

SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

I. RESUMEN

II. INFORME DE TECNOLOGÍA SANITARIA -VALORACIÓN LOCAL-

BLINATUMOMAB EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B, RECIDIVANTES/REFRACTARIA - ADAPTACIÓN LOCAL DE UN INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA-

I. RESUMEN

Introducción: La LLA-B es una neoplasia maligna en pacientes de 0 a 19 años. Se estima que las tasas de supervivencia general actual a cinco años son más del 85% y que el 11,7% serán pacientes con LLA-B de alto riesgo. De estos, se espera que el 38,2% tengan al menos una recaída. La LLA-B recaída o refractaria (LLA-B R/R) en edades tempranas es una entidad de mal pronóstico con sobrevida menor al 10%, siendo el TCPH el único tratamiento curativo. Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de Blinatumomab en LLA-B R/R en pacientes de 0 a 19. Evaluar localmente el impacto en el gasto público; en la equidad y salud pública. Tecnología: Blinatumomab es un agente neoplásico, una molécula biespecífica captadora de células T que se une a CD19 y CD3. Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta agosto 2025 en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETS, CRD, Cochrane, Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas (PRÓSPERO); en buscadores genéricos de internet y sociedades científicas. Se identificó un informe de ETS de CONETEC publicado en enero 2025 y se utilizó una herramienta de adaptación para adaptarla al medio local, provincia de Mendoza. También se incluyó una revisión sistemática (RS) publicada en 2025 (da Silva et al.) y se hicieron consultas a especialistas. Resultados: Blinatumomab presenta un incremento de 16,3% más de SG (certeza en la evidencia alta); 23,7% más de SLE (certeza alta); 36,1% más en alcanzar los 0,0001 blastos en médula ósea de ERM (certeza alta); 24,7% más chance de TCPH (evidencia moderada); 18,4% menos de EA grado 3 o mayores (certeza alta); podría aumentar el riesgo de SLC en 9.8% más (certeza moderada) y de convulsiones en 7,7% más (certeza moderada). La estimación de resultados de la RS incluida coincide con la dirección de los resultados previamente citados, mejora de la sobrevida con HR 0,57 (IC 95% 0,43–0,76) y la sobrevida libre de enfermedad HR 0.59 (IC 95% 0.42-0.81). En contexto local se halló un impacto presupuestario inferior al umbral, un impacto probablemente positivo en la equidad y en la salud pública. Conclusión: Los efectos en la salud son considerables, el impacto presupuestario es inferior al umbral, el impacto en la equidad y en la salud pública se consideraron probablemente positivos, si se incorpora blinatumomab al tratamiento de LLA-B R/R en pacientes de 0 a 19 años. Fecha de publicación: 29-08-25.

II. INFORME DE TECNOLOGÍA SANITARIA -VALORACIÓN LOCAL-

El presente documento se elabora a partir del Informe elaborado por CONETEC sobre la tecnología sanitaria “Blinatumomab para tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de células B recidivantes/refractaria”. El informe puede leerse en forma completa en la página oficial de CONETEC.¹

Contenido

1- Introducción	3
2- Objetivos y preguntas de investigación	4
3- Tecnología	5
4- Metodología	6
5- Resultados	7
5.1- Efectos para la salud: eficacia y seguridad	7
5.2- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura	8
5.3- Impacto sobre el gasto estatal	8
5.3.1- Estimación de la población objetivo	8
5.3.2- Estimación del costo de tratamiento anual	9
5.3.3- Impacto presupuestario	11
5.3.4- Otras evaluaciones económicas	12
5.4- Valoración de la equidad	12
5.6- Aspectos de implementación	15
6- Conclusión	16
7- Valoración realizada	16
8- ANEXO I	17
9- Bibliografía	21

1- Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en pacientes de 0 a 19 años y la edad más frecuente de presentación es entre los dos y diez años.²

Se clasifica en LLA de linfocitos B o T según el origen linfoblástico y la presencia de más del 20% de linfoblastos en el frotis de sangre periférico o la médula ósea.^{3,4}

El 75-80% de todas las leucemias en pacientes de 0 a 19 años son LLA y el 85% de los casos de LLA pediátrica corresponde a precursores de células B (LLA-B).⁴

La incidencia estimada de LLA es de aproximadamente 3,3 casos por cada 100.000 niños.⁴ Se trata de un importante problema de salud de una población vulnerable y está contemplado en las políticas públicas.

En Argentina 9.879 pacientes tuvieron LLA de un total de 12.731 casos de leucemias en el periodo 2000-2022. En Mendoza se registraron 373 casos de LLA en pacientes de 0 a 19 años, de un total de 490 casos de Leucemias en el mismo periodo.⁵

En el periodo 2000-2022, la tasa de mortalidad por leucemias en el país fue de 1,34 cada 100.000 menores de 15 años. Se estima que las tasas de supervivencia general de LLA-B actual a cinco años son más del 85% y que el 11,7% serán pacientes con LLA-B de alto riesgo. De estos, se espera que el 38,2% tengan al menos una recaída.⁶

El abordaje terapéutico general de la LLA-B incluye una etapa de inducción a la remisión, y una posterior etapa de consolidación e intensificación una vez que la leucemia está en remisión, esta etapa dura aproximadamente 6 meses. Posteriormente sigue una fase de mantenimiento (2 años). El tratamiento estándar incluye diversas drogas de quimioterapia y radioterapia; esta última se recomienda a menudo para pacientes con diseminación en el sistema nervioso, la médula ósea y los testículos.⁷

La tasa de curación de LLA-B mediante tratamiento de inducción y consolidación alcanza un 80%, un 20% de los casos incidentes presentan recaídas y/o refractariedad temprana al tratamiento convencional.^{4,6} La LLA-B recaída o refractaria (LLA-B R/R) en edades tempranas es una entidad de mal pronóstico siendo la sobrevida menor al 10%, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento curativo.^{8,9,10}

Desde 2002, el Grupo Argentino para el Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) implementa protocolos del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) como tratamiento estándar de las recaídas de la leucemia linfoblástica aguda (LLA).¹¹

El tratamiento de la LLA-B R/R utiliza las tecnologías de la enfermedad primaria: bloques de inducción, consolidación con períodos de descanso o en administración continua. Suele emplearse un bloque de consolidación en base a dexametasona, vincristina, citarabina (ARA-C), metotrexato, ciclofosfamida, PEG-asparaginasa, prednisolona, clofarabina y

posteriormente medición de la enfermedad molecular o enfermedad residual medible (ERM) para definir conducta a seguir. La ERM es un factor pronóstico que mide la presencia de enfermedad molecular (pequeñas cantidades de células leucémicas), después de ciclos de tratamiento en cualquiera de sus fases. Se evalúa mediante muestras de sangre periférica o de médula ósea, por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y por citometría de flujo. La ausencia de ERM está asociada a remisiones y sobrevividas más prolongadas. De alcanzar la ERM negativa y disponer de las condiciones, el paciente es derivado a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).^{12, 13}

El TCPH es el objetivo terapéutico central en los niños, niñas y adolescentes con LLA-B R/R. El pronóstico después del TCPH, la segunda o posteriores recaídas o el fracaso de la quimioterapia de rescate de segunda línea es malo, y las tasas de supervivencia a 3 años alcanzan $\leq 20\%$, 13–27%, y $< 10\%$, respectivamente.^{14, 15, 16} Los especialistas indican en base a 22 centros de diagnóstico y tratamiento de LLA-B (Grupo Argentino Tratamiento Leucemia Aguda), al menos un 38% de los pacientes pediátricos con LLA-B R/R son de alto riesgo de recaída.¹

2- Objetivos y preguntas de investigación

Objetivo:

- Evaluar la eficacia y seguridad de Blinatumomab en Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B, Recidivante / Refractaria.
- Evaluar localmente el impacto en el gasto público de la provincia de Mendoza; el impacto en la equidad y la salud pública de la incorporación de blinatumomab en Leucemia Linfoblástica Aguda células B Recidivantes / Refractarias en pacientes de 0 a 19 años.

Preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de Blinatumomab en Leucemia Linfoblástica aguda de células B recidivante / refractaria?
2. ¿Debe darse cobertura del Blinatumomab en la provincia de Mendoza teniendo en cuenta el uso de recursos, el impacto en la equidad y la salud pública?

En la Tabla 1 se muestra la pregunta de investigación en formato PICO (población, intervención, comparador y resultados, por “outcome” del inglés) y se realizó la búsqueda bibliográfica controlada.

Tabla 1: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.

POBLACIÓN	Pacientes de 0-19 años con diagnóstico de LLA-B recidivante / refractaria.
INTERVENCIÓN	Blinatumomab 38,5 mcg vía intravenosa.
COMPARADOR	Quimioterapia de reinducción - consolidación.
RESULTADOS	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida Global. - Sobrevida Libre de Eventos. - Tasa de Enfermedad residual medible (ERM). - Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). - Remisión completa. <p>Seguridad: Incidencia de eventos adversos graves (grado 3 o mayor).</p>
ESTUDIOS	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, guías de práctica clínica, informes de ETS, evaluaciones económicas, estudios clínicos en curso, políticas de cobertura.

3- Tecnología

Blinatumomab es un agente antineoplásico. Es una molécula biespecífica captadora de células T que se une a CD19 y CD3. Se produce en células ováricas de hámster chino. Consta de 504 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 54 kilodaltons.^{17, 18}

En Argentina, blinatumomab está aprobado por la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), con el certificado N° 59.079, bajo el nombre comercial Blincyto®. Se presenta es polvo liofilizado para reconstitución para infusión intravenosa con una concentración de 38,5 mcg/vial.

Cada vial de dosis única de Blincyto® contiene: Blinatumomab 38,5 mcg; Ácido cítrico monohidrato 3,68 mg; Trehalosa dihidrato 105,0 mg; Clorhidrato de lisina 25,58 mg; Polisorbato 80 0,70 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. ajuste de pH a 7,0. *equivalente a 35 mcg extraíbles de blinatumomab/vial.

Después de reconstituir con 3 ml de agua estéril para inyectables, sin conservantes, la solución reconstituida contiene 12,5 mcg/ml de blinatumomab.

Está indicado en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precursores de células B refractaria o en recaída, Enfermedad Mínima Residual (EMR) positiva. Blincyto® también está indicado para el tratamiento de la LLA de precursores de células B, CD19 positivo, con EMR mayor o igual al 0,1%, en primera o segunda remisión completa, en pacientes adultos y niños.

Un curso de tratamiento para LLA de Precursores de células B, EMR positiva consiste en 1 ciclo de Blincyto® de inducción seguido de hasta 3 ciclos adicionales de consolidación. Un ciclo único de tratamiento de Blincyto® de inducción o consolidación consiste en 28 días de infusión intravenosa continua, seguidos de 14 días libres de tratamiento (42 días en total).

Precio de comercialización en Argentina de Blincyto®, es de \$ ARG 14.204.038,36 (Alfa Beta, consulta: 01 de agosto, 2025).

4- Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta agosto 2025 en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETS, CRD (del inglés, Centre for Reviews and Dissemination- University of York), Cochrane, Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas (PROSPERO); en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INAHTA (su sigla del inglés, International Network of Agencies for Health Technology Assessment), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como NICE (del inglés, National Institute for Health and Clinical Excellence) del Reino Unido; PBAC (del inglés, The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) de Australia; CDA (del inglés, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) de Canadá y CONITEC (del portugués, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS) de Brasil.

Se utilizó la estrategia de búsqueda: ("blinatumomab"[Supplementary Concept] OR "bispecific T-cell engager"[tiab]) AND ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "B-cell acute lymphoblastic leukemia" [tiab] OR "acute lymphoblastic leukemia"[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR guide line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))

Se identificó un informe de ETS de CONETEC publicado en enero de 2025.¹ Se aplicó una Herramienta de Adaptación de Informes de ETS.¹⁹ Se hizo una lectura crítica del informe publicado, siguiendo una lista de cotejo, arrojando como resultado como candidato a

adaptación local en la provincia de Mendoza. También, se incluyó una RS surgida de una búsqueda no estructurada en la que se encontraron 2 RS publicadas en el año 2025.^{20, 21}

Se realizaron consultas a especialistas locales y fuentes de datos epidemiológicos de la provincia.

5- Resultados

La estimación de efectos y certeza de la evidencia para blinatumomab proviene del análisis GRADE del informe de ETS de CONETEC, en el que se comparó el uso de blinatumomab para niños con LLA-B R/R versus quimioterapia. Se describieron los siguientes desenlaces clínicos: Sobrevida global, Sobrevida Libre de Eventos, Enfermedad Residual Medible, Trasplante de Médula ósea fueron ponderados en base al metaanálisis (MA) de Chen et al.²²; los desenlaces de seguridad fueron valorados en base al MA de Marrapodi et al.²³ Se decidió sumar datos de la revisión sistemática (RS) de sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y TCPH de da Silva et al.²⁰

5.1- Efectos para la salud: eficacia y seguridad

En el desenlace **sobrevida global** (SG) a los 2 años Chen et al. (n= 100) encontró un OR 1,97 (1,23 a 3,15), con blinatumomab hubo 16,3% (rango 5,2 a 25,9) más de sobrevida global, certeza de evidencia alta en pacientes con LLA-B R/R.

Para el desenlace **sobrevida libre de eventos** a 2 años (SLE), en pacientes con LLA-B R/R, Chen et al. (n= 157) encontraron OR 2,63 (1,58 a 4,39), con SLE de 23,7% más (11,3 a 34,5 más) en el grupo que recibió blinatumomab. El uso de blinatumomab comparado con quimioterapia mejora la sobrevida libre de eventos a 2 años con certeza de la evidencia alta.

Para el desenlace **Enfermedad Residual Medible** (ERM), con rango de seguimiento de 22,4 a 34,8 meses Chen et al. (n= 305) encontró OR 4,71 (2,84 a 7,81), se alcanza los 0,0001 blastos en médula ósea medida por citometría de flujo por PCR en el 36,1% más (25,5 a 44,3 más) de los pacientes que reciben blinatumomab, con certeza de la evidencia alta.

Para el **desenlace trasplante de células progenitoras hematopoyéticas** (TCPH), en pacientes con LLA-B R/R (n= 304) en un seguimiento de 22,4 a 34,8 meses, el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia probablemente aumente en un 24,7% más (15,5, a 31,5 más) la chance de alcanzar el TPCH (Chen et al.) con OR 3,24 (1,96 a 5,35). Evidencia moderada.

En relación a los **eventos adversos de grado 3 o mayores**, Marrapodi et al. encontró en un seguimiento de 22,4 a 34,8 meses (n= 304), un RR 0,79 (0,70 a 0,89) de efectos adversos en los pacientes con blinatumomab comparado con quimioterapia; 18,4% menos (26,4 a 9,7 menos) de efectos adversos de grado 3 o mayores , con certeza de evidencia alta. Entre ellos se encuentran el síndrome de liberación de citoquinas y las convulsiones.

Para el desenlace del **Síndrome Liberación de Citoquinas (SLC)**, en pacientes con LLA-B R/R, el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia, Marrapodi et al. en un seguimiento de 22,4 a 34,8 meses (n= 304) encontró un RR 15,50 (3,01 a 79,68). Podría incrementar el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas en 9.8% más (1,4 más a 53,2 más) con certeza de la evidencia moderada.

Para el desenlace **convulsiones**, Marrapodi et al. encontró que el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia, en un seguimiento de 22,4 a 34,8 meses (n= 304) en los pacientes con LLA-B R/R, un RR 12,35 (1,63 a 93,28). Aumenta el riesgo de convulsiones en 7,7% más (0,4 a 62,4 más), con certeza moderada de la evidencia.

La tabla de resumen de hallazgos (SOF, sus siglas en inglés de Summary Of Findings) del informe de CONETEC se muestra en el ANEXO I.

En la RS y MA de Da Silva et al de 4 estudios clínicos controlados (n: 703 pacientes), de LLA-B en etapa de consolidación post-inducción en la primera recaída en niños, adolescentes y adultos jóvenes, blinatumomab mejoró la sobrevida global de HR 0,57 (IC 95% 0,43–0,76) y la sobrevida libre de enfermedad HR 0.59 (IC 95% 0.42-0.81). El TCPH fue más frecuente en el grupo que recibió blinatumomab RR 1.43 (IC 95% 1.10- 1.85). La estimación de resultados de esta RS coincide con la dirección de los resultados previamente citados, mejora de la sobrevida.

5.2- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

Por fuera de las recomendaciones y políticas de cobertura del informe de CONETEC se halló:

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI de Perú, realiza una recomendación en contra, no recomienda el uso de blinatumomab en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria, basado en una certeza de evidencia muy baja.²⁴

La guía de Ministerio de Salud de Chile realiza recomendación condicional favorable de usar de blinatumomab en adición a la quimioterapia en niños, niñas y adolescentes con leucemia linfoblástica estirpe B o CD19 positiva con recaída de alto riesgo versus utilizar sólo quimioterapia, evidencia baja. Deben considerarse los potenciales beneficios y riesgos de la intervención, y tomar una decisión teniendo en cuenta las preferencias de cada persona.²⁵

5.3- Impacto sobre el gasto estatal

5.3.1- Estimación de la población objetivo

Para el cálculo de la estimación de la población objetivo se tomaron los pacientes menores de 19 años con LLA según el ROHA entre los años 2000 y 2022 (último publicado), los cuales se estiman 373 pacientes totales.⁵ De este grupo, se calcula que el 85% de los casos corresponde a precursores de células B (n=317), estimándose un promedio anual de catorce

(n=14) pacientes por año. De ellos, se espera que el 11,7% sean pacientes de alto riesgo y que el 38,2% tengan una recaída luego de la quimioterapia de primera línea, resultando en una población objetivo de aproximadamente 1 paciente anual (n=1), según el estudio de Möricke et al. 2008.⁶

Para realizar el análisis del costo del tratamiento que implicaría la incorporación de blinatumomab en la población objetivo se considera sólo un año de la intervención, asumiendo que todos los pacientes lo reciben y todos adhieren al mismo durante el período analizado. No se ha ampliado el horizonte temporal para la estimación económica asumiendo que los casos incidentes serían de 1 persona en los años siguientes ya que no se encuentra un patrón de crecimiento claro en el ROHA (2000-2022). Se utiliza el 100% de la tecnología desde el año 1 y subsiguientes. La estimación se expresa en la Tabla 2.

Tabla 2: Estimación de la población objetivo anual en pacientes candidatos a recibir blinatumomab en el sistema público estatal de la provincia de Mendoza.

Variable	Valor	Referencia	Población objetivo anual
Población menores de 19 años	656.715	INDEC	656.715
Población con LLA-B período 2000-22	373	ROHA 2000-22	373
Promedio LLA-B período 2000-22	85%	(Möricke et al., 2008)	14
% de pacientes de alto riesgo	11,71%	(Möricke et al., 2008)	2
% recaída en pacientes de alto riesgo	38,19%	(Möricke et al., 2008)	1

5.3.2- Estimación del costo de tratamiento anual

Para el cálculo de costos se incluyeron los siguientes conceptos: adquisición de drogas, administración, monitoreo, eventos adversos y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Costo de adquisición: en cuanto a blinatumomab, se costeo la presentación del vial de 38,5 mcg con un valor publicado de \$ ARG 14.204.038,36 (Alfa Beta, consulta: 01 de agosto, 2025). La estimación de la dosis requerida se realizó en base al estudio de Locatelli (2021)²⁶, que

utiliza una dosis diaria promedio de 15 mcg/m² por 28 días. Fue utilizada la superficie corporal y la edad promedio de los pacientes del estudio de Locatelli (2021), que son de 0,95 m² y 7 años respectivamente. Se estima que se requieren entre 10 y 11 viales de blinatumomab por paciente para el ciclo de tratamiento asumiendo que no existen desperdicios por la diferencia entre los requerimientos por aplicación y la presentación del fármaco. Según el informe CONETEC, en la mayoría de los casos no es posible compartir viales, por lo que la estimación del AIP se realizó bajo la asunción de que no se comparten viales, utilizando uno para cada aplicación, lo que implica el máximo desperdicio posible.

Se tomó como comparador la quimioterapia de consolidación que se utiliza habitualmente en pacientes de alto riesgo, según el protocolo Gatla-BFM-ALLIC-2022, y que está compuesto por 3 bloques. Para cada una de las drogas incluidas en el modelo se utilizó el PVP obtenido del Vademecum de Alfa Beta. Se estimó el PSL aplicando un descuento del 43% sobre el PVP.²⁷

Costos de administración: según el estudio de Locatelli (2021) y la opinión de especialistas tomados del informe CONETEC, la administración de blinatumomab requiere entre 3 y 4 días de internación en terapia intermedia y 24 días de internación en sala. El costo unitario de internación se obtuvo del Nomenclador Provincial de Prestaciones de Salud del Ministerio de Salud y Deportes de Mendoza^{1*}. A su vez, antes de la administración de blinatumomab se requieren 5 mg/m² de dexametasona para evitar eventos adversos, por lo que se sumó el costo de la dexametasona al costo de internación en la administración de blinatumomab.²⁸

En el caso del comparador, la quimioterapia de consolidación requiere de 21 días de internación para su administración.

Costos de monitoreo: el monitoreo requiere la determinación de la EMR por citometría de flujo antes de comenzar con el tratamiento y luego de finalizarlo, sea con blinatumomab o con Quimioterapia de Consolidación.

Costos de eventos adversos: Para incorporar el costo del manejo del Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) se estimó como la suma de la internación en terapia intensiva, la adquisición de blinatumomab y su costo de administración. La incidencia de SLC entre los pacientes tratados con blinatumomab y quimioterapia de consolidación se obtuvo del ensayo clínico de Locatelli y col. La estancia media en la UCI (11,10 días) y la dosis de blinatumomab (1,24 dosis) se tomaron del ensayo ELIANA 21.²⁹

Costo de TCPH: se tomaron del estudio de Locatelli (2021) las probabilidades de realizar el TCPH tanto para la rama blinatumomab como para la rama de quimioterapia de consolidación. El costo del TCPH se obtuvo del Nomenclador Provincial de Prestaciones de Salud, utilizados para el cálculo de costos unitarios.

Los costos incluidos con los precios actualizados a agosto 2025 se detallan en la Tabla 3.

^{1*} Publicado por el Ente de Recuperación de Fondos para el Fortalecimiento del Sistema de Salud de Mendoza (REFORSAL).

Tabla 3: Costos incluidos en el análisis.

Costos	Cantidad	Precio ARG	Referencia
Adquisición blinatumomab	399 mcg	\$ 83.907.128,66	Cantidades de Locatelli (2021); precios de Alfa Beta.
Adquisición quimioterapia de consolidación	3 bloques	\$ 8.923.679,43	Cantidades de GATLA; precios de Alfa Beta.
Administración blinatumomab	4 días internación en terapia intermedia, 24 días de internación en sala y 5 mg/m ² de dexametasona	\$ 6.680.644,26	Cantidades de expertos según CONETEC; costos del Nomenclador Provincial.
Administración comparadores	21 días de internación	\$ 4.830.000	Cantidades de expertos según CONETEC; costos del Nomenclador Provincial.
Monitoreo de ambas ramas	2 determinaciones de ERM	\$ 432.000	Cantidades de expertos según CONETEC; costos del Nomenclador Provincial.
Tratamiento de eventos adversos	blinatumomab: 3,7% quimioterapia: 2%	\$ 6.525.903,58	Porcentaje ocurrencia de Locatelli (2021); precios de Alfa Beta y Nomenclador Provincial.
TCPH	blinatumomab: 88,9% quimioterapia: 70,4%	\$ 28.000.000	Porcentaje ocurrencia de Locatelli (2021); precios del Nomenclador Provincial.

5.3.3- Impacto presupuestario

La estimación del impacto presupuestario neto del tratamiento para la población total, teniendo en cuenta los costos mencionados anteriormente, se refleja en la Tabla 4.

Tabla 4: Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) para el contexto local.

Costo sin la tecnología (n=1)	Costo con la tecnología (n=1)	Impacto presupuestario neto (n=1)
\$ 34.028.197,50	\$ 116.153.231,34	\$ 82.125.033,84

Según los datos considerados, el subsector estatal debería afrontar un gasto incremental anual de \$ ARG 82.125.033,84 en 2025 por adoptar la tecnología. Este valor resulta menor al umbral presupuestario central estimado para Mendoza de \$ ARG 101.300.733 para el subsector estatal, lo que implica un **impacto inferior al umbral**, considerando el precio de salida de laboratorio (reducción de precio del 43%).

5.3.4- Otras evaluaciones económicas

En el informe de CONETEC se recolectaron evaluaciones económicas sobre la costo efectividad en otros sistemas de salud. Como costo oportunidad, se comparó con el gasto en salud per cápita en Argentina y concluyó que cubrir el tratamiento equivaldría a dejar de cubrir el gasto total en salud de 1.070 personas, y resultaría equivalente al pago de 524 haberes mínimos jubilatorios promedio anual en 2023. En cuanto al análisis de sensibilidad, el impacto presupuestario está principalmente determinado por la tasa de difusión de la tecnología y en menor medida por la variación de la población objetivo y el precio de adquisición de la tecnología.¹

Costo-Oportunidad

En Mendoza, financiar un tratamiento anual de blinatumomab en la condición evaluada equivaldría al costo de tratar 3 (tres) trasplantes de médula ósea según el nomenclador provincial vigente al 2025.²⁸

5.4- Valoración de la equidad

La consideración de la LLA-B infantil implica analizar integralmente componentes como:

- El acceso a un diagnóstico oportuno, un tratamiento eficaz y la existencia de recursos del sistema de salud en cuanto a profesionales, servicios y medidas generales: las características de la LLA-B hace que sea una condición con especial interés en evitar los retrasos en el acceso al diagnóstico oportuno, considerando la situación fragmentada de nuestro sistema de salud, incluso al interior del país. Un estudio en Argentina indagó sobre los obstáculos al diagnóstico de cáncer infantil en pacientes atendidos en una institución privada, identificando que en el 63,5% se identificaron barreras tales como: consultas no orientativas, demoras institucionales y demoras familiares.³⁰

- Las medidas terapéuticas disponibles, innovación de los tratamientos y acceso al trasplante: en Argentina y en Mendoza el acceso a los tratamientos del cáncer infantil se encuentra estandarizado, existiendo protocolos recursos humanos, financieros y estructurales dispuestos. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) alerta sobre las desigualdades en las tasas de curación que alcanzan más del 80% en países de altos ingresos y cerca del 20% en los de bajos ingresos. Del informe correspondiente al período 2000-08 del ROHA, se desprende que el 75-80% de los pacientes se atienden en hospitales de gestión estatal, reunidos en aproximadamente 30 centros en todo el país. El 40% de los niños con patología oncológica en Argentina, en algún momento de su tratamiento, migran (traslado a un centro en otra provincia) a centros asistenciales que brindan servicios de mayor complejidad (leucemias 30%, tumores cerebrales 51%).³¹

- En Mendoza, el Hospital Notti, el Hospital Flemming y los hospitales de gestión privada concentran los recursos para el diagnóstico, el tratamiento de las LLA-B R/R y la derivación oportuna para el TCPH en centros asistenciales de referencia nacional.

- Determinantes sociales de la población candidatas se consideró: una investigación señala que los sobrevivientes de un cáncer infantil tienen mayor riesgo de sufrir resultados socioeconómicos adversos con respecto al rendimiento educativo, los ingresos y los beneficios de seguridad social que la población general, como así riesgo de desempleo y de una posición laboral más baja.³² Es por ello que se considera que toda acción en el sentido de mejorar el éxito del trasplante y su posterior recuperación, implica morigerar desigualdades.

En el mismo sentido que el informe de CONETEC, la tecnología implica un elevado costo oportunidad que supondría limitaciones para personas con diferentes coberturas de salud y de distintas regiones geográficas y al mismo tiempo sobre la sustentabilidad del sistema sanitario argentino.

En los juicios expresados en la tabla 5, se parte de la consideración de todos los pacientes con LLA-B R/R como una población vulnerable, por el diagnóstico, las consecuencias y la edad considerada. Tabla 5.

Tabla 5: Marco de valor de equidad (GRADE) sobre la incorporación de blinatumomab en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B, Recidivantes / Refractarias.

CRITERIO - PREGUNTA	SITUACIÓN LOCAL
<p>¿Hay impacto en los grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?</p>	<p>No. El paciente con LLA-B R/R que requiere este tratamiento, es atendido en centros especializados del sistema público y privado de Mendoza. La incorporación alcanza a todos los pacientes de condición social o cobertura.</p> <p>Probablemente positivo</p>
<p>¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?</p>	<p>No se identifican diferencias de efectividad relativa de blinatumomab versus su comparador en pacientes con LLA-B R/R en la provincia de Mendoza.</p> <p>Sin impacto</p>
<p>¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?</p>	<p>Los grupos o escenarios desfavorecidos identificados (niños y niñas desfavorecidos en condiciones de base (sociales, cobertura de salud, aspectos parentales y familiares) contarían con recursos compensadores del sistema en esta condición de salud (apoyo social, recursos humanos, agentes de salud y acceso al diagnóstico y tratamiento) para asegurar efectividad absoluta del tratamiento.</p> <p>Probablemente positivo</p>
<p>¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?</p>	<p>Si. El alto precio de la tecnología podría aumentar la desigualdad si no se obtiene una reducción del precio de comercialización. La indicación de la TS debe cumplir los criterios que la evidencia sustenta.</p>

Se estima que la incorporación de blinatumomab tendría un impacto **probablemente positivo** sobre la equidad sanitaria. Debe considerarse el precio de la tecnología y los criterios de indicación.

5.5- Valoración en la salud pública

El cáncer infantil es una condición priorizada en las políticas públicas y la provincia de Mendoza no es ajena a esa prioridad. (Plan Provincial de Salud 2024-30).³³ El Objetivo de Desarrollo Sostenible ODS N°3 es garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades es esencial para el desarrollo sostenible.³⁴ La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha lanzado una iniciativa mundial para el cáncer infantil cuya meta es que los cánceres infantiles alcancen sobrevida mayores al 60% para el 2030.³⁵ Es en este sentido que se analiza la tecnología blinatumomab para población con LLA-B R/R, enfatizando que deben coordinarse medidas, recursos e iniciativas para superar las segmentaciones entre sectores que repercuten directamente en los resultados de salud sobre los niños y niñas.

Desde el punto de vista de sistema de salud, un estudio sobre los recursos de atención del cáncer infantil en Latinoamérica destaca que Argentina cuenta con recursos variados en oncología infantil (tasa de oncólogos infantiles 12/millón de menores de 15 años, una tasa de 2,2 centros de oncología/millón de menores de 15 años) que la coloca por encima de países de la región; pero con dificultades en la coordinación y la estandarización de la práctica clínica.³⁶

El impacto de la incorporación de blinatumomab en la salud pública ha sido considerado como probablemente positivo, toda vez que se cumplan los supuestos de la evidencia recolectada, tanto clínica como económica. Esto se debe a que se prevé que la inversión de esta tecnología colaboraría a mejorar metas sanitarias para una población vulnerable, aunque su posible elevado costo de oportunidad atentaría contra el acceso equitativo entre personas con diferentes condiciones de salud. En este sentido debe prestarse atención a la evidencia económica de este informe. En el informe de CONETEC se valoró como probablemente positiva.

El uso de blinatumomab en LLA-B R/R mejora la sobrevida de los pacientes, se trata de población vulnerable y el impacto en el gasto público es inferior al umbral de Mendoza. Se considera que el efecto en la salud pública es **probablemente positivo**.

5.6- Aspectos de implementación

Con respecto a la implementación de la tecnología, la provincia de Mendoza cuenta con centros aptos para administrar blinatumomab para los que se requiere: presencia de pediatra, hematólogo y enfermeros capacitados, acceso a unidad de cuidados intensivos (UCI), disponibilidad oportuna de inmunoglobulina para suplementación, acceso a medidas de soporte para los efectos adversos de la tecnología como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y acceso a estudios por imágenes urgentes en caso de eventos adversos

neurológicos graves (SAEs). Todo el tratamiento debe ser indicado y monitoreado por onco-hematología en centros de referencia.

6- Conclusión

En efectos en la salud y para desenlaces críticos para el paciente, la estimación de efectos y la certeza en la evidencia fue alta en sobrevida global, en sobrevida libre de enfermedad y enfermedad residual medible. La evidencia fue moderada para TCPH. La evidencia fue alta para los eventos adversos de grado 3 o más y particularmente, moderada para el evento adverso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC), y moderada para el desenlace convulsiones.

En el contexto local de la provincia de Mendoza y en base a la metodología de adaptación para los dominios de gasto público, equidad y salud pública, se estimó un impacto presupuestario inferior al umbral, un impacto probablemente positivo en la equidad y en la salud pública; si se incorpora blinatumomab en pacientes de 0-19 años con diagnóstico de LLA-B recidivante / refractaria.

En base a lo expuesto existen criterios a favor de la incorporación de blinatumomab en pacientes de 0-19 años con diagnóstico de LLA-B recidivante / refractaria en el sistema público de la provincia de Mendoza.

El tratamiento debe ser indicado y monitoreado por onco-hematología en centros de referencia, entre otros aspectos de implementación.

7- Valoración realizada

A continuación, se resume la valoración realizada. Tabla 6.

Tabla 6: Resumen de valoración de la incorporación de blinatumomab en el sistema público estatal de la provincia de Mendoza.

DOMINIO	VALORACIÓN
Efectos en la salud	considerable
Impacto presupuestario	inferior al umbral
Impacto en la equidad	probablemente positivo
Impacto en la salud pública	probablemente positivo

Autores y pertenencia: Gatica C; Fitt V.

Director: Álvarez Jorgelina.

Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS).

Conflictos de interés: ninguno de los autores presentó conflictos de interés con la tecnología analizada.

Fecha de realización: julio 2025. Fecha de publicación: agosto 2025.

8- ANEXO I

Resumen de hallazgos -Fuente: CONETEC- “Blinatumomab en leucemia linfoblástica aguda de células B, recidivantes/refractaria”

Blinatumomab comparado con Quimioterapia para niños con leucemia linfoblástica aguda B R/R

Paciente o población: niños con leucemia linfoblástica aguda B R/R

Configuración: internación

Intervención: blinatumomab

Comparación: quimioterapia

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin blinatumomab	Con blinatumomab	Diferencia		
Sobrevida global a 2 años (SG). Seguimiento: rango 22,4 meses a 34,8 meses. Nº de participantes: 100. (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	OR 1.97 (1.23 a 3.15)	50.0%	66.3% (55.2 a 75.9)	16.3% más (5,2 más a 25,9 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	En pacientes con LLA-B R/R el uso de blinatumomab comparado con la quimioterapia aumenta la supervivencia global a 2 años.
Sobrevida libre de eventos a 2 años (SLE) Seguimiento: rango 22,4 meses a 34,8 meses. Nº de participantes: 157. (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ¹	OR 2.63 (1.58 a 4.39)	40.1%	63.8% (51.4 a 74.6)	23.7% más (11,3 más a 34,5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	En pacientes con LLA-B R/R el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia mejora la supervivencia libre de eventos a 2 años.

<p>Enfermedad residual medible (ERM) Evaluado con: 0,0001 blastos en MO medida por citometría de flujo. Seguimiento: rango 22.4 meses a 34,8 meses. Nº de participantes: 305. (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])¹</p>	<p>OR 4.71 (2.84 a 7.81)</p>	<p>39.1%</p>	<p>75.1% (64.6 a 83.4)</p>	<p>36.1% más (25,5 más a 44,3 más)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ Alta</p>	<p>En pacientes con LLA-B R/R el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia alcanza el valor 0,0001 blastos ERM en M.O medido por citometría de flujo o PCR.</p>
<p>Trasplante (alo-TMCH) Seguimiento: rango 22.4 meses a 34,8 meses. Nº de participantes: 304. (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])¹</p>	<p>OR 3.24 (1.96 a 5.35)</p>	<p>55.4%</p>	<p>80.1% (70.9 a 86.9)</p>	<p>24.7% más (15,5 más a 31,5 más)</p>	<p>⊕⊕⊕○ Moderado ^a</p>	<p>En pacientes con LLA-B R/R el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia probablemente aumente la chance de alo-TMCH.</p>
<p>Efectos adversos grado ≥3 (EA) Seguimiento: rango 22.4 meses a 34,8 meses. Nº de participantes: 304. (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])²</p>	<p>RR 0.79 (0.70 a 0.89)</p>	<p>87.8%</p>	<p>69.4% (61.5 a 78.2)</p>	<p>18.4% menos (26,4 menos a 9,7 menos)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ Alta</p>	<p>En pacientes con LLA-B R/R el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia disminuye el riesgo de efectos adversos grado ≥3.</p>

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) Seguimiento: rango 22,4 meses a 34,8 meses. Nº de participantes: 304. (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²	RR 15.50 (3.01 a 79.68)	0.7%	10.5% (2 a 53.8)	9.8% más (1,4 más a 53,2 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	En pacientes con LLA-B R/R el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia podría incrementar el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas.
Convulsiones Seguimiento: rango 22,4 meses a 34,8 meses. Nº de participantes: 304. (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²	RR 12.35 (1.63 a 93.28)	0.7%	8.3% (1.1 a 63)	7.7% más (0.4 más a 62.4 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	En pacientes con LLA-B R/R el uso de blinatumomab comparado con quimioterapia no aumenta el riesgo de convulsiones.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

- Riesgo de sesgo: Análisis pos hoc.
- Inconsistencia: Heterogeneidad sustancial entre los estudios (I²=72%).
- Imprecisión: Bajo número de eventos.

Referencias

- Chen B, Zou Z, Zhang Q, 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.* 2022, 13:1032664.
- 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.* 2022, 10:929122.

9- Bibliografía

1. Álvarez J, Latorraca M, Lamfre L, Gatica C. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC). Blinatumomab en leucemia linfoblástica aguda de células B, recidivante/refractaria. Informe completo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 34. Versión 1. 2023, pág 1-45. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/04/informe_de_ets_completo_n_34_conetec-blinatumomab_en_lla_cb-consulta_publica_lg_1762025.pdf
2. GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1211-1225. doi:10.1016/S1470-2045(19)30339-0
3. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Updated 2023 Aug 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/> CNBIotecnología. Consulta 8 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>
4. Navikas A, Rivas MM, Agriello E, Belli C et al. Sociedad Argentina de Hematología. Leucemias agudas. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2023. Sociedad Argentina de Hematología 2023: 297-466. Consulta 8 de agosto, 2025. Disponible en: https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/Leucemias_agudas-Guia_2023-Libro.pdf
5. Moreno F. Registro oncopediátrico hospitalario argentino. 8a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2025. Libro digital, PDF. ISBN 978-631-90893-5-6. Consulta 11 de agosto, 2025. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/manual_registro_oncopediatico_hospitalario_argentino_1642025.pdf
6. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008;111(9):4477-4489. doi:10.1182/blood-2007-09-112920
7. Schrappe M, Möricke A, Reiter A, et al. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr.* 2013;225 Suppl 1:S62-S72. doi:10.1055/s-0033-1337966
8. Bancheri M, Remaggi G, Berro M, Ferini G et al. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología. 2023, 793-885. Consulta 13 de agosto, 2025. Disponible en: https://sah.org.ar/docs/guias/2023/Trasplante-Guia_2023-Libro.pdf
9. Von Stackelberg A, Völzke E, Köhl JS, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):90-97. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.020

10. Bhojwani D, Howard SC, Pui CH. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9 Suppl 3(Suppl 3):S222-S230. doi:10.3816/CLM.2009.s.016
11. Makiya ML, Dibar E, Altuna D, Arbesú G et al. Tratamiento de la recaída de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en la Argentina: resultados de un ensayo clínico y una cohorte prospectiva. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires*. 2024;44(1):e0000256
12. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood*. 2022;139(12):1785-1793. doi:10.1182/blood.2021012328
13. Riva G, Nasillo V, Ottomano AM, et al. Multiparametric Flow Cytometry for MRD Monitoring in Hematologic Malignancies: Clinical Applications and New Challenges. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4582. Published 2021 Sep 12. doi:10.3390/cancers13184582
14. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol*. 2018;180(1):82-89. doi:10.1111/bjh.14965
15. Stein AS, Kantarjian H, Gökbüget N, et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1498-1504. doi:10.1016/j.bbmt.2019.04.010
16. Eckert C, Henze G, Seeger K, 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*. 2013;31(21):2736-2742. doi:10.1200/JCO.2012.48.5680
17. Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol*. 2013;5(Suppl 1):5-11. Published 2013 Apr 12. doi:10.2147/CPAA.S42689
18. Koh KN, Park M, Kim BE, Im HJ, Seo JJ. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol*. 2010;45(3):164-170. doi:10.5045/kjh.2010.45.3.164
19. Organización Panamericana de la Salud como Secretaría Ejecutiva de RedETSA. Herramienta para la adaptación de informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Washington, D.C.: OPS. 2024. <https://doi.org/10.37774/9789275329177>
20. Da Silva AMP, Filho LFC, Han ML, et al. Blinatumomab Versus Chemotherapy for Post-Induction Consolidation in First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Published online May 8, 2025. doi:10.1016/j.clml.2025.05.004
21. Ogedegbe OJ, Ntukidem OL, Krishna Mohan GV, et al. Efficacy of Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of

Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2025;17(6):e86260. Published 2025 Jun 18. doi:10.7759/cureus.86260

22. Chen B, Zou Z, Zhang Q, 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*. 2023;13:1032664. Published 2023 Jan 10. doi:10.3389/fphar.2022.1032664

23. 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*. 2022;10:929122. Published 2022 Jul 22. doi:10.3389/fped.2022.929122

24. 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. Consulta 26 de agosto, 2025. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/7096612/6100860-ets-emc-n-008-dets-ietsi-2024-blinatumomab-en-pacientes-pediatricos-con-leucemia-linfoblastica-aguda-de-precursores-de-celulas-b-recidivante-o-refractaria.pdf?v=1729187270>

25. Ministerio de Salud de Chile. Resumen Ejecutivo. Guía de Práctica Clínica. Leucemias en menores de 15 años. Aprobada por Resolución Exenta N°228 de fecha 01/02/2024. Consulta 26 de agosto, 2025. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/03/Final-Resumen-Ejecutivo-GPC-Leucemias-infantiles_2023_v3.pdf

26. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, 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*. 2021;325(9):843-854. doi:10.1001/jama.2021.0987

27. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. *Leukemia*. 2000;14(12):2205-2222. doi:10.1038/sj.leu.2401973

28. Ministerio de Salud y Deportes. Gobierno de Mendoza. Nomenclador de servicios de salud. 2025. Consulta 20 de agosto, 2025. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/7/2025/01/NOMENCLADOR-VIGENTE-AL-01-02-2025.pdf>

29. Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients. *ClinicalTrials.gov*. Consulta 20 de agosto, 2025. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02435849>

30. Grynszpancholc Edith, Pinto Virginia, Ayoroa Andrea, García Leticia, Armesto Arnaldo, Dran Graciela. Frecuencia y determinantes del retraso en el diagnóstico de cáncer infantil en Argentina. *Medicina (B. Aires) [Internet]*. 2019 Oct [citado 2023 Oct 14] ; 79(5): 349-357. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000800003&lng=es.

31. Moreno F y cols. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Resultados 2000-2008. Instituto Nacional del Cáncer; 2010. file:///C:/Users/aaa/Downloads/registro-oncopediatrico-hospitalario-argentino-roha-2010.pdf
32. Frederiksen LE, Mader L, Feychting M, et al. Surviving childhood cancer: a systematic review of studies on risk and determinants of adverse socioeconomic outcomes. International Journal of Cancer. 2019;144(8):1796-1823
33. Gobierno de Mendoza, Ministerio de Salud y Deportes. Plan-Provincial-de-Salud-2024-2030. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/5/2024/02/Plan-Provincial-de-Salud-2024-2030-Libro.indd-o.pdf>
34. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
35. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. CureAll Américas. Disponible en: <https://www.paho.org/es/cureall-americas>
36. Cuadrado, Cristóbal & Prieto, Cecilia & Gonzalez, Ingrid & Gupta, Sumit & Denburg, Avram & Zubieta, Marcela & Johnson, Sonali & Torode, Julie & Kutluk, Tezer & Luciani, Silvana. (2017). Cáncer infantil en Latinoamérica: un análisis comparativo de la respuesta de los sistemas de salud. Perfiles de países.