



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N.º 008-DETS-IETSI-2024

BLINATUMOMAB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES DE CÉLULAS B RECIDIVANTE O REFRACTARIA

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

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

*Octubre 2024
Lima-Perú*



Dra. Joshi Rosa Magali Acosta Barriga
Directora
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

Dra. Maribel Marilú Castro Reyes
Gerente
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Verónica Victoria Peralta Aguilar
Subgerente
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Dra. Lucy Jesus Gendrau Castillo
Directora
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Equipo metodológico

Paola Andrea Rivera Ramirez - profesional que presta servicios especializados para la Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

Lucy Jesus Gendrau Castillo. Director de la de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

Revisor

Yuani Miriam Roman Morillo - profesional metodólogo que presta servicios especializados para la RENETSA.

Grupo de trabajo

Representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP – DPCAN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), IAFA de EsSalud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de Seguro Social de Salud-EsSalud, Perú

Citación

IETSI - EsSalud. Blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria. Elaborado por: IETSI, octubre 2024. Serie Evaluación de Tecnología con evaluación multicriterio (ETS-EMC) N° 008-DETS-IETSI-2024

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	5
MENSAJES CLAVE	6
RESUMEN EJECUTIVO	7
I INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. Cuadro clínico	15
1.2. Tecnología sanitaria	16
1.3. Justificación de la evaluación.....	19
II OBJETIVOS.....	19
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	20
3.1. Formulación de pregunta PICO	20
3.2. Graduación de los desenlaces.....	21
IV METODOLOGÍA	22
4.1. Carga de enfermedad.....	22
4.2. Necesidad clínica	22
4.3. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	22
4.4. Certeza global de la evidencia.....	25
4.5. Balance de efectos	25
4.6. Nivel de innovación	26
4.7. Equidad.....	27
4.8. Recursos necesarios (Costos)	27
4.9. Costo-efectividad.....	27
4.10. Formulación de la recomendación	28
V RESULTADOS	28
5.1. CARGA DE ENFERMEDAD	28
5.2. NECESIDAD CLÍNICA	28
5.3. EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	29
5.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	41
5.5. BALANCE DE EFECTOS	41
5.6. NIVEL DE INNOVACIÓN	45
5.7. EQUIDAD	45
5.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	46
5.9. COSTO-EFECTIVIDAD	46
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	46
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	47
VIII CONCLUSIONES.....	49
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	51
X DECLARACIÓN DE INTERESES	52
XI FINANCIAMIENTO	52
XII REFERENCIAS	52

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ASC	Área de superficie corporal
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
CFT	Comité Farmacoterapéutico
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DMI	Diferencia mínima importante
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
EA	EA
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
HR	Hazard ratio
IAFAS	Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
IPRESS	Institución Prestadora de Servicios de Salud
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LLA-B	Leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B
MA	Metaanálisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RC	Remisión completa
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de eventos
SLR	Sobrevida libre de recaída
TACH	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
TLD	Toxicidad limitante de dosis
TS	Tecnología sanitaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) de EsSalud.
- La leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (LLA-B) recidivante o refractaria en pacientes pediátricos es una forma agresiva de cáncer de la sangre que se desarrolla a partir de células inmaduras de linfocitos B en la médula ósea.
- La pregunta PICO fue la siguiente: P: Pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria; I: Blinatumomab; C: Quimioterapia de rescate; O: Sobrevida global, Remisión completa, Sobrevida libre de recaída, Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, Calidad de vida, Eventos adversos (EA) serios, Discontinuación debido a EA.
- Esta ETS-EMC evaluó blinatumomab frente a quimioterapia de rescate en niños con LLA-B recurrente o refractaria, utilizando datos del ensayo clínico aleatorizado de fase 3, Estudio 20120215 realizado en pacientes pediátricos con LLA-B en primera recaída. Sin embargo, este estudio no investigó el régimen aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para esta población, ni incluyó muestras representativas, al excluir casos de recaídas múltiples o resistencia al tratamiento. El estudio pivotal para la población de interés, MT103-205, de un solo brazo, por su propio diseño no permitió establecer una relación causal entre el tratamiento y los resultados observados. Al comparar los resultados de ambos estudios para blinatumomab, se observó una tasa de mortalidad y eventos adversos más baja en el Estudio 20120215, posiblemente debido al mejor pronóstico de pacientes con primera recaída. Por lo tanto, la aplicabilidad del Estudio 20120215 al contexto clínico objetivo es cuestionable, y la evidencia disponible no respalda plenamente el uso de blinatumomab en esta población.
- El resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables: no lo sé; efectos indeseables: no lo sé; certeza de la evidencia: muy baja; balance de los efectos: no lo sé; nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: no lo sé; recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.
- Dado el juicio emitido por el Grupo de Trabajo, que señala la incertidumbre respecto a los efectos deseables e indeseables de blinatumomab, así como al balance entre estos efectos, la recomendación final se resume de la siguiente manera: No se recomienda el uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza de evidencia muy baja**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante o refractaria en pacientes pediátricos se manifiesta con síntomas como fatiga, fiebre persistente, pérdida de peso, infecciones recurrentes, dolor óseo, ganglios linfáticos inflamados y sangrado fácil. Los análisis de sangre pueden revelar recuentos anormales de glóbulos blancos y blastos inmaduros en la sangre periférica. La biopsia de médula ósea confirma el diagnóstico, mostrando infiltración de células leucémicas. El tratamiento implica quimioterapia intensiva, terapia dirigida y posiblemente trasplante de médula ósea.

Tecnología sanitaria

Blinatumomab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que actúa como puente entre células T y células cancerosas, específicamente en la LLA. Une las células T a las células B cancerosas, activando las células T para que destruyan selectivamente a las células B malignas que expresan el antígeno CD19. Este mecanismo estimula la respuesta inmunitaria antitumoral y promueve la lisis de las células cancerosas. Blinatumomab está aprobada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú para el tratamiento de la LLA de precursores de células B (LLA-B) recidivante o refractaria en adultos y niños.

Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) – Red Prestacional Almenara de EsSalud, en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre blinatumomab considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de innovación, Equidad, Recursos necesarios, y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) en base al marco de la Evidencia para la Decisión (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación del Grupo de Trabajo.

Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare; International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today.*

Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N°1361-2018-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes especializadas en LLA.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 8 de febrero de 2024. La selección de estudios en las diferentes bases de datos se realizó en la plataforma electrónica Rayyan. Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE. La evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se realizó empleando la herramienta *Risk of Bias (RoB) 1* de la Colaboración Cochrane.

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad se llevó a cabo siguiendo la metodología propuesta por GRADE. Esta se calificó como alta, moderada, baja o muy baja. Se generó una tabla de perfil de evidencia para presentar información acerca del cuerpo de la evidencia, los juicios explícitos de cada dominio que determinan la certeza de la evidencia para

cada desenlace de interés, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace.

Certeza global de la evidencia

La certeza global de la evidencia para esta recomendación se basó en la certeza más baja de la evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

La determinación de los umbrales para evaluar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se realizó en base a las diferencias mínimas importantes (DMI) identificadas en la literatura para los desenlaces de interés. La DMI corresponde al primer umbral y clasifica el efecto como pequeño. Cuando se identificaron estudios que establecían las DMI, los umbrales se derivaron pragmáticamente multiplicando la DMI por 2 para el efecto moderado y por 3 para el efecto grande. En situaciones donde no se encontraron estudios que establecieran las DMI, las categorías de trivial, pequeño, moderado y grande se determinaron en consulta con el Grupo de Trabajo.

Balance de efectos

Para la valoración del balance de los efectos se tomó en cuenta la magnitud los efectos absolutos de los potenciales beneficios y daño, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace, y los valores y preferencias de los pacientes.

Nivel de innovación

La tecnología sanitaria (TS) fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Equidad

Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed. La fecha de búsqueda fue el 21 de febrero de 2024.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un análisis de costos incluyendo únicamente los costos del medicamento.

Costo-efectividad

Para informar el criterio de costo-efectividad de blinatumomab a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú. Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costo-efectividad de darolutamida para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 21 de febrero de 2024.

Formulación de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante (HNGAI), de la Red Oncológica Nacional a cargo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la DIGEMID, y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Se empleó la metodología del diálogo deliberativo para garantizar que todos los miembros del Grupo de Trabajo tuvieran la oportunidad de expresar sus puntos de vista y contribuyeran al desarrollo de la recomendación. Se buscó el consenso en cuanto a la valoración de cada criterio. En caso de no haberlo, se procedió a votación, escogiéndose la opción que tuviera la mayoría de votos.

RESULTADOS

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta PICO validada fue la siguiente: P: Pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria; I: Blinatumomab; C: Quimioterapia de rescate; O: Sobrevida global, Remisión completa, Sobrevida libre de recaída, Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACH), Calidad de vida, Eventos adversos (EA) serios, Discontinuación debido a EA. La graduación de desenlaces fue la siguiente: Desenlaces críticos: Sobrevida global, Calidad de vida, EA serios; Desenlaces importantes: Porcentaje de pacientes que recibieron un TACH, Remisión completa, Sobrevida libre de recaída, Discontinuación debido a EA.

Carga de enfermedad

En el Perú, la tasa de incidencia de la LLA es de 1.46 por cada 100,000 individuos por año, con aproximadamente 498 casos nuevos y 344 muertes estimadas en 2019. Asimismo, se registraron 59.96 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cada 100,000 personas. La mayoría de los casos afectan a adultos jóvenes, adolescentes y niños. En el grupo de edad menor de 20 años, la tasa de incidencia de la LLA es de 2.23 por cada 100,000 individuos por año, con alrededor de 268 casos nuevos y 170 muertes estimadas en 2019. Además, en este grupo específico, se observaron 112.60 AVAD por cada 100,000 personas.

Necesidad clínica

Se identificó una GPC elaborada por la NCCN para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA, incluyendo la LLA-B, publicada en 2024. En la guía se recomienda que los pacientes pediátricos con múltiples recaídas (segunda o posteriores) o refractarios reciban opciones de tratamiento como quimioterapia. Los médicos especialistas señalaron que la población objetivo presenta resistencia a tratamientos previos y ha sido sometida a múltiples líneas de quimioterapia a dosis elevadas. En este sentido, han agotado todas las opciones terapéuticas convencionales.

Después de una votación, todos los miembros del Grupo de Trabajo acordaron que **no existe una alternativa de tratamiento** disponible y, por lo tanto, existe una necesidad clínica.

Efectos deseables e indeseables

Esta ETS-EMC evaluó blinatumomab frente a quimioterapia de rescate en niños con LLA-B recurrente o refractaria, utilizando datos del ECA de fase 3, Estudio 20120215 realizado en pacientes pediátricos con LLA-B con primera recaída. Sin embargo, este estudio no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para esta población, ni incluyó muestras representativas, al excluir casos de recaídas múltiples o resistencia al tratamiento. El estudio pivotal para la población de interés, MT103-205, de un solo brazo, por su propio diseño no permitió establecer una relación causal entre el tratamiento y los resultados observados. Al comparar los resultados de ambos estudios para blinatumomab, se observó una tasa de mortalidad y eventos adversos más baja en el Estudio 20120215, posiblemente debido al mejor pronóstico de pacientes con primera recaída. Por lo tanto, la aplicabilidad del Estudio 20120215 al contexto clínico objetivo es cuestionable, y la evidencia disponible no respalda plenamente el uso de blinatumomab en esta población.

Certeza global de la evidencia

La certeza global de la evidencia evaluada se consideró **muy baja**, ya que este nivel de certeza se asignó a todos los desenlaces críticos evaluados, es decir, mortalidad y EA serios.

Determinación de umbrales y magnitud de los efectos

En función a los umbrales predefinidos y a la evidencia del Estudio 20120215, la magnitud de los efectos se consideró de la siguiente manera: Mortalidad: efecto moderado; Recaída: efecto grande; Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante: efecto grande; EA serios: daño menor grande; Discontinuación debido a EA: daño mayor trivial.

Balance de efectos

Se encargó al Grupo de Trabajo abordar la pregunta: "¿Cuál es la magnitud de los **efectos deseables** anticipados?" Después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo opinaron que la magnitud de los efectos deseables asociados con el uso de blinatumomab sería "incierto" (**no lo sé**).

Los médicos especialistas destacaron que los pacientes con LLA-B en recaída o refractaria, sometidos a quimioterapia y trasplante, suelen presentar un mayor riesgo de complicaciones graves, incluyendo mortalidades tempranas, enfermedad veno-oclusiva, episodios de sangrado, pancitopenias más pronunciadas e infecciones más severas. Además, se mencionó la experiencia observada en clínicas privadas con blinatumomab, indicando que los pacientes sometidos a esta terapia muestran una mejor condición al momento del trasplante, lo cual es un objetivo deseable y puede conducir a mejores resultados. Basándose en los resultados del Estudio 20120215, los médicos especialistas manifestaron que los efectos beneficiosos observados con blinatumomab son significativos, evidenciados por una reducción del 15% en la tasa absoluta de mortalidad. Se

resaltó que la población objetivo no cuenta con alternativas terapéuticas viables, y que los pacientes sin un tratamiento efectivo enfrentan un pronóstico fatal. Por lo tanto, considerando la evidencia indirecta que sugiere un beneficio en términos de mortalidad, concluyeron que blinatumomab sería beneficioso para los pacientes evaluados.

De manera similar, se solicitó al Grupo de Trabajo que respondiera a la pregunta: "¿Cuál es la magnitud de los **efectos indeseables** anticipados?" Después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo opinaron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) asociados con el uso de blinatumomab era "incierto" (**no lo sé**).

Finalmente, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿El **balance de los efectos deseables e indeseables** favorece a la intervención o al comparador? Así, después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo evaluaron el efecto como "incierto" (**no lo sé**).

Nivel de innovación

Después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo de Trabajo valoró que blinatumomab era una TS **no innovadora**.

Equidad

No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de blinatumomab en la población objetivo de esta ETS-EMC. Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría la **equidad** en salud? Así, después de una votación, la opinión predominante del Grupo fue "**no lo sé**". Los médicos especialistas expresaron su preocupación por la falta de acceso equitativo a blinatumomab entre pacientes con seguro público y privado.

Recursos necesarios (costos)

El análisis de costos, centrado exclusivamente en el precio del medicamento, muestra que el costo por paciente tratado con blinatumomab varía en un rango de 2,310,000.00 soles (para un tratamiento completo de 5 ciclos) a 924,000.00 soles (para un tratamiento esperado de 2 ciclos). En contraste, el costo por paciente tratado con quimioterapia (régimen de clofarabina + etopósido + ciclofosfamida) se estimó entre 17,108.75 y 17,183.00 soles. Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios asociados con el uso de la TS? Así, después de una votación, todos los miembros del Grupo de Trabajo consideraron que el uso de blinatumomab se asociaba con **costos extensos**.

Costo-efectividad

Después de realizar una búsqueda de información sobre la costo-efectividad de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria, no se encontraron estudios regionales disponibles. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo concluyó que no existían estudios que abordaran la **costo-efectividad** de blinatumomab (**ningún estudio incluido**).

RECOMENDACIÓN FORMULADA

Recomendación: No se recomienda el uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza de evidencia muy baja**).

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	La magnitud de los efectos deseables e indeseables, así como el balance entre ellos, fue incierta debido a varias razones. En primer lugar, el ECA analizado, el Estudio 20120215, no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para la población pediátrica con LLA-B recurrente o refractaria. Además, excluyó a pacientes con recaídas múltiples o resistencia al tratamiento, lo que limitó la representatividad de la muestra. El estudio pivotal para la población de interés, el Estudio MT103-205, fue un estudio de un solo brazo, lo que dificultó la comparación directa de los beneficios de blinatumomab con la quimioterapia de rescate. Las diferencias en los resultados entre ambos estudios sugieren que los pacientes con primera recaída podrían tener un mejor pronóstico y respuesta a la quimioterapia. En consecuencia, la aplicabilidad de los resultados del Estudio 20120215 al contexto clínico planteado es cuestionable, lo que genera incertidumbre persistente sobre la eficacia y seguridad de blinatumomab en esta población pediátrica.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	Se consideró que la certeza global de la evidencia evaluada era muy baja, ya que la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos de mortalidad y eventos adversos serios fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos los desenlaces críticos e importantes son desenlaces	La SLR es un desenlace subrogado que se utiliza para predecir un desenlace clínico final, como la supervivencia global (SG) o la calidad de vida. En el contexto de la LLA-B, la SLR puede ser un indicador útil de la eficacia de un

	<p> finales, con excepción de la sobrevida libre de recaída (SLR) que es un desenlace subrogado.</p>	<p> tratamiento en la prevención de recaídas de la enfermedad, lo que podría traducirse en una mejora en la SG de los pacientes. Sin embargo, la SLR por sí sola puede no ser un sustituto perfecto para la SG, ya que los resultados de la SLR pueden estar influenciados por varios factores y pueden no reflejar completamente la experiencia clínica de los pacientes a largo plazo. Por lo tanto, aunque la SLR puede ser útil como un indicador preliminar de eficacia, es importante respaldar los hallazgos con datos sobre desenlaces clínicos finales más sólidos y relevantes.</p>
<p> Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?</p>	<p> Ningún estudio incluido.</p>	<p> Hasta la fecha de esta evaluación, no se ha realizado ningún estudio de costo-efectividad de blinatumomab en el tratamiento de niños con LLA-B recidivante o refractaria en nuestra región.</p>
<p>Recomendación en contra del uso de la TS</p> <p> La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la TS por parte del Ministerio de Salud.</p>		

PALABRAS CLAVE: Leucemia Linfocítica Aguda, Niños, Blinatumomab, Evaluación de Tecnologías de Salud.

I INTRODUCCIÓN

1.1. Cuadro clínico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos es un tipo de cáncer de la sangre que se desarrolla a partir de células inmaduras de linfocitos B en la médula ósea. Es la forma más común de leucemia en niños y adolescentes (1).

En este tipo de LLA, los linfoblastos, que son células inmaduras que normalmente se convertirían en linfocitos B maduros, experimentan un crecimiento anormal y descontrolado. Estas células anormales se acumulan en la médula ósea y pueden infiltrar otros tejidos como los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y, a veces, el sistema nervioso central (1).

Los síntomas de la LLA de precursores de células B (LLA-B) en pacientes pediátricos pueden incluir fatiga, debilidad, palidez, fiebre, pérdida de peso, dolor óseo o articular, aumento de los ganglios linfáticos y fácil aparición de hematomas o sangrado. Estos síntomas pueden desarrollarse gradualmente o aparecer de manera repentina (2).

El diagnóstico se realiza mediante análisis de sangre, incluidos hemogramas completos y análisis citogenéticos, así como biopsias de médula ósea para evaluar la presencia de células cancerosas. Una vez que se establece el diagnóstico, el tratamiento suele comenzar rápidamente (2).

El tratamiento implica la inducción para lograr la remisión, la consolidación para eliminar células residuales y el mantenimiento para prevenir recaídas. La inducción generalmente utiliza quimioterapia como vincristina y corticosteroides durante varias semanas. La consolidación puede incluir trasplante de células madre para casos de alto riesgo. El mantenimiento abarca años con fármacos como el metotrexato (3).

Las tasas de curación y los resultados de supervivencia han mejorado significativamente en las últimas décadas debido a avances en la comprensión molecular de la enfermedad, nuevos agentes dirigidos y el uso de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACH) (1,4). Sin embargo, la LLA-B recidivante o refractaria en pacientes pediátricos sigue siendo una condición clínica grave y compleja (4).

Cuando se dice que es "recidivante", significa que el cáncer ha vuelto a aparecer después de un período de remisión, es decir, después de que parecía que la enfermedad había sido tratada con éxito. Por otro lado, cuando se menciona que es "refractaria", indica que la enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento inicial (4).

El manejo de esta condición implica la necesidad de estrategias terapéuticas más agresivas y, a menudo, experimentales, con el objetivo de lograr una remisión sostenida y mejorar la supervivencia a largo plazo. Esto puede incluir el uso de quimioterapia de rescate, inmunoterapia y terapia dirigida (4).

Actualmente, en EsSalud se cuenta con ciertos medicamentos para los esquemas de quimioterapia de rescate, como los basados en clofarabina (p. ej. clofarabina, etopósido y ciclofosfamida) y en fludarabina (p. ej. fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos, conocido como FLAG). Sin embargo, debido a la alta tasa de fallo de estos esquemas en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria, los especialistas de EsSalud consideran que blinatumomab podría lograr tasas de remisión superiores a la quimioterapia de rescate. Estas tasas mejoradas de remisión podrían incrementar el acceso al TACH, la única terapia curativa actual para estos pacientes. En consecuencia, se ha presentado una solicitud a la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA) para evaluar la eficacia y seguridad del blinatumomab en comparación con la quimioterapia de rescate en el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA-B, recidivante o refractaria.

En el Perú, la tasa de incidencia de la LLA es de 1.46 por cada 100,000 individuos por año, con aproximadamente 498 casos nuevos y 344 muertes estimadas en 2019. Asimismo, se registraron 59.96 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)¹ por cada 100,000 personas. La mayoría de los casos afectan a adultos jóvenes, adolescentes y niños. En el grupo de edad menor de 20 años, la tasa de incidencia de la LLA es de 2.23 por cada 100,000 individuos por año, con alrededor de 268 casos nuevos y 170 muertes estimadas en 2019. Además, en este grupo específico, se observaron 112.60 AVAD por cada 100,000 personas (6).

1.2. Tecnología sanitaria

Blinatumomab pertenece a una clase de medicamentos llamados "anticuerpos monoclonales biespecíficos". Actúa uniéndose a dos tipos de células: las células cancerosas que tienen un antígeno llamado CD19 y las células T del sistema inmunológico. Al unir estas células, el blinatumomab ayuda a activar el sistema inmunológico para que ataque y destruya las células cancerosas (7,8).

Este medicamento se administra por vía intravenosa y se utiliza específicamente en pacientes con LLA-B que no han respondido al tratamiento estándar o que han tenido una recaída después del tratamiento (7,8).

Blinatumomab está aprobada para ser comercializado en el Perú por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y su registro sanitario contempla las siguientes indicaciones (9):

¹ AVAD o DALYs en inglés. Los AVAD miden los años saludables perdidos en el futuro como resultado de la mortalidad precoz y la incidencia y duración de la discapacidad en la población. Así, los AVAD resultan de la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y los años perdidos por discapacidad (AVD) que son ponderados por la seriedad de la discapacidad (5).

- El tratamiento de la LLA-B, con enfermedad mínima residual mayor o igual al 0,1%², en la primera o segunda remisión completa, en adultos y niños.
- El tratamiento de la LLA-B recidivante o refractaria en adultos y niños.

Para el tratamiento de LLA-B recidivante o refractaria, un curso de tratamiento consiste en hasta 2 ciclos de blinatumomab para inducción seguido de 3 ciclos adicionales para consolidación y hasta 4 ciclos adicionales de terapia continua. Un ciclo único de tratamiento de inducción o consolidación con blinatumomab consiste en 28 días de perfusión intravenosa continua seguida de un intervalo de 14 días libres de tratamiento (42 días en total). Un ciclo único de tratamiento de terapia continua con blinatumomab consiste en 28 días de perfusión intravenosa continua seguida de un intervalo de 56 días libres de tratamiento (84 días en total). Ver la **Tabla 1** para conocer la dosis recomendada según el peso y el cronograma del paciente. Los pacientes que pesan 45 kg o más reciben una dosis fija y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula utilizando el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis recomendada de blinatumomab y cronograma para el tratamiento de la LLA-B recidivante o refractaria

Ciclo	Pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en ASC)
<u>Ciclo 1 Inducción</u>		
Días 1 a 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (sin exceder 9 mcg/día)
Días 8 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclo 2 Inducción</u>		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 3 a 5 Consolidación</u>		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento

² La enfermedad mínima residual es la presencia de células leucémicas que permanecen en el cuerpo del paciente después del tratamiento, no detectables por métodos convencionales como el examen microscópico. Se evalúa mediante citometría de flujo, PCR cuantitativa o secuenciación de nueva generación (NGS). El valor del 0,1% indica que las células leucémicas representan al menos 0,1% de las células en una muestra de médula ósea o sangre (1).

<u>Ciclos 6 a 9 Terapia Continua</u> Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 84	Intervalo de 56 días libres de tratamiento	Intervalo de 56 días libres de tratamiento

Blinatumomab ha sido autorizado por DIGEMID para su comercialización en Perú bajo el nombre comercial Blincyto, con dos registros sanitarios vigentes: BE01179 y BE01310. Ambos registros tienen una concentración de 35 mcg y son titularidad de Tecnofarma S.A. (10).

La **Tabla 2** muestra los costos estimados del tratamiento con blinatumomab versus quimioterapia por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento. Para los cálculos de costos, se tomó como referencia una superficie corporal de 0.94 m² (11), la cual es apropiada para niños entre 1 y 9 años de edad. La dosis fue la misma que se utilizó en el estudio de Von Stackelberg et al. 2016 (12), de 5-15 µg/m²/d. El esquema de administración siguió el utilizado en el estudio, el cual se ajusta al cronograma aprobado por DIGEMID para el tratamiento de la LLA-B recidivante o refractaria (ver **Tabla 1**). Para reflejar mejor la práctica real, se tuvo en cuenta el desperdicio de blinatumomab. Dado que los viales abiertos solo pueden almacenarse por un corto período de tiempo y el número de pacientes elegibles para la terapia con blinatumomab es muy pequeño, no se espera que el contenido de los viales abiertos sea reutilizado por los hospitales.

El grupo de comparación se conformó con el régimen de clofarabina + etopósido + ciclofosfamida, que es una de las opciones recomendadas en la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA recidivante o refractaria publicada en 2024 (1). La dosis y el esquema de administración se basaron en la información de la etiqueta de clofarabina aprobada por la DIGEMID, así como en el estudio de Hijiya et al. 2011 (13), donde los pacientes recibieron clofarabina intravenosa a 40 mg/m² por día, ciclofosfamida a 440 mg/m² por día y etopósido a 100 mg/m² por día durante 5 días consecutivos.

Tabla 2. Costo de tratamiento con blinatumomab versus quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad por paciente	Costo estimado por paciente (S/)
Costos de la intervención: Blinatumomab				
Blinatumomab 35 mcg	16,500.00 ^a	2 ciclos de blinatumomab para inducción seguidos de 3 ciclos de consolidación. Cada ciclo comprende 28 días de	Tratamiento completo: 140 viales ^b (28 viales por 5 ciclos).	2'310,000.00 924,000.00

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad por paciente	Costo estimado por paciente (S/)
		perfusión intravenosa continua, seguidos de un intervalo de 14 días sin tratamiento. La dosis inicial durante la primera semana del primer ciclo es de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, y luego se aumenta a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.	Según ensayo MT103-205 ^c : 56 viales ^b (28 viales por 2 ciclos).	
Costos del comparador: Esquema clofarabina + etopósido + ciclofosfamida				
Ciclofosfamida 1 g	50.00 – 65.00 ^a	Clofarabina intravenosa a 40 mg/m^2 por día, ciclofosfamida a 440 mg/m^2 por día y etopósido a 100 mg/m^2 por día durante 5 días consecutivos	Ciclofosfamida: 1 vial por día x 5 = 5 viales	250.00 – 325.00
Etopósido 20 mg/mL x 5 mL	11.75 ^a		Etopósido: 1 vial por día x 5 = 5 viales	58.75
Clofarabina 20 mg	1,680.00 ^a		Clofarabina: 2 viales por día x 5 = 10 viales	16,800.00
			Total	17,108.75 – 17,183.00

^a Obtenidos del Sistema de Información SAP de EsSalud.

^b Suponiendo un vial por día durante el tratamiento con blinatumomab.

^c En el ensayo MT103-205, la mayoría de pacientes recibió dos ciclos de blinatumomab.

1.3. Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) – Red Prestacional Almenara de EsSalud, en el marco de la Décimo Quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.° 004-2022-SA (14).

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria.

Blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 008-DETS-IETSI-2024

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia LLA-B recidivante o refractaria.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

3.1 Formulación de pregunta PICO

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO (**Tabla 3**) para identificar posibles dudas o controversias.

Tabla 3. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del solicitante

Población	Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda células B recaídos sin respuesta al tratamiento quimioterapéutico de recaída estándar en condiciones de tener trasplante de medula ósea.
Intervención	Blinatumomab
Comparador	Poliquimioterapia sistémica
Desenlaces	Mejora de sobrevida global Mejora de enfermedad libre de progresión

Posteriormente, el equipo metodológico del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud, integrante de la RENETSA realizó una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante, de la Red Oncológica Nacional a cargo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la DIGEMID, y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) correspondiente a la solicitud (EsSalud).

La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Pregunta PICO validada

Población	Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante o refractaria*
Intervención	Blinatumomab**
Comparador	Quimioterapia de rescate
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Remisión completa • Sobrevida libre de recaída† • Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACH)

	<ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida • Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> ○ EA serios ○ Discontinuación debido a EA
--	---

* "Recidivante" se refiere a la reaparición de leucemia linfoblástica aguda (LLA) después de haber logrado una remisión completa. "Refractaria" se describe como la persistencia de células leucémicas en la sangre, médula ósea, o sitios extramedulares después de 4 a 6 semanas de terapia de inducción inicial (15).

** Como puente para trasplante. Según la dosis y el esquema de administración descritos en la etiqueta aprobada por la DIGEMID para blinatumomab en el tratamiento de la LLA-B recidivante o refractaria. Un curso de tratamiento consiste en hasta 2 ciclos de blinatumomab para inducción seguido de 3 ciclos adicionales para consolidación y hasta 4 ciclos adicionales de terapia continua. Cada ciclo consta de 28 días de infusión continua, seguido de 14 días de descanso (56 días en terapia continua). Los pacientes ≥ 45 kg reciben 9 mcg/día en la primera semana del ciclo 1 y luego 28 mcg/día; en ciclos posteriores, 28 mcg/día. Los pacientes < 45 kg reciben 5 mcg/m²/día en la primera semana del ciclo 1 y luego 15 mcg/m²/día; en ciclos posteriores, 15 mcg/m²/día, con un máximo de 28 mcg/día.

† La sobrevida libre de recaída (RFS) se evaluó para todos los pacientes que alcanzaron una remisión completa (CR). La RFS se calculó desde el momento de la primera remisión alcanzada hasta la primera recaída documentada o la muerte debido a cualquier causa.

3.2 Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se graduaron los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) (16). Este proceso se realizó con el Grupo de Trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada (**Tabla 5**).

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que estos no podían calificar como desenlaces críticos.

En lo que respecta a los valores y preferencias de los pacientes, la literatura señala que los pacientes y sus familias valoran tratamientos que controlen la enfermedad y los síntomas. En particular, los cuidadores esperan que blinatumomab logre la remisión, detenga la progresión, maneje síntomas y mejore la calidad de vida del paciente y su familia, prefiriendo efectos secundarios cortos y manejables (17).

Tabla 5. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	EA serios	Crítico
	Porcentaje de pacientes que recibieron un TACH	Importante
	Remisión completa	Importante
	Sobrevida libre de recaída	Importante

	Discontinuación debido a EA	Importante
--	-----------------------------	------------

IV METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre blinatumomab considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de innovación, Equidad, Recursos necesarios, y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo GRADE en base al marco de la Evidencia para la Decisión (EtD).

4.1 Carga de enfermedad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las siguientes páginas web:

- *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare (6)*
- *International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today (18)*

4.2 Necesidad clínica

Para la evaluación de necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N°1361-2018-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales más recientes especializadas en LLA, tales como las realizadas por la NCCN y la European Society for Medical Oncology (ESMO), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para la población objetivo de esta evaluación.

4.3 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline/PubMed, Cochrane Library y LILACS, que incluyó términos de lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 8 de febrero de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 o ECA de fase 3 en los que se haya comparado el uso de blinatumomab versus quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria.
- En ausencia de evidencia directa que respondiera a la pregunta PICO, se incluyeron los estudios pivotaes de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B, incluyendo estudios no controlados.

Criterios de exclusión

- Estudios observacionales, series de casos, reportes de casos, cartas al editor, comentarios, editoriales y resúmenes de congresos.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por dos revisores en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente.

La selección del tipo de estudio incluido fue en base a la disponibilidad de la evidencia. Primero se buscaron RS con MA que respondan a la PICO. De no encontrarlas, se buscaron ECAs. En el caso de RS sin MA, estos fueron consultados como fuente de estudios primarios.

Se extrajeron los datos necesarios para reportar las características de la población incluida y realizar las tablas de resumen de la evidencia GRADE.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo para cada desenlace de los ECA seleccionados se realizó por un solo evaluador empleando la herramienta *Risk of Bias* (RoB) 1 de la Colaboración Cochrane (19). La herramienta consta de siete dominios: generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización), cegamiento de los evaluadores de resultado (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción), notificación selectiva de resultados (sesgo

Blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 008-DETS-IETSI-2024

de informe) y otras posibles fuentes de sesgo. Cada dominio se evaluó en uno de los siguientes niveles: "bajo riesgo" de sesgo, "riesgo incierto" de sesgo y "alto riesgo" de sesgo. El gráfico "Resumen del riesgo de sesgo" se generó utilizando RevMan web.

El riesgo de sesgo de los estudios no controlados fue evaluado utilizando la herramienta ROBINS-I (20). Esta herramienta evalúa los siguientes siete dominios: 1) factores de confusión, 2) selección de los participantes, 3) clasificación de las intervenciones, 4) desviaciones de las intervenciones previstas, 5) datos faltantes, 6) medición de los resultados, 7) selección del resultado reportado. Las categorías para los juicios de riesgo de sesgo son "bajo riesgo", "riesgo moderado", "riesgo grave" y "riesgo crítico" de sesgo. La evaluación de la calidad se realizó en paralelo con la extracción de datos por el mismo revisor.

E. Certeza de la evidencia

Evaluación de dominios para la calificación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue evaluada por un solo evaluador, siguiendo la metodología propuesta por GRADE (16). Los ECA inician con un nivel de certeza de evidencia alta, y pueden disminuir su nivel de certeza por riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.

Elaboración de tablas de evidencia GRADE

Se emplearon las tablas de evidencia GRADE, que son un método de presentar la certeza de la evidencia disponible, los juicios que sustentan la calificación de la certeza y los efectos de las alternativas de manejo en los desenlaces considerados. Se aplica una de las dos tablas siguientes:

- Tabla de perfil de evidencia, que presenta información acerca del cuerpo de la evidencia (por ejemplo, número de estudios), un juicio explícito de cada dominio que determina la certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, los resultados estadísticos claves y la calificación de la evidencia para cada desenlace.
- Tabla de resumen de hallazgos (SOF, por sus siglas en inglés), que presentan la misma información que los perfiles de evidencia, pero de forma más sintética, sin el detalle acerca de los juicios de cada dominio para la evaluación de la certeza de la evidencia.

La tabla de evidencia se elaboró en la plataforma GRADEpro disponible en <https://www.grade.pro/>

Calificación de la certeza de la evidencia para cada desenlace

El significado de los niveles de certeza de evidencia según la metodología GRADE (16) se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia según GRADE

Nivel	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.

4.4 Certeza global de la evidencia

Es la calificación combinada de la certeza de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados para responder la pregunta clínica y que resultan relevantes para tomar una decisión o formular una recomendación. Para su determinación se consideran los siguientes criterios, de acuerdo con el enfoque GRADE.

- Si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces ésta se vuelve la certeza global de la evidencia para apoyar una recomendación.
- Si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia.

4.5 Balance de efectos

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes, así como la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados. Así, se desarrolló una búsqueda sistemática para identificar estudios sobre los valores y las preferencias de los pacientes pediátricos con LLA y/o sus cuidadores en la base de datos Medline/PubMed hasta el 02 de febrero de 2023 (**Anexo 1b**). De no encontrarse estudios, se consideró evidencia de GPC, evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y/o la experiencia del Grupo de Trabajo derivada de la interacción con los pacientes.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

La determinación de los umbrales para evaluar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se realizó en base a las diferencias mínimas importantes (DMI) identificadas en la literatura para los desenlaces de interés. La DMI corresponde al primer umbral y clasifica el efecto como pequeño. La DMI se define como la diferencia más pequeña en la puntuación en cualquier dominio o desenlace de interés que los pacientes pueden percibir como beneficiosa o dañina (21).

Para identificar las DMI se realizó una búsqueda sistemática en Medline/PubMed de estudios realizados en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. Los estudios tenían que haber establecido las DMI utilizando métodos basados en anclajes. La estrategia se presenta en el **Anexo 1c**. Cuando se identificaron estudios que establecían las DMI, los umbrales se derivaron pragmáticamente multiplicando la DMI por 2 para el efecto moderado y por 3 para el efecto grande. En situaciones donde no se encontraron estudios que establecieran las DMI, las categorías de trivial, pequeño, moderado y grande se determinaron en consulta con el Grupo de Trabajo.

C. Valoración del balance de efectos

Se refiere al balance entre los efectos deseables e indeseables y refleja la magnitud y el impacto en la salud de una intervención, teniendo en cuenta la valoración que los afectados por la condición atribuyen a los principales desenlaces. Responde a la pregunta ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o el comparador?

Al momento de decidir se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- La magnitud de los efectos deseables e indeseables, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace.
- Importancia de los desenlaces: valores y preferencias que los pacientes, sus familiares o cuidadores otorgan a estos desenlaces.

4.6 Nivel de innovación

La tecnología sanitaria (TS) fue clasificada como innovadora si necesariamente generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los desenlaces para valorar este criterio incluyen: curación de la enfermedad, alteración significativa de su historia natural, sobrevida global, calidad de vida, disminución del riesgo de complicaciones incapacitantes o potencialmente mortales o evitar recurrir a procedimientos clínicos altamente riesgosos.

4.7 Equidad

Valora cuál sería el potencial impacto sobre la equidad en salud, al considerar los posibles efectos diferenciales de las intervenciones en las poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas, las cuales pueden identificarse empleando el acrónimo en inglés PROGRESS-Plus:

P: Lugar de residencia

R: Raza/etnia/cultura/idioma

O: Ocupación

G: Género o sexo

R: Religión

E: Educación

S: Estatus socioeconómico,

S: Capital social

“Plus” representa otros factores como las características personales (ej. edad, la discapacidad), relaciones que limitan las oportunidades en materia de salud (p. ej. niños en un hogar con padres fumadores) o relaciones dependientes del tiempo (situaciones en las que una persona puede estar temporalmente en desventaja). Emite un juicio final respecto a ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud de recomendarse el uso de la TS?

Para informar el impacto en la equidad en salud de la TS en evaluación, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed (**Anexo 1d**). La fecha de búsqueda fue el 21 de febrero de 2024.

4.8 Recursos necesarios (Costos)

Se realizó un análisis de costos basado únicamente en el precio del medicamento, sin considerar otros costos asociados, como los costos directos de atención médica. El precio se obtuvo del Sistema SAP de EsSalud. El costo por dosis se calculó multiplicando el precio del medicamento por la cantidad de dosis necesarias durante un periodo de un año. Así, se estimó el costo anual del tratamiento con blinatumomab por paciente.

4.9 Costo-efectividad

Para informar el criterio de costo-efectividad de blinatumomab a nivel local, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID del Perú.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan ETS como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline/PubMed para identificar estudios de costo-efectividad de blinatumomab para la población objetivo, en un contexto local o regional (**Anexo 1e**). La fecha de búsqueda fue el 21 de febrero de 2024.

4.10 Formulación de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante, de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN, de la DPCAN, de la DIGEMID, y de la IAFAS correspondiente a la solicitud (EsSalud). El equipo metodológico de IETSI presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Se empleó la metodología del diálogo deliberativo para garantizar que todos los miembros del Grupo de Trabajo tuvieran la oportunidad de expresar sus puntos de vista y contribuyeran al desarrollo de la recomendación. Se buscó el consenso en cuanto a la valoración de cada criterio. En caso de no haberlo, se procedió a votación, escogiéndose la opción que tuviera la mayoría de votos.

En la valoración global se tuvo en cuenta los siguientes aspectos:

- En situaciones donde el balance de efectos está a favor de la TS, siendo que los efectos deseables superan ampliamente los efectos indeseables, pero la certeza global es baja, se deberá efectuar las valoraciones para los criterios restantes, siendo necesario que no existan alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME o sus listas complementarias y que la TS resulte costo-efectiva para justificar una recomendación a favor de su uso.
- En situaciones donde el balance de efectos indica que la TS es similar al comparador con certeza global al menos moderada, la valoración del criterio recursos necesarios (costos) debe tener una valoración mínima correspondiente a “costos o ahorros mínimos”, a fin de justificar una recomendación a favor de la TS.
- Para todas las situaciones, se considera la evidencia identificada para los desenlaces finales. En ausencia de esta o cuando la evidencia para desenlaces finales es de certeza baja o muy baja, se considera la evidencia disponible para los desenlaces intermedios que han mostrado ser subrogados válidos de los desenlaces finales.

V RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de cada criterio para la evaluación de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria.

5.1. CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

5.2. NECESIDAD CLÍNICA

Se identificó una GPC elaborada por la NCCN para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA, publicada en 2024 (1). En la guía se recomienda que los pacientes pediátricos con múltiples

Blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 008-DETS-IETSI-2024

recaídas (segunda o posteriores) o refractarios reciban opciones de tratamiento como quimioterapia (LLA-B o LLA-T, categoría 2A)³, blinatumomab (solo para LLA-B, categoría 2A), tisagenlecleucel (solo para LLA-B, categoría 2A) o inotuzumab (solo para LLA-B, categoría 2A), y se sometan a un TACH si su enfermedad responde posteriormente al tratamiento. Entre las opciones de quimioterapia se incluyen los siguientes regímenes: UKALL R3, COG AALL01P2, ALL-REZ BFM 90, regímenes que contienen clofarabina (por ejemplo, clofarabina, ciclofosfamida, etopósido), regímenes basados en fludarabina: FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, G-CSF ± idarrubicina), y regímenes basados en alta dosis de citarabina (por ejemplo, alta dosis de citarabina, pegaspargasa/calaspargasa). En pacientes pediátricos con LLA-B y primera recaída, se recomienda el uso de terapia sistémica (categoría 2A), lo que incluye tanto blinatumomab como los esquemas de quimioterapia antes mencionados. El PNUME ofrece una variedad de agentes quimioterapéuticos para este fin.

Los médicos especialistas señalaron que la población objetivo presenta resistencia a tratamientos previos y ha sido sometida a múltiples líneas de quimioterapia a dosis elevadas. En este sentido, han agotado todas las opciones terapéuticas convencionales. Se destacó que estos pacientes no responden adecuadamente a la inducción con quimioterapia, y se mencionó la práctica en otros países de complementar las terapias de inducción con agentes biológicos. No obstante, se subrayó que en el contexto de EsSalud no se dispone de agentes biológicos.

Aunque las guías de la NCCN recomiendan el uso de quimioterapia en casos de LLA-B pediátrica refractaria o con múltiples recaídas (población bajo evaluación), el Grupo de Trabajo, por consenso, indicó que la población objetivo ya no tiene acceso a tratamientos efectivos. De acuerdo con lo señalado por los médicos especialistas, la resistencia a la quimioterapia previa y la falta de disponibilidad de agentes biológicos como tisagenlecleucel e inotuzumab en EsSalud limitan las opciones terapéuticas, dejándolas prácticamente inexistentes para esta población.

Así, después de una votación, todos los miembros del Grupo de Trabajo acordaron que **no existe una alternativa de tratamiento** disponible y, por lo tanto, existe una necesidad clínica.

5.3. EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se incluyeron los siguientes estudios:

- a. El ECA de fase 3, conocido como Estudio 20120215 (22), que comparó el uso de blinatumomab con la quimioterapia como tercer curso de consolidación en pacientes pediátricos con LLA-B en primera recaída de alto riesgo, y que son negativos para el cromosoma Filadelfia. Este estudio no proporciona evidencia directa ya que no incluye una población representativa de la PICO. Además, no evalúa el esquema de tratamiento considerado en la presente evaluación.

³ Categoría 2A: Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

- b. El ensayo clínico de fase 1/2, conocido como Estudio MT103-205 (12), que tuvo como objetivo determinar la dosis recomendada de blinatumomab y evaluar su seguridad en pacientes pediátricos con LLA-B en recaída o refractaria. Representa el estudio pivotal de blinatumomab para este grupo de pacientes. No obstante, al tratarse de un estudio de un solo brazo en el que los 70 pacientes recibieron únicamente blinatumomab, los resultados se presentan de manera descriptiva y no permiten establecer conclusiones de causalidad respecto a la eficacia y seguridad en comparación con la quimioterapia. Debido a esta limitación, sus resultados no se incluyen en la tabla GRADE.

Se incluyó el estudio de fase 1/2 MT103-205 en la presente evaluación de tecnología sanitaria porque aborda directamente la población definida en la pregunta PICO, es decir, pacientes pediátricos con LLA-B en recaída o refractaria, y evalúa la intervención de interés, blinatumomab, como un curso de tratamiento completo, incluyendo ciclos de inducción y consolidación, que es el esquema evaluado en esta revisión. Aunque se trata de un estudio de un solo brazo, este ensayo proporciona información clave sobre la seguridad y la dosis recomendada de blinatumomab en esta población específica, lo que resulta fundamental para contextualizar los desenlaces relacionados con la seguridad y la dosis. Esto es particularmente relevante porque, si bien el ensayo clínico de fase 3 (Estudio 20120215) incluye pacientes en primera recaída de alto riesgo, esta es una población muy específica que no es representativa de pacientes con múltiples recaídas o refractariedad, que también forman parte de la población general evaluada en la PICO. Aunque los resultados del estudio MT103-205 son descriptivos y no permiten establecer conclusiones de causalidad sobre la eficacia comparativa, proporcionan evidencia complementaria que justifica su inclusión en la evaluación.

Los detalles de la selección de la evidencia se encuentran en el **Anexo 2**. Los motivos de exclusión se muestran en el **Anexo 3**.

B. Características de los estudios identificados

a. ECA de fase 3 20120215 (22) ClinicalTrials.gov ID: NCT02393859

Este ECA, de fase 3 y de etiqueta abierta, compara los efectos del blinatumomab versus la quimioterapia de consolidación como tercer bloque de consolidación antes del TACH en la sobrevida libre de eventos (SLE) en niños con LLA-B en primera recaída de alto riesgo. El estudio buscó responder a la siguiente pregunta: Después de la terapia de inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación, ¿mejora la SLE un ciclo de blinatumomab en comparación con un tercer curso de quimioterapia de consolidación antes del TACH en niños con LLA-B en primera recaída de alto riesgo?

Se incluyeron niños mayores de 28 días y menores de 18 años con LLA-B en primera recaída de alto riesgo, negativa para el cromosoma Filadelfia, definidos según la clasificación de riesgo del

Grupo de Estudio Internacional BFM y el Consorcio IntReALL. Los niños debían tener médula M1 (<5% de blastos morfológicos) o médula M2 ($\geq 5\%$ pero <25% de blastos morfológicos) en el momento de la aleatorización. El objetivo del ensayo fue investigar la eficacia del blinatumomab para reducir la carga residual de leucemia antes del TACH y, así, mejorar el resultado después del trasplante. Solo se incluyeron en el ensayo pacientes que completaron la inducción y los primeros 2 ciclos de terapia de consolidación estándar, elegidos entre los protocolos IntReALL HR 2010,⁴ ALL-REZ BFM 2002 (23), ALL R3 (24), COOPRALL (25) y AIEOP ALL REC 2003 (26) a discreción de los investigadores. Se excluyeron los pacientes refractarios a la inducción o que recayeron durante los primeros 2 bloques de quimioterapia de consolidación.

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 a través de un sistema de respuesta de voz interactiva con un número aleatorio generado por computadora para recibir un tercer curso de consolidación con blinatumomab (15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ durante 4 semanas por infusión intravenosa continua) o quimioterapia de consolidación según el protocolo IntReALL HR 2010. Los pacientes en el grupo de blinatumomab recibieron dexametasona (5 mg/m^2) antes del tratamiento el día 1 para prevenir eventos adversos de la primera dosis. Los pacientes que lograron una segunda remisión completa (médula M1) después de completar el tratamiento con blinatumomab o quimioterapia de consolidación pudieron someterse a TACH.

El desenlace primario fue la SLE, para el cual los eventos fueron recaída, muerte, segunda malignidad o falta de remisión completa. Los desenlaces secundarios incluyeron la sobrevida global (SG), la incidencia acumulativa de recaída, remisión de enfermedad mínima residual al final del tratamiento, estado de supervivencia a los 100 días después del TACH e incidencia de eventos adversos.

La remisión completa se definió como médula M1 (aspirado de médula ósea o biopsia representativa con <5% de blastos con celularidad satisfactoria y hematopoyesis regenerativa), sangre periférica sin blastos y ausencia de compromiso leucémico extramedular. Los eventos adversos (EA) se clasificaron según los Criterios Terminológicos Comunes de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03. Los EA se recopilaron continuamente desde la primera dosis de la terapia especificada en el protocolo y hasta 30 días después del final de la terapia especificada en el protocolo si el paciente no procedía al trasplante o más de 90 días después del trasplante.

Se estimó que, con una inscripción de aproximadamente 202 pacientes y la observación de 94 eventos de recaída, muerte, segunda malignidad o falta de remisión completa (desenlace primario), se alcanzaría un 84% de poder para detectar un hazard ratio (HR) de 0.63 en el grupo de blinatumomab vs quimioterapia (ambos como tercer ciclo de consolidación), con un nivel de

⁴ El protocolo IntReALL HR 2010 consiste en quimioterapia intensiva durante la fase de consolidación. Los autores describen la administración de múltiples agentes, como dexametasona, vincristina, citarabina, metotrexato, ciclofosfamida, PEG-asparaginasa, etopósido, daunorrubicina e ifosfamida. En el artículo principal, el material suplementario y/o el protocolo no describen los protocolos ALL-REZ BFM 2002, ALL R3, COOPRALL y AIEOP ALL REC 2003; sin embargo, se proporcionan referencias bibliográficas relacionadas.

significancia bilateral (α) de 0.05. Se planificaron dos análisis intermedios para evaluar el beneficio, una vez observado aproximadamente el 50% y el 75% del número total de eventos de SLE. La detención del estudio por beneficio se basó en la función de gasto α de la familia de O'Brien-Fleming, que es más conservadora durante los análisis intermedios tempranos. El valor crítico de P correspondiente a esta función de gasto fue 0.003 para el análisis intermedio del 50%.

Los pacientes se analizaron según su grupo de tratamiento aleatorizado, independientemente del tratamiento que recibieron después de la aleatorización (es decir, análisis de intención de tratar). El análisis de eficacia incluyó a todos los pacientes que se sometieron a aleatorización; el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron blinatumomab o quimioterapia de consolidación.

Tabla 7. Características del estudio incluido

Estudio	20120215 (Locatelli et al. 2021)
ClinicalTrials.gov ID	NCT02393859
Diseño del estudio	ECA fase 3, etiqueta abierta
Población	Niños mayores de 28 días y menores de 18 años con LLA-B en primera recaída de alto riesgo, negativa para el cromosoma Filadelfia. Solo se incluyeron en el ensayo pacientes que completaron la inducción y los primeros 2 ciclos de quimioterapia de consolidación.
Intervenciones (número de pacientes aleatorizados)	Blinatumomab como tercer curso de consolidación (n = 54) Quimioterapia como tercer curso de consolidación (n = 54)
Patrocinador	AMGEN
Desenlaces evaluados	Desenlace primario: SLE Desenlaces secundarios: SG, recaída, EA
Ubicación y período de estudio	Los pacientes fueron reclutados en 47 centros ubicados en 13 países, durante el periodo comprendido entre noviembre de 2015 y julio de 2019 (con fecha de corte de datos el 17 de julio de 2019, análisis interino).

b. Ensayo de fase 1/2 MT103-205 (12) ClinicalTrials.gov ID: NCT01471782

Se trata de un estudio de fase I/II, de etiqueta abierta y de un solo brazo. Los pacientes elegibles tenían < 18 años de edad (de 2 a 17 años de edad en la escalada de dosis de fase I) y tenían LLA-B con > 25% de blastos en médula ósea. La enfermedad era primariamente refractaria, estaba en primera recaída después de un régimen completo de inducción de rescate, estaba en segunda o posterior recaída, o estaba en cualquier recaída después de TACH. Los pacientes tenían un estado funcional de Karnofsky o Lansky (edad < 16 años) de $\geq 50\%$. Los pacientes con LLA positiva para el cromosoma Filadelfia eran elegibles; aquellos con enfermedad aguda activa o enfermedad

de injerto contra huésped crónica extensa después del TACH, o con compromiso activo del sistema nervioso central o testicular, fueron excluidos.

El estudio incluyó una parte de fase I de búsqueda de dosis y una parte de fase II que evaluó la seguridad y eficacia en la dosis recomendada propuesta por una Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos independiente sobre la base de la parte de búsqueda de dosis. En la fase I, se probaron dosis de blinatumomab de 5, 15 y 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ y una dosis escalonada de 15/30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ durante los primeros 7 días y 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ a partir de entonces). Después de determinar la dosis recomendada (escalada escalonada de 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), se trataron pacientes adicionales para evaluar la farmacocinética y la seguridad en tres grupos de edad (7 a 17 años; 2 a 6 años; < 2 años) antes de comenzar la fase II.

Los pacientes recibieron blinatumomab como una infusión intravenosa continua de 4 semanas, seguida de un intervalo de tratamiento de 2 semanas. Para la dosificación escalonada (5/15 o 15/30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), la dosis más baja se administró durante la primera semana del primer ciclo seguido de la dosis más alta durante las siguientes 3 semanas y los ciclos posteriores. La infusión se administró en el hospital durante la semana 1 del ciclo 1 y durante los primeros 2 días del ciclo 2, y en un entorno ambulatorio después. Los pacientes que lograron la remisión completa (RC) dentro de los dos primeros ciclos podían recibir hasta tres ciclos adicionales (terapia de consolidación) o ser retirados del tratamiento para recibir quimioterapia de consolidación o TACH según elección del investigador. La RC se definió como la ausencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular y menos del 5% de blastos en la médula ósea evaluable (M1).

Los pacientes discontinuaron permanentemente el tratamiento si experimentaban EA que cumplieran con los criterios de toxicidades limitantes de dosis (TLD),⁵ independientemente de su momento; un evento neurológico que requería > 1 semana para resolver hasta el grado ≤ 1 ; progresión de la enfermedad o recaída hematológica/extramedular; o interrupción/demora del tratamiento de > 2 semanas o más de dos discontinuaciones por EA durante un ciclo. Para otros EA relacionados con blinatumomab que no cumplieran con los criterios de TLD pero requerían interrupción de la infusión, el tratamiento podía reiniciarse una dosis más baja después de la resolución hasta el grado ≤ 1 .

Se realizó una aspiración de médula ósea (y/o biopsia) para la evaluación de la respuesta durante la selección, en el día 15 del ciclo 1 y al final de cada ciclo de 28 días. Las respuestas hematológicas se evaluaron localmente y fueron confirmadas por un laboratorio de referencia central. Se registraron y clasificaron todos los EA que ocurrieron desde el inicio del tratamiento hasta 30 días después de la última infusión según los Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer versión 4.03.

⁵ La DLT se definió como cualquier EA de grado ≥ 3 relacionado con blinatumomab que ocurriera durante los primeros 28 días de tratamiento, con excepción de fatiga, dolor de cabeza, insomnio, fiebre, hipotensión o infección de grado 3, o trombocitopenia, leucopenia, anemia o parámetros de laboratorio de grado ≥ 3 que no se consideraran clínicamente relevantes y/o que respondieran al manejo.

El desenlace primario de la fase I fue la dosis máxima tolerada (DMT), la dosis máxima en la que uno o menos de seis pacientes experimentaron una TLD. Los desenlaces secundarios incluyeron farmacocinética e incidencia de EA. El desenlace primario de la fase II fue la tasa de RC dentro de los dos primeros ciclos. Los desenlaces secundarios incluyeron la incidencia de EA, la proporción de pacientes sometidos a TACH después del tratamiento con blinatumomab, la sobrevida libre de recaída (SLR) y la SG.

La fase I siguió un diseño de seis pacientes en forma de “rodillo”, donde se fueron incorporando grupos de seis pacientes a medida que avanzaba el estudio. El tamaño de la muestra de la fase II se basó en un diseño de dos etapas. Se estimó que se necesitaban al menos 40 pacientes (primera etapa, n = 21; segunda etapa, n = 19) para proporcionar un 80% de potencia para probar la hipótesis nula, con α de dos lados = 0.05, de que el logro de la RC dentro de los dos primeros ciclos era $\leq 10\%$ versus la hipótesis alternativa del 27.5%. El análisis agrupado de datos de pacientes que recibieron la dosis recomendada en las fases I o II fue exploratorio.

Tabla 8. Características del estudio incluido

Estudio	MT103-205 (Von Stackelberg et al. 2016)
ClinicalTrials.gov ID	NCT01471782
Diseño del estudio	Ensayo clínico de fase 1/2, etiqueta abierta
Población	Niños menores de 18 años con LLA-B en recaída/refractaria. La enfermedad era primariamente refractaria, estaba en primera recaída después de un régimen completo de inducción de rescate, estaba en segunda o posterior recaída, o estaba en cualquier recaída después de TACH.
Intervenciones (número de pacientes)	Dosis escalonada de blinatumomab: 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (dosis recomendada) - Fase I (n = 26) - Fase II (n = 44) - Fase I+II (n = 70)
Patrocinador	Amgen
Desenlaces evaluados	Desenlace primario: dosis máxima tolerada (fase I) y tasa de remisión completa dentro de los dos primeros ciclos (fase II). Desenlaces secundarios: farmacocinética (fase I), incidencia de EA (fase I y II), proporción de pacientes sometidos a TACH después del tratamiento con blinatumomab (fase II), SLR (fase II) y SG (fase II).
Ubicación y período de estudio	Los pacientes se reclutaron en 26 centros europeos y estadounidenses desde enero de 2012 hasta junio de 2014. El análisis primario se realizó el 12 de enero de 2015.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

El resumen del riesgo de sesgo por dominio para cada desenlace del ECA 20120215 se muestra en la **Figura 1** y en el **Anexo 4a**. El riesgo de sesgo se consideró “serio” para todos los desenlaces debido a la ausencia de cegamiento y el patrocinio de la industria.

El resumen del riesgo de sesgo por dominio del estudio no controlado MT103-205 se presenta en el **Anexo 4b**. El riesgo de sesgo se consideró “extremadamente serio” para todos los desenlaces, principalmente debido a la ausencia de un grupo comparador.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Discontinuación debido a EA	+	?	-	?	+	+	-
EA serios	+	?	-	?	+	+	-
Recaída	+	?	-	?	+	+	-
Sobrevida Global	+	?	-	+	+	+	-
Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas	+	?	-	?	+	+	-

Figura 1. Resumen del riesgo de sesgo por dominio para cada desenlace del ECA 20120215. + representa bajo riesgo de sesgo, - representa alto riesgo de sesgo y ? representa riesgo de sesgo incierto.

D. Principales resultados

a. ECA de fase 3 20120215 (22) ClinicalTrials.gov ID: NCT02393859

Los pacientes fueron inscritos entre noviembre de 2015 y julio de 2019. Después de que aproximadamente el 50% del total de los eventos de SLE ocurrieron (49 de los 94 eventos totales; fecha de corte de datos, 17 de julio de 2019), el comité independiente de monitoreo de datos recomendó la terminación temprana de la inscripción porque el criterio preespecificado para declarar beneficio a favor de blinatumomab se cumplió (el valor de p observado <0.001 fue menor que el umbral de 0.004). Este primer análisis interino incluyó a 108 pacientes que fueron sometidos a randomización (54, blinatumomab; 54, quimioterapia de consolidación); 54 de 54

pacientes (100.0%) recibieron 1 ciclo de blinatumomab y 51 de 54 pacientes (94.4%) recibieron quimioterapia de consolidación.

Las características demográficas iniciales y las características de la enfermedad de los dos grupos de tratamiento fueron comparables, excepto que había un mayor porcentaje de pacientes femeninas en el grupo de quimioterapia de consolidación que en el grupo de blinatumomab (59.3% vs 44.4%, respectivamente). Ningún paciente menor de 1 año fue incluido en el ensayo. La terapia de inducción y los primeros 2 cursos de consolidación fueron equilibrados entre los dos grupos.

1. Eficacia

1.1. *Sobrevida Global (desenlace crítico)*

Después de una mediana de 22.4 meses de seguimiento, en el primer análisis interino hubo 24 muertes, 8 (14.8%) en el grupo de blinatumomab y 16 (29.6%) en el grupo de quimioterapia de consolidación. La diferencia absoluta en el riesgo de mortalidad entre blinatumomab y la quimioterapia fue de -14.8% (Intervalo de confianza [IC] del 95%, -30.2 a 0.6%), a favor de blinatumomab.⁶ El HR de SG fue de 0.43 (IC del 95%, 0.18-1.01). El *risk ratio* para la muerte en el grupo de blinatumomab frente a la quimioterapia fue de 0.50 (IC del 95%, 0.23 a 1.07).⁶

1.2. *Recaída (desenlace importante)*

Después de una mediana de 22.4 meses de seguimiento, en el primer análisis interino, la recaída ocurrió en 13 de 54 pacientes (24.1%) en el grupo de blinatumomab y 29 de 54 (53.7%) en el grupo de quimioterapia de consolidación. La diferencia absoluta en el riesgo de recaída entre blinatumomab y la quimioterapia fue de -29.6% (IC del 95%, -47.1 a -12.1%), a favor de blinatumomab.⁶ El HR de recaída fue de 0.24 (IC del 95%: 0.13-0.46). El *risk ratio* para la recaída en el grupo de blinatumomab frente a la quimioterapia fue de 0.45 (IC del 95%, 0.26 a 0.77).⁶

1.3. *Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas (desenlace importante)*

Después de una mediana de 22.4 meses de seguimiento, en el primer análisis interino, cuarenta y ocho pacientes (88.9%) en el grupo de blinatumomab y 38 (70.4%) en el grupo de quimioterapia de consolidación se sometieron a trasplante mientras estaban en segunda remisión completa continua. La diferencia absoluta en el riesgo de ser sometido a un TACH entre blinatumomab y la quimioterapia fue de 18.5% (IC del 95%, 3.7 a 33.3%), a favor de blinatumomab. El *risk ratio* para ser sometido a un trasplante en el grupo de blinatumomab frente a la quimioterapia fue de 1.26 (IC del 95%, 1.04 a 1.54).⁶

⁶ Calculado por el equipo técnico del IETSI usando el programa estadístico STATA y el comando *csi*.

2. Seguridad

2.1. EA serios (*desenlace crítico*)

Después de una mediana de 22.4 meses de seguimiento, en el primer análisis interino, la incidencia de EA serios fue del 24.1% en el grupo de blinatumomab y del 43.1% en el grupo de quimioterapia de consolidación. La diferencia absoluta en el riesgo de EA serios entre blinatumomab y la quimioterapia fue de -19.1% (IC del 95%, -36.8 a -1.3%), a favor de blinatumomab. El *risk ratio* para EA serios en el grupo de blinatumomab frente a la quimioterapia fue de 0.56 (IC del 95%, 0.32 a 0.99).⁶

Los EA serios más reportados fueron los síntomas neurológicos y las convulsiones (cada uno 3.7%, 2/54) en el grupo de blinatumomab y la neutropenia febril (17.6%, 9/51) en el grupo de quimioterapia de consolidación. No se informaron EA mortales.

2.2. *Discontinuación del tratamiento debido a EA (desenlace importante)*

Después de una mediana de 22.4 meses de seguimiento, en el primer análisis interino, los eventos EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento se informaron en 2 pacientes (3.7%; 1 trastorno del sistema nervioso de grado 3, 1 convulsión de grado 4) en el grupo de blinatumomab y ninguno en el grupo de quimioterapia de consolidación. La diferencia absoluta en el riesgo de discontinuación debido a EA entre blinatumomab y la quimioterapia fue de 3.7% (IC del 95%, -1.3 a 8.7%), en contra de blinatumomab. El *risk ratio* para este desenlace no fue estimable debido a que hubo 0 eventos en el brazo de quimioterapia.⁶

b. Ensayo de fase 1/2 MT103-205 (12) ClinicalTrials.gov ID: NCT01471782

Entre el 30 de enero de 2012 y el 3 de junio de 2014, se trataron 49 pacientes en la fase I y 44 pacientes en la fase II. La mayoría de los pacientes fueron refractarios a su último tratamiento (53% y 59%; respectivamente). En la fecha de finalización del estudio (24 de mayo de 2016), todos los pacientes habían completado el seguimiento de 2 años, se habían retirado del estudio o habían fallecido.

Basándonos en los datos de la fase I, la dosis recomendada de blinatumomab para niños con LLA en recaída/refractaria fue de 5 µg/m²/d durante los primeros 7 días, seguido de 15 µg/m²/d a partir de entonces.

De los 70 pacientes pediátricos que recibieron la dosis recomendada de blinatumomab, distribuidos en 26 pacientes de la Fase I y 44 de la Fase II, 67% fueron varones y 33% mujeres. La mayoría (69%) provenía de la Unión Europea y el 31% de Estados Unidos. La mediana de edad fue de 8 años (rango: 1-17), con la mayoría de los pacientes en los grupos de 2-6 años (29%) y 7-17 años (57%). El 57% había recibido un trasplante alogénico de células madre (alloHSCT). El 44% de los pacientes había experimentado una recaída previa, el 52% tuvo dos o más recaídas, y el 56% presentó enfermedad refractaria.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de los 70 pacientes que recibieron la dosis recomendada.

1. Eficacia

1.1. Sobrevida global (*desenlace crítico*)

Después de una mediana de 23.1 meses de seguimiento, la mediana de la SG para los 70 pacientes fue de 7.5 meses (IC del 95%, 4.0 a 11.8 meses). Se registraron 48 muertes (68.6%).

1.2. Sobrevida libre de recaída (*desenlace importante*)

Después de una mediana de 23.1 meses de seguimiento, la mediana de la SLR fue de 4.4 meses (IC del 95%, 2.3 a 7.6 meses) entre los pacientes que recibieron la dosis recomendada y alcanzaron la CR. La tasa de recaída fue del 55.6% (15/27).

1.3. Respuesta completa (*desenlace importante*)

Después de una mediana de 23.1 meses de seguimiento, 27 de 70 pacientes (38.6%) alcanzaron la RC dentro de los primeros dos ciclos. Dos de tres pacientes Ph-positivos lograron la RC.

1.4. Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas (*desenlace importante*)

Después de una mediana de 23.1 meses de seguimiento, 13 pacientes (18.6%) recibieron un TACH durante la remisión inducida por blinatumomab.

2. Seguridad

2.1 EA serios (*desenlace crítico*)

Después de una mediana de 23.1 meses de seguimiento, 39 pacientes (55.7%) experimentaron EA serios. Seis tuvieron EA fatales; tres murieron después del trasplante después de la remisión inducida por blinatumomab.

2.2 Discontinuación del tratamiento debido a EA (*desenlace importante*)

Después de una mediana de 23.1 meses de seguimiento, 4 pacientes (5.7%) discontinuaron permanentemente el tratamiento debido a EA. Dos discontinuaciones permanentes se consideraron relacionadas con el tratamiento (síndrome de liberación de citocinas de grado 3 y 4)

Tabla 9. Resultados del estudio MT103-205 en pacientes pediátricos con LLA-B en recaída/refractaria (mediana de seguimiento de 23.1 meses)

Desenlaces	Todos los pacientes con la dosis recomendada (n=70)
Mortalidad	48 (68.6%)
Recaída	15/27 (55.6%)
Respuesta completa	27 (38.6%)
Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante	13 (18.6%)

EA serios	39 (55.7%)
Discontinuación debido a EA	4 (5.7%)

E. Tabla de evidencia GRADE

Resultados del ECA 20120215 en pacientes pediátricos con LLA-B en primera recaída de alto riesgo (mediana de seguimiento de 22.4 meses)

Autor(es): Paola Andrea Rivera Ramirez

Pregunta: Blinatumomab comparado con quimioterapia para niños con leucemia linfoblástica aguda

Bibliografía: ECA de fase 3 20120215 (Locatelli et al. 2021)

Ne de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión			blinatumomab	quimioterapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad (seguimiento: mediana 22.4 meses)													
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	serio ^{c,d}	serio ^e	ninguno	8/54 (14.8%)	16/54 (29.6%)	RR 0.50 (0.23 a 1.07)	-14.8% (-30.2 a 0.6)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 22.4 meses)													
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,f}	no es serio	serio ^{c,d}	serio ^e	ninguno	13/54 (24.1%)	22/51 (43.1%)	RR 0.56 (0.32 a 0.99)	-19.1% (-36.8 a -1.3)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Recaída (seguimiento: mediana 22.4 meses)													
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,f}	no es serio	serio ^{c,d}	no es serio	ninguno	13/54 (24.1%)	29/54 (53.7%)	RR 0.45 (0.26 a 0.77)	-29.6% (-47.1 a -12.1)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE	
Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante (seguimiento: mediana 22.4 meses)													
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,f}	no es serio	serio ^{c,d}	serio ^e	ninguno	48/54 (88.9%)	38/54 (70.4%)	RR 1.26 (1.04 a 1.54)	18.5% (3.7 a 33.3)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE	
Discontinuación debido a EA (seguimiento: mediana 22.4 meses)													
1	ensayos aleatorios	serio ^{a,b,f}	no es serio	serio ^{c,d}	muy serio ^{e,g}	ninguno	2/54 (3.7%)	0/51 (0.0%)	no estimable	3.7% (-1.3 a 8.7)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE	

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. No se realizó un enmascaramiento (cegamiento) de los participantes ni del personal.

b. Patrocinio de la industria.

c. No es la intervención de interés, ya que evalúa blinatumomab como terapia de consolidación.

d. Excluye a pacientes con segunda o sucesivas recaídas, así como a aquellos con refractariedad.

e. Se disminuyó un nivel de certeza porque el IC del 95% del efecto absoluto cruza la DMI. La falta de una diferencia estadísticamente significativa podría atribuirse a un bajo poder estadístico o a un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias en los distintos desenlaces evaluados. Esto se debe a que el análisis presentado corresponde al primer análisis interino, en el cual se detuvo el estudio debido a un aparente beneficio en el desenlace principal de SLE, de acuerdo con los criterios preespecificados.

f. Incertidumbre sobre el cegamiento de los evaluadores de resultados.

g. Se disminuyó un nivel de certeza debido a los pocos eventos (15% o menos del total de pacientes).

Nota: Los resultados del Estudio MT103-205, un ensayo clínico de fase 1/2 de un solo brazo en el que los 70 pacientes recibieron únicamente blinatumomab, se presentan de manera descriptiva, lo que impide establecer conclusiones de causalidad en cuanto a la eficacia y seguridad en comparación con la quimioterapia. Debido a esta limitación, sus resultados no se incluyen en la tabla GRADE, que solo incorpora los datos del ensayo clínico aleatorizado (ECA) 20120215.

5.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Se consideró la evidencia del ECA 20120215 para evaluar la certeza de la evidencia, ya que las estimaciones del efecto de blinatumomab, basadas en las diferencias absolutas en los riesgos, requieren de un grupo de comparación, el cual solo se reportó en este estudio aleatorizado. La metodología GRADE establece que la evaluación de la certeza de la evidencia debe basarse en estimaciones de los efectos, lo que implica el uso de estudios comparativos. Los resultados de la certeza de la evidencia por desenlace se muestran en la tabla GRADE (ver tabla precedente).

Al evaluar la certeza de la evidencia en su conjunto, se considera la menor certeza entre los desenlaces críticos. Dado que la certeza de la evidencia para la mortalidad y los EA serios fue muy baja, la certeza global de la evidencia se clasificó como muy baja.

Así, después de una votación, todos los miembros del Grupo de Trabajo acordaron que la certeza de la evidencia global fue **muy baja**.

5.5. BALANCE DE EFECTOS

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

No se identificaron estudios sobre los valores y las preferencias de los pacientes con LLA-B.

En el informe de ETS de blinatumomab realizado por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en 2017 para la población pediátrica con LLA en recaída/refractaria (17), se destacó que los pacientes y sus familias valoran los tratamientos que brindan control sobre la enfermedad y sus síntomas. Además, los cuidadores esperan que el blinatumomab pueda ofrecer la posibilidad de lograr la remisión de la enfermedad, detener su progresión, controlar los síntomas asociados y mejorar la calidad de vida. Los cuidadores consideran fundamental que el tratamiento logre la remisión o detenga la progresión de manera efectiva para garantizar una calidad de vida más llevadera tanto para el niño como para los miembros de su familia. Asimismo, expresaron el deseo de que el tratamiento tenga efectos secundarios a corto plazo y manejables. Aunque los cuidadores indicaron que los pacientes podrían tolerar una serie de efectos secundarios asociados con el blinatumomab, enfatizaron que el tratamiento no debería resultar en toxicidades graves a largo plazo ni provocar efectos secundarios difíciles de manejar, como el dolor extremo.

Esta evidencia se tuvo en cuenta al establecer los desenlaces de la pregunta PICO, en su graduación y en la evaluación del balance riesgo-beneficio.

B. Determinación de los umbrales y magnitud de los efectos

Dado que no se encontraron estudios que establecieran los valores de DMI, se procedió a definir las categorías de trivial, pequeño, moderado y grande en consulta con el Grupo de Trabajo. Para este propósito, se utilizó como referencia el riesgo absoluto observado en el grupo control del estudio clave para esta ETS-EMC (ver **Tabla 9**). La determinación de los umbrales clínicos se llevó a cabo en una reunión técnica el 16 de febrero de 2024, con la participación de los miembros del Grupo de Trabajo, y precedió a la Reunión de Deliberación para evitar cualquier influencia en sus decisiones.

Tabla 9. Umbrales clínicos para cada desenlace

Desenlace	Riesgo absoluto con quimioterapia*	Efecto absoluto esperado con blinatumomab (Diferencia absoluta de riesgo = Riesgo absoluto con blinatumomab – Riesgo absoluto con quimioterapia)			
		Trivial	Pequeño (DMI)	Moderado	Grande
Mortalidad (seguimiento: mediana 22.4 meses)	29.6%	> -5 % & < 0 %	< -5 %	< -10 %	< -15 %
Recaída (seguimiento: mediana 22.4 meses)	53.7%	> -5 % & < 0 %	< -5 %	< -10 %	< -15 %
Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante (seguimiento: mediana 22.4 meses)	70.4%	< 5 % & > 0 %	> 5 %	> 10 %	> 15 %
EA serios (seguimiento: mediana 22.4 meses)	43.1%	> -5 % & < 0 %	< -5 %	< -10 %	< -15 %
Discontinuación debido a EA (seguimiento: mediana 22.4 meses)	0.0%	> -5 % & < 0 %	< -5 %	< -10 %	< -15 %

Abreviaturas empleadas: DMI, diferencia mínima importante; EA, eventos adversos

* Basado en los resultados del estudio 20120215 (Locatelli et al. 2021).

En función a los umbrales previamente definidos (**Tabla 9**), la magnitud de los efectos se consideró de la siguiente manera:

Blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 008-DETS-IETSI-2024

Tabla 10. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto absoluto (IC del 95%) y certeza de la evidencia	Conclusión de la magnitud del efecto según los umbrales establecidos
Mortalidad (seguimiento: mediana 22.4 meses) [CRÍTICO]	-14.8% (-30.2 a 0.6) ⊕○○○ Muy baja	Efecto moderado (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Recaída (seguimiento: mediana 22.4 meses) [IMPORTANTE]	-29.6% (-47.1 a -12.1) ⊕⊕○○ Baja	Efecto grande (Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada)
Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante (seguimiento: mediana 22.4 meses) [IMPORTANTE]	+18.5% (3.7 a 33.3) ⊕○○○ Muy baja	Efecto grande (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
EA serios (seguimiento: mediana 22.4 meses) [CRÍTICO]	-19.1% (-36.8 a -1.3) ⊕○○○ Muy baja	Daño menor: Efecto grande (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)
Discontinuación debido a EA (seguimiento: mediana 22.4 meses) [IMPORTANTE]	+3.7% (-1.3 a 8.7) ⊕○○○ Muy baja	Daño mayor: Efecto trivial (Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto)

C. Valoración del balance de efectos

El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar la eficacia y seguridad de blinatumomab en comparación con la quimioterapia de rescate en niños con LLA-B recurrente o refractaria. Dado que no existía evidencia directa para abordar la pregunta clínica planteada, se recurrió al análisis de datos del Estudio 20120215, que examinó el uso de blinatumomab frente a la quimioterapia como tercer ciclo de consolidación en pacientes pediátricos con LLA-B en su primera recaída de alto riesgo.

Es importante destacar que el Estudio 20120215 no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para la población pediátrica con LLA-B recurrente o refractaria, es decir, el uso de blinatumomab como terapia de inducción (dos ciclos) y consolidación (tres ciclos). Además, el estudio no incluyó a una muestra representativa de la población de interés, ya que excluyó aquellos con recaídas múltiples o con resistencia al tratamiento. El único estudio identificado en

la literatura para esta población fue el Estudio MT103-205, pero al ser un estudio de un solo brazo, no permitió sacar conclusiones claras sobre los beneficios adicionales de blinatumomab en comparación con la quimioterapia de rescate.

Los estudios de un solo brazo no son adecuados para evaluar el balance riesgo-beneficio de una nueva terapia, ya que los resultados pueden verse influenciados por factores de confusión y no necesariamente por el tratamiento en sí. Al comparar los resultados del Estudio 20120215 en pacientes con primera recaída y el Estudio MT103-205 en pacientes con recaídas múltiples o resistencia al tratamiento, se observó que los resultados eran más favorables en el primer grupo. Por ejemplo, la tasa de mortalidad fue del 14.8% en el primer estudio y del 68.6% en el segundo, mientras que la tasa de EA serios fue del 24.1% y 55.7% respectivamente.

Estas diferencias podrían explicarse por el mejor pronóstico de los pacientes con primera recaída y su respuesta a la quimioterapia. Es importante destacar que el Estudio 20120215 excluyó a pacientes refractarios a la inducción o que recayeron durante los dos primeros ciclos de quimioterapia de consolidación. Por lo tanto, se consideró que la evidencia del Estudio 20120215 difícilmente sería aplicable al contexto de la pregunta PICO planteada.

El Estudio 20120215 reveló mejoras significativas al emplear blinatumomab en comparación con la quimioterapia como tercer ciclo de consolidación. Estas mejoras se evidenciaron en varios aspectos, incluyendo la tasa de recaída, el porcentaje de pacientes que se sometieron a trasplante y la incidencia de EA serios. Sin embargo, aunque se observó una disminución numérica en la tasa de mortalidad con el uso de blinatumomab, esta diferencia no alcanzó la significancia estadística. Cabe mencionar que la calidad de vida de los pacientes no fue evaluada en este estudio.

Se encargó al Grupo de Trabajo abordar la pregunta: "¿Cuál es la magnitud de los **efectos deseables** anticipados?" Después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo, a excepción de los representantes del INEN y de la IPRESS, opinaron que la magnitud de los efectos deseables asociados con el uso de blinatumomab sería "incierto" (**no lo sé**). Los representantes del INEN y de la IPRESS valoraron la magnitud del efecto como "grande".

Los médicos especialistas destacaron que los pacientes con LLA-B en recaída o refractaria, sometidos a quimioterapia y trasplante, suelen presentar un mayor riesgo de complicaciones graves, incluyendo mortalidades tempranas, enfermedad veno-oclusiva, episodios de sangrado, pancitopenias más pronunciadas e infecciones más severas. Además, se mencionó la experiencia observada en clínicas privadas con blinatumomab, indicando que los pacientes sometidos a esta terapia muestran una mejor condición al momento del trasplante, lo cual es un objetivo deseable y puede conducir a mejores resultados. Basándose en los resultados del Estudio 20120215, los médicos especialistas manifestaron que los efectos beneficiosos observados con blinatumomab son significativos, evidenciados por una reducción del 15% en la tasa absoluta de mortalidad. Se resaltó que la población objetivo no cuenta con alternativas terapéuticas viables, y que los pacientes sin un tratamiento efectivo enfrentan un pronóstico fatal. Por lo tanto, considerando la

evidencia indirecta que sugiere un beneficio en términos de mortalidad, concluyeron que blinatumomab sería beneficioso para los pacientes evaluados.

De manera similar, se solicitó al Grupo de Trabajo que respondiera a la pregunta: "¿Cuál es la magnitud de los **efectos indeseables** anticipados?" Después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo, a excepción de los representantes del INEN y de la IPRESS, opinaron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) asociados con el uso de blinatumomab era "incierto" (**no lo sé**). Los representantes del INEN y de la IPRESS valoraron la magnitud del efecto como "trivial".

Finalmente, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿El **balance de los efectos deseables e indeseables** favorece a la intervención o al comparador? Así, después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo, a excepción de los representantes del INEN y de la IPRESS, evaluaron el efecto como "incierto" (**no lo sé**). Los representantes del INEN y de la IPRESS mencionaron que el efecto sería "favorece a la intervención". Destacaron que, según la evidencia indirecta, blinatumomab es un medicamento seguro, ejerce un efecto protector en términos de EA serios, y además reduce la mortalidad y aumenta la probabilidad de que los pacientes puedan someterse al trasplante.

5.6. NIVEL DE INNOVACIÓN

Se considera que una terapia se clasifica como innovadora si logra mejoras significativas en los resultados de salud relevantes para los pacientes en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, respaldado por evidencia de al menos moderada certeza. Sin embargo, debido a la muy baja certeza de la evidencia, inicialmente se consideró que la terapia no cumplía con el criterio de innovación.

Después de una votación, todos los miembros del Grupo de Trabajo valoraron que blinatumomab era una TS "**no innovadora**".

5.7. EQUIDAD

No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de blinatumomab en la población objetivo de esta ETS-EMC.

Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría la **equidad** en salud? Así, después de una votación, la opinión predominante del Grupo fue "**no lo sé**". Los representantes del INEN y de la IPRESS solicitante evaluaron la equidad como "aumentada".

El representante de la IPRESS solicitante señaló que blinatumomab no está disponible en el sector de salud público, pero sí en el sector privado. Expresó su preocupación por la falta de equidad, ya que un paciente con seguro privado tiene acceso a blinatumomab mientras que uno con seguro público no lo tiene. Además, la representante del INEN destacó que los pacientes pediátricos

evaluados no cuentan con otra opción disponible y que al negarles blinatumomab se les está condenando a un desenlace fatal.

5.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

El análisis de costos, centrado exclusivamente en el precio del medicamento (según se detalla en la **Tabla 2**), muestra que el costo por paciente tratado con blinatumomab varía en un rango de 2,310,000.00 soles (para un tratamiento completo de 5 ciclos) a 924,000.00 soles (para un tratamiento esperado de 2 ciclos). En contraste, el costo por paciente tratado con quimioterapia (régimen de clofarabina + etopósido + ciclofosfamida) se estimó entre 17,108.75 y 17,183.00 soles.

Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios asociados con el uso de la TS? Así, después de una votación, todos los miembros del Grupo de Trabajo consideraron que el uso de blinatumomab se asociaba con **costos extensos**.

5.9. COSTO-EFECTIVIDAD

Después de realizar una búsqueda de información sobre la costo-efectividad de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria, no se encontraron estudios regionales disponibles. Además, no se encontraron ETS a nivel regional que se ajustaran a la pregunta PICO abordada en esta evaluación y que proporcionaran resultados relacionados con la costo-efectividad.

En consideración a lo anteriormente expuesto, el Grupo de Trabajo concluyó que no existían estudios que abordaran la **costo-efectividad** de blinatumomab (**ningún estudio incluido**).

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo, se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Resumen de los juicios expresados por el Grupo de Trabajo

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica							
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido

Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora			TS innovadora			
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación basada en los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

Dado el juicio emitido por el Grupo de Trabajo, que señala la incertidumbre respecto a los efectos deseables e indeseables de blinatumomab, así como al balance entre estos efectos, la recomendación final se resume de la siguiente manera:

Recomendación: No se recomienda el uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza de evidencia muy baja**).

Comentarios

- El representante de la IPRESS solicitante expresó su opinión respecto a los datos del Estudio 20120215, señalando que este estudio fue realizado en una población diferente a la que deseamos evaluar. Esta disparidad poblacional condujo a que muchas de las conclusiones del Grupo de Trabajo para diversos criterios fueran inciertas. En consecuencia, consideró que la evidencia no resultaba concluyente para los propósitos de la presente evaluación. Finalmente, manifestó que no tenía una postura definitiva a favor o en contra del uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria.
- La representante del INEN señaló que sería difícil llevar a cabo un ECA comparando blinatumomab con quimioterapia en una población con pronóstico desfavorable, similar a la evaluada en esta ETS-EMC. Hizo hincapié en que no sería ético administrar quimioterapia a estos pacientes. Sin embargo, basándose en la evidencia disponible, expresó una opinión ni a favor ni en contra respecto a la molécula.

Blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 008-DETS-IETSI-2024

- El representante de DIGEMID expresó una opinión ni a favor ni en contra respecto a la TS, ya que consideró que la evidencia presentada no era suficiente para tomar una decisión definitiva.
- El representante de la DPCAN manifestó una opinión ni a favor ni en contra de la TS.
- El representante de la IAFA manifestó una opinión ni a favor ni en contra de la TS.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	La magnitud de los efectos deseables e indeseables, así como el balance entre ellos, fue incierta debido a varias razones. En primer lugar, el ECA analizado, el Estudio 20120215, no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para la población pediátrica con LLA-B recurrente o refractaria. Además, excluyó a pacientes con recaídas múltiples o resistencia al tratamiento, lo que limitó la representatividad de la muestra. El estudio pivotal para la población de interés, el Estudio MT103-205, fue un estudio de un solo brazo, lo que dificultó la comparación directa de los beneficios de blinatumomab con la quimioterapia de rescate. Las diferencias en los resultados entre ambos estudios sugieren que los pacientes con primera recaída podrían tener un mejor pronóstico y respuesta a la quimioterapia. En consecuencia, la aplicabilidad de los resultados del Estudio 20120215 al contexto clínico planteado es cuestionable, lo que genera incertidumbre persistente sobre la eficacia y seguridad de blinatumomab en esta población pediátrica.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	Se consideró que la certeza global de la evidencia evaluada era muy baja, ya que la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos de mortalidad y eventos adversos serios fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos los desenlaces	La SLR es un desenlace subrogado que se utiliza para predecir un desenlace clínico final,

	críticos e importantes son desenlaces finales, con excepción de la sobrevida libre de recaída (SLR) que es un desenlace subrogado.	como la SG o la calidad de vida. En el contexto de la LLA-B, la SLR puede ser un indicador útil de la eficacia de un tratamiento en la prevención de recaídas de la enfermedad, lo que podría traducirse en una mejora en la SG de los pacientes. Sin embargo, la SLR por sí sola puede no ser un sustituto perfecto para la SG, ya que los resultados de la SLR pueden estar influenciados por varios factores y pueden no reflejar completamente la experiencia clínica de los pacientes a largo plazo. Por lo tanto, aunque la SLR puede ser útil como un indicador preliminar de eficacia, es importante respaldar los hallazgos con datos sobre desenlaces clínicos finales más sólidos y relevantes.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	Hasta la fecha de esta evaluación, no se ha realizado ningún estudio de costo-efectividad de blinatumomab en el tratamiento de niños con LLA-B recidivante o refractaria en nuestra región.
<p>Recomendación en contra del uso de la TS</p> <p>La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la TS por parte del Ministerio de Salud.</p>		

c. Consideraciones de la implementación

No aplica.

VIII CONCLUSIONES

- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar la TS blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- La LLA afecta principalmente a adultos jóvenes, adolescentes y niños. En el Perú, en el grupo de edad menor de 20 años, la tasa de incidencia de la LLA es de 2.23 por cada 100,000 individuos por año, con alrededor de 268 casos nuevos y 170 muertes estimadas en 2019. Además, en este grupo específico, se observaron 112.60 AVAD por cada 100,000 personas.

- Se identificó una GPC elaborada por la NCCN para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA, publicada en 2024. En la guía se recomienda que los pacientes pediátricos con múltiples recaídas o refractarios reciban opciones de tratamiento como la quimioterapia. Los médicos especialistas señalaron que la población objetivo presenta resistencia a tratamientos previos y ha sido sometida a múltiples líneas de quimioterapia a dosis elevadas. En este sentido, han agotado todas las opciones terapéuticas convencionales.
- Esta ETS-EMC evaluó blinatumomab frente a quimioterapia de rescate en niños con LLA-B recurrente o refractaria, utilizando datos del ECA de fase 3, Estudio 20120215. Sin embargo, este estudio no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para esta población ni incluyó muestras representativas, al excluir casos de recaídas múltiples o resistencia al tratamiento. El estudio pivotal para la población de interés, MT103-205, de un solo brazo, por su propio diseño no permitió establecer una relación causal entre el tratamiento y los resultados observados. Al comparar los resultados de ambos estudios para blinatumomab, se observó una tasa de mortalidad y eventos adversos más baja en el Estudio 20120215, posiblemente debido al mejor pronóstico de pacientes con primera recaída. Por lo tanto, la aplicabilidad del Estudio 20120215 al contexto clínico objetivo es cuestionable, y la evidencia disponible no respalda plenamente el uso de blinatumomab en esta población.
- Después de la votación, la mayoría de los integrantes del Grupo de Trabajo expresaron incertidumbre respecto a la magnitud de los efectos deseables e indeseables. En cuanto al balance entre riesgos y beneficios, la mayoría consideró que era también incierto.
- La certeza global de la evidencia evaluada se consideró muy baja, ya que este nivel de certeza se asignó a todos los desenlaces críticos evaluados, es decir, mortalidad y EA serios.
- La TS fue clasificada como no innovadora porque no generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, basado en evidencia con certeza al menos moderada.
- No se identificaron estudios sobre inequidades asociadas al uso de blinatumomab en la población objetivo de esta ETS-EMC. Tras la votación, el Grupo de Trabajo mayoritariamente no pudo determinar si la terapia aumentaría o reduciría la equidad en salud.
- El análisis de costos, centrado exclusivamente en el precio del medicamento, muestra que el costo por paciente tratado con blinatumomab varía en un rango de 2,310,000.00 soles (para un tratamiento completo de 5 ciclos) a 924,000.00 soles (para un tratamiento esperado de 2 ciclos). Así, se consideró que el uso de blinatumomab se asociaba con costos extensos.

- Hasta la fecha de esta evaluación, no se ha realizado ningún estudio de costo-efectividad de blinatumomab en el tratamiento de niños con LLA-B recidivante o refractaria en nuestra región.
- Teniendo en cuenta lo previamente expuesto, no se recomienda el uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza de evidencia muy baja**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

N°	Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1	Paola Andrea RIVERA RAMIREZ	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la ETS-EMC para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
2	Jorge FERNANDEZ BRICEÑO	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante (HNGAI)	Participación en la validación de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, y determinación de los umbrales clínicos
3	Verónica Yvon ARNAO LABAJOS	Grupo de Trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Participación en la determinación de los umbrales clínicos y diálogo deliberativo.
4	Ninoska ROJAS SOTO	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante (HNGAI)	Participación en el diálogo deliberativo.
5	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo
6	Arturo VEGA RENGIFO	Grupo de Trabajo: Representante de la DPCAN	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
7	Javier Teodoro SOSA CABEZAS	Grupo de Trabajo: Representante de la DPCAN	Participación en el diálogo deliberativo
8	José Luis CHAVEZ GRANADOS	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS (EsSalud)	Participación en el diálogo deliberativo

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Seguro Social de Salud - EsSalud.

XII REFERENCIAS

1. NCCN. NCCN Guidelines: Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 4.2024 — February 07, 2024. [Internet]. 2024 [citado 21 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf
2. Terzah M Horton, Jon C Aster. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. En: UptoDate [Internet]. Wolters Kluwer; 2024 [citado 5 de marzo de 2024]. Disponible en: www.uptodate.com
3. Terzah M Horton, Jennifer L McNeer. Treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. En: UptoDate [Internet]. Wolters Kluwer; 2024 [citado 5 de marzo de 2024]. Disponible en: www.uptodate.com
4. Terzah M Horton, Jennifer L McNeer. Relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents. En: UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; 2024 [citado 5 de marzo de 2024]. Disponible en: www.uptodate.com
5. WHO. Disability-adjusted life years (DALYs) [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>
6. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) Compare [Internet]. 2024 [citado 24 de julio de 2024]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
7. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. 2024 [citado 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
8. EMA. Medicines [Internet]. 2024 [citado 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
9. DIGEMID. BLINCYTO®Blinatumomab 35 mcg Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión [Internet]. 2023 [citado 18 de septiembre de 2024]. Disponible en:

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01179_V01.pdf

10. DIGEMID. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2024 [citado 6 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
11. CONITEC. Blinatumomabe para leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco. Relatório Técnico nº 725 [Internet]. 2022 [citado 5 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220603_relatorio_725_blinatumomabe_leucemia_linfoblstica_aguda.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220603_relatorio_725_blinatumomabe_leucemia_linfoblastica_aguda.pdf)
12. Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 20 de diciembre de 2016;34(36):4381-9.
13. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1 de diciembre de 2011;118(23):6043-9.
14. MINSA. Decreto Supremo N.º 004-2022-SA. Decreto Supremo que aprueba el Reglamento de la Ley N.º 31336, Ley Nacional del Cáncer [Internet]. 2022 [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>
15. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood*. 24 de marzo de 2022;139(12):1785-93.
16. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. GRADE Handbook [Internet]. 2013 [citado 11 de julio de 2023]. Disponible en: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>
17. CADTH. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review: Final Recommendation for Blinatumomab (Blinicyto) for pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) [Internet]. 2017 [citado 21 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatic_fn_rec.pdf
18. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
19. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343(oct18 2):d5928-d5928.

20. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de octubre de 2016;i4919.
21. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR. Methods to Explain the Clinical Significance of Health Status Measures. *Mayo Clin Proc*. abril de 2002;77(4):371-83.
22. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 de marzo de 2021;325(9):843.
23. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Use of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Based on Minimal Residual Disease Response Improves Outcomes for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Intermediate-Risk Group. *J Clin Oncol*. 20 de julio de 2013;31(21):2736-42.
24. Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *The Lancet*. diciembre de 2010;376(9757):2009-17.
25. Domenech C, Mercier M, Plouvier E, Puraveau M, Bordigoni P, Michel G, et al. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Cooprall-97 study. *Eur J Cancer*. noviembre de 2008;44(16):2461-9.
26. Paganin M, Zecca M, Fabbri G, Polato K, Biondi A, Rizzari C, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. diciembre de 2008;22(12):2193-200.
27. Chen B, Zou Z, Zhang Q, Chen K, Zhang X, Xiao D, et al. Efficacy and safety of blinatumomab in children with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 10 de enero de 2023;13:1032664.
28. Halford Z, Coalter C, Gresham V, Brown T. A Systematic Review of Blinatumomab in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Engaging an Old Problem With New Solutions. *Ann Pharmacother*. octubre de 2021;55(10):1236-53.
29. Marrapodi MM, Mascolo A, Di Mauro G, Mondillo G, Pota E, Rossi F. The safety of blinatumomab in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 22 de julio de 2022;10:929122.
30. Queudeville M, Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med*. 8 de junio de 2021;10(12):2544.

31. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 de marzo de 2021;325(9):833.
32. Hogan LE, Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Bhatla T, et al. Children's Oncology Group AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. *J Clin Oncol*. 1 de septiembre de 2023;41(25):4118-29.
33. Horibe K, Morris JD, Tuglus CA, Dos Santos C, Kalabus J, Anderson A, et al. A phase 1b study of blinatumomab in Japanese children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. agosto de 2020;112(2):223-33.
34. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2 de marzo de 2017;376(9):836-47.
35. Locatelli F, Whitlock JA, Peters C, Chen-Santel C, Chia V, Dennis RM, et al. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. septiembre de 2020;34(9):2473-8.
36. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J*. 24 de julio de 2020;10(7):77.
37. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv*. 8 de febrero de 2022;6(3):1004-14.
38. Locatelli F, Zugmaier G, Vora A, Rossig C, Peters C, Brethon B, et al. Blinatumomab use in pediatric patients (pts) with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) from an open-label, multicenter, expanded access study. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):10530-10530.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de febrero de 2024		
Estrategia	#1	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh] OR Pre-B-Cell Leukemia[tiab] OR Pre-B-Cell Leukaemia[tiab] OR Pre B-ALL[tiab] OR "B-Cell Lymphoblastic"[tiab:~2] OR Precursor B-Cell[tiab] OR B-Cell Lymphoma[tiab] OR Relapsed-Refractory B-Cell[tiab] OR Acute-Lymphoblastic Leukemia[tiab]) AND (Blinatumomab[Supplementary Concept] OR Blinatumomab[tiab] OR Blincyto[tiab]) AND (Infant[Mesh] OR Infant*[tiab] OR Neonat*[tiab] OR Newborn*[tiab] OR Pediatric*[tiab] OR Paediatric*[tiab] OR Child*[tiab] OR Babies[tiab] OR Adolescent[Mesh] OR Adolescen*[tiab] OR Teenage*[tiab] OR Teens[tiab] OR Youth*[tiab] OR Toddler*[tiab])	276

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de febrero de 2024		
Estrategia	#1	MH Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	3
	#2	(Pre-B-Cell NEAR/1 Leukemia):ti,ab,kw	3
	#3	(Pre-B-Cell NEAR/1 Leukaemia):ti,ab,kw	3
	#4	(Pre NEAR/1 B-ALL):ti,ab,kw	17
	#5	(B-Cell NEAR/2 Lymphoblastic):ti,ab,kw	178
	#6	(Precursor NEAR/1 B-Cell):ti,ab,kw	200
	#7	(B-Cell NEAR/1 Lymphoma):ti,ab,kw	2499
	#8	(Relapsed-Refractory NEAR/1 B-Cell):ti,ab,kw	56
	#9	(Acute-Lymphoblastic NEAR/1 Leukemia):ti,ab,kw	3088
	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	5581
	#11	Blinatumomab:ti,ab,kw	110
	#12	Blincyto:ti,ab,kw	4
	#13	#11 OR #12	110
	#14	MH Infant	1264

#15	Infant*:ti,ab,kw	76626
#16	Neonat*:ti,ab,kw	28664
#17	Newborn*:ti,ab,kw	36197
#18	Pediatric*:ti,ab,kw	38812
#19	Paediatric*:ti,ab,kw	8685
#20	Child*:ti,ab,kw	200357
#21	Babies:ti,ab,kw	6218
#22	MH Adolescent	2692
#23	Adolescen*:ti,ab,kw	171763
#24	Teenage*:ti,ab,kw	1731
#25	Teens:ti,ab,kw	1300
#26	Youth*:ti,ab,kw	10363
#27	Toddler*:ti,ab,kw	2304
#28	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	367663
#29	#10 AND #13 AND #28	47

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (iAHx)	Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de febrero de 2024	
Estrategia	#1 blinatumomab OR blincyto AND (db:("LILACS"))	4

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 02 de febrero de 2024	
Población	#1 (Acute lymphoblastic leukemia[tiab] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND (Pediatric* OR child* OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh])	30,680
Valores y preferencias de los pacientes	#2 "Patient Preference"[Mesh] OR Patient*Preference*[title/abstract] OR Patient*Expectation*[title/abstract] OR Patient*Value*[title/abstract] OR Patient*View*[title/abstract] OR Patient*Perspective*[title/abstract] OR patient*perception*[title/abstract] OR Patient*Decision*[title/abstract]	24,834
#1 AND #2	-	8

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para las diferencias mínimas importantes

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed Fecha de búsqueda: 14 de febrero de 2024		Resultado
Población	#1	(Acute lymphoblastic leukemia[tiab] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND (Pediatric* OR child* OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh])	30,709
Diferencia mínima importante	#2	("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] OR "Clinical Relevance"[Mesh] OR MCID[Tiab] OR MID[Tiab] OR "minimal clinically important difference"[Tiab] OR "minimal important difference"[Tiab] OR "minimal clinically important change"[Tiab] OR "clinically important change"[Tiab] OR "minimal clinical important difference" [Tiab] OR "clinical important difference"[Tiab] OR "meaningful change*"[Tiab] OR minimally important difference[Tiab])	168,180
#1 AND #2		-	63

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed Fecha de búsqueda: 21 de febrero de 2024		Resultado
Población	#1	(Acute lymphoblastic leukemia[tiab] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND (Pediatric* OR child* OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh])	30,700
Intervención	#2	Blinatumomab OR Blincyto	928
Tipo de estudio	#3	((((((((((((((gender-based[Text Word] OR gender-related[Text Word] OR gender differences[Text Word] OR gender factors[Text Word])) OR ((sex[Text Word] OR gender[Text Word]) AND (analysis[Text Word] OR specific[Text Word] OR difference*[Text Word] OR factor*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word]))) OR (sex factors[MeSH Terms])) OR (geriatrics[MeSH Terms])) OR	3,191,360

	<p>(((ethnic*[Text Word] OR race[Text Word] OR racial[Text Word] OR religio*[Text Word] OR cultur*[Text Word] OR minorit*[Text Word] OR refugee[Text Word] OR indigenous[Text Word] OR aboriginal[Text Word]) AND (analysis[Text Word] OR difference*[Text Word] OR specific[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR inequit*[Text Word]))) OR (homosexuality[MeSH Terms]) OR (disabled persons[MeSH Terms]) OR (((poverty[Text Word] OR low-income[Text Word] OR socioeconomic*[Text Word] OR social[Text Word]) AND (analysis[Text Word] OR disadvantage*[Text Word] OR specific[Text Word] OR difference*[Text Word] OR factor*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR depriv*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word]))) OR (Educational Status[MeSH Terms]) OR (Socioeconomic Factors[MeSH Terms]) OR (((discriminat*[Text Word] OR social exclu*[Text Word] OR social inclu*[Text Word]) AND (religion[Text Word] OR culture[Text Word] OR race[Text Word] OR racial[Text Word] OR aboriginal[Text Word] OR indigenous[Text Word] OR ethnic*[Text Word]))) OR (((urban[Text Word] OR rural[Text Word] OR inner-city[Text Word] OR slum[Text Word]) AND (difference*[Text Word] OR specific[Text Word] OR analysis[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word]))) OR (((resource-poor[Text Word] OR (low-income[Text Word] AND countr*[Text Word]) OR (middle income[Text Word] AND countr*[Text Word]) OR developing countr*[Text Word] OR south america[Text Word] OR latin america[Text Word]) AND (relevance[Text Word] OR analysis[Text Word] OR specific[Text Word] OR difference[Text Word] OR applicab*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word]))) OR (health[Text Word] AND inequalit*[Text Word]) OR (health[Text Word] AND equit*[Text Word]) OR (health[Text Word] AND inequit*[Text Word]) OR (((social gradient*[Text Word] OR gap[Text Word]) AND (reduc*[Text Word] OR difference*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR increase*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR equit*[Text Word] OR disadvantage*[Text Word]))) OR (Health Status Disparities[MeSH Terms])</p>	
--	--	--

	#4	(((equit*[Text Word] OR inequit*[Text Word] OR inequalit*[Text Word] OR disparit*[Text Word] OR equality[Text Word])) OR ((ethnic*[Text Word] OR race[Text Word] OR racial*[Text Word] OR racis*[Text Word])) OR (((social*[Text Word] OR socioeconomic[Text Word] OR socioeconomic[Text Word] OR structural[Text Word] OR material[Text Word]) AND (advantage*[Text Word] OR disadvantage*[Text Word] OR exclude*[Text Word] OR exclusion[Text Word] OR include*[Text Word] OR inclusion[Text Word] OR status[Text Word] OR position[Text Word] OR gradient*[Text Word] OR hierarch*[Text Word] OR class*[Text Word] OR determinant*[Text Word]))) OR ((health[Text Word] AND (gap[Text Word] OR gaps[Text Word] OR gradient*[Text Word] OR hierarch*[Text Word]))) OR ("Vulnerable populations"[Mesh] OR "socioeconomic factors"[Mesh] OR "poverty"[Mesh] OR "social class"[Mesh] OR "Healthcare Disparities"[Mesh] OR "Health Status Disparities"[Mesh] OR "Poverty areas"[Mesh] OR "Urban population"[Mesh])) OR ((SES[Text Word] OR SEP[Text Word] OR sociodemographic*[Text Word] OR socio-demographic*[Text Word] OR income[Text Word] OR wealth*[Text Word] OR poverty[Text Word] OR educational level[Text Word] OR level of education[Text Word] OR educational attainment[Text Word] OR well educated[Text Word] OR better educated[Text Word] OR unemploy*[Text Word] OR home owner*[Text Word] OR tenure[Text Word] OR affluen*[Text Word] OR well off[Text Word] OR better off[Text Word] OR worse off[Text Word]))	2,088,260
#1 AND #2 AND #3	-		11
#1 AND #2 AND #4			12

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

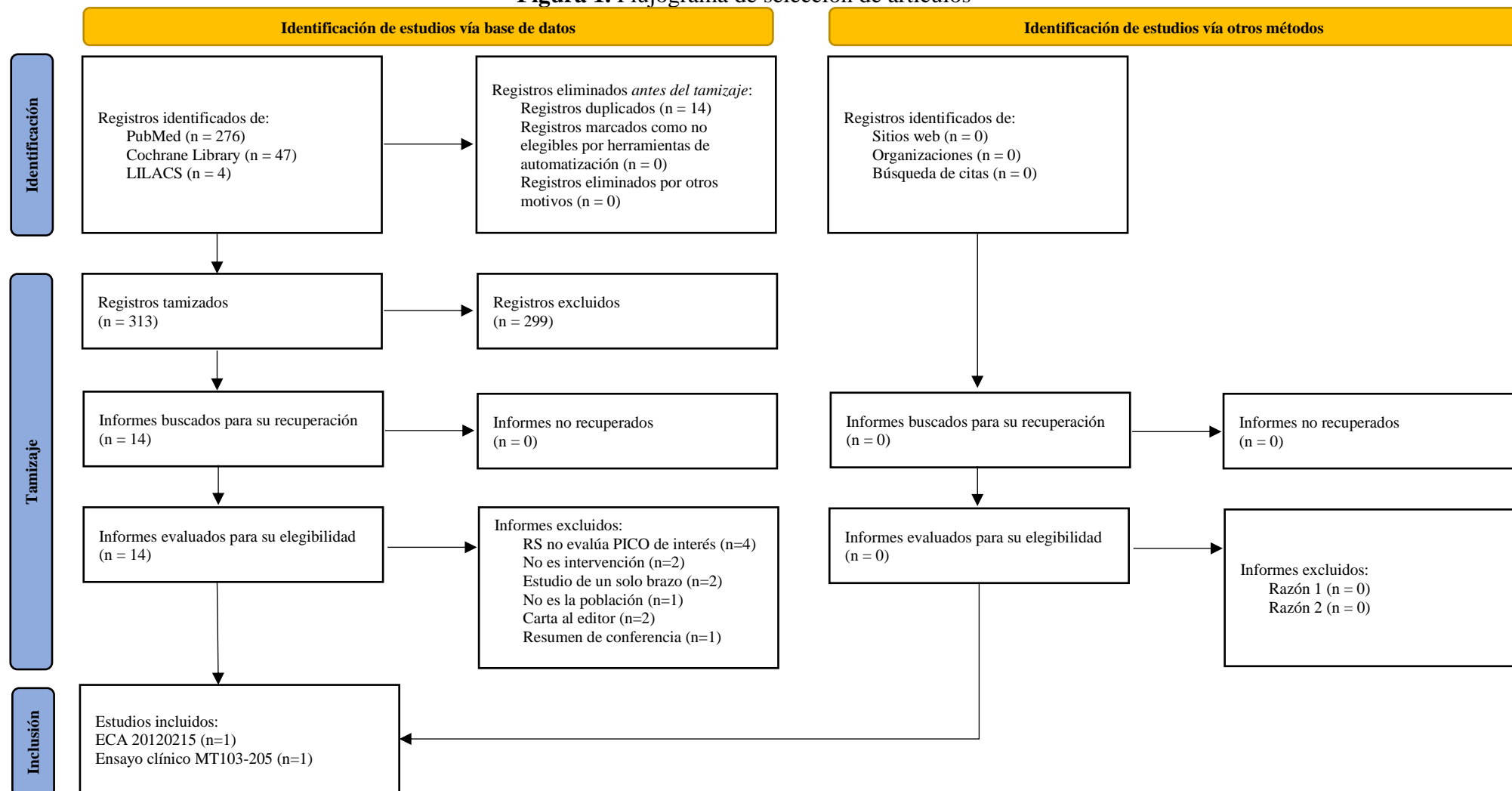
Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Concepto	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 21 de febrero de 2024	
Población	#1 (Acute lymphoblastic leukemia[tiab] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) AND	30,700

		(Pediatric* OR child* OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Pediatrics"[Mesh])	
Intervención	#2	Blinatumomab OR Blincyto	928
Tipo de estudio	#3	(Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])))	267,122
#1 AND #2 AND #3		-	14

ANEXO 2. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
Revisiones sistemáticas evaluadas a texto completo y excluidas		
1	Chen 2023 (27)	En las RS no se encontraron estudios que abordaran directamente la pregunta PICO de nuestro interés. Se identificaron 2 ECA, sin embargo, la intervención estudiada no coincidía con la que nos interesaba, que era el uso de blinatumomab en las fases de inducción y consolidación (según etiqueta aprobada de DIGEMID). En su lugar, estos estudios evaluaron la eficacia de blinatumomab como terapia de consolidación posterior a la quimioterapia de inducción en pacientes pediátricos con LLA-B en primera recaída de alto riesgo (Locatelli et al. 2021 y Brown et al. 2021).
2	Halford 2021 (28)	
3	Marrapodi 2022 (29)	
4	Queudeville 2021 (30)	
Publicaciones de ensayos clínicos evaluados a texto completo y excluidos		
1	Brown 2021 (31)	No es la intervención de interés. De maneral adicional, la población incluye adultos jóvenes. ClinicalTrials.gov ID: NCT02101853
2	Hogan 2023 (32)	No es la intervención de interés. De maneral adicional, la población incluye adultos jóvenes. ClinicalTrials.gov ID: NCT02101853
3	Horibe 2020 (33)	Ensayo de un solo brazo.
4	Kantarjian 2017 (34)	No es la población. Incluye pacientes adultos. ClinicalTrials.gov ID: NCT02013167. Estudio TOWER.
5	Locatelli 2020a (35)	Es una carta al editor.
6	Locatelli 2020b (36)	Es una carta al editor. ClinicalTrials.gov ID: NCT02187354. Estudio RIALTO.
7	Locatelli 2022 (37)	Ensayo de un solo brazo. ClinicalTrials.gov ID: NCT02187354. Estudio RIALTO.
8	Locatelli 2017 (38)	Es un resumen de congreso. ClinicalTrials.gov ID: NCT02187354. Estudio RIALTO.

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

ANEXO 4a. Evaluación del riesgo de sesgo del ECA 20120215 mediante la herramienta RoB 1 de Cochrane

Desenlace evaluado: Sobrevida Global

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Locatelli et al. 2021 (22)	Bajo Se utilizó un sistema de respuesta de voz interactiva con un número aleatorio generado por computadora.	Incierto No se informó el método de ocultamiento.	Alto El diseño fue de etiqueta abierta, en donde los participantes y los investigadores conocían el tratamiento asignado.	Bajo La falta de cegamiento difícilmente podría haber influido en este resultado.	Bajo La tasa de pérdida durante el seguimiento fue inferior al 10%.	Bajo Los resultados se informaron según lo preespecificado en el protocolo.	Alto Patrocinio por parte de la industria farmacéutica.

Desenlace evaluado: Recaída, Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, EA serios y Discontinuación debido a EA

Estudio	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Locatelli et al. 2021 (22)	Bajo Se utilizó un sistema de respuesta de voz interactiva con un número aleatorio generado por computadora.	Incierto No se informó el método de ocultamiento.	Alto El diseño fue de etiqueta abierta, en donde los participantes y los investigadores conocían el tratamiento asignado.	Incierto Los investigadores no precisaron si la evaluación de este desenlace se realizó de manera cegada.	Bajo La tasa de pérdida durante el seguimiento fue inferior al 10%.	Bajo Los resultados se informaron según lo preespecificado en el protocolo.	Alto Patrocinio por parte de la industria farmacéutica.

ANEXO 4b. Evaluación del riesgo de sesgo del estudio no controlado MT103-205 mediante la herramienta ROBINS-I

Autor, año	Sesgo debido a confusión	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a datos faltantes	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado reportado
Von Stackelberg et al. 2016 (MT103-205) (12)	<p><i>Riesgo crítico de sesgo</i></p> <p>Existe un alto riesgo de sesgo debido a factores de confusión no controlados.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo</i></p> <p>Solo se excluyeron los pacientes inelegibles según los criterios de inclusión preespecificados.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo</i></p> <p>No hay problemas identificados en la clasificación del fármaco administrado a los participantes.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo</i></p> <p>No hubo desviaciones importantes de la intervención planificada.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo</i></p> <p>La tasa de abandono del tratamiento o pérdida de seguimiento fue del 10% (7/70).</p>	<p><i>Riesgo moderado de sesgo</i></p> <p>Los resultados fueron medidos por personal no ciego al tratamiento, lo que podría introducir sesgos en la medición.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo</i></p> <p>Los resultados se informaron según lo preespecificado en el protocolo.</p>

ANEXO 5. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

N°	Nombres y Apellidos	Profesión / Experticia	Institución de procedencia	Rol
1	Paola Andrea RIVERA RAMIREZ	Biólogo, Doctor en Investigación Clínica. Siete años de experiencia en ETS en el IETSI.	IETSI	Equipo metodológico
2	Verónica Yvon ARNAO LABAJOS	Médico especialista en oncología.	INEN	Grupo de Trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN
3	Ninoska ROJAS SOTO	Médico especialista en hematología	HNERM	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante
4	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Químico farmacéutico.	DIGEMID	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID
5	Javier Teodoro SOSA CABEZAS	Químico farmacéutico.	DPCAN	Grupo de Trabajo: Representante de la DPCAN
6	José Luis CHAVEZ GRANADOS	Economista	IAFA-ESSALUD	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS

**ANEXO 6. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES
DECLARADOS**

N°	Nombres y Apellidos	Rol	Tipo de interés declarado	Limitación para la participación
1	Paola Andrea RIVERA RAMIREZ	Equipo metodológico	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
2	Verónica Yvon ARNAO LABAJOS	Grupo de Trabajo: Representante de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
3	Ninoska ROJAS SOTO	Grupo de Trabajo: Representante de la IPRESS solicitante	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
4	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Grupo de Trabajo: Representante de la DIGEMID	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
5	Javier Teodoro SOSA CABEZAS	Grupo de Trabajo: Representante de la DPCAN	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna
6	José Luis CHAVEZ GRANADOS	Grupo de Trabajo: Representante de la IAFAS	Declaró no tener conflictos de intereses.	Ninguna

ANEXO 7. MARCO DE LA EVIDENCIA PARA LA DECISIÓN (EtD)

PREGUNTA CLÍNICA

Población	Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante o refractaria*
Intervención	Blinatumomab**
Comparador	Quimioterapia de rescate
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Remisión completa • Sobrevida libre de recaída[†] • Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACH) • Calidad de vida • Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> ○ EA serios ○ Discontinuación debido a EA

* Como puente para trasplante.

** Según la dosis y el esquema de administración descritos en la etiqueta aprobada por la DIGEMID para blinatumomab en el tratamiento de la LLA-B recidivante o refractaria.

[†] La sobrevida libre de recaída (RFS) se evaluó para todos los pacientes que alcanzaron una remisión completa (CR). La RFS se calculó desde el momento de la primera remisión alcanzada hasta la primera recaída documentada o la muerte debido a cualquier causa.

EVALUACIÓN

Esta ETS-EMC evaluó blinatumomab frente a quimioterapia de rescate en niños con LLA-B recurrente o refractaria, utilizando datos del ECA de fase 3, Estudio 20120215. Sin embargo, este estudio no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para esta población ni incluyó muestras representativas, al excluir casos de recaídas múltiples o resistencia al tratamiento.

El resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo se detalla a continuación:

Necesidad clínica ¿Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Existe alternativa ● No existe alternativa 	Se identificó una GPC elaborada por la NCCN para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA, incluyendo LLA-B, publicada en 2024. En la guía se recomienda que los pacientes pediátricos con múltiples recaídas (segunda o posteriores) o refractarios reciban opciones de tratamiento como quimioterapia (categoría 2A), blinatumomab (categoría 2A), tisagenlecleucel (categoría 2A) o inotuzumab (categoría 2A), y se sometan a un TACH si su enfermedad responde posteriormente al tratamiento. El PNUME ofrece una variedad de agentes quimioterapéuticos para este fin.	Los médicos especialistas señalaron que la población objetivo presenta resistencia a tratamientos previos y ha sido sometida a múltiples líneas de quimioterapia a dosis elevadas. En este sentido, han agotado todas las opciones terapéuticas convencionales. Se destacó que estos pacientes no responden adecuadamente a la inducción con quimioterapia, y se mencionó la práctica en otros países de complementar las terapias de inducción con agentes biológicos. No obstante, se

		<p>subrayó que en el contexto de EsSalud no se dispone de agentes biológicos.</p> <p>Así, después de una votación, todos los miembros del Grupo de Trabajo acordaron que no existe una alternativa de tratamiento disponible y, por lo tanto, existe una necesidad clínica.</p>																														
Efectos deseables																																
¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?																																
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● No lo sé 	<p>ECA de fase 3, Estudio 20120215</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Efecto</th> <th rowspan="2">Certeza</th> <th rowspan="2">Importancia</th> </tr> <tr> <th>Relativo (95% CI)</th> <th>Absoluto (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Mortalidad (seguimiento: mediana 22.4 meses)</td> </tr> <tr> <td>RR 0.50 (0.23 a 1.07)</td> <td>-14.8% (-30.2 a 0.6)</td> <td>⊕○○○ Muy baja</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Recaída (seguimiento: mediana 22.4 meses)</td> </tr> <tr> <td>RR 0.45 (0.26 a 0.77)</td> <td>-29.6% (-47.1 a -12.1)</td> <td>⊕⊕○○ Baja</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante (seguimiento: mediana 22.4 meses)</td> </tr> <tr> <td>RR 1.26 (1.04 a 1.54)</td> <td>18.5% (3.7 a 33.3)</td> <td>⊕○○○ Muy baja</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Efecto		Certeza	Importancia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Mortalidad (seguimiento: mediana 22.4 meses)				RR 0.50 (0.23 a 1.07)	-14.8% (-30.2 a 0.6)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	Recaída (seguimiento: mediana 22.4 meses)				RR 0.45 (0.26 a 0.77)	-29.6% (-47.1 a -12.1)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE	Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante (seguimiento: mediana 22.4 meses)				RR 1.26 (1.04 a 1.54)	18.5% (3.7 a 33.3)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE	<p>Se encargó al Grupo de Trabajo abordar la pregunta: "¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?" Después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo, a excepción de los representantes del INEN y de la IPRESS, opinaron que la magnitud de los efectos deseables asociados con el uso de blinatumomab sería "incierta" (no lo sé). Los representantes del INEN y de la IPRESS valoraron la magnitud del efecto como "grande".</p> <p>Los médicos especialistas destacaron que los pacientes con LLA-B en recaída o refractaria, sometidos a quimioterapia y trasplante, suelen presentar un mayor riesgo de complicaciones graves, incluyendo mortalidades tempranas, enfermedad veno-oclusiva, episodios de sangrado, pancitopenias más pronunciadas e infecciones más severas. Además, se hizo mención de la experiencia observada en clínicas privadas con blinatumomab, indicando que los pacientes sometidos a esta terapia muestran una mejor condición al momento del trasplante, lo cual es un objetivo deseable y puede conducir a mejores resultados. Basándose en los resultados del Estudio 20120215, se médicos especialistas manifestaron que los efectos beneficiosos observados con blinatumomab son significativos, evidenciados por una reducción del 15% en la tasa absoluta de mortalidad. Se resaltó que la población objetivo no cuenta con alternativas terapéuticas viables, y que los pacientes sin un tratamiento efectivo enfrentan un pronóstico fatal. Por lo tanto, considerando la evidencia indirecta que sugiere un beneficio en términos de mortalidad, concluyeron que</p>
Efecto		Certeza	Importancia																													
Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)																															
Mortalidad (seguimiento: mediana 22.4 meses)																																
RR 0.50 (0.23 a 1.07)	-14.8% (-30.2 a 0.6)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO																													
Recaída (seguimiento: mediana 22.4 meses)																																
RR 0.45 (0.26 a 0.77)	-29.6% (-47.1 a -12.1)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE																													
Porcentaje de pacientes que recibieron un trasplante (seguimiento: mediana 22.4 meses)																																
RR 1.26 (1.04 a 1.54)	18.5% (3.7 a 33.3)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE																													

		blinatumomab sería beneficioso para los pacientes evaluados.																						
Efectos indeseables																								
¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?																								
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																						
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No lo sé	ECA de fase 3, Estudio 20120215 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Efecto</th> <th rowspan="2">Certeza</th> <th rowspan="2">Importancia</th> </tr> <tr> <th>Relativo (95% CI)</th> <th>Absoluto (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 22.4 meses)</td> </tr> <tr> <td>RR 0.56 (0.32 a 0.99)</td> <td>-19.1% (-36.8 a -1.3)</td> <td>⊕○○○ Muy baja</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Discontinuación debido a EA (seguimiento: mediana 22.4 meses)</td> </tr> <tr> <td>no estimable</td> <td>3.7% (-1.3 a 8.7)</td> <td>⊕○○○ Muy baja</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> </tbody> </table>	Efecto		Certeza	Importancia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 22.4 meses)				RR 0.56 (0.32 a 0.99)	-19.1% (-36.8 a -1.3)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO	Discontinuación debido a EA (seguimiento: mediana 22.4 meses)				no estimable	3.7% (-1.3 a 8.7)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE	Se solicitó al Grupo de Trabajo que respondiera a la pregunta: "¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?" Después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo, a excepción de los representantes del INEN y de la IPRESS, opinaron que la magnitud de los efectos indeseables (daños) asociados con el uso de blinatumomab "incierto" (no lo sé). Los representantes del INEN y de la IPRESS valoraron la magnitud del efecto como "trivial".
Efecto		Certeza	Importancia																					
Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)																							
Eventos adversos serios (seguimiento: mediana 22.4 meses)																								
RR 0.56 (0.32 a 0.99)	-19.1% (-36.8 a -1.3)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO																					
Discontinuación debido a EA (seguimiento: mediana 22.4 meses)																								
no estimable	3.7% (-1.3 a 8.7)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE																					
Certeza de la evidencia																								
¿Cuál es la certeza global de la evidencia de los efectos?																								
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																						
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	ECA de fase 3, Estudio 20120215 La calidad de la evidencia se vio afectada por varios factores, entre ellos: Riesgo de sesgo: - Falta de enmascaramiento (cegamiento) tanto de participantes como de personal. - Patrocinio de la industria. - Incertidumbre acerca del cegamiento de los evaluadores de resultados. Evidencia indirecta: - La intervención evaluada, blinatumomab como terapia de consolidación, no coincide con el objetivo. - Exclusión de pacientes con recaídas múltiples o refractarios. Imprecisión: - La certeza se reduce debido a que el IC del 95% del efecto absoluto atraviesa la diferencia mínima importante.	La certeza global de la evidencia evaluada se consideró muy baja, ya que este nivel de certeza se asignó a todos los desenlaces críticos evaluados, es decir, mortalidad y EA serios.																						
Balance de efectos																								
¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?																								
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																						
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía	Esta ETS-EMC evaluó blinatumomab frente a quimioterapia de rescate en niños con LLA-B recurrente o refractaria, utilizando datos del ECA de fase 3, Estudio 20120215. Sin embargo, este estudio no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para esta población ni incluyó muestras representativas, al excluir casos de recaídas múltiples o resistencia al tratamiento. El estudio pivotal para la población de interés, MT103-205, de un solo brazo, por su propio diseño no permitió	Se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Así, después de una votación, la mayoría de los miembros del Grupo, a excepción de los representantes del INEN y de la IPRESS, evaluaron el efecto como "incierto" (no lo sé). Los representantes del INEN y de la IPRESS mencionaron que el efecto sería "favorece a la intervención". Destacaron																						

<ul style="list-style-type: none"> ● No lo sé 	<p>establecer una relación causal entre el tratamiento y los resultados observados. Al comparar los resultados de ambos estudios para blinatumomab, se observó una tasa de mortalidad y eventos adversos más baja en el Estudio 20120215, posiblemente debido al mejor pronóstico de pacientes con primera recaída. Por lo tanto, la aplicabilidad del Estudio 20120215 al contexto clínico objetivo es cuestionable, y la evidencia disponible no respalda plenamente el uso de blinatumomab en esta población.</p>	<p>que, según la evidencia indirecta, blinatumomab es un medicamento seguro, ejerce un efecto protector en términos de EA serios, y además reduce la mortalidad y aumenta la probabilidad de que los pacientes puedan someterse al trasplante.</p>
<p>Nivel de innovación ¿Cuál es el estado de innovación de la TS?</p>		
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TS innovadora ● TS no innovadora 	<p>Evidencia de investigación</p> <p>-</p>	<p>Consideraciones adicionales</p> <p>La TS fue clasificada como no innovadora ya no generaba una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, basado en evidencia con certeza al menos moderada.</p>
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</p>		
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Reducida ○ Probablemente reducida ○ Probablemente no haya impacto ○ Probablemente aumentada ○ Aumentada ○ Varía ● No lo sé 	<p>Evidencia de investigación</p> <p>No se identificó ninguna evidencia de investigación.</p>	<p>Consideraciones adicionales</p> <p>Se solicitó al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿La TS reduciría o aumentaría la equidad en salud? Así, después de una votación, la opinión predominante del Grupo fue "no lo sé". Los representantes del INEN y de la IPRESS solicitante evaluaron la equidad como "aumentada".</p> <p>El representante de la IPRESS solicitante señaló que blinatumomab no está disponible en el sector de salud público, pero sí en el sector privado. Expresó su preocupación por la falta de equidad, ya que un paciente con seguro privado tiene acceso a blinatumomab mientras que uno con seguro público no lo tiene. Además, la representante del INEN destacó que los pacientes pediátricos evaluados no cuentan con otra opción disponible y que al negarles blinatumomab se les está condenando a un desenlace fatal.</p>
<p>Recursos requeridos ¿Qué tan grandes son las necesidades de recursos (costos)?</p>		
<p>Juicio</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costes y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado 	<p>Evidencia de investigación</p> <p>No se identificó ninguna evidencia de investigación.</p>	<p>Consideraciones adicionales</p> <p>El análisis de costos, centrado exclusivamente en el precio del medicamento, muestra que el costo por paciente tratado con blinatumomab varía en un rango de 2,310,000.00 soles (para un</p>

<input type="radio"/> Grandes ahorros <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sé		tratamiento completo de 5 ciclos) a 924,000.00 soles (para un tratamiento esperado de 2 ciclos). En contraste, el costo por paciente tratado con quimioterapia (régimen de clofarabina + etopósido + ciclofosfamida) se estimó entre 17,108.75 y 17,183.00 soles.
Costo-efectividad		
¿La costo-efectividad de la intervención favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la comparación <input type="radio"/> No favorece ni la intervención ni la comparación <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> No hay estudios incluidos	No se identificó ninguna evidencia de investigación.	-

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora			TS innovadora			
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación en contra de la intervención ●	Recomendación a favor de la intervención ○
---	---

CONCLUSIÓN

Recomendación

No se recomienda el uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza de evidencia muy baja**).

Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto.	La magnitud de los efectos deseables e indeseables, así como el balance entre ellos, fue incierta debido a varias razones. En primer lugar, el ECA analizado, el Estudio 20120215, no investigó el régimen aprobado por la DIGEMID para la población pediátrica con LLA-B recurrente o refractaria. Además, excluyó a pacientes con recaídas múltiples o resistencia al tratamiento, lo que limitó la representatividad de la muestra. El estudio pivotal para la población de interés, el Estudio MT103-205, fue un estudio de un solo brazo, lo que dificultó la comparación directa de los beneficios de blinatumomab con la quimioterapia de rescate. Las diferencias en los resultados entre ambos estudios sugieren que los pacientes con primera recaída podrían tener un mejor pronóstico y respuesta a la quimioterapia. En consecuencia, la aplicabilidad de los resultados del Estudio 20120215 al contexto clínico planteado es cuestionable, lo que genera incertidumbre persistente sobre la eficacia y seguridad de blinatumomab en esta población pediátrica.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	Se consideró que la certeza global de la evidencia evaluada era muy baja, ya que la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos de mortalidad y eventos adversos serios fue muy baja.

<p>Tipo de desenlace evaluado</p>	<p>Todos los desenlaces críticos e importantes son desenlaces finales, con excepción de la sobrevida libre de recaída (SLR) que es un desenlace subrogado.</p>	<p>La SLR es un desenlace subrogado que se utiliza para predecir un desenlace clínico final, como la SG o la calidad de vida. En el contexto de la LLA-B, la SLR puede ser un indicador útil de la eficacia de un tratamiento en la prevención de recaídas de la enfermedad, lo que podría traducirse en una mejora en la SG de los pacientes. Sin embargo, la SLR por sí sola puede no ser un sustituto perfecto para la SG, ya que los resultados de la SLR pueden estar influenciados por varios factores y pueden no reflejar completamente la experiencia clínica de los pacientes a largo plazo. Por lo tanto, aunque la SLR puede ser útil como un indicador preliminar de eficacia, es importante respaldar los hallazgos con datos sobre desenlaces clínicos finales más sólidos y relevantes.</p>
<p>Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?</p>	<p>Ningún estudio incluido.</p>	<p>Hasta la fecha de esta evaluación, no se ha realizado ningún estudio de costo-efectividad de blinatumomab en el tratamiento de niños con LLA-B recidivante o refractaria en nuestra región.</p>
<p>Recomendación en contra del uso de la TS La información presentada en esta sección tiene como fin informar la decisión sobre el método de adquisición de la TS por parte del Ministerio de Salud.</p>		

Consideraciones de la implementación

No aplica.