphoblastic Leukemia. V1-2022».

pCODR-CADTH. 2017. «Blinatumomab (Blincyto) for pediatric acute lymphoblastic leukemia». https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf.

Ponvilawan, Ben, Pongthep Vittayawacharin, Pattaraporn Tunsing, y Weerapat Owattanapanich. 2021. «Efficacy of Targeted Immunotherapy as Induction or Salvage Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Technology in Cancer Research & Treatment* 20 (enero): 153303382110374. <https://doi.org/10.1177/15330338211037434>.

Queudeville, Manon, y Martin Ebinger. 2021. «Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review)». *Journal of Clinical Medicine* 10 (12): 2544. <https://doi.org/10.3390/jcm10122544>.

Russell-Smith, T A, S Chadda, C Lereun, P Bajko, y E Doogan. 2022. «Systematic Review and Pooled Analysis of Survival Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia Who Have Undergone Haematopoietic Stem Cell Transplant», 21.

Soto, Ninoska Rojas, Mariela Moreno Larrea, Marlies Pizarro Perea, Lourdes Aranda, Cecilia Arteta Altamirano, Renee Eyzaguirre Zapata, Sergio Goicochea, et al. 2021. «Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud)», 15.

Stackelberg, Arend von, Franco Locatelli, Gerhard Zugmaier, Rupert Handgretinger, Tanya M. Trippett, Carmelo Rizzari, Peter Bader, et al. 2016. «Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (36): 4381-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301>.

Terwilliger, T, y M Abdul-Hay. 2017. «Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update». *Blood Cancer Journal* 7 (6): e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>.

Yu, Jian, Wen Wang, y He Huang. 2019. «Efficacy and Safety of Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Systemic Review and Meta-Analysis». *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 24 (1): 199-207. <https://doi.org/10.1080/16078454.2018.1549802>.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA



Tabla A. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 5 de mayo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh] OR Childhood ALL[tiab] OR Precursor-Cell Lymphoblast*[tiab] OR Acute Lymphocytic[tiab] OR Acute Lymphoblastic[tiab] OR Lymphoblastic Leukemia[tiab] OR Lymphocytic Leukemia[tiab]) AND (Blinatumomab[Supplementary Concept] OR Blinatumomab[tiab] OR MT-103[tiab] OR Blincyto[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	28

Tabla B. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 5 de mayo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1220
	#2 (Childhood NEAR/1 ALL):ti,ab,kw	204
	#3 (Precursor-Cell NEAR/3 Lymphoblast*):ti,ab,kw	1171
	#4 (Acute NEAR/3 Lymphocytic):ti,ab,kw	334
	#5 (Acute NEAR/3 Lymphoblastic):ti,ab,kw	2935
	#6 (Lymphoblastic NEAR/3 Leukemia):ti,ab,kw	3259
	#7 (Lymphocytic NEAR/3 Leukemia):ti,ab,kw	2081
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	5262
	#9 Blinatumomab:ti,ab,kw	96
	#10 MT-103:ti,ab,kw	0
	#11 Blincyto:ti,ab,kw	4
	#12 #9 OR #10 OR #11	96
	#13 #8 AND #12	93



Tabla C. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 5 de mayo de 2022		Resultado
Estrategia	#1	Blinatumomab OR MT-103 OR Blincyto [Words]	1

Tabla D. Estrategia de búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 5 de mayo de 2022		Resultado
Estrategia	#1	(TS=Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR TI=(Childhood NEAR/3 ALL) OR AB=(Childhood NEAR/3 ALL) OR TI=(Precursor-Cell NEAR/3 Lymphoblast*) OR AB=(Precursor-Cell NEAR/3 Lymphoblast*) OR TI=(Acute NEAR/3 Lymphocytic) OR AB=(Acute NEAR/3 Lymphocytic) OR TI=(Acute NEAR/3 Lymphoblastic) OR AB=(Acute NEAR/3 Lymphoblastic) OR TI=(Lymphoblastic NEAR/3 Leukemia) OR AB=(Lymphoblastic NEAR/3 Leukemia) OR TI=(Lymphocytic NEAR/3 Leukemia) OR AB=(Lymphocytic NEAR/3 Leukemia)) AND (TS=Blinatumomab OR TI=Blinatumomab OR AB=Blinatumomab OR TI=MT-103 OR AB= MT-103 OR TI=Blincyto OR AB= Blincyto) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	77

