

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de inotuzumab ozogamicina (Besponsa®) en Leucemia Linfoblástica Aguda

IPT, 30/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de julio de 2019<sup>†</sup>

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras en la médula ósea, en sangre periférica y en otros órganos con el resultado de pérdida de la hematopoyesis normal y fracaso orgánico que conduce a la muerte si no se trata.

La LLA representa aproximadamente el 20% de leucemias en adultos y el 80% de leucemias agudas en niños (1). En Europa tiene una incidencia bruta de 1,3 casos por 100.000 habitantes y año (2). La mediana de edad al diagnóstico de la LLA es de 14 años. Aproximadamente, el 58% de los casos se diagnostican antes de los 20 años. En cambio, un 26% de los casos se diagnostican después de los 45 años de edad y un 11% aproximadamente son diagnosticados después de los 65 años (3).

Por las implicaciones terapéuticas que tiene, es importante diferenciar la LLA cromosoma Philadelphia positivo (Ph+), la LLA de precursores B y la LLA de precursores T. El subtipo de células B se presenta en aproximadamente el 75% de los casos en adultos y en aproximadamente el 88% de los casos en niños. La mayoría de las LLA de célula B expresan el antígeno CD19, un 20-40 % el CD20 y un 70% el CD22 (4). Globalmente, entre el 20% y el 30% de adultos con LLA son cromosoma Ph+, con una incidencia que supera el 50% en mayores de 65 años (1,5). El diagnóstico inicial de LLA requiere la demostración de  $\geq 20\%$  de linfoblastos en médula ósea. En pacientes diagnosticados de una LLA de células B se analiza la presencia de la proteína CD22 en células tumorales.

Las tasas de curación y supervivencia de la LLA de linfocitos B han mejorado en las últimas décadas, sobre todo en niños y en adultos jóvenes. Como ya se ha señalado, aproximadamente el 20-30% de LLA de precursores de linfocitos B es Ph+ y el desarrollo de inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL ha mejorado sustancialmente el pronóstico. Existe acuerdo general en que en pacientes con LLA Ph+ en primera remisión completa, el trasplante de células madre hematopoyéticas (THCM) es la mejor opción de tratamiento tanto en niños como en adultos que estén físicamente bien y tengan un donante coincidente.

Desde el punto de vista del pronóstico, los pacientes con mayor edad tienen un resultado significativamente peor que los pacientes más jóvenes. El pronóstico de los pacientes adultos con LLA que recidivan o que son refractarios es muy desfavorable. No existe un tratamiento estándar para estos pacientes con LLA R/R y los resultados, en general, son poco satisfactorios. Aproximadamente un 5-10 % de pacientes son refractarios a los regímenes actuales de poliquimioterapia. En los adultos en primera recidiva, los tratamientos quimioterápicos actuales obtienen una mediana de

supervivencia global (SG) de 4,5 a 6 meses, con una supervivencia a 5 años del 7-10 % (6).

En los pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria el objetivo del tratamiento es inducir una remisión completa (RC) para proceder a un trasplante alogénico de células madre, única opción terapéutica potencialmente curativa.

## INOTUZUMAB OZOGAMICINA (BESPONSA®)

Inotuzumab ozogamicina fue designado medicamento huérfano el 7 de junio de 2013 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La indicación autorizada en la Unión Europea en junio de 2017 es el tratamiento en monoterapia de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22, recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITQ).

Para pacientes que se vayan a someter a un THCM, la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo en pacientes que no alcancen remisión hematológica completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de dos ciclos. En pacientes que no vayan a recibir un trasplante se pueden administrar ciclos adicionales hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento. Para el primer ciclo, la dosis recomendada de inotuzumab es de 1,8 mg/m<sup>2</sup> administrado en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) y 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). El primer ciclo tiene una duración de 3 semanas, que se puede ampliar a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de inotuzumab es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, administrado en 3 dosis los días 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) y 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de 1,8 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) y 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) para pacientes que no alcancen una RC/RCi. Estos ciclos tienen una duración de 4 semanas.

Puede ser necesario modificar la dosis en función de la seguridad y la tolerancia individual. Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos  $\leq 10.000/\text{mm}^3$  antes de la primera dosis.

## Farmacología

Inotuzumab ozogamicina es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) compuesto de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD22 (que se encuentra en algunas células cancerosas) y de N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida, una sustancia tóxica que ayuda a destruir las células cancerosas. Los datos pre-clínicos sugieren que la actividad antitumoral de inotuzumab ozogamicina es debida a la unión del CAF a células tumorales que expresan la proteína CD22 seguida de una internalización del complejo CAF-CD22 y la liberación intracelular de calicheamicina. La calicheamicina provoca roturas de la doble cadena de ADN, provocando a posteriori la interrupción del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis.

## Eficacia

La autorización de comercialización de inotuzumab ozogamicina se basó en los datos del estudio INO-VATE B1931022 (7) y de un estudio de apoyo (8).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018.

### Estudio INO-VATE ALL (B1931022)

El estudio pivotal (INO-VATE ALL) fue un estudio abierto, fase III, aleatorizado (ratio 1:1), en dos brazos, que evaluó la eficacia y seguridad de inotuzumab ozogamicina comparado con algún esquema de quimioterapia predefinido: fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos (FLAG, por sus siglas en inglés), mitoxantrona/citarabina (MXN/Ara-C) o altas dosis de citarabina (HiDAC) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante o refractaria de precursores de linfocitos B positivos para CD22. La elección del esquema de quimioterapia fue a criterio del investigador.

Los pacientes elegibles tenían más de 18 años de edad con una LLA de precursores de linfocitos B positivos para CD22, con cromosoma Filadelfia negativo (Ph-) o cromosoma Ph+, refractaria o recidivante.

La expresión de CD22 se determinó mediante citometría de flujo usando aspirado medular. En pacientes con una muestra insuficiente o inadecuada de aspirado medular, se analizó una muestra de sangre periférica. Alternativamente, la expresión de CD22 se determinó mediante inmunohistoquímica en pacientes con un aspirado medular inadecuado e insuficiencia de linfoblastos circulantes.

Se requirió que todos los pacientes presentaran  $\geq 5\%$  de linfoblastos en médula ósea y que hubieran recibido 1 ó 2 líneas de quimioterapia de inducción previas para la LLA. También se incluyeron pacientes con recaída tardía que requirieron la primera terapia de rescate y no fueron candidatas a la reinducción con el tratamiento inicial. Los pacientes con LLA de linfocitos B Ph+ incluidos en el ensayo también tenían que haber fracasado tanto al tratamiento con al menos un ITQ de segunda o tercera generación como a poliquimioterapia estándar de inducción. Además, todos los pacientes debían presentar un *Easter Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status  $\leq 2$  y adecuada función hepática.

Se excluyeron a los pacientes con linfoma de Burkitt, historia de síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva hepática), leucemia del SNC activa, recaída extramedular aislada, historia de arritmia ventricular izquierda clínicamente significativa, estado de bradicardia crónica o síncope inexplicable, alteraciones electrolíticas no controladas, QTcF > 470 mseg, recuento absoluto de linfoblastos periféricos  $\geq 10.000/\mu\text{l}$ , pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales dentro de las seis semanas de la asignación aleatoria (en el caso de rituximab dentro de las 2 semanas), trasplante alogénico u otra inmunoterapia anti-CD22  $\leq 4$  meses antes de la asignación aleatoria o aquellos con inmunosupresión continuada para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped.

Las variables principales de eficacia fueron: la remisión completa con o sin recuperación hematológica (RC/RCi) evaluada por un comité de revisión independiente y ciego y, la supervivencia global (SG). La RC se definió por: a)  $< 5\%$  de linfoblastos en médula ósea, b) ausencia de linfoblastos leucémicos en sangre periférica, c) recuperación de valores hematológicos hasta un recuento de neutrófilos  $\geq 1000/\mu\text{l}$  y de plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ . La RCi se definió como la RC pero con neutrófilos  $< 1000/\mu\text{l}$  y/o plaquetas  $< 100.000/\mu\text{l}$ . La SG fue definida como el periodo desde la aleatorización hasta la muerte debida a cualquier causa.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron las siguientes: ausencia de enfermedad mínima residual (EMR), el umbral para la EMR fue especificado como 0,01% de blastos en la médula ósea; duración de la remisión (definida como el tiempo desde la primera remisión [CR/CRi] hasta la progresión o muerte); tasa de pacientes con THCM, supervivencia libre de progresión (SLP); resultados comunicados por los pacientes (PROs) y valoración por el investigador de la RC/RCi. El análisis primario de RC/RCi y negatividad de la EMR se realizó en los primeros 218 pacientes

aleatorizados y los resultados de SG, SLP, duración de la respuesta y tasa de THCM se realizó en la totalidad de los 326 pacientes aleatorizados.

Se planificó incluir 218 pacientes en aproximadamente 29 meses para medir el criterio de evaluación remisión hematológica (RC/RCi). Otros 107 pacientes fueron aleatorizados en 12 meses más para evaluar la SG. En el ensayo fueron incluidos finalmente 326 pacientes, 164 en el brazo de inotuzumab ozogamicina y 162 en el control. Todos los pacientes asignados al grupo experimental recibieron tratamiento. En relación al grupo control, 102 pacientes fueron asignados al esquema FLAG de los que 93 recibieron tratamiento; 38 fueron asignados al esquema MXN/Ara-C de los que 33 recibieron tratamiento y 22 fueron asignados a HiDAC, de los que 17 recibieron tratamiento. La mayoría de los pacientes de ambos grupos tenían diagnóstico de LLA de células B (93,3% y 96,3% respectivamente).

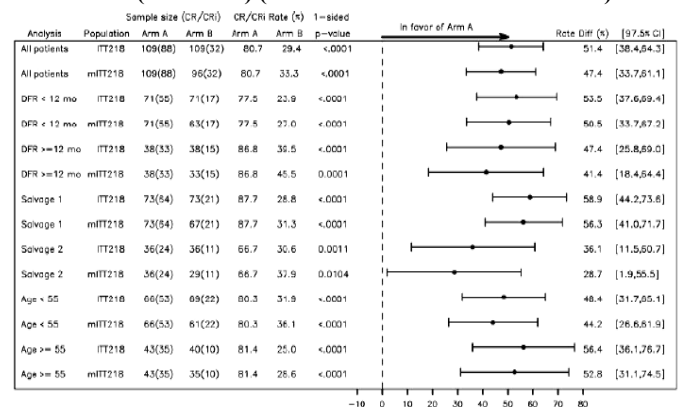
En pacientes que iban a ser sometidos a THCM y para reducir el riesgo de hepatotoxicidad, inotuzumab ozogamicina se limitó a dos ciclos o al menor número necesario para conseguir RC/RCi.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue 47 años (18 a 79). La mayoría de los pacientes eran varones (193/326 [59,2%]) y de raza blanca (232/326 [71,2%]). Un alto porcentaje eran mayores de 65 años, más alto en el brazo de inotuzumab ozogamicina que en el brazo control (18,3% vs. 13,6%). La aleatorización fue estratificada en base a tres factores pronósticos: duración de la primera remisión ( $< 12$  meses vs.  $\geq 12$  meses), tratamientos de rescate (rescate 1 vs. 2) y edad del paciente ( $< 55$  vs.  $\geq 55$  años).

Hubo una mejora estadísticamente significativa en la co-variable principal RC/RCi. En la población por intención de tratar (ITT) que incluyó los 218 pacientes iniciales la tasa de RC/RCi con inotuzumab ozogamicina comparada con el control fue de 80,7% frente a 29,4%, diferencia de 51,4% (IC al 95% 38,4-64,3%),  $p < 0,0001$ . La diferencia estadísticamente significativa con inotuzumab ozogamicina se mantuvo cuando RC y RCi fueron analizados por separado y en el análisis de sensibilidad, en el que los pacientes del grupo de quimioterapia que se retiraron antes del tratamiento fueron asignados como respondedores (tabla 1).

La mejora en la tasa de RC/RCi por el comité de revisión independiente fue consistente en todos los subgrupos de estratificación previamente especificados (duración de la primera remisión, línea terapéutica de rescate y edad en la aleatorización) (Figura 1).

**Figura 1. Forest plot de resultados RC/RCi (por el comité de revisión independiente) por grupos de estratificación de factores en la aleatorización – poblaciones ITT218 y mITT218 del estudio INO-VATE (B1931022) (fecha de corte: 2 octubre de 2014)**



**Tabla 1. Resultados de las co-variables primarias**

Población de análisis	Inotuzumab ozogamicina n/N (%) [IC al 95%]	Esquema de quimioterapia a criterio del investigador n/N (%) [IC al 95%]	Diferencia de la tasa RC/RCi % [IC al 97,5%]	p*
ITT2018				
RC/RCi (co-variable principal)	88/109 (80,7) [72,1-87,7]	32/109 (29,4) [21-38,8]	51,4 [38,4-64,3]	<0,0001
CR	39 (35,8) [26,8-45,5]	19 (17,4) [10,8-25,9]	18,3 [5,2-31,5]	0,0011
CRi	49 (45) [35,4-54,8]	13 (11,9) [6,5-19,5]	33 [20,3-45,8]	<0,0001
Población de análisis	Inotuzumab ozogamicina (N=164)	Esquema de quimioterapia a criterio del investigador (N=162)	HR [IC al 97,5%]	P*
ITT (n=326)				
SG (co-variable principal) mediana, meses	7,7 [6-9,2]	6,7 [4,9-8,3]	0,77 [0,58-1,03]	0,0104

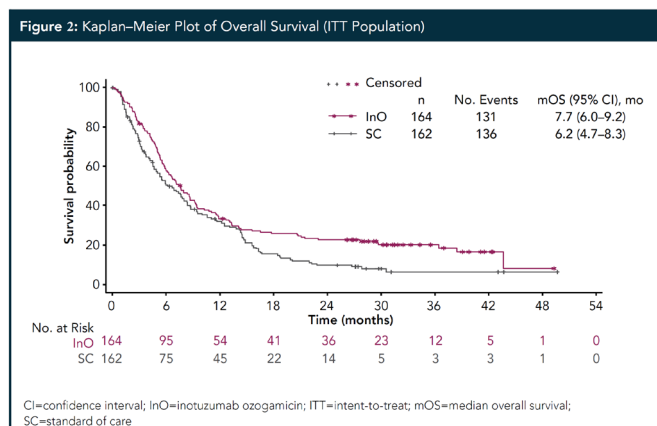
\*test Chi-cuadrado de una sola cola

La LLA refractaria tiene peor pronóstico que la enfermedad recidivante. En la población por ITT218 152/218 (69,7%) pacientes tienen recaída y 65/218 (29,8%) pacientes tienen LLA refractaria. La mejora estadísticamente significativa en las tasas de RC/RCi de inotuzumab ozogamicina (70%) sobre el grupo control (14,3%) se mantiene en la población con LLA refractaria, siendo la diferencia de 55,7% (32,7-78,7).

En la co-variable principal SG, tras haber alcanzado los 248 eventos previstos para el análisis final, la diferencia entre inotuzumab ozogamicina comparado con los tratamientos de quimioterapia elegidos por el investigador no fue estadísticamente significativa para inotuzumab: 7,7 meses en el grupo experimental y 6,7 meses en el grupo control (1 mes de diferencia) de acuerdo al valor de p preespecificado a una sola cola ( $p < 0,0104$ ) (Figura 2). Cuando se aplican análisis menos conservadores, los resultados alcanzan significación estadística. Los datos de SG eran inmaduros y hay muy pocos pacientes a riesgo más allá de los 15-20 meses que es cuando las curvas se estabilizan y separan.

La actualización de resultados con la última visita del último paciente (corte de 4 enero de 2017) mostró una ligera mejora en los resultados de SG: 7,7 meses en el grupo experimental y 6,2 meses en el grupo control (1 mes y medio de diferencia); HR 0,77[0,57-0,993],  $p < 0,0105$  (Figura 2).

**Figura 2. Probabilidad de supervivencia global. Curvas de Kaplan-Meier en la población por ITT (datos corte 4 de enero de 2017)**



En relación a los tres factores pronósticos estratificados (duración de la primera remisión [ $< 12$  meses vs.  $\geq 12$  meses], tratamientos de rescate [rescate 1 vs. 2] y edad del paciente [ $< 55$  vs.  $\geq 55$  años]), la SG mejoró en el brazo de inotuzumab ozogamicina comparado con el brazo control. En general, los pacientes con un pronóstico más favorable tenían un mejor resultado en términos de supervivencia. Utilizando un modelo de regresión de Cox en el análisis univariante, las características basales asociadas con un menor riesgo de muerte en el grupo de inotuzumab ozogamicina fueron las siguientes: pacientes más jóvenes ( $< 55$  años), un tratamiento de rescate, duración de la primera remisión igual o mayor de 12 meses y alta positividad de linfoblastos leucémicos para CD22 ( $\geq 90\%$ ).

En cuanto a los criterios de valoración secundarios, el 78,4% (69/88) de los pacientes en el grupo experimental con RC/RCi no tenía EMR frente al 28,1% (9/32) de pacientes del grupo control.

Hubo más pacientes sometidos a THCM en el grupo experimental que en el grupo control. Globalmente, en 77/164 (47%) pacientes en el brazo de inotuzumab ozogamicina y en 33/162 (20,4%) en el brazo de quimioterapia se pudo realizar THCM. Este se realizó directamente en 71 pacientes del grupo de inotuzumab ozogamicina y en 18 pacientes del brazo de control. Otros 6 del grupo experimental y 15 del grupo control fueron trasplantados después de un tratamiento de inducción. Se vio mejora en la SG en pacientes sometidos a THCM en el grupo de inotuzumab ozogamicina aunque hubo un exceso de muertes tempranas post-trasplante (en los primeros 100 días) en este grupo. No fue posible sacar conclusiones en relación con el grupo de pacientes que fueron directamente a THCM sin tratamiento de inducción ulterior debido al pequeño número de pacientes del brazo control.

La duración de la remisión en los pacientes que consiguieron RC/RCi fue mayor en el grupo de inotuzumab ozogamicina. La mediana de la duración de la remisión en la población por ITT218 fue de 5,4 meses (4,2-8) en el grupo experimental frente a 3,5 (2,9-6,6) en el grupo control. En relación con la SLP la mediana fue de 5 meses (3,7-5,6) en el grupo experimental y 1,8 meses (1,5-2,2) en el control, HR 0,452 (0,349-0,586);  $p < 0,0001$ .

La mediana del número de ciclos de inotuzumab ozogamicina fue de 3. En el brazo de inotuzumab ozogamicina, el 70,8%, el 25,8% y el 3,3% de los pacientes que consiguieron remisión completa (RC/RCi) lo hicieron en los ciclos 1, 2 y 3 respectivamente. Los pacientes que habían conseguido remisión hematológica (RC/RCi) pero no fueron a trasplante y se les dio un máximo de 4 a 6 ciclos de inotuzumab ozogamicina tenían una mediana numéricamente superior de duración de la respuesta y de la SG comparada con respondedores que habían recibido un máximo de 1 a 3 ciclos (duración de la respuesta de 4,2 y



2,5 meses, respectivamente; mediana SG de 8,0 y 5,3 meses, respectivamente). En consecuencia, parece apropiado que los pacientes que no consiguen remisión completa paren después del ciclo 2 (o un máximo de 3 ciclos). Sin embargo, los pacientes que consiguen RC/RCi pero no se les hace trasplante podrían recibir hasta un máximo de 6 ciclos de inotuzumab ozogamicina.

Respecto a los resultados notificados por los pacientes, la mayoría de las puntuaciones en las funciones y los síntomas fueron favorables a inotuzumab ozogamicina comparados con la quimioterapia elegida por el investigador, aunque solo en muy pocas dimensiones fue estadísticamente significativo. Sin embargo, estos resultados se presentaron como cambio estimado medio desde la basal, y no como puntuaciones después del tratamiento, por lo que el cambio desde la basal y las diferencias no pueden ser valoradas.

### Seguridad

El porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos en el estudio principal B1931022 fue del 94,4% en el grupo de inotuzumab ozogamicina y del 100% en el grupo control. De estos eventos adversos, el 87,8% estuvieron relacionados con inotuzumab ozogamicina y el 99,9% con el grupo control. Los eventos adversos graves fueron comunicados en el 51,2% de los pacientes tratados con inotuzumab ozogamicina y en el 49,7% de los pacientes del grupo control. Un 3% de los pacientes necesitaron reducción de dosis debida a efectos adversos relacionados con el tratamiento, siendo del 2,1% en el grupo control. La mayoría de los pacientes (43,9%) se manejaron con interrupción del tratamiento y solo un 18,3% requirió suspensión definitiva del mismo. Los acontecimientos adversos graves que produjeron discontinuación permanente del tratamiento fueron experimentados por el 11% de los pacientes en el brazo de inotuzumab ozogamicina y en el 7% de los pacientes del grupo control, los más comunes fueron neumonía (n=5 [3%]), EVO/SOS y sepsis (n=2 [1,2%] cada uno) en el brazo experimental y neutropenia febril (n=3 [2,1%]) en el brazo control.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas graves más comunes ( $\geq 2\%$ ) fueron infecciones (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dolor abdominal (3%), fiebre (3%), hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) (2%) y fatiga (2%).

En el brazo de inotuzumab ozogamicina hubo un total de 26 muertes (15,9%) y en el brazo control 16 (11,2%). La mayoría de estas muertes fueron debidas a infecciones y progresión de la enfermedad.

#### *Hepatotoxicidad, EVO/SOS*

Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algún caso mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían inotuzumab ozogamicina. Inotuzumab aumentó de forma significativa el riesgo de EVO/SOS comparado con los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. La hepatotoxicidad fue debida al agente citotóxico (conjugado/no conjugado) y fue independiente de la diana. En estudios preclínicos en ratas y monos ya se habían visto elevación de transaminasas y cambios histológicos, incluyendo daño hepático microvascular en monos. Este último se considera enfermedad hepática venooclusiva precoz. Esta circunstancia ya se había visto también con un análogo de inotuzumab ozogamicina, el anticuerpo conjugado gemtuzumab ozogamicina.

En el estudio INO-VATE, se notificó EVO/SOS en 22/164 (13,4%) pacientes en el grupo experimental y 1/143 (0,7%) en el grupo control. En 5 de los 22 pacientes del grupo experimental con EVO/SOS, este fue comunicado durante el tratamiento del estudio o en el seguimiento sin la intervención de un THCM. Se ha notificado

EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina sin la intervención de un THCM.

Entre los 77 pacientes que se sometieron a un THCM posterior (6 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina y antes de someterse al THCM), se notificó EVO/SOS en 17 (22%) pacientes. Cinco de estos fueron mortales. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días). De los 5 pacientes que experimentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin la intervención de un THCM, 2 de ellos se habían sometido a un THCM antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

El riesgo de EVO/SOS fue mayor en los pacientes que se sometieron a un THCM posterior al ensayo. En los subgrupos que se señalan a continuación, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un THCM fue  $\geq 50\%$  en los siguientes pacientes: los que recibieron una pauta de acondicionamiento para el THCM con 2 agentes alquilantes, los pacientes con  $\geq 65$  años y pacientes con una bilirrubina sérica igual o superior al límite normal antes del trasplante. Otros factores que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del THCM incluyen un THCM previo, edad  $\geq 55$  años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

En concreto, entre los pacientes que se sometieron a un THCM después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina, se notificó EVO/SOS en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un THCM antes y después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina y en 12/66 (18%) pacientes que solo se sometieron a un THCM después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

En relación a otros factores de riesgo, se notificó EVO/SOS en 6/11 (55%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el THCM con 2 agentes alquilantes y 8/52 (15%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el THCM con 1 agente alquilante. Así mismo, se diagnosticó una EVO/SOS en 7/17 (41%) pacientes de 55 años de edad o mayores y en 10/60 (17%) pacientes menores de 55 años de edad. También ocurrió en 7/12 (58%) pacientes con una bilirrubina sérica igual o superior al límite normal del THCM y en 10/65 (15%) pacientes con una bilirrubina sérica inferior al límite normal antes del THCM.

En el estudio INO-VATE (n=164), se notificó hiperbilirrubinemia y una elevación de las transaminasas en 35 (21%) y 43 (26%) pacientes, respectivamente. Se notificó hiperbilirrubinemia de grado  $\geq 3$  y una elevación de las transaminasas en 9 (6%) y 11 (7%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperbilirrubinemia y la elevación de las transaminasas fue de 73 días y 29 días, respectivamente.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el THCM con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el THCM con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable. En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea igual o superior al límite normal antes de un THCM, únicamente se debe realizar el THCM después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un THCM, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina para excluir una enfermedad hepática grave en curso.

Para los pacientes que se van a someter a un THCM, la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos, con un máximo de 3 ciclos, para reducir el riesgo de EVO/SOS. Se debe monitorizar de forma cuidadosa a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente tras un THCM. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los casos, se deben monitorizar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de inotuzumab ozogamicina. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se deben controlar éstas con más frecuencia, así como los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un THCM, se deben controlar de forma cuidadosa las pruebas hepáticas durante el primer mes después del trasplante, y con menos frecuencia después, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de inotuzumab ozogamicina. Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS.

#### *Mielosupresión/citopenias*

En el estudio INO-VATE ALL (B1931022) el 82,9% de los pacientes experimentaron mielosupresión/citopenias en un grado igual o superior a 3. En el grupo de pacientes tratados con inotuzumab ozogamicina el porcentaje fue del 81,1%. Se notificó trombocitopenia y neutropenia en 83 (51%) y 81 (49%) pacientes, respectivamente. Fueron de grado 3 en 23 (14%) y 33 (20%) pacientes, respectivamente, y de grado 4 en 46 (28%) y 45 (27%) pacientes, respectivamente. Se notificó neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43 (26%) pacientes.

#### *Infecciones*

Se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales eran potencialmente mortales, o mortales, en 79/164 (48%) pacientes. Las frecuencias de las infecciones específicas fueron: sepsis y bacteriemia (16%), infección del tracto respiratorio inferior (12%), infección del tracto respiratorio superior (12%), infección fúngica (9%), infección vírica (8%), infección gastrointestinal (4%), infección cutánea (4%) e infección bacteriana (1%). Se han notificado infecciones mortales, incluida neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis por *Pseudomonas* spp. en 8 (5%) pacientes.

#### *Lisis tumoral*

Se ha notificado Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) que puede ser potencialmente mortal, o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Se notificó SLT en 4/164 (2%) pacientes. Se notificó SLT de grado 3/4 en 3 (2%) pacientes. El SLT se produjo poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y remitió con tratamiento médico. En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

#### *Prolongación del intervalo QT*

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. En el estudio INO-VATE (n=164), se detectaron incrementos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF)  $\geq 60$  mseg respecto a los valores iniciales en 4/162 (3%) pacientes. Ningún paciente tuvo valores de QTcF  $>500$  mseg. Se notificó prolongación del intervalo QT de grado 2 en 2/164 (1%) pacientes. No se comunicaron prolongaciones del intervalo QT de grado  $\geq 3$  o

acontecimientos de Torsades de Pointes. No obstante, inotuzumab ozogamicina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que producen Torsades de Pointes y en pacientes con trastornos electrolíticos.

#### *Otros efectos adversos*

Se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorrágicos de grado 3/4 en 8/164 (5%) pacientes. Se notificó un acontecimiento de sangrado/hemorrágico de grado 5 (hemorragia intraabdominal).

En relación a los efectos adversos relacionados con la perfusión, se han notificado reacciones en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios

Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. En el estudio INO-VATE (n=164), se notificaron en 8 (5%) y 15 (9%) pacientes, respectivamente. Se notificaron amilasa y lipasa elevadas de grado  $\geq 3$  en 3 (2%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente. Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepatoiliar y tratar según la práctica clínica habitual.

## **DISCUSIÓN**

Los esquemas modernos de poli quimioterapia en adultos con LLA consiguen tasas de respuesta completa de hasta el 80-90%. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con respuesta completa van a recaer. De estos últimos, un 30-50% van a tener una supervivencia libre de enfermedad de 3 años o más (6). Actualmente no hay un tratamiento estándar para la LLA cromosoma Ph-, recidivante o refractaria.

Los tratamientos de re-inducción en LLA incluyen los siguientes esquemas (9): 1) tratamientos basados en combinaciones de vincristina, corticoesteroides y antraciclinas; 2) tratamientos a base de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona y metotrexato más citarabina (hiper-CVAD); 3) esquemas basados en la citarabina como, por ejemplo, altas dosis de citarabina (HiDAC), fludarabina más citarabina más factores estimulantes de colonias de granulocitos (FLAG) +/- idarubicina, o mitoxantrona más citarabina (MXN/Ara-C) o, 4) esquemas basados en la fludarabina o el metotrexato. Después de una recidiva precoz, la quimioterapia estándar para la LLA recidivante o refractaria muestra tasas de remisión completa del 31-44% en el primer tratamiento de rescate y del 18-25% en el segundo tratamiento de rescate. Obtener una remisión completa es un prerrequisito para poder realizar un trasplante hematopoyético de células madre, considerado la única opción curativa. Solo un 5-30% de adultos con LLA son candidatos a esta opción.

Los ITQ (imatinib, dasatinib, y ponatinib) son el pilar del tratamiento en adultos con LLA Ph+, recidivante o refractaria, aunque el tratamiento debe guiarse por el análisis mutacional (9). El dasatinib fue aprobado en 2006 para el tratamiento de pacientes adultos con resistencia o intolerancia a terapias previas. El ponatinib fue aprobado en 2013 para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ que eran resistentes y/o intolerantes a dasatinib.

A pesar de las diferentes alternativas enumeradas sigue existiendo la necesidad de tratamientos efectivos adicionales con un aceptable perfil de seguridad que generen remisiones duraderas y mejoren la supervivencia a largo plazo para pacientes adultos con LLA de células B refractaria o recidivante.

Inotuzumab ozogamicina es un CAF compuesto de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD22 que está unido covalentemente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Inotuzumab reconoce

específicamente el CD22 humano, proteína que se produce en exceso en la superficie de la mayoría de las células de LLA. La calicheamicina es un producto citotóxico.

La eficacia y seguridad de inotuzumab ozogamicina para el tratamiento de la LLA recidivante o refractaria se basa fundamentalmente en un estudio abierto fase III aleatorizado en pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B, recidivante o refractaria. El estudio comparó inotuzumab ozogamicina con la quimioterapia elegida por el investigador. Hubiera sido preferible que el tratamiento del grupo control hubiera estado estandarizado porque habría eliminado sesgos y permitido comparaciones entre grupos. A pesar de todo, en el momento en que se inició el ensayo no había un tratamiento estándar para pacientes LLA de células B recidivante o refractaria, Ph- por lo que el brazo control se puede considerar aceptable.

En todos los pacientes se analizó si eran positivos a la proteína CD22 en la superficie de células blásticas (CD22 > 0%) mediante citometría de flujo usando aspirado medular. Del total de pacientes, 276 (85%) eran cromosoma Ph- y 49 (15%) eran Ph+. Estos últimos tenían que haber sido tratados previamente con, al menos, un ITQ. Aunque las guías de la ESMO recomiendan que los pacientes Ph+ con EMR o enfermedad progresiva cambien a otro ITQ mientras se evalúan posibles resistencias a ITQ y, en consecuencia, se adapta la elección de ITQ a su perfil de resistencia, de los 49 pacientes con LLA Ph+ incluidos en el ensayo, 4 no recibieron un ITQ y 28 solo recibieron uno.

Las covariables principales de eficacia fueron la remisión hematológica (evaluada por un comité ciego independiente) y la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la ausencia de EMR, la duración de la remisión, la tasa de THCM y la SLP. El análisis primario de la remisión hematológica y la ausencia de EMR se realizó en los primeros 218 pacientes aleatorizados, y el análisis de la SG, SLP, duración de la remisión y tasa de THCM se realizó en la totalidad de los 326 pacientes aleatorizados (pacientes con intención de tratar).

En este estudio, inotuzumab ozogamicina indujo remisión hematológica (RC/RCi) en el 80,7% de los pacientes tratados que fue superior a la del grupo control (29,4%). Esta mejoría se vio en la población general y en los tres subgrupos de pacientes que habían sido estratificados en función de: duración de la primera remisión, tratamiento de rescate y, edad en el momento de la aleatorización. Los resultados de remisión hematológica fueron consistentes cuando se evaluó en otros subgrupos en función de las características basales de los pacientes, incluyendo pacientes que habían tenido un THCM previo, aunque en este caso el número de pacientes es muy reducido por lo que existe incertidumbre. En los pacientes con cromosoma Ph+ los resultados no fueron significativos, aunque al igual que en el caso anterior el número de pacientes es muy reducido para sacar conclusiones firmes. Se vieron mejores tasas de remisión hematológica (RC/RCi) en el grupo de inotuzumab ozogamicina que en el grupo control tanto en pacientes con enfermedad recidivante como en los que tenían enfermedad refractaria. La tasa de remisión completa fue consistente en pacientes con  $\geq 70\%$  de blastos CD22 positivos en análisis realizados en un laboratorio central.

La diferencia en la mediana de la SG fue solo de un mes y medio entre en el grupo de inotuzumab ozogamicina y el grupo de quimioterapia elegida por el investigador: 7,7 meses vs. 6,2 meses resultando, HR 0,77[0,57-0,993],  $p < 0,0105$  (corte de datos a fecha 4 de enero 2017). La SG mostró mejores resultados en el brazo de inotuzumab ozogamicina comparado con el brazo control con respecto a todos los factores estratificados analizados (duración de la primera remisión [ $< 12$  meses o  $\geq 12$  meses], tratamiento de rescate [rescate 1 o 2] y edad en el momento de la aleatorización [ $< 55$  años o  $\geq 55$  años]). En general, los pacientes con factores pronósticos más

favorables tuvieron mejor resultado en supervivencia global. Utilizando un modelo de regresión de Cox en el análisis univariante, las características basales asociadas con menor riesgo de muerte en el brazo de ozogamicina inotuzumab fueron la edad  $< 55$  años, tratamiento rescate 1, duración de la primera remisión  $\geq 12$  meses,  $\geq 90\%$  de linfoblastos leucémicos CD22 positivos al inicio, ausencia de linfoblastos periféricos y hemoglobina inicial  $\geq 10$  g/dl.

El tratamiento con inotuzumab ozogamicina se tradujo en una mejora en el porcentaje de pacientes que pudieron someterse a un THCM, 47% (77/164) de los pacientes que recibieron inotuzumab frente al 20,4% (33/162) en el grupo control. Se observó una mejora en la SG para inotuzumab ozogamicina frente a la quimioterapia elegida por el investigador en los pacientes en los que se hizo trasplante. No obstante, hubo un exceso de muertes precoces post-trasplante (100 días) en el grupo de inotuzumab, y hay que señalar que la documentación relacionada con el THCM era deficiente y no permitía sacar conclusiones directamente.

Posibles razones que permitieron que más pacientes en remisión completa del grupo experimental fueran sometidos a THCM (70,6% vs. 44,4%) fueron que en el brazo control hubo más efectos adversos de grado  $\geq 3$  (66% vs. 50%) relacionados con el tratamiento, más infecciones grado  $\geq 3$  y menor duración de la remisión (3,6 meses vs. 5,3 meses). En un análisis retrospectivo de la SG las muertes no debidas a una recidiva documentada después del trasplante fueron consideradas muertes relacionadas con el trasplante y censuradas. En este grupo de pacientes, la mejoría con inotuzumab fue más marcada. La mediana de la SG censurada para muertes relacionadas con el trasplante fue de 11,5 meses en el brazo de inotuzumab ozogamicina y de 6,7 meses en el brazo control. Por lo tanto, aunque hubo mejora en la SG el beneficio se considera pequeño debido al incremento de la mortalidad precoz relacionada con el trasplante.

La ausencia de EMR fue mayor en el grupo experimental (78%) que en el grupo control (28%). La mediana desde la aleatorización hasta la remisión fue de 3 semanas para el inotuzumab y de 4 semanas para el grupo control. En el brazo de inotuzumab ozogamicina, 70,8% y 25,8% de los pacientes que consiguieron remisión hematológica lo hicieron en los ciclos 1 y 2 respectivamente.

La duración de la remisión completa fue también mayor en los pacientes del brazo experimental que en los del brazo control. Los resultados en cuanto a la duración de la respuesta fueron consistentes tanto en el grupo de los primeros 218 pacientes aleatorizados como en el total de pacientes aleatorizados. La mediana de la duración de la remisión en los pacientes que alcanzaron CR/CRi fue más prolongada en el grupo experimental que en el control (5,4 meses vs. 3,5 meses). La mediana de la duración de la remisión en el total de pacientes aleatorizados (326 pacientes) fue de 3,7 meses en los pacientes que recibieron inotuzumab y de 0,0 meses en el brazo control.

En el resto de variables analizadas, los pacientes del estudio tratados con inotuzumab tuvieron mejorías modestas. La mediana de la SLP fue mayor en el grupo de ozogamicina inotuzumab comparado con el grupo control (5 meses frente a 1,8 meses). En la definición estándar de la SLP, en la que el cambio de tratamiento no se considera un evento, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses en el brazo ozogamicina inotuzumab y de 3,6 meses en el brazo control.

La falta de consistencia entre el pobre efecto observado sobre la supervivencia y el claro efecto sobre otras variables clínicas (actividad antitumoral, duración de la remisión, SLP, ausencia de EMR) podría deberse a diferencias existentes entre las ramas de tratamiento en cuanto al número de pacientes que llegan a ser trasplantados (47% vs. 20%) y la mortalidad relacionada con el trasplante que se ha descrito previamente.



En general se observó una tendencia a una mejor percepción en la calidad de vida por los pacientes en aquellos tratados con inotuzumab ozogamicina, aunque dado que los resultados comunicados por los pacientes son estimaciones, y no puntuaciones obtenidas después del tratamiento, el cambio desde la basal y las diferencias no pueden ser valorados.

La mayoría de los pacientes tratados con inotuzumab ozogamicina (99,4%), así como con el brazo de quimioterapia (100%), tuvieron efectos adversos, estando relacionados con el tratamiento en el 87,8% y 90,9%, respectivamente. Citopenias, neutropenia febril, infecciones, SLT o hemorragias se presentaron según lo esperable en una población con LLA que recibiera un agente citotóxico. Las citopenias fueron responsables del mayor número de eventos adversos que requirieron tratamiento urgente, de eventos adversos de grado  $\geq 3$  y de eventos adversos que requirieron reducción de dosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes (51,2%) tratados con inotuzumab ozogamicina experimentaron eventos adversos graves y el 31% precisaron tratamiento para esos efectos secundarios, en concreto neutropenia febril y enfermedad venooclusiva. El desarrollo de anticuerpos frente al medicamento fue poco frecuente. Asimismo, las reacciones relacionadas con la infusión fueron, sobre todo, leves o moderadas y cuando aparecieron fueron manejadas con premedicación estándar. La mayoría de los efectos secundarios importantes estuvieron en relación con el agente citotóxico, la calicheamicina, más que con el compuesto conjugado completo y no están relacionados con la unión al CD22 de la superficie celular.

La hepatotoxicidad grado  $\geq 3$  y la enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal fueron efectos adversos importantes que se vieron con más frecuencia en los pacientes tratados con inotuzumab ozogamicina que en el brazo control. Se han identificado factores que predisponen al SOS: uso de agentes alquilantes en el régimen de acondicionamiento del THCM, edad  $\geq 55$  años o bilirrubina  $\geq$  ULN previa al THCM. El riesgo de EVO en pacientes con antecedentes de SOS o con enfermedad hepática grave actual es inaceptablemente alto por lo que el uso de inotuzumab ozogamicina está contraindicado.

## CONCLUSIÓN

Inotuzumab ozogamicina demostró ser estadísticamente superior a la quimioterapia elegida por el investigador en la inducción de remisión hematológica en adultos con LLA de células B positivos para CD22, refractaria o recidivante (80,7% vs. 29,4%) y en la SG (1,5 meses de diferencia entre ambos brazos de tratamiento). Este beneficio se vio en todos los subgrupos relevantes. Los resultados en la subpoblación con cromosoma Ph+ son difíciles de interpretar dado el pequeño número de pacientes incluidos. La tasa de respuesta se acompaña de respuesta molecular profunda, siendo el porcentaje de pacientes sin EMR estadísticamente superior a la quimioterapia. Los datos anteriores unidos a una mayor duración de la remisión y a una toxicidad generalmente manejable, permitió que más pacientes llegaran al trasplante hematopoyético de células madre. Estos resultados se pueden considerar relevantes ya que el THCM es la única opción potencialmente curativa para estos pacientes.

En general, el perfil de la mayoría de los efectos adversos identificados fueron los esperados en la población de estudio (pacientes con LLA refractaria/recidivante) y pudieron manejarse reduciendo la dosis o suspendiendo el inotuzumab ozogamicina. El efecto adverso grave más frecuente que se observó con inotuzumab ozogamicina fue la hepatotoxicidad, incluida la enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal, que en ocasiones puede llegar a ser fatal.

Considerando la gravedad de la enfermedad y la falta de alternativas terapéuticas para pacientes con enfermedad recidivante o

refractaria, la tasa de remisión hematológica y el perfil de seguridad podrían considerarse aceptables. Sin embargo, la mortalidad precoz aumenta en pacientes trasplantados que han sido previamente tratados con inotuzumab. No queda claro por qué ocurre esto, ya que actualmente no puede afirmarse que esta muerte temprana tras trasplante se deba exclusivamente a la enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal, por lo que podría haber algún otro factor relacionado con el propio inotuzumab ozogamicina que esté condicionando el aumento de mortalidad observado en el post-trasplante precoz.

Por tanto, el uso de inotuzumab ozogamicina debería sopesarse muy cuidadosamente, considerando que el beneficio podría verse superado por los riesgos asociados a su utilización. Actualmente no existe información adicional que permita identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad temprana post-trasplante.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras la decisión de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, los pacientes candidatos a recibir Besponsa® en esta indicación en el SNS son aquellos que cumplan los siguientes criterios:*

- *pacientes con LLA en recaída o refractaria que hubieran recibido 1 ó 2 líneas de quimioterapia de inducción previas para la LLA.*
- *ECOG  $\leq 2$  y adecuada función hepática.*
- *Sin historia de enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) EVO/SOS.*
- *Sin linfoma de Burkitt.*
- *Sin leucemia del SNC activa.*
- *Sin historia de alteraciones cardíacas (QTcF < 470 msec.).*

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia elaborará un protocolo farmacoclínico con los criterios de inicio, seguimiento y discontinuación de tratamiento”.*

## REFERENCIAS

1. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Mayo Clinical Proceedings*; 2005;80(11):1517-1527.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-3734.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012: Introduction. National Cancer Institute. Bethesda, MD; Apr 2015: 101 pages.
4. DeAngelo DJ. The use of novel monoclonal antibodies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *ASH Education Program Book*. 2015;2015(1):400-5.
5. Thomas DA. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. *Hematol (Am Soc Hematol Educ Program)* 2007:435-443.
6. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-96.
7. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicina versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(8), 740-753.



8. DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, Shustov A, Liedtke M, Schiffer CA et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv* 2017 Jun 27;1(15):1167-1180.
9. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Antonio Sacristán**

Especialista en Oncología.

**Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Asociación Española de Pacientes con Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.