



**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 026-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE BLINATUMOMAB EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES DE CÉLULAS B, PHILADELPHIA NEGATIVO, EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Junio, 2019*



## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
2. Paula Alejandra Burela Prado – Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.

## **REVISOR CLÍNICO**

- Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO:**

Seguro Social de Salud - EsSalud

## **CITACIÓN:**

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de blinatumomab en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, Philadelphia negativo, en recaída y/o refractario. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<b>EMA</b>	European Medicines Agency.
<b>EMBASE</b>	Excerpta Medica Database.
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology.
<b>ETS</b>	Evaluación de tecnologías sanitarias.
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration.
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica.
<b>ICER</b>	Del inglés, Incremental cost-effectiveness ratio.
<b>IETSI</b>	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
<b>LLA</b>	Leucemia linfoblástica aguda.
<b>LLA-B</b>	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B.
<b>LILACS</b>	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
<b>MeSH</b>	Del inglés, Medical Sub Heading.
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network.
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>PICO</b>	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa Outcome
<b>Ph</b>	Cromosoma Philadelphia.
<b>QALY</b>	Del inglés, Quality adjusted life-years (QALY).
<b>RM Partners</b>	Royal Marsden Partners.
<b>R/R</b>	Recurrente o refractario.
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium.
<b>TACPH</b>	Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

## CONTENIDO

<b><u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u></b>	<b>5</b>
<b><u>II. INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>9</b>
<b><u>III. METODOLOGÍA</u></b>	<b>14</b>
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	14
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	15
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS</u>	15
<b><u>IV. RESULTADOS</u></b>	<b>16</b>
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	17
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	20
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	20
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	22
iii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	25
<b><u>V. DISCUSIÓN</u></b>	<b>33</b>
<b><u>VI. CONCLUSIONES</u></b>	<b>37</b>
<b><u>VII. RECOMENDACIONES</u></b>	<b>38</b>
<b><u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b>39</b>
<b><u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u></b>	<b>45</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna con proliferación de células precursoras linfoides. Solo el 20 % de las LLA se presentan en adultos. En pacientes de 25 a 59 años de edad, la sobrevida es, aproximadamente, 40 % y en adultos mayores es menor al 20 %. Pueden identificarse tres tipos de LLA: de linaje ambiguo, de células B (LLA-B) y de células T. La LLA-B es el tipo más frecuente (80-85 % de los casos).
- El pronóstico de los pacientes con LLA-B empeora con la presencia de alteraciones genéticas, como la translocación BCR/ABL; también llamado: cromosoma Philadelphia (Ph) y en los casos recurrentes y/o refractarios (R/R). Estos pacientes requieren de tratamientos más agresivos para lograr la remisión. No obstante, la curación y la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo es posible en menos del 25 % de los casos y las remisiones son de corta duración.
- El tratamiento de LLA incluye alternativas como la quimioterapia y la terapia con anticuerpos monoclonales (como blinatumomab). Ambos esquemas son continuados con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH); único procedimiento con fin curativo. Actualmente, EsSalud cuenta con fludarabina, citarabina, vincristina, doxorubicina, mitoxantrona, etopósido, metotrexato e ifosfamida para proporcionar diversos esquemas de quimioterapia de rescate para pacientes con LLA-B, Ph negativo (-) R/R (población de interés del presente dictamen preliminar). Sin embargo, ante la alta tasa de falla, los especialistas de EsSalud consideran necesarias otras alternativas de tratamiento. Así, para casos de difícil tratamiento, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado blinatumomab; el cual se postula lograría mayores tasas de remisión las cuales permitirían que una mayor cantidad de pacientes pueda acceder a TACPH y así aumentar la probabilidad de curar la enfermedad. Por lo tanto, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la eficacia y seguridad del uso de blinatumomab en el tratamiento de pacientes con LLA-B, Ph (-) R/R.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de blinatumomab, en comparación con quimioterapia de rescate en pacientes con LLA-B, Ph(-) en recaída y/o refractario.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada luego de una búsqueda sistemática, con respecto a la eficacia (sobrevida global, remisión completa de enfermedad, y calidad de vida) y seguridad (incidencia de eventos adversos) de blinatumomab, comparado con quimioterapia de rescate en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-) R/R. Al respecto, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la

*European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2016 y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en 2019; tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) elaboradas por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) en 2016, el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) en 2016 y el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2017; y, tres publicaciones de los años 2017 y 2018 del ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III TOWER; los cuales responden directamente a la PICO establecida en el presente dictamen.

- Las dos GPC refieren que tanto blinatumomab, como la quimioterapia de rescate, son alternativas de tratamiento de LLA, Ph-, RR. No obstante, ambas alternativas están condicionadas al plazo de tiempo en el que ocurre la recaída y la posibilidad de participar en un ensayo clínico (EC). Sin embargo, las precisiones sobre estas recomendaciones difieren entre las GPC. Según ESMO, en los casos que la recaída ocurra antes de los 18-24 meses post-remisión, primero debe intentarse que el paciente participe en un EC; de no ser posible, debe iniciarse tratamiento con blinatumomab o quimioterapias de rescate (según su disponibilidad). Por su parte, NCCN recomienda la misma secuencia, pero en los pacientes cuya recaída ocurrió antes de los 36 meses post-diagnóstico. Las recomendaciones sobre el uso de blinatumomab están basadas en pocos estudios: ESMO se basó en un ECA fase II (MT 103-211) y NCCN en un ECA fase III (TOWER).
- Las tres ETS coinciden en recomendar blinatumomab para el tratamiento de pacientes con LLA-B, Ph(-) R/R. Adicionalmente, todas ponen como condición la mejora del costo-efectividad mediante acuerdos económicos con la compañía farmacéutica. Por otro lado, los detalles de la indicación variaron entre las ETS. Así, NICE recomienda blinatumomab para pacientes sin esquemas de rescate previos; mientras que CADTH y SMC no brindan detalles sobre el número de esquemas de rescate utilizados previamente. Esta diferencia puede deberse a la evidencia utilizada por cada ETS. De hecho, SMC se basó en dos EC fase II (MT 103-206, MT 103-211), NICE en un EC fase II (MT 103-211) y un EC fase III (estudio TOWER), y CADTH solo en el estudio TOWER.
- El estudio TOWER es un ECA fase III, de etiqueta abierta, que compara blinatumomab con quimioterapia de rescate en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), y alguno de los siguientes: refractariedad al tratamiento primario, primera recaída con la primera remisión ocurrida en menos de 12 meses, dos o más recaídas, o recaída en cualquier momento posterior al TACPH. El desenlace principal fue la sobrevida global y los principales desenlaces secundarios fueron la remisión completa y la sobrevida libre de enfermedad. Las recomendaciones de NCCN, NICE y CADTH se sustentan sobre el ECA TOWER. La publicación original de este ECA reportó diferencias

estadísticamente significativas a favor de blinatumomab en la sobrevida global a los 6 meses de seguimiento (riesgo relativo: 0.75, IC95 %: 0.63-0.91, valor  $p=0.0043$ ), en el *hazard* de mortalidad (*hazard ratio* de mortalidad: 0.71; IC95 %: 0.55-0.93, valor- $p=0.01$ ), en las tasas de remisión morfológica a las 12 semanas de tratamiento (43.9 % [119/271] vs 24.6 % [33/134]; valor- $p<0.001$ ) y en la remisión molecular, entre aquellas personas que lograron remisión morfológica (76 % vs 48 %; valor- $p<0.05$ ); sin embargo, mostró un aumento estadísticamente significativo en la tasa de eventos adversos serios con blinatumomab.

- Las limitaciones del diseño de estudio y análisis estadístico restan validez a los resultados. La falta de enmascaramiento en la intervención pudo introducir sesgo de selección, dado que 22 de los 25 pacientes que se retiraron antes de recibir quimioterapia (22 de 134 (16 %) pacientes asignados a este grupo) fue a solicitud del paciente; en contraste con 1 de los 4 pacientes que se retiraron antes de recibir blinatumomab (1 de 271 (0.4 %) pacientes asignados a este grupo). El grupo que recibió quimioterapia estuvo conformado por pacientes que recibieron cuatro esquemas distintos. Los estudios que comparan estos esquemas son escasos y no puede asegurarse que sean suficientemente similares para colocarse en un solo grupo de comparación. Además, las mediciones de enfermedad residual mínima fueron realizadas mediante dos pruebas de laboratorio distintas; lo cual introduce sesgo de información. Al mismo tiempo, las tasas de mortalidad fueron reportadas al sexto mes de seguimiento, pero las curvas de sobrevida muestran que esta diferencia desaparece a partir de los 12 meses de seguimiento. En consecuencia, las diferencias estadísticas observadas a corto plazo no necesariamente se traducen en un beneficio clínico importante a mediano o largo plazo. La superposición de las curvas de sobrevida después de los 12 meses también es indicadora del incumplimiento del supuesto de proporcionalidad de los *hazards*; por lo tanto, los *hazard ratios* calculados pierden validez. Otra limitación importante de este estudio tiene que ver con el hecho que fue parado antes de alcanzar la meta establecida en el cálculo del tamaño muestral. Los estudios truncados sobreestiman el efecto del tratamiento en un 29%. Así, si el riesgo relativo observado en la sobrevida global a los 6 meses de seguimiento en el estudio TOWER es de 0.75, IC95 %: 0.63-0.91, el riesgo relativo no sobrestimado (es decir, ajustado en un 29%) sería de 1.06, IC95 %: 0.89-1.28, aproximadamente; es decir, se perdería la diferencia estadística entre los grupos. Por todo lo expuesto, la validez y utilidad de estos resultados es afectada por los sesgos introducidos debido a las limitaciones mencionadas.
- Posteriormente, Stein et al. y Topp et al. realizaron sendas publicaciones utilizando los datos del ECA TOWER. Stein et al. reportó que blinatumomab presenta menor tasa de eventos adversos de grado 3 o mayor, ajustada por tiempo de exposición, y Topp et al. reportó mejores puntajes en las escalas de

calidad de vida. Las limitaciones presentes en el diseño del estudio también afectan estos resultados; por ejemplo, la falta de enmascaramiento pudo introducir sesgo de información en los desenlaces subjetivos, como los relacionados a calidad de vida. Además, en el estudio de Stein et al. sobre eventos adversos, el análisis de *Poisson* utilizado no cumple el supuesto de tasa constante en el tiempo; lo cual también resta validez a los resultados. Por otro lado, en el estudio de Topp et al. sobre calidad vida, los autores reconocen que las limitaciones solo le permiten realizar reportes descriptivos y que los valores p menores de 0.05 reportados no necesariamente se traducen en una diferencia clínicamente significativas.

- En consecuencia, la evidencia disponible hasta el momento que compara blinatumomab con otras quimioterapias de rescate en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-) R/R presenta limitaciones que generan incertidumbre sobre la validez de los resultados y por lo tanto sobre el beneficio clínico (sobrevida global, remisión morfológica y molecular, eventos adversos y calidad de vida) de utilizar blinatumomab. Estas limitaciones también impiden afirmar que blinatumomab es más eficaz o seguro que las quimioterapias de rescate disponibles actualmente en EsSalud.
- Por otro lado, debido a la incertidumbre en la validez de los resultados y al alto costo de blinatumomab no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable en EsSalud. Esto es importante porque el financiamiento de tecnologías que no cuentan con sustento adecuado de eficacia y seguridad frente a alternativas actualmente disponibles en EsSalud implicaría poner en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y seguras y que actualmente están disponibles para los asegurados.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de blinatumomab para el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-) R/R.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de blinatumomab; comparado con quimioterapia de rescate (metotrexato, vincristina, etopósido) para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, Philadelphia negativo, que hayan recaído o cuya enfermedad haya sido refractaria al tratamiento. Así, el Dr. Carlos Enrique Peña Díaz, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de blinatumomab según la siguiente pregunta PICO inicial:

#### ***Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati***

<b>Población</b>	Paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda persistente, recaída y/o refractaria a 3 líneas de tratamiento.
<b>Intervención</b>	Uso de esquema que contenga blinatumomab como rescate.
<b>Comparador</b>	Tratamiento paliativo.
<b>Desenlace</b>	Alcanzar remisión completa con enfermedad mínima residual negativa previo a trasplante.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con la médico hematóloga, Dra. Celina Herrera Cunti, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

#### ***Pregunta PICO validada con especialista***

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo en recaída y/o refractario*.
<b>Intervención</b>	Blinatumomab
<b>Comparador</b>	Quimioterapia de rescate.
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global. Remisión completa**. Calidad de vida. Eventos adversos.

\*Como puente a trasplante.

\*\* Remisión morfológica (menos de 5 % de blastos en médula ósea) y molecular (menos de 0.1 % de enfermedad residual mínima).

## **B. ASPECTOS GENERALES**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna que involucra la proliferación de células precursoras linfoides en la médula ósea, sangre y locaciones extramedulares. Solo el 20 % de las LLA se presentan en adultos (Terwilliger y Abdul-Hay 2017) pero el pronóstico en esta población es extremadamente pobre. La supervivencia en pacientes de 25 a 59 años es aproximadamente 40 %, pero en adultos mayores es menor al 20 % (Goldstone et al. 2008; Sive et al. 2012; Sabina Chiaretti et al. 2014). Según la *American Cancer Society*, en el 2019, se esperan alrededor de 5,930 nuevos casos y 1,500 muertes debidas a LLA en Estados Unidos (American Cancer Society 2019). En Perú no se cuenta con un número exacto de LLA, pero entre el 2010 y 2012 se reportaron 1604 casos nuevos de leucemia (tasa de incidencia estandarizada: 6.0 por cada 100,000 habitantes) y 1076 defunciones por esta causa (tasa de mortalidad: 3.9 por 10,000 habitantes) (Meza et al. 2016).

De acuerdo a la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pueden identificarse tres tipos de LLA: leucemia aguda de linaje ambiguo, leucemia linfoblástica de células B (LLA-B), y leucemia linfoblástica de células T (LLA-T) (Arber et al. 2016). La LLA-B, también llamada leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B o leucemia linfocítica aguda de células B, es una neoplasia de rápida evolución; en la cual hay una alta concentración de linfoblastos de células B en la médula ósea y en la sangre (National Institute of Health 2011). La LLA-B es el tipo de LLA más frecuente; representando entre el 80 y 85 % de los casos (Sabina Chiaretti et al. 2014).

En los pacientes con LLA-B pueden identificarse una variedad de alteraciones genéticas. Una de estas alteraciones genéticas es la translocación BCR/ABL t(9;22)(q34;q11); también llamado: cromosoma Philadelphia (Ph) (Nowell y Hungerford 2004). Esta alteración genética induce la activación de la ABL quinasa; la cual a su vez activa las vías de señalización mitóticas e induce adhesión celular alterada, inhibición de la apoptosis y degradación proteasomal<sup>1</sup> de proteínas celulares de importancia fisiológica; contribuyendo al crecimiento y proliferación del tumor (Melo y Deininger 2004). En los pacientes con LLA, la translocación BCR/ABL es infrecuente en los primeros años de vida (menos del 2 %) pero su frecuencia aumenta con la edad alcanzando frecuencias del 25 % en adultos y más del 50 % en los adultos mayores (S. Chiaretti et al. 2013). Los pacientes con LLA, Ph positivo (+) tienen peor pronóstico que los pacientes LLA, Ph(-) (Pui y Evans 2006; Moorman 2016).

La LLA recurrente (o recaída de la LLA) es la reaparición de la neoplasia luego de la remisión completa post-tratamiento. Las alteraciones genómicas en los pacientes con LLA recurrente pueden ser muy diferentes a las encontradas en el momento de

---

<sup>1</sup> Los proteasomas son proteínas complejas que degradan proteínas innecesarias o dañadas.

diagnóstico. Sin embargo, la mayoría muestran un origen clonal común, es decir, las alteraciones genómicas detectadas durante la recaída suelen estar presentes al momento del diagnóstico, pero en baja frecuencia. Así, entre los pacientes con LLA recurrente aproximadamente el 33 % presenta alteraciones genómicas adicionales a las encontradas al momento del diagnóstico y aproximadamente el 50 % presenta células que han perdido algunas alteraciones, pero han adquirido otras (Mullighan 2012).

La LLA refractaria es aquella que no respondió al tratamiento. Por lo tanto, en la LLA refractaria no se alcanzó la remisión completa porque el tratamiento no eliminó la suficiente cantidad de células malignas (Canadian Cancer Society 2019).

El tratamiento con quimioterapia en pacientes adultos con LLA se divide en tres fases: Inducción, consolidación y mantenimiento. El objetivo de la fase de inducción es lograr la remisión completa del LLA, es decir, ausencia de células malignas en médula ósea, retorno de células sanas a la médula ósea y conteo celular en valores normales. Estos signos no son sinónimo de curación; por lo tanto, se requiere ciclos adicionales de quimioterapia. Estos ciclos adicionales conforman la fase de consolidación. Finalmente, luego de la fase de consolidación, el paciente es incluido en un programa de quimioterapia de mantenimiento hasta que pueda realizarse el trasplante de células progenitoras (TACPH); único tratamiento de la LLA con fin curativo.

En los casos de LLA recurrente o refractaria (R/R) es posible inducir, nuevamente, la remisión de LLA. Estos esquemas son llamados esquemas de rescate. Sin embargo, las tasas de éxito de estos esquemas son bajas. Cuando resulta evidente que el tratamiento no tendrá un resultado favorable, se proporciona un tratamiento dirigido a controlar la enfermedad y sus síntomas; en lugar de curarla. Estos son llamados esquemas paliativos (American Cancer Society 2019).

Los pacientes con LLA R/R requieren de un tratamiento más agresivo para lograr la remisión. Sin embargo, la curación y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es posible en menos del 25 % de los casos. La mayoría de éxitos suelen ocurrir gracias al TACPH (A. K. Fielding et al. 2007; N. Gokbuget et al. 2012; Oriol et al. 2010; Duval et al. 2010). Actualmente, no hay un tratamiento estándar para la LLA R/R, en adultos. Algunos esquemas de rescate reportados en la literatura incluyen: altas dosis de citarabina y antraciclinas, esquemas FLAG (fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos), esquemas hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona y citarabina), esquemas basados en clofarabina, esquema Berlin-Frankfurt-Munster-like (mitoxantrona, etopósido, ifosfamida), esquemas combinados de metotrexato y asparaginasa (H. M. Kantarjian et al. 2010), esquemas de altas dosis de citarabina con altas dosis de mitoxantrona (Rosen et al. 2000), entre otros (Frey y Luger 2015; H. Kantarjian et al. 2017). Además, la FDA ha aprobado blinatumomab para el tratamiento de LLA-B R/R (U.S. Food and Drug Administration 2018).

Actualmente, EsSalud cuenta con medicamentos para esquemas de rescate como el FLAG (fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias degranulocitos), el hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona y citarabina), o el Berlin-Frankfurt-Munster-like (mitoxantrona, etopósido, ifosfamida), entre otros. Sin embargo, ante la alta tasa de falla de estos esquemas en pacientes con LLA-B, Ph (-), R/R, especialistas de EsSalud consideran que blinatumomab lograría mayores tasas de remisión que la quimioterapia de rescate. Estas mayores tasas de remisión permitirían que mayor cantidad de pacientes accedan al TACPH; el cual es, actualmente, la única terapia curativa para estos pacientes. Por lo tanto, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la eficacia y seguridad del uso de blinatumomab, en comparación con quimioterapia de rescate, en el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de blinatumomab en comparación con quimioterapia de rescate en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BLINATUMOMAB**

Blinatumomab es un anticuerpo bi-específico de células T desarrollado para el tratamiento de neoplasias hematológicas originadas en el linaje de células B, especialmente en casos de LLA-B y linfoma no Hodgkin (Sanford M. 2015). Aunque al momento de su aparición blinatumomab fue considerado un medicamento revolucionario, se advierte el riesgo de complicaciones potencialmente fatales, como: neutropenia, infecciones, síndrome de liberación de citoquinas o toxicidad neurológica (Nicola Gokbuget 2017; H. M. Kantarjian et al. 2010).

Blinatumomab actúa produciendo lisis de las células tumorales mediante la acción de los linfocitos T. Blinatumomab se une al antígeno CD19 de las células tumorales y al complejo CD3/célula T receptora. Esta unión, además de producir un enlace físico entre las células T y las células tumorales, dispara la cascada de señalización de la célula T receptora destruyendo así células B en sangre periférica y blastos en la médula ósea (Sanford 2015; Zhu et al. 2018). En otras palabras, es la actividad inmunoestimulante de blinatumomab la que ayuda al sistema inmunológico del paciente a combatir la neoplasia. En consecuencia, el estado y efectividad del sistema inmune del paciente juega un rol importante en la respuesta al tratamiento con blinatumomab (Zhu et al. 2018).

La farmacocinética de blinatumomab en adultos presenta un comportamiento lineal a las dosis recomendadas. Blinatumomab debe ser administrado mediante infusión endovenosa continua, debido a su corto tiempo de vida media (2.1 horas). A dosis de 5-90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ , tiene una farmacocinética lineal la cual alcanza una concentración

estable en el periodo de un día. Por ejemplo, dosis de 9  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$  logran una concentración estable de 211  $\text{pg}/\text{mL}$  y dosis de 28  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$  alcanzan una concentración estable de 621  $\text{pg}/\text{mL}$  (Sanford 2015). La farmacocinética de blinatumomab no es alterada por el sexo, edad (18-80 años), peso (44-134 Kg) o superficie corporales (1.39-2.57  $\text{m}^2$ ) de los pacientes tratados (Amgen Inc. 2014). Sin embargo, se ha observado que en pacientes con insuficiencia renal el aclaramiento sistémico de blinatumomab es aproximadamente la mitad de lo observado en pacientes con función renal normal. Blinatumomab produce un incremento transitorio de citoquinas las cuales suprimen el citocromo P450 lo que a su vez produce alteración en el metabolismo de fármacos que utilizan esta vía (por ejemplo: warfarina o ciclosporinas) (Sanford 2015).

Blinatumomab cuenta, desde diciembre de 2014, con la aprobación de FDA para el tratamiento de LLA-B, R/R, Ph(-). En 2017, FDA añade la indicación para pacientes Ph(+) (U.S. Food and Drug Administration 2018). En la Unión Europea, blinatumomab cuenta con aprobación de la *European Medicines Agency* (EMA), desde el año 2015, para el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-) previamente tratado y con enfermedad residual mínima (European Medicines Agency 2018). En Perú, blinatumomab no cuenta con registro sanitario (DIGEMID 2019), tampoco se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI 2017), ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (Ministerio de Salud del Perú 2018).

De acuerdo con las indicaciones señaladas por FDA y EMA, el esquema de tratamiento con blinatumomab consiste en: hasta dos ciclos de seis semanas de terapia de inducción, hasta 3 ciclos de seis semanas de terapia de consolidación (cuatro semanas de tratamiento y dos de reposo) y hasta 12 meses de terapia de mantenimiento (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018). La administración de blinatumomab es de 9  $\mu\text{g}/\text{día}$  durante la primera semana del primer ciclo de inducción luego, 28  $\mu\text{g}/\text{día}$ , mediante infusión continua, hasta finalizar la consolidación. Durante la terapia de mantenimiento, blinatumomab se administra, mediante infusión continua, durante 4 semanas cada 12 semanas.

El precio de venta de blinatumomab (Blinicyto ®, Amgen Inc.) en Estados Unidos se encuentra entre los \$3,798.32 y \$3,802.30 dólares americanos por un vial (35  $\mu\text{g}$ ) (Medical Security Card Company LLC 2019). En Brasil, el precio máximo permitido para la venta a farmacias y entidades públicas; sin el impuesto a las operaciones de circulación, es de R\$8,613.86 reales brasileños por un vial (35  $\mu\text{g}$ ) (ANVISA 2019); lo cual equivale a \$2,258.26 dólares americanos (BCR 2019).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 026-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BLINATUMOMAB EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE  
PRECURSORES DE CÉLULAS B, PHILADELPHIA NEGATIVO, EN RECAÍDA Y/O REFRACTARIO

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de blinatumomab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, Philadelphia negativo, en recaída y/o refractario.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en el estudio de neoplasias hematológicas:

- *Alberta Health Services (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *RM Partners*

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

Se emplearon además motores de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline, Embase, the Cochrane Library y LILACS. La búsqueda se enfocó, sobretodo, en GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Se identificaron términos de búsqueda en lenguaje simple, así como términos controlados relacionados a la población de interés y la intervención según la pregunta PICO especificada.

Las estrategias de búsqueda de evidencia científica utilizadas se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

## **B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA**

Se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y la fórmula en evaluación. Se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre.

**Población de interés:** acute lymphoblastic leukemia, precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, Philadelphia, BCR-ABL, t(9,22), refractory, relapse, recurrence.

**Intervención:** blincyto, blinatumomab.

La evidencia encontrada, producto de esta búsqueda, fue elegida manualmente; tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

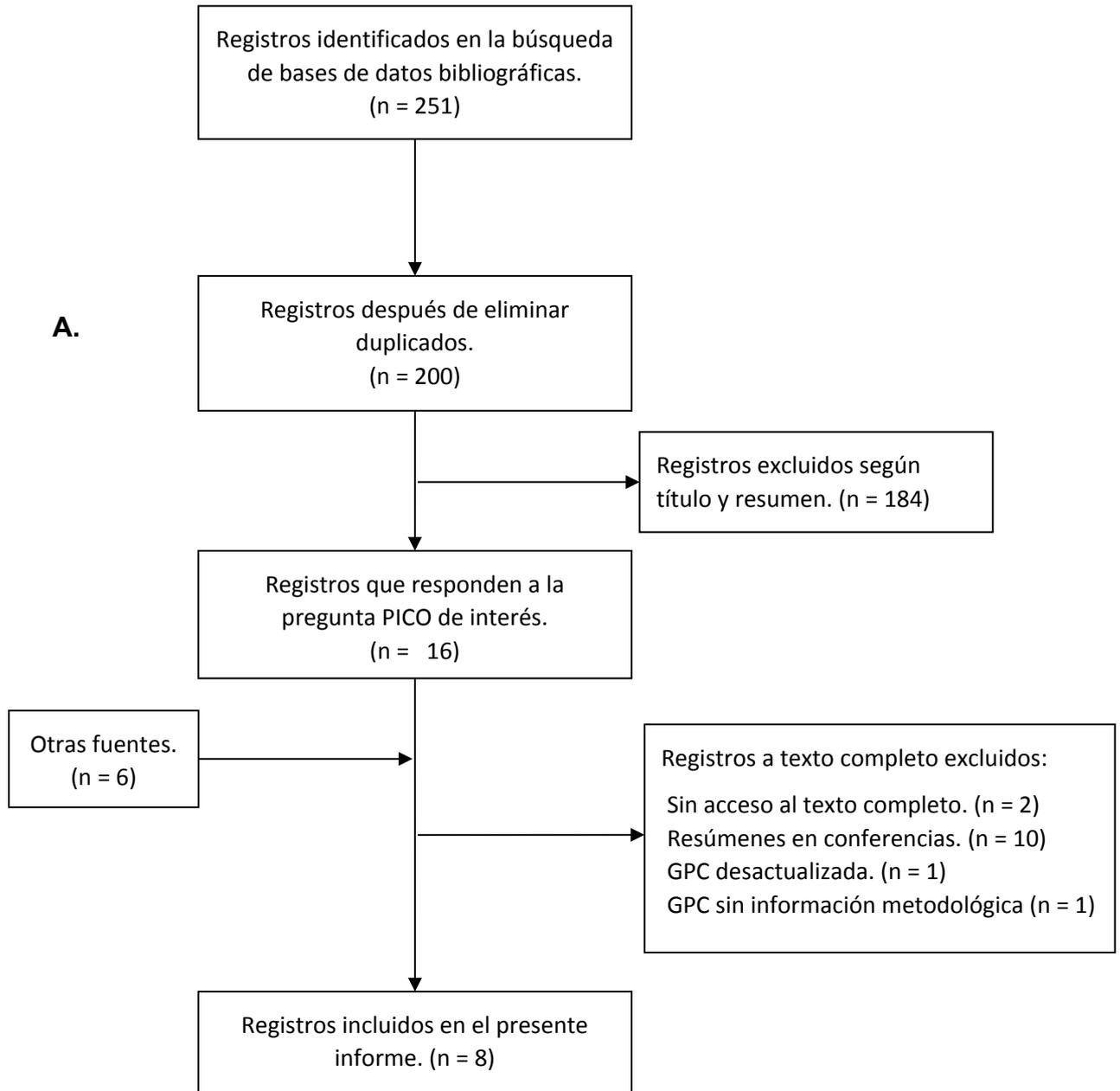
## **C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

Para esta revisión se incluyeron GPC sobre el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, Philadelphia negativo, en recaída o refractario; así como ETS, RS (con o sin MA) o ECA sobre el uso de blinatumomab en estos pacientes.

Se excluyeron aquellas GPC publicadas antes de que blinatumomab esté disponible en el mercado, ECA publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos ECA realizados en modelos no humanos u otros modelos in vitro.

## IV. RESULTADOS

**Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada**



## SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica:

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- European Society for Medical Oncology – “*Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” 2016 (Hoelzer et al. 2016)
- National Comprehensive Cancer Network – “*NCCN Guidelines Version 1.2019: Acute Lymphoblastic Leukemia*” 2019 (Brown et al. 2019).

#### Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Alberta Health Services 2016 – “*Acute Lymphoblastic Leukemia*” (Alberta Health Services 2016).  
Esta GPC no fue incluida en el presente dictamen porque entre sus recomendaciones no hubo ninguna referida a la población de interés del dictamen (pacientes con LLA-B, Ph(-), R/R).
- RM Partners, South East London Cancer Alliance, and UCLH Cancer Collaborative 2018 – “*Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 1: Acute Lymphoblastic Leukaemia*” (A. Fielding y Olavarria 2018).  
Esta GPC no fue incluida en el presente dictamen porque no presentó información sobre la metodología utilizada para la búsqueda, selección y valoración de la evidencia. Tampoco reporta la evidencia utilizada, ni describe los procedimientos utilizados para formular y graduar sus recomendaciones.

### Evaluación de tecnologías sanitarias:

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Scottish Medicines Consortium – “*Blinatumomab (Blincyto)*” 2016 (Scottish Medicines Consortium 2016).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – “*Blinatumomab (Blincyto) for Acute Lymphoblastic Leukemia*” 2017 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017).
- National Institute for Health and Care Excellence – “*Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia*” 2017 (National Institute for Health and Care Excellence 2017).

### **Revisiones sistemáticas:**

No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

### **Ensayos clínicos aleatorizados:**

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Kantarjian et al., 2017 – *“Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia”* (H. Kantarjian et al. 2017).
- Stein et al., 2018 – *“Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia”* (Stein et al. 2018).
- Topp et al., 2018 – *“Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab”* (Topp et al. 2018).

Las tres publicaciones provienen de un mismo ECA fase III (estudio TOWER); el cual fue realizado por un equipo estadounidense, y cuyo objetivo fue comparar blinatumomab con la quimioterapia estándar en pacientes con LLA R/R.

#### Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Dombret et al., 2017 – *“Blinatumomab vs SOC chemotherapy in first salvage compared with second or greater salvage in a phase 3 study”* (Dombret et al. 2017).
- Heinzl 2016 – *“Relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: immunotherapy with blinatumomab prolongs survival compared to standard therapy”* (Heinzl 2016).
- Rambaldi A. et al., 2017 – *“Maintenance therapy with blinatumomab in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (all): Overall survival in adults enrolled in A phase 3 open-label trial”* (Rambaldi A. et al. 2017).
- Severin F. et al., 2018 – *“Benefit of early treatment with blinatumomab: Longterm survival outcomes for adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia receiving first vs subsequent salvage therapy”* (Severin F. et al. 2018).

- Stein A.S. et al., 2017 – *“Exposure-adjusted adverse events (AEs) comparing blinatumomab to standard of care (SOC) chemotherapy in patients (pts) with relapsed/refractory B precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) from a randomized phase III study”* (Stein A.S. et al. 2017).
- Topp MS et al., 2017 - *“Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with standard of care chemotherapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a randomized phase 3 study”* 2017 (Topp M.S., Larson R.A., et al. 2017).
- Topp MS et al., 2016 - *“Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)”* (Topp M.S., Stein A., et al. 2016).
- Topp et al., 2016 - *“Health-related quality of life (HRQoL) of blinatumomab versus standard of care (SOC) chemotherapy in patients with relapsed or refractory Philadelphia negative B-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER)”* (Topp M.S., Zimmerman Z., et al. 2016).
- Topp et al., 2017 - *“Health-related quality of life in adults treated with blinatumomab using the acute lymphoblastic leukemia symptom scale”* (Topp M.S., Zimmerman Z.F., et al. 2017).
- Wei et al., 2017 - *“Baseline biomarkers influencing clinical outcomes in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) treated with blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy (SOC) from A randomized phase 3 study”* (Wei A. et al. 2017).

Estos diez documentos fueron excluidos de este dictamen porque se trataban de resúmenes de resultados de ECA presentados en congresos y conferencias científicas. Es de notar que, al no provenir de artículos publicados en revistas científicas indizadas, los resultados mostrados no han sido examinados bajo pautas mínimas que permitan valorar la calidad de la información reportada. De igual manera al no contar con el artículo *in extenso*, no es posible realizar una valoración objetiva de su calidad.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**European Society for Medical Oncology – “Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”** (Hoelzer et al. 2016)

Esta GPC fue desarrollada de acuerdo con los procedimientos estándar utilizados por la ESMO (European society for Medical Oncology 2019). Los niveles de evidencia y la graduación de las recomendaciones fueron adaptados del *Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System* (Dykewicz et al. 2001). Dos autores declararon formar parte del consejo asesor de Amgen (fabricante de blinatumomab), un autor declaró recibir honorarios de otros laboratorios y los otros tres autores restantes reportaron no tener conflicto de interés alguno.

Con respecto a los pacientes adultos con LLA R/R, esta GPC señala que, hasta la fecha de publicación, no existe una terapia de rescate estándar establecida y las terapias disponibles se tratan principalmente de nuevos fármacos. Además, el tratamiento debería ser diferenciado según la duración de la primera remisión (mayor a 18/24 meses). No se señala el grado de la recomendación, ni el nivel de la evidencia utilizada para las recomendaciones previamente señaladas. Esta GPC menciona que en los casos de recaída después de los 24 meses de remisión pueden emplearse los esquemas de inducción utilizados en el tratamiento inicial. En los casos de alto riesgo (remisión de corta duración o enfermedad refractaria primaria) debe considerarse inmediatamente el enrolamiento en ensayos clínicos de nuevos fármacos, como: blinatumomab. Esta recomendación está basada en un ECA de fase II (Topp et al. 2015). Entre las quimioterapias de rescate más utilizadas para el tratamiento de pacientes con LLA R/R, esta GPC menciona a los esquemas basados en clofarabina, junto con: citarabina, ciclofosfamida o etopósido y los esquemas con fludarabina y antraciclina, por ejemplo, FLAG-IDA. Sin embargo, los esquemas con clofarabina están basados en esquemas para pacientes pediátricos y faltan ECA que evalúen la eficacia del esquema FLAG-IDA. Por último, se mencionan otros quimioterápicos como vincristina liposomal y nelarabina.

Las recomendaciones brindadas por esta GPC no ayudan a tomar una decisión sobre el mejor tratamiento para la población de interés del presente dictamen (pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R. Primero, esta GPC no señala si los esquemas de tratamiento listados pueden emplearse tanto en pacientes Ph(-) como en pacientes Ph(+). Luego, llama la atención que en los casos de alto riesgo la primera recomendación sea enrolar al paciente en un EC, en lugar de recomendar alguno de los esquemas listados en la GPC. Además, esta GPC no señala que tratamiento seguir en caso no pueda enrolarse al paciente en un EC. Esta decisión se torna más

difícil al observar que existe poca evidencia sobre la eficacia de: blinatumomab, los esquemas basados en fludarabina y los esquemas basados en clofarabina en la población de interés del presente dictamen.

En conclusión, esta GPC brinda información sobre la evidencia disponible hasta la fecha de publicación, pero no brinda recomendaciones claras sobre el tratamiento a seguir en la población de interés del presente dictamen. No obstante, dentro de las opciones terapéuticas se menciona a blinatumomab (tecnología de interés en esta evaluación) y los esquemas basados en fludarabina y antraciclinas (disponibles actualmente en EsSalud).

**National Comprehensive Cancer Network – “NCCN Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2019” 2019** (Brown et al. 2019)

Esta GPC tiene como objetivo brindar recomendaciones sobre el tratamiento de LLA basándose en la evidencia disponible. Aunque la sección de metodología aún no ha sido actualizada, la descripción del procedimiento utilizado para la elaboración de estas guías se encuentra en la página web del NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2019). Brevemente, la búsqueda bibliográfica se realiza en PubMed y está restringida a estudios realizados en humanos y publicados en inglés. Solo se incluyen ensayos clínicos fase II, III o IV, guías, meta-análisis, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y estudios de validación. Las recomendaciones que no disponen de evidencia de alto nivel se basan tanto en la evidencia de bajo nivel como en la opinión de expertos. Las recomendaciones son clasificadas en cuatro categorías. Categoría 1, recomendación basada en evidencia de alto nivel con consenso uniforme que la intervención es apropiada. Categoría 2A, basada en evidencia de bajo nivel con consenso uniforme que la intervención es apropiada. Categoría 2B, basada en evidencia de bajo nivel con consenso que la intervención es apropiada. Categoría 3, basada en evidencia de cualquier nivel con desacuerdos mayores que la intervención es apropiada.

Entre sus recomendaciones, esta GPC menciona que en casos de pacientes adultos con LLA Ph(-), R/R, el esquema de tratamiento a utilizar puede depender del tiempo de la recaída. En el caso de recaída tardía (más de 36 meses después del diagnóstico inicial) es razonable utilizar el esquema de tratamiento utilizado inicialmente. En los demás casos es preferible que los pacientes sean enrolados en EC siempre que sea posible (recomendación categoría 2A), de lo contrario, se puede utilizar blinatumomab entre otras opciones con recomendación categoría 1. Asimismo, también se consideran otros esquemas de tratamiento como: quimioterapia sola subsecuente con regímenes en base a clofarabina, sulfato de vincristina liposomal, hiper-CVAD aumentada, regímenes de MOpAD (metotrexate, vincristina, pegaspargase y dexametasona), esquemas basados en fludarabina, citarabina o agentes alquilantes, o finalmente, quimioterapia junto con TACPH si estuviese disponible (recomendación

categoría 2A). Para pacientes que recaen después del TACPH, las opciones incluyen un segundo TACPH y/o infusión de linfocitos del donante. La recomendación de blinatumomab se sustenta en los resultados del ECA fase III TOWER; el cual será descrito con mayor detalle más adelante.

Las recomendaciones de esta GPC responden directamente a la PICO de interés del presente dictamen; sin embargo, el volumen de evidencia es insuficiente. A pesar de que la búsqueda de literatura estuvo limitada a publicaciones en idioma inglés e indizadas en Pubmed; a la fecha no se ha identificado otra literatura científica con similar o mayor nivel de evidencia que el estudio TOWER, que valore la eficacia y/o seguridad de blinatumomab en la población de interés de este dictamen. Esto sugiere que no hay sesgo en la selección de la evidencia utilizada para realizar sus recomendaciones; sin embargo, esta es insuficiente y su calidad debatible. A su vez, la graduación de la recomendación sobre el uso de blinatumomab se apoya solo en el tipo de evidencia disponible sin presentar un análisis crítico de la calidad de esta evidencia.

En conclusión, NCCN recomienda, en primer lugar, que los pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R y cuya recaída haya sido temprana sean enrolados en un EC; de no ser posible, puede ofrecérseles esquemas de rescate con nuevos fármacos, como blinatumomab. Si nada de esto es posible, puede ofrecérseles otras quimioterapias de rescate.

## ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Scottish Medicines Consortium – “Blinatumomab (Blincyto)” 2016** (Scottish Medicines Consortium 2016)

Esta ETS fue elaborada por el *Scottish Medicines Consortium* para valorar el uso de blinatumomab en el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R. El documento no describe la metodología utilizada para realizar la búsqueda y selección bibliográfica, la valoración de la evidencia o la formulación de la decisión a tomar.

El SMC aprobó el uso de blinatumomab para el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R en Escocia. Los miembros del comité evaluador estuvieron de acuerdo en que se cumplieron los criterios necesarios para tomar dicha decisión: la ausencia de otros tratamientos de beneficio comprobado y el potencial de blinatumomab para lograr una terapia definitiva; además de considerar a blinatumomab como un medicamento huérfano. Para la toma de esta decisión se tuvo en cuenta la evidencia de dos EC fase II, de etiqueta abierta: MT 103-211 y MT 103-206 (Topp et al. 2014, 2015) y los beneficios del esquema de acceso al paciente (PAS, por sus siglas en inglés). El PAS es un esquema propuesto por la compañía farmacéutica con el objetivo de mejorar el costo-efectividad de blinatumomab; de

manera que los pacientes puedan acceder a este tratamiento. Aunque la ETS no tenía permitido reportar en qué consistía el PAS acordado con el laboratorio; al compararse con el esquema FLAG-IDA, la razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) calculada bajo este esquema ascendía hasta 52,201 libras esterlinas por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés). En este análisis no se señala el horizonte de tiempo utilizado. Al reducir el horizonte de tiempo a 15 y 10 años, la ICER se incrementó a 89,000 y 115,000 libras esterlinas por QALY, respectivamente.

La recomendación de esta ETS responde directamente a la pregunta PICO de interés, pero la evidencia utilizada se limita a dos EC fase II. Aunque la metodología para la búsqueda, selección y análisis de la evidencia no fue descrita, los EC fase II utilizados son la evidencia de mayor nivel disponibles hasta la fecha de publicación de esta ETS. Aunque el EC MT 103-211 incluyó un análisis comparativo con una cohorte histórica de pacientes que recibieron otros esquemas de rescate (Topp et al. 2015); al ser EC fase II de etiqueta abierta, no es posible determinar si blinatumomab es más eficaz o seguro que otros esquemas de rescate. En consecuencia, el SMC solo señala que blinatumomab puede usarse en la población de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R; sin otorgarle preferencia sobre otras alternativas de tratamiento. Finalmente, resaltamos que esta decisión está sujeta a que blinatumomab mantenga un nivel de costo-efectividad aceptable; el cual se obtuvo gracias al PAS propuesto por la compañía farmacéutica.

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – “*Blinatumomab (Blinicyto) for Acute Lymphoblastic Leukemia*”** (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017)

Esta ETS fue desarrollada por la *pan-Canadian Oncology Drug Review* (parte del CADTH) y tuvo como propósito evaluar la seguridad y eficacia de blinatumomab como monoterapia en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-),R/R.

Esta ETS recomienda el uso de blinatumomab en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R siempre y cuando el nivel de costo-efectividad sea aceptable. Además, el tratamiento debe ofrecerse a pacientes con buen estado funcional<sup>2</sup> y puede continuarse hasta que la toxicidad sea inaceptable o la enfermedad progrese. El esquema sugerido tiene como límites máximos: dos ciclos de inducción, tres de consolidación y doce de mantenimiento. Esta recomendación está basada en los resultados del ECA fase III TOWER; el cual será descrito con mayor detalle más adelante. Esta recomendación tiene varias consideraciones; entre ellas destaca la posibilidad de hospitalización de los pacientes que reciben blinatumomab. Ante la alta

---

<sup>2</sup> Descripción del grado de funcionamiento de un paciente en términos de su capacidad para el cuidado personal, la actividad diaria y la capacidad física.

toxicidad de blinatumomab, la hospitalización aseguraría el adecuado manejo de los eventos adversos, por ejemplo: transfusión en caso de citopenias, o manejo inmediato en caso de neutropenia febril, deterioro neurológico, síndrome de liberación de citoquinas, entre otros. Con respecto al costo-efectividad, al comparar blinatumomab con la quimioterapia de rescate hiper-CVAD y utilizando un horizonte de tiempo de 10 años, la ICER calculada fue de 1 millón de dólares por QALY. Ante la incertidumbre de la magnitud del beneficio a largo plazo y su alto costo esta ETS concluye que blinatumomab no es un medicamento costo-efectivo para los pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R.

La recomendación de esta ETS responde directamente a la pregunta PICO de interés, pero la evidencia utilizada se limita a un solo ECA fase III. Esta ETS refiere que realizó una búsqueda sistemática de la evidencia, pero no describe la metodología utilizada para realizar dicha búsqueda; así como tampoco reporta el procedimiento utilizado para la formulación de las recomendaciones y la graduación de estas. A la fecha no se ha identificado más evidencia de nivel similar o mayor pero las limitaciones del ECA utilizado hacen que las recomendaciones brindadas sean debatibles. CADTH reconoce las limitaciones del ECA fase III TOWER sobre los resultados de eficacia y seguridad, la incertidumbre sobre los beneficios a largo plazo y la alta toxicidad de blinatumomab aun así concluye que blinatumomab genera beneficio clínico relevante.

En conclusión, esta ETS considera a blinatumomab como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R; siempre y cuando su nivel de costo-efectividad sea aceptable. Por otro lado, la incertidumbre sobre los beneficios a largo plazo y las limitaciones de la evidencia utilizada impiden determinar si blinatumomab es más eficaz que otros esquemas de rescate disponibles actualmente en EsSalud.

**National Institute for Health and Care Excellence – “*Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia*”**  
(National Institute for Health and Care Excellence 2017)

Esta ETS fue desarrollada por el *National Institute for Health and Care Excellence* para valorar a blinatumomab como parte del tratamiento de pacientes con LLA, Ph(-) previamente tratado.

NICE recomienda el uso de blinatumomab como parte del tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R; solo si la empresa proporciona el descuento acordado con el departamento de salud del *National Health Service* del Reino Unido en el PAS correspondiente. Esta recomendación se basó en los testimonios de expertos clínicos, el ECA fase III TOWER y el ensayo clínico fase II MT 103-211 (Topp et al. 2015). La evaluación económica se realizó utilizando la información del ECA fase III TOWER. Al comparar blinatumomab con la quimioterapia de rescate FLAG-IDA y utilizando un

horizonte de tiempo de 4 años, la ICER calculada fue de 55,501 libras esterlinas por QALY en la población general con LLA-B, Ph(-), R/R y 49,190 libras esterlinas por QALY en aquellos sujetos sin terapia de rescate previa.

La recomendación de esta ETS responde directamente a la pregunta PICO de interés, pero la evidencia utilizada se limita a dos estudios. La conclusión sobre la eficacia se apoya principalmente en el resultado del ECA fase III TOWER el cual sugiere que blinatumomab proporcionaría mayor sobrevida (3.7 meses adicionales) que otros esquemas de rescate. NICE presenta el análisis de las fortalezas y limitaciones de los estudios utilizados y concluye que blinatumomab es una alternativa para el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R. Sin embargo, también pone como condición que blinatumomab solo puede usarse si el paciente tiene acceso a un descuento previamente acordado con la compañía farmacéutica. NICE reconoce las limitaciones del ECA fase III TOWER razón por la cual utiliza otro modelo estadístico (distribución de Gompertz) para comparar la sobrevida dentro de la evaluación económica además de utilizar un horizonte de tiempo pequeño. Con estos cambios y la inclusión del descuento acordado con la compañía farmacéutica, la ICER calculada alcanzó el nivel aceptable de costo-efectividad.

En conclusión, si bien NICE opta por recomendar el uso de blinatumomab en nuestra población de interés, las conclusiones son discutibles debido a la incertidumbre en la magnitud real del beneficio de blinatumomab que NICE estuvo dispuesto a aceptar siempre y cuando la compañía farmacéutica ofrezca un descuento en el precio de blinatumomab. En ese sentido, se debe tener en cuenta que el contexto en que se brinda esta recomendación no sería aplicable a EsSalud.

### iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

**Kantarjian et al., 2017 – “*Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*”** (H. Kantarjian et al. 2017)

Este estudio, conocido como estudio TOWER, es un ECA de fase III, de etiqueta abierta, cuyo objetivo fue comparar blinatumomab versus quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLA R/R.

Se reclutaron a pacientes adultos (18 años o más) con LLA-B, Ph(-), en alguno de los siguientes estadios: refractariedad al tratamiento primario de inducción o en terapia de rescate con quimioterapia combinada intensiva, primera recaída con la primera remisión ocurrida en menos de 12 meses, dos o más recaídas, o recaída en cualquier momento posterior al TACPH. Además, los pacientes debían tener más de 5 % de blastos en médula ósea y 2 puntos, o menos, en la escala de rendimiento del *Eastern Cooperative Oncology Group*. Se excluyeron aquellos pacientes con otros cánceres

activos, alguna condición patológica del sistema nervioso central que sea clínicamente relevante, enfermedad extramedular aislada, enfermedad autoinmune, enfermedad injerto-huésped aguda, enfermedad injerto-huésped activa o de grado dos o mayor, TACPH en las 12 semanas previas a la aleatorización, TACPH en las 6 semanas previas a la aleatorización, inmunoterapia en las 4 semanas previas a la aleatorización, quimioterapia o radioterapia en las 2 semanas previas a la aleatorización, o uso de tratamiento experimental.

La asignación de la intervención fue aleatoria (2:1) y estratificada según edad (menores de 35 o mayores de 35), terapia de rescate (si o no), TACPH previo (si o no) pero no estuvo enmascarada. Los participantes que recibieron el tratamiento con quimioterapia pudieron seguir alguno de los siguientes cuatro regímenes (según elección del investigador): fludarabina, citarabina en altas dosis y filgrastim con o sin antraciclina; regímenes basados en altas dosis de citosina, regímenes basados en altas dosis de metotrexato, o regímenes basados en clofarabina.

La remisión completa (morfológica) fue definida como tener 5 % o menos de blastos en médula ósea sin evidencia de enfermedad. La enfermedad residual mínima (remisión molecular) fue evaluada utilizando dos métodos distintos: citometría de flujo multicolor (64 pacientes) y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real de inmunoglobulina clónica o reordenamientos de genes de receptores de células T (341 pacientes). Los eventos adversos fueron graduados de acuerdo con el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versión 4.0. Estos incluyeron eventos fatales o que amenazaran la vida del paciente, que requirieran hospitalización, que resulten en discapacidad o incapacidad, anomalías congénitas o defectos del nacimiento, u otros eventos de importancia médica como las sobredosis. Estos solo fueron medidos en aquellos sujetos que recibieron al menos una dosis del tratamiento. El análisis de eficacia se realizó según el método de intención de tratar y el análisis de seguridad según el tratamiento recibido.

El estudio calculó que para un total de 400 participantes y 330 muertes se tiene 85% de potencia estadística para detectar un *hazard ratio* de mortalidad de 0.70 al comparar blinatumomab con quimioterapia con un nivel de alfa de dos colas de 0.05. Además, se planificaron dos análisis interinos de sobrevida cuando la mortalidad alcanzara el 50 % (165/330) y 75 % (248/330) de las muertes esperadas. Los puntos de corte de significancia estadística utilizados para estos análisis interinos fueron 0.0031 y 0.0183, respectivamente.

Este estudio fue financiado por el laboratorio Amgen, fabricante de blinatumomab. Todos los autores, excepto los doctores Horst y Kappler, reportaron recibir beneficios de Amgen.

## Resultados

Los resultados corresponden al análisis interino pre-especificado luego que ocurrieran el 75 % de las muertes esperadas. El comité de monitorización recomendó detener el estudio debido a los beneficios observados con blinatumomab.

El enrolamiento se realizó entre enero de 2014 y septiembre de 2015. El estudio se terminó en enero de 2016. La mediana de seguimiento fue de 11.7 meses en quienes recibieron blinatumomab y 11.8 meses en quienes recibieron quimioterapia de rescate. De los 405 pacientes aleatorizados, 376 recibieron tratamiento sin enmascaramiento (267 de 271 [99 %] en el grupo que recibiría blinatumomab y 109 de 134 [81 %] en el grupo que recibiría quimioterapia, valor- $p < 0.001$  calculado por el equipo técnico el IETSI). El principal motivo para no recibir el tratamiento en el grupo de blinatumomab fue la muerte (2 casos), seguido del pedido del paciente (1 caso) y criterios especificados en el protocolo (1 caso). En el grupo de quimioterapia el principal motivo de no recibir tratamiento fue a pedido del paciente (22 casos) seguido de la presencia de eventos adversos (2 casos) y muerte (1 caso). De los pacientes que recibieron quimioterapia, 49 (45 %) recibieron fludarabina, citarabina, y filgrastim con o sin antraciclina, 19 (17 %) recibieron regímenes basados en altas dosis de citarabina, 22 (20 %) recibieron regímenes basados en metotrexato en altas dosis, y 19 (17 %) recibieron regímenes basados en clofarabina. Ambos grupos tuvieron características demográficas y clínicas similares tanto al momento de la aleatorización como al momento de excluir a quienes no recibieron el tratamiento.

A continuación, se reportan los resultados de sobrevida global, remisión completa y eventos adversos. Esta publicación no incluye el reporte de los resultados de calidad de vida.

### **Sobrevida global**

La sobrevida a los 6 meses fue mayor en quienes fueron asignados al grupo de blinatumomab (54 % [146/271]), comparada con quienes fueron asignados a grupo de quimioterapia (39 % [52/134]). Con estos resultados, se obtuvo el siguiente riesgo relativo: 0.75, IC95 %: 0.63-0.91, valor  $p = 0.0043$  (calculado por el equipo técnico del IETSI). No se reportaron tasas de sobrevida en meses posteriores.

La mediana de sobrevida global fue de 7.7 meses (IC95 %: 5.6-9.6) en el grupo de blinatumomab, y 4.0 meses (IC95: 2.9-5.3) en el grupo de quimioterapia (*hazard ratio* de mortalidad: 0.71; IC95 %: 0.55-0.93, valor- $p = 0.01$ ). Este resultado es estadísticamente significativo según el valor- $p$  preestablecido para este análisis interino. Las curvas de sobrevida global se diferenciaron a partir del tercer mes, pero volvieron a superponerse entre los 15 y 18 meses de seguimiento.

### **Tasa de remisión**

A las 12 semanas de iniciado el tratamiento, las tasas de remisión morfológica completa fueron mayores en el grupo que recibió blinatumomab (43.9 % [119/271] vs

24.6 % [33/134]; valor- $p < 0.001$ ). Entre aquellos pacientes con remisión morfológica, el 76 % de pacientes con blinatumomab y el 48 % de pacientes con quimioterapia lograron remisión molecular. El estudio no reportó la frecuencia absoluta de pacientes que lograron remisión molecular pero el equipo evaluador estimó que esta diferencia era estadísticamente significativa (valor- $p < 0.05$ ).

### **Eventos adversos**

Se reportaron eventos adversos en 99 % de los pacientes de ambos grupos. Los eventos adversos provocaron la discontinuación del tratamiento en 12.4 % (33/267) de los pacientes que recibieron blinatumomab y 8.3 % (9/109) de los que recibieron quimioterapia. Los eventos adversos serios (aquellos que resultan en muerte, amenazan la vida del paciente, requieren de hospitalización, generan discapacidad significativa permanente o incapacidad, pueden causar anomalías congénitas o defectos de nacimiento o que requieren de una intervención para prevenir el deterioro permanente o daño del paciente) (Food & Drug Administration 2016) se presentaron en el 61.8 % (165/267) de pacientes que recibieron blinatumomab y en el 45.0 % (49/109) de pacientes que recibieron quimioterapia (RR=1.37, IC95 %: 1.09-1.73, valor- $p = 0.003$ ). Los eventos fatales (sepsis, shock séptico, falla multiorgánica, insuficiencia respiratoria y bacteriemia) se presentaron en el 19.1 % (51/267) de pacientes que recibieron blinatumomab y 17.4 % (19/109) de pacientes que recibieron quimioterapia (RR=1.10, IC95 %: 0.68-1.77, valor- $p = 0.706$ ). Los eventos adversos de grado 3 o superior se presentaron en el 86.5 % (231/267) de pacientes que recibieron blinatumomab y 91.7 % (100/109) de pacientes que recibieron quimioterapia (RR=0.94, IC95 %: 0.88-1.02, valor- $p = 0.157$ ). Los RR, intervalos de confianza y valores- $p$  aquí presentados fueron calculados por el equipo evaluador.

### **Análisis crítico**

Este ECA responde directamente a la pregunta PICO; sin embargo, presenta varias limitaciones.

La primera limitación es la falta de enmascaramiento en el esquema de tratamiento que recibieron los pacientes; lo cual incrementa el riesgo de sesgo de información. Además, antes de recibir el tratamiento 16.4 % de los pacientes del grupo que recibiría quimioterapia de rescate solicitaron retirarse del estudio. El estudio reporta que, pese a esta pérdida, los grupos se mantenían similares en sus características basales. Sin embargo, esta pérdida en el brazo de quimioterapia de rescate podría introducir sesgo de selección al romper el balance entre grupos en una variable no medida.

Segundo, en el grupo de quimioterapia se emplearon cuatro esquemas de rescate (el más frecuente en 49 de 109 pacientes). Debido a ello, los resultados no ayudarían a evaluar si el esquema con blinatumomab es superior a otros esquemas de quimioterapia de rescate estándar sin primero asumir que dichos esquemas son similares en eficacia y seguridad. La literatura menciona que no hay consenso sobre el

esquema de tratamiento ideal para los pacientes con LLA-B, Ph(-), R/R, pero también menciona que los estudios que comparan dichos esquemas son escasos.

Tercero, el reporte selectivo de información. El estudio reporta las tasas de mortalidad en ambos grupos a los 6 meses de seguimiento, pero no en los meses posteriores. El estudio también reporta que las curvas de supervivencia divergen a partir de los 3 meses, pero convergen nuevamente después de los 12 meses de seguimiento. En otras palabras, la diferencia en las tasas de mortalidad no es constante en el tiempo y el estudio solo la reportó cuando esta era mayor.

Cuarto, el uso de pruebas distintas para la medición de la enfermedad residual mínima puede introducir sesgo de información debido a las diferencias en sensibilidad, especificidad y concordancia entre ambas pruebas utilizadas. El estudio no describe a los sujetos que fueron evaluados con cada prueba. Por lo tanto, no se puede identificar si el sesgo introducido es diferencial o no diferencial.

Quinto, el incumplimiento de los supuestos para el análisis estadístico utilizado. Uno de los supuestos más importantes del modelo de regresión de Cox es el supuesto que la razón de *hazards* debe ser constante a lo largo del tiempo (proporcionalidad de los *hazards*). Las curvas de supervivencia presentadas en este ECA convergen después de los doce meses de seguimiento, lo cual señala el incumplimiento del supuesto de proporcionalidad de los *hazards*. En consecuencia, los *hazard ratios* estimados no serían válidos.

Sexto, el estudio se detuvo tempranamente (estudio truncado) porque se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió blinatumomab y el grupo que recibió quimioterapia. Para que un estudio sea truncado, la diferencia observada entre los grupos de comparación debe ser muy amplia; sin embargo, estas amplias diferencias observadas en la muestra podrían estar sobrestimando la diferencia real a nivel poblacional. Aunque la magnitud de la sobrestimación depende de varios factores, la revisión sistemática de Bassler et al., calculó que la razón agrupada (con efectos aleatorios) de los RR de estudios no truncados, con respecto a los estudios truncados es de 0.71 (IC95 %: 0.65-0.77) (Bassler 2010). Por lo tanto, si el riesgo relativo observado en el estudio es de 0.75, IC95 %: 0.63-0.91, el riesgo relativo no sobrestimado sería de 1.06, IC95 %: 0.89-1.28, aproximadamente; es decir, no habría diferencia estadística entre los grupos. Finalmente, el truncamiento de un estudio impide evaluar si las diferencias observadas se mantienen en el mediano y/o largo plazo; así como afectar la evaluación de otros desenlaces.

En conclusión, la validez y utilidad de los resultados reportados en este ECA están afectadas por los sesgos introducidos con cada una de las limitaciones descritas.

**Stein et al., 2018 – “Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia”** (A. S. Stein et al. 2018)

Este estudio representa una análisis post hoc del estudio TOWER (H. Kantarjian et al. 2017), y tuvo como objetivo valorar las diferencias en la incidencia de eventos adversos entre blinatumomab y quimioterapia estándar. Para este fin, la incidencia fue ajustada por el tiempo de exposición al tratamiento, en cada brazo de estudio. La metodología del estudio TOWER ya fue descrita.

### **Resultados**

Luego de ajustar por el tiempo de exposición al tratamiento, los resultados fueron favorables para blinatumomab con respecto a los eventos adversos de cualquier grado (46.16 vs 137.64 por paciente-año; valor- $p < 0.001$ ), eventos de grado 3 o superior (10.73 vs 45.27 por paciente-año; valor- $p < 0.001$ ) y eventos fatales (0.57 vs 1.28 por paciente-año; valor- $p = 0.005$ ). No se mostraron resultados sobre los eventos adversos serios. No hubo diferencia estadística en la interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos (1.64 vs 1.22 por paciente-año; valor- $p = 0.21$ ) pero sí hubo diferencia estadística marginal en la discontinuación del tratamiento (0.45 vs 0.88 por paciente-año; valor- $p = 0.048$ ). Aunque, el tiempo de exposición al tratamiento fue mayor en el grupo que recibió blinatumomab (89.0 vs 14.8 pacientes-año), la mayoría de eventos adversos ocurrieron en ambos grupos durante los primeros ciclos de tratamiento.

### **Análisis crítico**

Los resultados reportados sugieren que blinatumomab tiene similar o mejor perfil de seguridad que quimioterapia. Sin embargo, estos resultados son afectados por las limitaciones del ECA TOWER. Una limitación adicional se encuentra en el análisis estadístico realizado. El ajuste del tiempo de exposición al tratamiento fue realizado mediante un modelo de regresión de Poisson. Este modelo trabaja bajo el supuesto que la tasa promedio de aparición del evento de interés (eventos adversos) es constante en el intervalo de observación (tiempo expuesto al tratamiento); sin embargo, en este ECA, la mayoría de eventos ocurrieron al inicio del tratamiento; lo cual es señal que este supuesto no se cumple. Dado que la tasa de eventos adversos disminuye con el tiempo, el mayor tiempo de exposición diluye la frecuencia con que los eventos adversos aparecen. Todo esto resta validez a los resultados.

En conclusión, el perfil de seguridad de blinatumomab descrito en este estudio estaría sobrestimado. Por otro lado, las limitaciones propias del ECA TOWER y del análisis realizado impiden que los resultados aporten mayor información a la proporcionada en la publicación original.

**Topp et al., 2018 - "Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab"** (Topp et al. 2018)

Este estudio muestra los resultados el impacto del blinatumomab comparado con quimioterapia en la calidad de vida relacionada a la salud (HRQL por sus siglas en inglés) uno de los objetivos secundarios del estudio TOWER (H. Kantarjian et al. 2017).

Los aspectos metodológicos relacionados a la población y a la intervención ya fueron descritos. La HRQL fue evaluada mediante el cuestionario de calidad de vida de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (QLQ-C30) el cual fue aplicado en las siguientes ocasiones: día 1 de tratamiento, día 8 (solo para el primer ciclo), día 15, y día 29 de cada ciclo de terapia y en la visita de seguimiento de seguridad. El QLQ-C30 es un cuestionario auto-desarrollado de 30 ítems agrupados en 15 sub-escalas: 5 funcionales (física, rol, emocional, cognitiva y social), 3 de síntomas (fatiga, náusea y vómito, y dolor), 1 de estado de salud global, y 6 ítems individuales (disnea, insomnio, pérdida de apetito, constipación, diarrea y dificultades financieras). Los puntajes fueron estandarizados para que cada sub-escala pueda ser puntuada de 0 a 100. Puntajes mayores indican mejor HRQL (escala de salud global), mejor funcionamiento (5 escalas funcionales) o síntomas más severos (9 escalas restantes).

La comparación entre blinatumomab y quimioterapia se realizó para cada sub-escala no para el puntaje global del QLQ-C30. Primero se evaluaron los cambios producidos en cada sub-escala, en los días 8, 15 y 29 del ciclo 1 con respecto a la medición basal para cada grupo de tratamiento. Luego, estos cambios fueron comparados según el grupo de tratamiento (blinatumomab o quimioterapia) utilizando un modelo de regresión mixto para mediciones repetidas. Finalmente, se comparó el tiempo hasta el deterioro clínicamente significativo (análisis de supervivencia) mediante la prueba log-rank estratificada por factores de aleatorización. Para las sub-escalas funcionales y salud global, el deterioro clínicamente significativo fue definido como la reducción de 10 puntos o más, con respecto a la medición basal. Para las sub-escalas de síntomas, el deterioro clínicamente significativo fue definido como el aumento de 10 puntos, con respecto a la medición basal.

## **Resultados**

Durante el ciclo 1, el grupo que recibió blinatumomab mostró mejoría en los puntajes de la mayoría de sub-escalas; pero todos los cambios fueron menores a 10 puntos. Por otro lado, el grupo que recibió quimioterapia mostró empeoramiento en todas las sub-escalas logrando sobrepasar los 10 puntos de diferencia en las sub-escalas: física, rol, social, fatiga, dolor, náusea y vómito, pérdida de apetito, y diarrea. En el análisis de mediciones repetidas, el cambio en los puntajes de la mayoría de sub-

escalas fue favorable para blinatumomab (valores-p menores que 0.05) excepto en la sub-escala de dificultades financieras (valor-p=0.051).

El tiempo hasta un deterioro clínicamente significativo en HRQL fue favorable para blinatumomab, en comparación al grupo que recibió quimioterapia, en la mayoría de sub-escalas (*hazard ratios* menores que 1.0 y valores-p menores que 0.05); excepto en las sub-escalas social, insomnio y dificultades financieras (*hazard ratios* menores que 1.0 y valores-p mayores que 0.10).

### **Análisis crítico**

Aunque los resultados sugieren que blinatumomab tiene mayor efecto sobre calidad de vida de los pacientes con LLA-B, Ph(-), R/R, debemos tomar en consideración tres características. Primero, los datos provienen del estudio TOWER que es un ECA de etiqueta abierta. Por lo tanto, los pacientes estuvieron al tanto del esquema de rescate que estaban recibiendo y eso pudo influir en la percepción de los síntomas (sesgo de información). Aunque los autores declaran que el diseño de etiqueta abierta no tiene un efecto sustancial en los resultados debido a que los puntajes en la medición basal (pre-tratamiento) estuvieron balanceados y las tasas de respuesta al cuestionario fueron comparables entre los grupos este sustento no es muy sólido porque la medición basal se realizó antes de iniciar el tratamiento y el sesgo de información se manifestaría después de iniciado el tratamiento.

Segundo, el análisis de desenlaces de calidad de vida era un objetivo secundario del ECA TOWER. Por lo tanto, es posible que existan factores de confusión, no tomados en cuenta para el diseño del objetivo primario, que afecten los resultados relacionados con la calidad de vida.

Tercero, aunque el instrumento permite realizar comparaciones por cada sub-escala (EORTC – Quality of Life ), ni el tamaño de muestra, ni el punto de corte del valor-p fueron corregidos para la múltiples comparaciones realizadas en este análisis. Adicionalmente, los autores reconocen estas últimas dos limitaciones y señalan que los resultados mostrados son solo descriptivos y los valores-p menores a 0.05 no se traducen formalmente en significancia estadística.

En conclusión, las diferencias observadas en el puntaje HRLQ son solo exploratorias y están sujetas a sesgos que las estarían sobrestimando. Po lo tanto, no es posible afirmar que estas diferencias se traduzcan en una verdadera diferencia clínicamente relevante.

## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia (en términos de sobrevida global, remisión completa de enfermedad) y seguridad (en términos de calidad de vida e incidencia de eventos adversos) de blinatumomab, en comparación con otros esquemas de rescate, en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R. La evidencia utilizada para el presente dictamen preliminar consiste en tres GPC que brindan recomendaciones sobre el manejo de pacientes con LLA-B, Ph(-), R/R; así como tres ETS y tres publicaciones de un ECA fase III (TOWER).

Las GPC coinciden en recomendar blinatumomab, como una alternativa adicional a las quimioterapias de rescate, para el tratamiento de pacientes adultos con LLA, Ph(-), R/R. Tanto ESMO, como NCCN, refieren que (i) en casos de recaída, el tratamiento con blinatumomab o quimioterapias de rescate depende del tiempo-libre-de-enfermedad transcurrido y (ii) para los pacientes con remisión de corta duración o enfermedad refractaria, la primera opción es enrolos en EC que evalúen nuevos fármacos. Como segunda opción está el uso de blinatumomab (u otras terapias innovadoras); y, tercero, el uso de quimioterapias de rescate con altas dosis.

A pesar de que las recomendaciones de las GPC ESMO y NCCN coinciden en los aspectos generales, difieren en ciertos detalles. La primera diferencia está en el punto de corte del tiempo-libre-de-enfermedad. ESMO utiliza como punto de corte las recaídas ocurridas entre los 18 y 24 meses post-remisión; mientras que NCCN utiliza como punto de corte las recaídas ocurridas 36 meses post-diagnóstico. En consecuencia, hay un grupo de pacientes cuyo tratamiento recomendado dependerá de la GPC que se utilice (NCCN recomendaría la participación en EC a una mayor cantidad de pacientes). La segunda diferencia está en las quimioterapias de rescate a utilizar en caso los pacientes no puedan acceder a un EC o blinatumomab no esté disponible. ESMO solo lista las quimioterapias de rescate más utilizadas (sin hacer recomendaciones propiamente dichas). Por el contrario, NCCN si presenta una lista de quimioterapias de rescate recomendadas. Esta lista es mayor a la presentada por ESMO e incluye todas las quimioterapias de rescate presentadas por esta. En ambos casos se presentan esquemas disponibles en EsSalud; por ejemplo, FLAG o hiper-CVAD. Las recomendaciones sobre el uso de blinatumomab están basadas en pocos estudios: ESMO se basó en un ECA fase II (MT 103-211) y NCCN en un ECA fase III (TOWER). Las diferencias encontradas en las recomendaciones son indicadores que la evidencia disponible actualmente es insuficiente para brindar recomendaciones precisas sobre el manejo de una entidad tan compleja. Por lo tanto, se requieren de más estudios que permitan una mejor descripción del tipo de pacientes que se beneficiarían con cada esquema de tratamiento.

Las ETS identificadas coinciden en recomendar blinatumomab para el tratamiento de pacientes con LLA-B, Ph(-), R/R; siempre y cuando sea costo-efectivo. De manera

similar a lo ocurrido con las GPC, los detalles de las indicaciones brindadas por las ETS varían entre ellas. Para el uso de blinatumomab, NICE es el único que añade como requisito que los pacientes hayan recibido esquemas de rescate previos. Mientras que, CADTH es el único que añade como requisito el buen estado funcional del paciente. SMC no presente ningún requisito adicional. Las conclusiones de estas ETS se basaron en los mismos estudios utilizados por las GPC: SMC se basó en dos EC fase II (MT 103-206, MT 103-211), NICE se basó en un EC fase II (MT 103-211) y el ECA TOWER, y CADTH solo se basó en el ECA TOWER. Tal como sucedió con las GPC, las ETS tienen lecturas distintas sobre la población que más podría beneficiarse con el uso de blinatumomab, a pesar de utilizar casi la misma evidencia. Ante la falta de un tratamiento definitivo para la remisión completa en los pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R, es razonable considerar nuevas alternativas de tratamiento. Sin embargo, la evidencia disponible es insuficiente para otorgarle a blinatumomab preferencia sobre las demás alternativas.

La incertidumbre con relación al beneficio ganado con blinatumomab también dirige a todas estas ETS a realizar recomendaciones condicionales a una mejora en el costo-efectividad de blinatumomab, mediante el uso de PAS acordados con la compañía farmacéutica. Aunque SMC y NICE declaran que no pueden revelar los detalles de sus respectivos PAS, refieren que, gracias a estos acuerdos, blinatumomab logra niveles de costo-efectividad aceptables (52,201 libras esterlinas/QALY para SMC y 55,501 libras esterlinas/QALY para NICE). Sin embargo, los cálculos realizados para la evaluación económica obedecen a diferentes horizontes de tiempo (más de 15 años para SMC y 4 años para NICE). CADTH realiza los cálculos con el precio de mercado y el resultado fue mucho mayor al obtenido por SMC y NICE (1 millón de dólares/QALY, comparado con hiper-CVAD, con un horizonte de 10 años). Pese a las diferencias en las evaluaciones económicas (contexto, tratamiento usado como comparador y horizonte de tiempo) es claro que los PAS son necesarios para lograr niveles de costo-efectividad aceptables. Esto demuestra que incluso para países con alto poder adquisitivo como Escocia, el Reino Unido y Canadá, el uso de blinatumomab no constituye una tecnología costo-efectiva al precio propuesto por el fabricante, es decir, el precio de blinatumomab no justifica el beneficio obtenido con esta tecnología.

El ECA TOWER es el estudio sobre el cual más se apoyan las recomendaciones de las GPC y ETS anteriormente descritas. Sin embargo, las limitaciones en su diseño y análisis estadístico podrían estar sobrestimando los resultados. TOWER es un ECA fase III, de etiqueta abierta, que fue truncado -después que ocurrieran el 75 % de las muertes esperadas- porque se observó diferencia estadística en la supervivencia global, a favor de blinatumomab. Las publicaciones de este ECA reportan que, comparado con quimioterapia de rescate, blinatumomab aumenta la tasa de eventos adversos serios en 37 % pero también aumenta la supervivencia global en 3.7 meses, reduce el *hazard*-de mortalidad en 30 %, presenta mayores tasas de remisión morfológica (44 % vs 25 %) y molecular (76 % vs 48 %), reduce la tasa de eventos adversos de grado 3 o mayor

ajustada por tiempo de exposición, en 34.54 eventos/paciente-año y tiene menor impacto en la calidad de vida. Sin embargo, limitaciones tales como: la falta de enmascaramiento en la intervención, la terminación precoz del estudio, el agrupamiento de cuatro esquemas de quimioterapia de rescate en un solo grupo de comparación, el uso de dos instrumentos distintos para medir la enfermedad residual mínima, el truncamiento del estudio y el incumplimiento de los supuestos en los análisis estadísticos afectan la validez de estos resultados.

Los sesgos de selección e información afectan la validez de los resultados del ECA TOWER. Así, la falta de enmascaramiento pudo introducir sesgo de selección debido a que el 16 % de participantes del grupo de quimioterapia se retiró luego de la aleatorización. Aunque el estudio reporta que los grupos de comparación mantenían características basales estadísticamente similares luego del retiro de los participantes, no puede descartarse que esta pérdida de participantes pudo al romper el balance entre grupos en variables no medidas. La falta de enmascaramiento también pudo introducir sesgo de información en variables subjetivas como la calidad de vida. Otras posibles fuentes de sesgo de información son: la agrupación de cuatro diferentes esquemas de rescate en un solo grupo de comparación y el uso de dos instrumentos para medir la enfermedad residual mínima. Al agrupar los cuatro esquemas de tratamiento en un solo grupo de comparación debemos asumir que todos ellos tienen similar eficacia; sin embargo, la evidencia disponible es insuficiente para hacer dicha afirmación (Frey y Luger 2015). Por otro lado, los dos instrumentos utilizados para medir la enfermedad residual mínima poseen características y criterios diagnósticos distintos (Brüggemann et al. 2010; Garand et al. 2013); por lo tanto, no podemos utilizarlos de forma intercambiable. Otro aspecto a tomar en cuenta es el incumplimiento del supuesto de proporcionalidad de los *hazard* de mortalidad en el modelo de regresión de Cox. Esto se ve reflejado en las curvas de supervivencia; las cuales se separan luego del tercer mes de seguimiento, presentan su máxima separación a los seis meses, pero vuelven a unirse a partir de los doce meses de seguimiento. En otras palabras, la diferencia entre blinatumomab y las quimioterapias de rescate no se mantienen en el tiempo; por lo tanto, el *hazard ratio* calculado no refleja la magnitud real de la diferencia de la supervivencia global en ambos grupos. Finalmente, otro aspecto a tomar en cuenta es el truncamiento del estudio; el cual puede estar sobrestimando las diferencias observadas en la supervivencia. Se ha observado que los resultados de los EC truncados sobrestiman de forma sistemática los resultados de los EC no truncados que intentan responder a la misma pregunta de investigación. Aunque la magnitud de la sobrestimación depende de muchos factores, se calcula que esta sobrestimación es aproximadamente del 29 % (Bassler 2010). Al hacer la corrección de esta sobrestimación, el RR supervivencia global a los 6 meses - momento de mayor diferencia entre blinatumomab y quimioterapia- pierde significancia estadística (RR=1.06, IC95 %: 0.89-1.28). Esto quiere decir que, al considerar la sobrestimación debida al truncamiento, no se observa diferencia en los resultados de supervivencia global entre blinatumomab y quimioterapia de rescate. Adicionalmente, la

terminación precoz del estudio también impide comparar otros desenlaces en el largo plazo, como los eventos adversos y la calidad de vida.

Aunque el ECA TOWER reporte que blinatumomab tiene mayores tasas de remisión morfológica y molecular -propósito del tratamiento con blinatumomab o quimioterapia de rescate- los sesgos introducidos por las limitaciones del estudio no permiten estimar la magnitud de la diferencia en la eficacia comparativa de blinatumomab y la quimioterapia de rescate o determinar si esta diferencia realmente existe. En consecuencia, las limitaciones presentes en este ECA afectan la validez de los resultados; y por lo tanto su aplicabilidad. Finalmente, no se debe olvidar que el objetivo último de todo tratamiento es que el paciente recupere la salud. Por lo tanto, no podemos enfocarnos en la remisión morfológica y/o molecular (resultados intermedios) y a la vez ignorar la mayor tasa de eventos adversos y que, a los 12 meses, la mortalidad con blinatumomab y quimioterapia de rescate es similar.

En resumen, a la fecha, no se cuenta con evidencia sólida que permita conocer si blinatumomab ofrece un beneficio adicional frente a la quimioterapia de rescate en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R. El cuerpo de evidencia disponible hasta el momento (dos GPC, tres ETS y un ECA) se basa sobre todo en un solo ECA, el cual, debido a las limitaciones que afectan la validez de sus resultados no permiten afirmar que blinatumomab sea más eficaz o seguro que otros esquemas de rescate disponibles actualmente en EsSalud. La evidencia recolectada y las recomendaciones recogidas, no proporcionan seguridad al momento de elegir blinatumomab como tratamiento de rescate porque (i) las GPC recomiendan en primer lugar la inclusión de los participantes en ECAs de nuevos medicamentos y luego la administración de blinatumomab, (ii) las GPC y ETS presentan a blinatumomab como una alternativa adicional a las ya disponibles, y (iii) ante la incertidumbre de los efectos de blinatumomab, las ETS condicionan su recomendación a una mejora en el costo-efectividad de blinatumomab. Por otro lado, debido al alto costo de blinatumomab no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable; es decir, el financiamiento de tecnologías que no cuentan con sustento adecuado de eficacia y seguridad frente a alternativas actualmente disponibles en EsSalud implicaría poner en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y seguras y que actualmente están disponibles para los asegurados.

Con lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que blinatumomab sea más eficaz y/o seguro que otros esquemas de rescate en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-) R/R. De este modo, dado que blinatumomab no ha probado ofrecer beneficios adicionales a los esquemas de rescate usados actualmente en términos de eficacia, seguridad o costos, los esquemas de quimioterapia de rescate disponibles en EsSalud persisten como la mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.

## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre la eficacia y seguridad blinatumomab en comparación con la quimioterapia de rescate en pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R. Se recolectó la evidencia de dos GPC, tres ETS y un ECA fase III.
- Aunque las GPC y las ETS recomiendan blinatumomab para el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R, la confianza en la evidencia utilizada para formular esta recomendación está limitada por: i) la poca ~~cantidad~~ de evidencia primaria disponible: dos ECA fase II (MT 103-211 y MT 103-206) y un ECA fase III (TOWER), ii) los detalles de las recomendaciones de las GPC y ETS difieren entre sí a pesar de provenir prácticamente de la misma evidencia, iii) El ECA TOWER (principal estudio para responder la pregunta PICO) presenta varias limitaciones que afectan la validez de sus resultados, y, iv) la incertidumbre en la evidencia disponible solo logra que blinatumomab sea considerado por las ETS solo como una alternativa de tratamiento (por debajo de la participación de EC de nuevos medicamentos) sujeta a acuerdos económicos (para el caso de las ETS) que mejoren su costo-efectividad.
- Con respecto a lo expuesto previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) La LLA-B es una enfermedad de mal pronóstico cuando se presenta en adultos y empeora en los casos R/R, ii) La evidencia disponible no asegura que la magnitud de la eficacia de blinatumomab se traduzca en un cambio clínicamente relevante, iii) Toda vez que blinatumomab ha sido recomendado por las ETS, es bajo la condición de reducir del precio de compra blinatumomab a niveles de costo-efectividad aceptables, y, iv) No es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable para sistemas públicos de servicios de salud como el nuestro porque no se ha encontrado que blinatumomab sea más eficaz o seguro que otros esquemas de quimioterapia de rescate disponibles en EsSalud. Se queda a la espera de futuras publicaciones con mayor tiempo de seguimiento y que superen las limitaciones presentes en la evidencia disponible hasta la fecha.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de blinatumomab para el tratamiento de pacientes adultos con LLA-B, Ph(-), R/R.

## **VII. RECOMENDACIONES**

En línea con las recomendaciones de las GPC internacionales, se recomienda el uso de esquemas basados en fludarabina (esquemas FLAG), basados en citarabina a altas dosis (hiper-CVAD), el esquema Berlin-Frankfurt-Munster-like, o esquemas basados en metotrexato en altas dosis, todos actualmente disponibles en el petitorio farmacológico de EsSalud, como esquemas de quimioterapia de rescate para el tratamiento de pacientes con LLA-B, Ph(-), R/R. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberta Health Services. 2016. *Acute Lymphoblastic Leukemia*.

American Cancer Society. 2019. «Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)». 2019. <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>.

Amgen Inc. 2014. «BLINCYTO® (Blinatumomab) for Injection».

ANVISA, Agencia Nacional de vigilancia Sanitaria. 2019. «Consulta lista de preço de medicamento - Anvisa». 2019. <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-lista-de-preco-de-medicamento>.

Arber, D. A., A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M. J. Borowitz, M. M. Le Beau, C. D. Bloomfield, M. Cazzola, y J. W. Vardiman. 2016. «The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia». *Blood* 127 (20): 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

Bassler, Dirk. 2010. «Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects Systematic Review and Meta-Regression Analysis». *JAMA* 303 (12): 1180. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.

BCR, Banco Central de Reserva del Perú. 2019. «Banco Central de Reserva del Perú». 2019. <http://www.bcrp.gob.pe/>.

Brown, Patrick A., Bijal Shah, Anjali Advani, Patricia Aoun, Bhavana Bhatnagar, Michael W. Boyer, Teresa Bryan, et al. 2019. «NCCN Guidelines Version 1.2019: Acute Lymphoblastic Leukemia.»

Brüggemann, M., A. Schrauder, T. Raff, H. Pfeifer, M. Dworzak, O. G. Ottmann, V. Asnafi, et al. 2010. «Standardized MRD Quantification in European ALL Trials: Proceedings of the Second International Symposium on MRD Assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008». *Leukemia* 24 (3): 521-35. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.268>.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. «Blinatumomab (Blinicyto) for Ph- ALL». 2017. <https://www.cadth.ca/blinatumomab-blinicyto-ph-all>.

Canadian Cancer Society. 2019. «Acute Lymphocytic Leukemia». [Www.Cancer.Ca](http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=on). 2019. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=on>.

Chiaretti, S., A. Vitale, G. Cazzaniga, S. M. Orlando, D. Silvestri, P. Fazi, M. G. Valsecchi, et al. 2013. «Clinico-Biological Features of 5202 Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA Protocols and Stratified in Age Cohorts». *Haematologica* 98 (11): 1702-10. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.080432>.

Chiaretti, Sabina, Valentina Gianfelici, Giulia Ceglie, y Robin Foà. 2014. «Genomic Characterization of Acute Leukemias». *Medical Principles and Practice* 23 (6): 487-506. <https://doi.org/10.1159/000362793>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2019. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dombret, H, MS Topp, A Schuh, A Wei, G Martinelli, S Durrant, CL Bacon, K Nie, Z Zimmerman, y H Kantarjian. 2017. «Blinatumomab vs SOC chemotherapy in first salvage compared with second or greater salvage in a phase 3 study». *Haematologica* 102: 179-.

Duval, Michel, John P. Klein, Wensheng He, Jean-Yves Cahn, Mitchell Cairo, Bruce M. Camitta, Rammurti Kamble, et al. 2010. «Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Acute Leukemia in Relapse or Primary Induction Failure». *Journal of Clinical Oncology* 28 (23): 3730-38. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8852>.

Dykewicz, C. A., Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, y American Society of Blood and Marrow Transplantation. 2001. «Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 33 (2): 139-44. <https://doi.org/10.1086/321805>.

EORTC – Quality of Life. s. f. «QLQ-C30 FAQ». EORTC – Quality of Life. Accedido 15 de mayo de 2019. <https://qol.eortc.org/faq/>.

European Medicines Agency. 2018. «Blinicyto® (Blinatumomab)». Text. Blincyto® (Blinatumomab). 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>.

European society for Medical Oncology. 2019. «ESMO Clinical Practice Guidelines: Methodology | ESMO». 2019. <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>.

Fielding, A. K., S. M. Richards, R. Chopra, H. M. Lazarus, M. R. Litzow, G. Buck, I. J. Durrant, et al. 2007. «Outcome of 609 Adults after Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 Study». *Blood* 109 (3): 944-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192>.

Fielding, Adele, y Eduardo Olavarria. 2018. «Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 1: Acute Lymphoblastic Leukaemia», 37.

Food & Drug Administration. 2016. «What Is a Serious Adverse Event?» FDA. 21 de febrero de 2016. [/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event](https://www.fda.gov/oc/ohrt/safety-reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event).

Frey, Noelle V., y Selina M. Luger. 2015. «How I Treat Adults with Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia.» *Blood* 126 (5): 589-96. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551937>.

Garand, R., K. Beldjord, H. Cavé, C. Fossat, I. Arnoux, V. Asnafi, Y. Bertrand, et al. 2013. «Flow Cytometry and IG/TCR Quantitative PCR for Minimal Residual Disease Quantitation in Acute Lymphoblastic Leukemia: A French Multicenter Prospective Study on Behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL». *Leukemia* 27 (2): 370-76. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.234>.

Gokbuget, N., D. Stanze, J. Beck, H. Diedrich, H.-A. Horst, A. Huttmann, G. Kobbe, et al. 2012. «Outcome of Relapsed Adult Lymphoblastic Leukemia Depends on Response to Salvage Chemotherapy, Prognostic Factors, and Performance of Stem Cell Transplantation». *Blood* 120 (10): 2032-41. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287>.

Gokbuget, Nicola. 2017. «How Should We Treat a Patient with Relapsed Ph-Negative B-ALL and What Novel Approaches Are Being Investigated?» *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 30 (3): 261-74. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.07.010>.

Goldstone, Anthony H., Susan M. Richards, Hillard M. Lazarus, Martin S. Tallman, Georgina Buck, Adele K. Fielding, Alan K. Burnett, et al. 2008. «In Adults with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia, the Greatest Benefit Is Achieved from a Matched Sibling Allogeneic Transplantation in First Complete Remission, and an Autologous Transplantation Is Less Effective than Conventional Consolidation/Maintenance Chemotherapy in All Patients: Final Results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993)». *Blood* 111 (4): 1827-33. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116582>.

Heinzl, S. 2016. «Relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: immunotherapy with blinatumomab prolongs survival compared to standard therapy». *Arzneimitteltherapie* 34 (10): 375-376.

Hoelzer, D., R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J. M. Ribera, y C. Buske. 2016. «Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology*, abril, mdw025. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>.

IETSI, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. *Petitorio Farmacológico de EsSalud*.

Kantarjian, H, A Stein, N Gökbuget, AK Fielding, AC Schuh, JM Ribera, A Wei, et al. 2017. «Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia». *New England journal of medicine* 376 (9): 836-847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.

Kantarjian, Hagop M., Deborah Thomas, Farhad Ravandi, Stefan Faderl, Elias Jabbour, Guillermo Garcia-Manero, Sherry Pierce, Jianquin Shan, Jorge Cortes, y Susan O'Brien. 2010. «Defining the Course and Prognosis of Adults with Acute Lymphocytic Leukemia in First Salvage after Induction Failure or Short First Remission Duration». *Cancer* 116 (24): 5568-74. <https://doi.org/10.1002/cncr.25354>.

Medical Security Card Company LLC. 2019. «Prescription Savings». Blincyto. 2019. <https://www.wellrx.com>.

Melo, Junia V, y Michael W.N Deininger. 2004. «Biology of Chronic Myelogenous Leukemia—Signaling Pathways of Initiation and Transformation». *Hematology/Oncology Clinics of North America* 18 (3): 545-68. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2004.03.008>.

Meza, Dr Eduardo Payet, Ing Patricia Pe, Dr Ebert Poquioma Rojas, y Dr Edgar Dia. 2016. *Registro de cáncer de Lima metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010-2012*. Vol. 5.

Ministerio de Salud del Perú. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud».

Moorman, Anthony V. 2016. «New and Emerging Prognostic and Predictive Genetic Biomarkers in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia». *Haematologica* 101 (4): 407-16. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.141101>.

Mullighan, Charles G. 2012. «Molecular Genetics of B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia». *Journal of Clinical Investigation* 122 (10): 3407-15. <https://doi.org/10.1172/JCI61203>.

National Comprehensive Cancer Network. 2019. «Development and Update of the NCCN Guidelines®». 2019. <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2017. «Blinatumomab for Previously Treated Philadelphia-Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukaemia». 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450>.

National Institute of Health. 2011. «NCI Dictionary of Cancer Terms». NciAppModulePage. National Cancer Institute. 2 de febrero de 2011. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.

Nowell, P., y D. Hungerford. 2004. «A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia». *Landmarks in Medical Genetics: Classic Papers with Commentaries* 132 (51): 103.

Oriol, A., S. Vives, J. M. Hernandez-Rivas, M. Tormo, I. Heras, C. Rivas, C. Bethencourt, et al. 2010. «Outcome after Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients Included in Four Consecutive Risk-Adapted Trials by the PETHEMA Study Group». *Haematologica* 95 (4): 589-96. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014274>.

Pui, Ching-Hon, y William E. Evans. 2006. «Treatment of acute lymphoblastic leukemia». *New England Journal of Medicine* 354 (2): 166–178.

Rambaldi A., Rigal-Huguet F., Zak P., Cannell P., Nie K., Zimmerman Z.F., y Topp M.S. 2017. «Maintenance Therapy with Blinatumomab in Adults with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (All): Overall Survival in Adults Enrolled in A Phase 3 Open-Label Trial». *Blood* 130 ((Rambaldi A.) Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy). <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620385807>.

Rosen, Peter J., Cathryn Rankin, David R. Head, David H. Boldt, Frederick W. Luthardt, Thomas Norwood, Reginald P. Pugh, Chatchada Karanes, y Frederick R. Appelbaum. 2000. «A Phase II Study of High Dose ARA-C and Mitoxantrone for Treatment of Relapsed or Refractory Adult Acute Lymphoblastic Leukemia». *Leukemia Research* 24 (3): 183-87. [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(99\)00148-4](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(99)00148-4).

Sanford M. 2015. «Blinatumomab: First Global Approval». *Drugs* 75 (3): 321-27. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0356-3>.

Sanford, Mark. 2015. «Blinatumomab: First Global Approval». *Drugs* 75 (3): 321-27. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0356-3>.

Scottish Medicines Consortium. 2016. «Blinatumomab (blincyto)».

Severin F., Delea T., Amdahl J., Hagiwara M., Boyko D., Sabatelli L., Gonzalez-McQuire S., y Cong Z. 2018. «Benefit of Early Treatment with Blinatumomab: Longterm Survival Outcomes for Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving First vs Subsequent Salvage Therapy». *HemaSphere* 2 ((Severin F.; Sabatelli L.; Gonzalez-McQuire S.) Amgen (Europe) GmbH, Zug, Switzerland): 654. <https://doi.org/10.1097/HS9.000000000000060>.

Sive, Jonathan I., Georgina Buck, Adele Fielding, Hillard M. Lazarus, Mark R. Litzow, Selina Luger, David I. Marks, et al. 2012. «Outcomes in Older Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): Results from the International MRC UKALL XII/ECOG2993 Trial». *British Journal of Haematology* 157 (4): 463-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x>.

Stein, Anthony S., Richard A. Larson, Andre C. Schuh, William Stevenson, Ewa Lech-Maranda, Qui Tran, Zachary Zimmerman, William Kormany, y Max S. Topp. 2018. «Exposure-Adjusted Adverse Events Comparing Blinatumomab with Chemotherapy in Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia». *Blood Advances* 2 (13): 1522-31. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019034>.

Stein A.S., Larson R.A., Schuh A.C., Stevenson W., Lech-Maranda E., Nie K., Zimmerman Z.F., Kormany W., y Topp M.S. 2017. «Exposure-adjusted adverse events (AEs) comparing blinatumomab to standard of care (SOC) chemotherapy in patients (pts) with relapsed/refractory Bprecursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) from a randomized phase III study». *Journal of clinical oncology* 35 (15). <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01397224/full>.

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>.

Topp, Max S, Nicola Gökbüget, Anthony S Stein, Gerhard Zugmaier, Susan O'Brien, Ralf C Bargou, Hervé Dombret, et al. 2015. «Safety and Activity of Blinatumomab for Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study». *The Lancet Oncology* 16 (1): 57-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2).

Topp, Max S., Nicola Gokbuget, Gerhard Zugmaier, Petra Klappers, Matthias Stelljes, Svenja Neumann, Andreas Viardot, et al. 2014. «Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell-Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients with Relapsed or Refractory». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (36): 4134-40. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.3247>.

Topp, Max S., Zachary Zimmerman, Paul Cannell, Herve Dombret, Johan Maertens, Anthony Stein, Janet Franklin, Qui Tran, Ze Cong, y Andre C. Schuh. 2018. «Health-Related Quality of Life in Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Blinatumomab». *Blood* 131 (26): 2906-14. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804658>.

Topp M.S., Larson R.A., Schuh A., Stevenson W., Lech-Maranda E., Nie K., Zimmerman Z., Kormany W., y Stein A.S. 2017. «Exposure-Adjusted Adverse Events Comparing Blinatumomab with Standard of Care Chemotherapy in Adults with

Relapsed/Refractory b-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia from a Randomized Phase 3 Study». *Haematologica* 102 ((Topp M.S.) Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany): 200-201.

Topp M.S., Stein A., Gökbuget N., Fielding A., Schuh A., Ribera Santasusana J.M., Wei A., et al. 2016. «Blinatumomab Improved Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Philadelphia Negative B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER)». *Haematologica* 101 ((Topp M.S.) Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany): 24-25.

Topp M.S., Zimmerman Z., Cannell P., Dombret H., Maertens J., Schuh A.C., Franklin J., Nie K., y Cong Z. 2016. «Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Blinatumomab versus Standard of Care (SOC) Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Philadelphia Negative B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER)». *Blood* 128 (22). <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614224755>.

Topp M.S., Zimmerman Z.F., Cannell P., Dombret H., Stein A.S., Franklin J., Nie K., Cong Z., y Schuh A. 2017. «Health-Related Quality of Life in Adults Treated with Blinatumomab Using the Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale». *Blood* 130 ((Topp M.S.) Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany). <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620385407>.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. «FDA Granted Accelerated Approval to Blinatumomab (Blinicyto, Amgen Inc.) for the Treatment of Adult and Pediatric Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia». WebContent. 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm603171.htm>.

Wei A., Ribera J.-M., Martinelli G., Larson R.A., Ritchie D., Ghobadi A., Chen Y., Dos Santos C.E., Zimmerman Z.F., y Kantarjian H.M. 2017. «Baseline Biomarkers Influencing Clinical Outcomes in Adults with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R ALL) Treated with Blinatumomab versus Standard-of-Care Chemotherapy (SOC) from A Randomized Phase 3 Study». *Blood* 130 ((Wei A.) Department of Clinical Haematology, Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Melbourne, Australia). <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620385874>.

Zhu, Min, Andrea Kratzer, Jessica Johnson, Chris Holland, Christian Brandl, Indrajeet Singh, Andreas Wolf, y Sameer Doshi. 2018. «Blinatumomab Pharmacodynamics and Exposure-Response Relationships in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia». *The Journal of Clinical Pharmacology* 58 (2): 168-79. <https://doi.org/10.1002/jcph.1006>.

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed.

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Blinicyto[Title/Abstract]	20
#2	Blinatumomab[Title/Abstract]	307
#3	#1 OR #2	308
#4	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms]	26690
#5	acute lymphoblastic leukemia[Title/Abstract]	24006
#6	#4 OR #5	36327
#7	B cell[Title/Abstract]	108852
#8	B-cell[Title/Abstract]	108852
#9	B precursor[Title/Abstract]	644
#10	B-precursor[Title/Abstract]	644
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	109363
#12	#6 AND #11	4581
#13	Philadelphia	197838
#14	Negative	996643
#15	#13 AND #14	10402
#16	BCR/ABL	7540
#17	BCR-ABL	21981
#18	t(9;22)	0
#19	t(9,22)	0
#20	t(9, 22)	0
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1026
#22	#21 AND #14	192
#23	Phi-	23379
#24	Phi-negative	3
#25	Phi negative	908
#26	Ph-	11876592
#27	Ph-negative	665
#28	Ph negative	541893
#29	#15 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	11889770
#30	#3 AND #6 AND #11 AND #29	77
#31	Recurrence[Title/Abstract]	261965
#32	refractory[Title/Abstract]	40
#33	refractory[Title/Abstract]	114524
#34	relaps*[Title/Abstract]	166333
#35	recurr*[Title/Abstract]	525002
#36	Recurrence[MeSH Terms]	174366
#37	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	820207
#38	#30 AND #37	69

**Tabla 2.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en EMBASE

Búsqueda	Descriptorios	Resultados
#1	'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukemia'	71,154
#2	'acute lymphoblastic leukemia':ti,ab	35,287
#3	acute AND lymphoblastic AND leukemia:ab,ti	47,731
#4	#1 OR #3	72,751
#5	'blinatumomab'/exp OR 'blinatumomab'	1,225
#6	blinatumomab:ab,ti	603
#7	'blincyto'/exp OR blincyto	1,175
#8	blincyto:ab,ti	29
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1,232
#10	'philadelphia chromosome negative cell'/exp OR 'philadelphia chromosome negative cell'	1,405
#11	'philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia'	88
#12	'philadelphia'/exp OR philadelphia	1,135,531
#13	phi	12,432
#14	'ph'/exp OR ph	743,831
#15	'bcr abl'	19,059
#16	negative	1,437,724
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1,879,239
#18	#16 AND #17	93,736
#19	#10 OR #18	93,736
#20	#4 AND #9 AND #19	153
#21	refractory:ti,ab	128
#22	refractory:ti,ab	184,434
#23	'recurrent disease'/exp OR 'recurrent disease'	179,232
#24	'relapse'/exp OR 'relapse'	248,242
#25	relap*:ti,ab	289,766
#26	'recurrent disease'/exp OR 'recurrent disease'	179,232
#27	recur*:ti,ab	790,215
#28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	1,241,979
#29	#4 AND #9 AND #19 AND #28	143

**Tabla 3.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Búsqueda	Descriptorios	Resultados
#1	Blincyto	1
#2	Blinatumomab	57
#3	#1 OR #2	57
#4	Acute lymphoblastic leukemia	2877
#5	#3 AND #4	51
#6	Relap*	37345
#7	Refract*	21815
#8	#6 OR #7	54842
#9	#5 AND #7	39