

2026

INOTUZUMAB OZOGAMICINA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA/REFRACTARIA

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

AETS Mendoza



SÍNTESIS DE EVIDENCIA

INOTUZUMAB OZOGAMICINA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA/REFRACTARIA

La presente síntesis de evidencia recopila información sobre el uso de inotuzumab ozogamicina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Contenido

1- Consulta recibida	3
2- Condición	3
3- Tecnología	6
3.1- Situación regulatoria	8
3.2- Precio de comercialización	8
4- Síntesis de evidencia	9
4.1- Eficacia y seguridad	9
4.2- Informes de ETS, recomendaciones y políticas de cobertura	14
4.2.1- Informes de ETS	14
4.2.2- Recomendaciones	15
4.2.3- Políticas de Cobertura	16
5- Conclusión	16
6- Bibliografía	18



1- Consulta recibida

CONSULTA RECIBIDA	SOLICITANTE
Inotuzumab ozogamicina en leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractaria.	Programa de Asistencia al Paciente Oncológico de la Provincia de Mendoza.

Se recibe consulta a partir de un caso clínico de un paciente de 22 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) CD 22+ de alto riesgo, en recaída y enfermedad refractaria. Recibió tratamiento según protocolo GATLA-Adultos y luego quimioterapia intensiva de rescate con esquema IDA-FLAG con recaída precoz. Actualmente se encuentra en evaluación para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, con búsqueda de donante no relacionado y se indica Inotuzumab ozogamicina como tratamiento de rescate para LLA-B recaída/refractaria, que permita acceder al trasplante alogénico con intención curativa.

2- Condición

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de linfoblastos de estirpe B o T, que infiltran médula ósea, sangre periférica y, en algunos casos, otros tejidos.¹ Esta proliferación maligna altera la hematopoyesis normal, lo que conduce a citopenias (anemia, neutropenia y trombocitopenia), infecciones recurrentes y diátesis hemorrágicas. Sin una intervención terapéutica oportuna, la LLA a menudo progresa rápidamente a complicaciones fatales.²

La LLA se clasifica ampliamente según el linaje de los linfoblastos (células inmaduras) precursoras en:

- Leucemia/linfoma linfoblástico B (LLA-B/LLB).
- Leucemia/linfoma linfoblástico T (LLA-T/LLT).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incorpora a la clasificación, datos genéticos, características clínicas, morfología celular e inmunofenotipo, todos los cuales tienen implicaciones importantes para el pronóstico y el manejo de la enfermedad.³ Por lo que, se trata de una enfermedad heterogénea en cuanto a sus características clínicas, genéticas y pronósticas.

Se caracteriza por tener una distribución bimodal, con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años. Representa el 75-80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 y 5 años.¹

En adultos representa aproximadamente el 20% del total de leucemias, con una mayor prevalencia en personas mayores de 60 años. La incidencia alcanza los 1,8 casos por 100.000



habitantes en mayores de 85 años, y el promedio global en adultos es de 1,47/100.000. La mediana de edad al diagnóstico en adultos se ubica entre los 25 y 30 años.⁴

La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en el grupo pediátrico han alcanzado cifras muy favorables de alrededor del 90% en comparación a datos históricos en adultos del 30-40%. En los últimos años con la utilización de protocolos tipo pediátricos en adolescentes y adultos jóvenes (AYA 15-39/40 años), han mejorado la sobrevida llegando al 75% a 2-5 años.¹

Los resultados con quimioterapia de rescate en el evento de la recaída de LLA en adultos son malos, con un rango de respuesta del 10%-30%; de éstos muy pocos logran llegar al trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico, la única alternativa real de curación de estos pacientes.^{4,5}

Según últimos datos publicados para nuestro país por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS, en 2022, la tasa de incidencia de leucemia (entre 15 y 85 años) estandarizada por edad (mundial) por 100.000 habitantes es de 7,3 en hombres y de 4,5 en mujeres. Mientras que la tasa de mortalidad de leucemia (entre los 15 y 85 años) estandarizada por edad (mundial) por 100.000 habitantes, es de 5,5 en hombres y de 3,3 en mujeres, para el mismo año.⁶

En la provincia según datos obtenidos del registro provincial de tumores para el período de 2013 a 2017 la tasa de incidencia estandarizada por edad (mundial) por 100.000, de la leucemia linfocítica fue de 2,9 en hombres y 2,1 en mujeres.⁷

La LLA es una neoplasia maligna difícil de manejar, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes (de 15 a 39 años), un grupo demográfico puente entre la oncología pediátrica y la de adultos. Aproximadamente el 20% del total de casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se presentan en este grupo de edad, que históricamente ha experimentado peores resultados, especialmente en comparación con los pacientes pediátricos diagnosticados con LLA, quienes tienen menor probabilidad de recaída y tasas de supervivencia considerablemente más altas. Esta diferencia puede atribuirse, en parte, a una mayor probabilidad de biología leucémica de alto riesgo en los adolescentes y adultos jóvenes, a una mayor toxicidad relacionada con el tratamiento y a la amplia variabilidad en los enfoques terapéuticos.⁸

Los síntomas iniciales de la LLA suelen ser inespecíficos, incluyendo fatiga, pérdida de peso y fiebre, aunque también pueden presentarse manifestaciones sugerentes de insuficiencia medular, como palidez, sangrado, equimosis o petequias. Al examen físico pueden observarse fiebre (en el 50% de los casos, generalmente secundaria a infecciones), hepatomegalia (40%), esplenomegalia (60%) y adenopatías (30%). El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se detecta en el momento del diagnóstico en hasta un 10%



de los casos, mientras que la infiltración de otros sitios extramedulares (como testículos, piel, mamas o mucosas) es menos frecuente (< 1%).⁴

En la actualidad se sabe que existen factores que inciden en el pronóstico de la enfermedad, los cuales tienen relación con el paciente (edad), la presencia de enfermedad mínima residual y ciertos marcadores genéticos y/o moleculares propios de la leucemia.

La caracterización del perfil biológico (inmunofenotípica y genética) de la leucemia es fundamental para el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, y debe ser determinada al momento del diagnóstico. En los pacientes adultos la detección de las alteraciones genéticas como la presencia del Cromosoma Philadelphia (Phi) o t(9;22) o alteraciones del gen MLL, confieren mal pronóstico demostrado.^{1,4}

El diagnóstico de LLA se basa en los criterios revisados por la Organización Mundial de la Salud (WHO) del año 2008 (criterios morfológicos, inmunofenotípicos, marcadores citogenéticos y moleculares) y se confirma cuando las células blásticas de origen linfoide son $\geq 20\%$ de las células nucleadas de la médula ósea o $\geq 20\%$ de las células no eritroides cuando el componente eritroide es $> 50\%$.^{4,9}

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda consiste en un esquema multimodal de 2,5 a 3 años que combina quimioterapia en distintas fases (inducción, consolidación e intensificación, mantenimiento) profilaxis del sistema nervioso central y, según el subtipo y el riesgo del paciente, terapias dirigidas, inmunoterapia, radioterapia y/o trasplante de células madre.⁹

En adolescentes y adultos jóvenes (AYA), diferentes grupos colaborativos de Estados Unidos y Europa han comunicado mejores resultados con regímenes de tratamiento inspirados en protocolos pediátricos, particularmente aquellos derivados de los esquemas del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), en comparación con regímenes diseñados para adultos. Se han informado supervivencias libres de eventos a 2-5 años de aproximadamente 63-74% con esquemas pediátricos, frente a 30-45% con regímenes de adultos. La mejoría de los resultados se ha relacionado con una mayor intensidad acumulativa de algunos agentes, como corticosteroides, vincristina y asparaginasa, junto con diferencias en la intensidad y el momento de administración de otros agentes citotóxicos y del tratamiento dirigido al sistema nervioso central.

En concordancia con esta evidencia, la Guía de la Sociedad Argentina de Hematología (2023) recomienda el uso de protocolos inspirados en esquemas pediátricos en pacientes de hasta 40 años. En Argentina, el Grupo Argentino para el Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) utiliza desde 2002 protocolos inspirados en esquemas BFM en el tratamiento de la LLA. Sin embargo, ante una recaída o refractariedad, las opciones terapéuticas son más limitadas y el pronóstico se torna desfavorable. En pacientes jóvenes con adecuada función orgánica, la quimioterapia de rescate seguida de trasplante alogénico de células



progenitoras hematopoyéticas constituye una estrategia terapéutica con potencial curativo. No obstante, aun entre los pacientes que logran acceder al trasplante, los resultados continúan siendo subóptimos y la supervivencia a largo plazo después de una recaída sigue siendo limitada.^{1, 10, 11}

La recaída de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se define como la reaparición de la enfermedad, habitualmente en médula ósea y/o sangre periférica, luego de haber alcanzado una remisión completa. Por su parte, la enfermedad refractaria corresponde a la persistencia de enfermedad, sin alcanzar una remisión completa luego del tratamiento inicial. Ambas situaciones se asocian con un pronóstico desfavorable y requieren estrategias de tratamiento de rescate.

En pacientes con LLA en recaída o refractaria se utilizan esquemas de quimioterapia de rescate con el objetivo de alcanzar una nueva remisión y, cuando es posible, una respuesta suficientemente profunda para proceder al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Entre estos esquemas se encuentra FLAG-IDA, basado en fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e idarubicina. En estudios realizados en pacientes con LLA en recaída o refractaria, FLAG-IDA ha permitido alcanzar remisión completa en aproximadamente 39% de los pacientes, aunque con una duración limitada de la respuesta y una toxicidad considerable, principalmente de tipo infeccioso y hematológico.

A pesar de las estrategias de rescate, la respuesta al tratamiento convencional en la LLA en recaída o refractaria continúa siendo limitada y una proporción importante de pacientes no logra alcanzar una respuesta que permita acceder al trasplante alogénico. En este contexto, la obtención de una remisión profunda y de negatividad de la enfermedad residual medible constituye un objetivo terapéutico fundamental, ya que la carga de enfermedad al momento del trasplante se asocia con los resultados posteriores.⁴

La enfermedad residual mínima (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. De alcanzar la ERM negativa y disponer de las condiciones, el paciente es derivado a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).¹²

3- Tecnología

Inotuzumab ozogamicina (Código ATC: L01FB01) es un conjugado de anticuerpo-fármaco (CAF) que consta de tres componentes:

- inotuzumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra CD22 (presente en la superficie de algunas células cancerosas).



-N-acetil-gamma-calicheamicina, una sustancia citotóxica que produce rupturas en las cadenas dobles de ADN, provocando a posteriori la interrupción del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis.

-dimetilhidrazida que une de manera covalente la N-acetil-gamma-calicheamicina al inotuzumab. 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 CAFCD22 y la liberación intracelular de calicheamicina.^{13, 14}

Está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B positivos para CD22 recidivante o refractaria al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 1 año y mayores.¹³

El tratamiento se administra en ciclos de tres a cuatro semanas. Para el primer ciclo, la dosis total recomendada es de 1,8 mg/m², fraccionada en tres aplicaciones: 0,8 mg/m² el día 1, y 0,5 mg/m² los días 8 y 15. En los ciclos siguientes, la dosis depende de la respuesta alcanzada: para pacientes que logran una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi), se recomienda una dosis total de 1,5 mg/m² por ciclo, administrada en tres dosis de 0,5 mg/m² los días 1, 8 y 15. Mientras que para aquellos que no hayan alcanzado una RC/RCi, la dosis se mantiene en 1,8 mg/m² por ciclo (0,8 mg/m² el día 1, 0,5 mg/m² los días 8 y 15). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución. Se debe proteger de la luz y no congelar.

Se recomienda citorreducción si hay linfoblastos circulantes ≥ 10.000/mm³, con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos ≤ 10.000/mm³, además de premedicación con un corticoide, antipirético y antihistamínico.³ Se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad residual mínima (ERM) después de 2 ciclos. En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.¹⁴

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) de inotuzumab ozogamicina fueron trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infección (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fatiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%), náuseas (31%), cefalea (28%),



neutropenia febril (26%), transaminasas elevadas (26%), dolor abdominal (23%), gamma-glutamilttransferasa elevada (21%) e hiperbilirrubinemia (21%). Entre los trastornos hepato biliares, la enfermedad venooclusiva hepática (EVO), también denominada síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), constituye una reacción adversa de especial relevancia clínica, con una frecuencia del 15%. Por lo que la administración de inotuzumab ozogamicina está contraindicada en pacientes con EVO/SOS grave o en curso, así como en determinadas enfermedades hepáticas graves en curso, entre ellas cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa y hepatitis activa.¹⁴

3.1- Situación regulatoria

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó BESPONSA® (inotuzumab ozogamicin) inicialmente en 2017, indicado para uso intravenoso para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria.¹⁵

En 2017, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó la comercialización bajo el número: EU/1/17/1200/001, y posteriormente en 2022 renovó la autorización de BESPONSA®, Inotuzumab ozogamicina, con la siguiente indicación clínica: monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITQ). Asimismo, en junio de 2013, la Comisión Europea concedió la designación huérfana (EU/3/13/1127) a Pfizer Limited, Reino Unido, para inotuzumab ozogamicina para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células B.¹⁶

En Argentina inotuzumab ozogamicina fue aprobado por Disposición de ANMAT 1262-2020, para su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), en marzo del año 2020 por Certificado N° 59.185 y con el nombre comercial BESPONSA® importada en la República Argentina por PFIZER S.R.L.¹⁷

Posteriormente y bajo Disposición: DI-2025-3704-APN-ANMAT, autoriza a la firma PFIZER S.R.L. la modificación de la indicación para la Especialidad Medicinal denominada BESPONSA®/INOTUZUMAB OZOGAMICINA quedando indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B positivos para CD22 recidivante o refractaria al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 1 año y mayores.¹⁸

3.2- Precio de comercialización

El medicamento se presenta en viales para administración intravenosa de 1 mg, que luego de la reconstitución 1 ml de solución contiene 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.



Valor cotizado por ampolla: \$44.000.000 (fuente Programa de Asistencia al Paciente Oncológico).

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada es de 1,8 mg/m², administrada de forma fraccionada los días 0, 8 y 15. Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada es de 1,5 mg/m², también distribuida entre los días 0, 8 y 15.

Considerando un esquema de dos ciclos (recomendado para pacientes que se van a someter a trasplante de células hematopoyéticas) y una superficie corporal de 1,60 m², calculada para una mujer de 60 kg y de 1,60 m de altura¹⁹, el requerimiento total estimado es de 7 ampollas de inotuzumab ozogamicina, según el siguiente detalle:

Ciclo	Dosis total	Día del ciclo/dosis para 1,60 m ²	Cantidad de ampollas
1 er ciclo	1,8 mg/m ²	día 1; 0,8 mg/m ² = 1,28 mg	2
		día 8; 0,5 mg/m ² = 0,8 mg	1
		día 15; 0,5 mg/m ² = 0,8 mg	1
2 do ciclo	1,5 mg/m ²	día 1; 0,5 mg/m ² = 0,8 mg	1
		día 8; 0,5 mg/m ² = 0,8 mg	1
		día 15; 0,5 mg/m ² = 0,8 mg	1

La estimación presupuestaria total para 7 ampollas de inotuzumab ozogamicina es de:

\$ 308.000.000.

4- Síntesis de evidencia

4.1- Eficacia y seguridad

La evidencia científica identificada proviene de los siguientes estudios:

El estudio pivotal que sustentó la aprobación de inotuzumab ozogamicina fue el ensayo **INO-VATE** (B1931022), publicado por **Kantarjian y cols.** en 2016. Se trató de un ensayo clínico fase III, abierto, aleatorizado (1:1) y de dos brazos, que evaluó la eficacia y seguridad de inotuzumab ozogamicina frente a un esquema de quimioterapia de elección del investigador previamente definido: fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos (FLAG), mitoxantrona/citarabina (MXN/Ara-C) o citarabina en altas dosis (HiDAC). Los desenlaces principales fueron la remisión completa y la supervivencia global en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B CD22 positiva en recaída o refractaria. Los criterios de valoración secundarios incluyeron seguridad, duración de la remisión, supervivencia libre de progresión, tasa de trasplante de células madre y tasa de ERM entre los respondedores.



De 326 pacientes aleatorizados, se incluyeron los primeros 218 para el análisis por intención de tratar (ITT) (inotuzumab ozogamicina, n=109; estándar, n=109). La tasa de remisión completa (RC)/remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) fue de 80,7% [IC del 95%, 72%–88%] con inotuzumab ozogamicina frente a 29,4% [21%–39%]; $p < 0,001$ con la terapia estándar. Entre los pacientes con RC/RCi, la tasa de negatividad de la ERM fue 78,4% [IC del 95%, 68%–87%] con inotuzumab ozogamicina frente a 28,1% [14%–47%]; $p < 0,001$ en comparación con la terapia estándar. Específicamente para los pacientes menores de 55 años, según los factores de estratificación de la aleatorización, la tasa CR/CRi fue de 80,3% [IC del 95%, 69%–89%] con inotuzumab ozogamicina frente a 31,9% [IC del 95%, 21%–44%]; $p < 0,001$, y de acuerdo a las características basales de los pacientes fue de 82,4% [IC del 95%, 72%–90%] con inotuzumab ozogamicina frente a 36,5% [IC del 95%, 25%–47%]; $p < 0,001$ en pacientes con expresión CD22+ $\geq 90\%$.

En este grupo de 218 pacientes, el 41% [n=45/109] procedieron al trasplante de células madre directamente después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina frente a 11% [n=12/109] de la terapia estándar.²⁰

En 2019, **Kantarjian y cols.** publicaron el reporte final y seguimiento de supervivencia a largo plazo (≥ 2 años) del ensayo INO-VATE, (n=326; InO n=164, SoC n=162).

En la población por intención de tratar, la tasa de RC/RCi fue de 73,8% frente a 30,9% con terapia estándar; p unilateral $< 0,0001$, con beneficio consistente en todos los subgrupos analizados. La duración de la remisión fue mayor con InO (HR 0,62; IC 95%: 0,42–0,91; mediana 5,4 frente a 4,2 meses). El análisis con seguimiento extendido mostró para supervivencia global (SG) un HR 0,75 (IC 97,5%: 0,57–0,99), la mediana fue de 7,7 meses con InO y 6,2 meses con terapia estándar, con tasas de SG a 2 años del 22,8% y 10,0%, respectivamente. La supervivencia libre de progresión también favoreció a InO (HR 0,45; IC 97,5%: 0,34–0,60; mediana 5,0 frente a 1,7 meses).

Más pacientes del brazo InO accedieron a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TCPH) tras lograr RC/RCi antes de nueva inducción (39,6% frente a 10,5% de la población ITT; $p < 0,0001$), consistente con su rol como puente a TCPH. El evento adverso distintivo fue la enfermedad veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS): 14,0% con InO frente a 2,1% con terapia estándar, con mayor riesgo en pacientes con acondicionamiento con doble alquilante, bilirrubina elevada pretrasplante o TCPH previo.²¹

En conjunto, los resultados del ensayo INO-VATE y su seguimiento a largo plazo muestran que inotuzumab ozogamicina ofrece una eficacia superior a la quimioterapia estándar en pacientes con LLA de precursores B CD22 positiva en recaída o refractaria. El tratamiento incrementó de manera marcada las tasas de remisión completa/remisión completa con recuperación hematológica incompleta y de negatividad de la enfermedad mínima residual, además de favorecer el acceso al trasplante alogénico como terapia puente. El seguimiento



confirmó una prolongación de la supervivencia libre de progresión y un beneficio más moderado en supervivencia global, con una mayor proporción de pacientes vivos a los dos años. En cuanto a la seguridad, el principal evento adverso asociado a inotuzumab ozogamicina fue la enfermedad veno-oclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal, especialmente en pacientes sometidos posteriormente a trasplante.

Jabbour y cols. (2026) realizaron un estudio fase II, unicéntrico y de un solo brazo, que evaluó inotuzumab ozogamicina a dosis bajas para la erradicación de enfermedad residual medible (ERM) en adultos con LLA B en remisión morfológica (menos del 5% de blastos en médula ósea), con ERM detectable. Se incluyeron 37 pacientes, 17 con enfermedad Ph negativa y 20 Ph positiva; el 76% se encontraba en primera remisión y el 24% en segunda remisión o posteriores. El 65% había recibido previamente blinatumomab. La intervención consistió en un esquema fraccionado de inotuzumab, con una dosis total de 0,9 mg/m² durante el primer ciclo y 0,6 mg/m² en los ciclos posteriores, hasta un máximo de seis ciclos.

El 70% de los pacientes lograron la negatividad de la ERM. Con una mediana de seguimiento de 50 meses, la supervivencia global mediana fue de 61 meses y la supervivencia libre de recaída de 40 meses. Siete pacientes que alcanzaron ERM negativa posteriormente recibieron trasplante de células madre hematopoyéticas y cinco recibieron terapia CAR-T. Los autores señalan que estos resultados respaldan el uso de inotuzumab como estrategia para erradicar la ERM y como puente hacia terapias celulares, aunque el reducido tamaño muestral y la ausencia de grupo comparador limitan la interpretación de los resultados de supervivencia.

En cuanto a la seguridad, se observó síndrome de obstrucción sinusoidal en 3 pacientes (8%), dos de ellos con eventos de grado ≥ 3 . También fueron frecuentes la trombocitopenia y las alteraciones de las transaminasas. Estos hallazgos refuerzan la relevancia de la toxicidad hepática, particularmente en pacientes que posteriormente serán sometidos a trasplante.

La aplicabilidad de estos resultados a la población de la presente evaluación es indirecta. Si bien el estudio incluyó adultos con LLA B y algunos pacientes en segunda remisión o posteriores, la población evaluada se encontraba en remisión morfológica con ERM detectable, mientras que la población objetivo de esta consulta corresponde a pacientes con enfermedad en recaída o refractaria. Asimismo, el estudio fue de un solo brazo, incluyó un número reducido de pacientes y no contó con un grupo comparador, y utilizó un esquema de inotuzumab a dosis inferiores al régimen convencional empleado en la enfermedad en recaída o refractaria. Adicionalmente, una proporción importante de los pacientes había recibido previamente blinatumomab, antecedente que no está presente en la población de la presente evaluación y que podría influir en la respuesta al tratamiento posterior. En consecuencia, estos resultados aportan evidencia complementaria sobre la capacidad de inotuzumab para profundizar la respuesta y alcanzar negatividad de la ERM, pero no permiten estimar directamente su efecto frente a otras estrategias de rescate en pacientes con enfermedad activa en recaída o refractaria.²²



Khouri y cols. (2024) evaluaron prospectivamente, en un estudio fase I/II unicéntrico, la incorporación de inotuzumab ozogamicina al régimen de acondicionamiento previo al trasplante alogénico en 26 pacientes con neoplasias linfoides CD22 +. Se observó un caso de enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal y no se identificaron diferencias significativas en toxicidad hepática, mortalidad relacionada con el tratamiento, prendimiento o enfermedad injerto contra huésped aguda respecto de una cohorte histórica de 56 pacientes que recibieron el mismo acondicionamiento sin inotuzumab. Estos resultados aportan información complementaria sobre la seguridad de la exposición a inotuzumab en el contexto del trasplante, aunque su aplicabilidad es limitada por el reducido tamaño muestral, el diseño no aleatorizado y la inclusión de pacientes con distintas neoplasias linfoides.²³

Changtao Lao y cols. (2025) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de definir la eficacia y el perfil de seguridad de las terapias basadas en InO (tanto en monoterapia como en regímenes combinados), en adultos con LLA de diagnóstico reciente y enfermedad recidivante o refractaria (R/R). La revisión incluyó 1 ensayo controlado aleatorizado (Kantarjian y cols., 2019), 14 estudios de un solo brazo (6 publicaciones de texto completo y 8 resúmenes de congresos) y 1 ensayo clínico que abarcó a 1.068 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 87 años, incluyendo 492 casos de diagnóstico reciente y 576 casos R/R.

Los resultados primarios fueron la respuesta global (RG), la remisión completa (RC), la negatividad de la enfermedad residual mínima (ERM), la supervivencia global (SG) y la tasa de trasplante de células madre. Los resultados secundarios comprendieron los eventos adversos (EA) y la recaída.

A continuación, se presentan únicamente los resultados correspondientes a los cinco estudios que evaluaron regímenes de InO combinado con quimioterapia:

La remisión completa (RC) presentó una tasa combinada del 85,5% (IC 95%: 80,3–90,6), con ausencia de heterogeneidad ($I^2=0\%$), lo que sugiere resultados consistentes entre los estudios incluidos. Asimismo, la negatividad de la enfermedad residual mínima (ERM) fue del 78,5% (IC 95%: 65,0–92,0), con heterogeneidad alta ($I^2=87,8\%$), lo que refleja mayor variabilidad entre los estudios. La tasa de trasplante de células madre fue del 24,4% (IC 95%: 15,1–33,6), con heterogeneidad nula ($I^2=0\%$), lo que sugiere consistencia en este desenlace entre los estudios del subgrupo. En cuanto a la seguridad, la incidencia combinada de enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) fue del 1,7% (IC 95%: -0,02–3,3%) en los pacientes tratados con InO + quimioterapia, con baja heterogeneidad entre los estudios ($I^2=9,7\%$).

No se identificaron estimaciones específicas para el desenlace de supervivencia global correspondiente exclusivamente al subgrupo tratado con InO más quimioterapia, ya que esos resultados se reportaron únicamente para el conjunto de estudios incluidos.⁴



La interpretación de estos resultados debe realizarse con cautela, debido a que la evidencia proviene predominantemente de estudios no comparativos y de un solo brazo, lo que limita la posibilidad de atribuir los efectos observados al tratamiento con inotuzumab ozogamicina y de establecer comparaciones directas con otras alternativas terapéuticas. Asimismo, se observó heterogeneidad entre los estudios para algunos desenlaces, particularmente para la negatividad de la enfermedad residual mínima ($I^2=87,8\%$), lo que indica variabilidad en los resultados obtenidos. Finalmente, debe considerarse la posible indirectitud de la evidencia respecto de la población de interés de esta síntesis, dado que las características clínicas de los pacientes incluidos en los estudios no coinciden completamente con la población definida en la pregunta de investigación. En conjunto, estas consideraciones limitan la aplicabilidad directa de los resultados a la población de interés.

Li y cols. publicaron en 2020 una revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de InO en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída o refractaria y linfoma no Hodgkin (LNH). Se incluyeron 12 estudios con un total de 644 pacientes, de los cuales uno fue un ensayo clínico aleatorizado (INO-VATE) y 11 fueron estudios de cohorte o series (4 de ellos resúmenes de congreso no publicados en extenso).

La eficacia se evaluó mediante las tasas de remisión completa (RC) y respuesta de enfermedad residual mínima (ERM), mientras que entre los desenlaces de seguridad se incluyeron la enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) y los eventos adversos hematológicos de grado ≥ 3 .

En los pacientes con LLA, la tasa combinada de remisión completa fue del 67% (IC 95%: 61–73%), mientras que la respuesta de ERM fue del 45% (IC 95%: 37–53%). Sin embargo, los desenlaces de seguridad fueron reportados como estimaciones agrupadas para LLA y LNH, sin análisis específico para la cohorte con LLA, lo que introduce indirectitud para la interpretación de estos resultados en la población objetivo del presente informe.²⁴

La revisión sistemática y metaanálisis de **Ponvilawan y cols.** (2021) comparó la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia convencional frente a inmunoterapias dirigidas (anticuerpos monoclonales, anticuerpos monoclonales biespecíficos y anticuerpos conjugados con fármacos) administradas con o sin quimioterapia convencional como tratamiento de inducción o rescate en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Para el análisis incluyeron 14 estudios (5 ECA y 9 estudios de cohorte), de los cuales sólo dos evaluaron esquemas con inotuzumab ozogamicina frente a quimioterapia. Estos estudios fueron:

- Kantarjian y cols., 2019, ya descrito en el presente informe y,
- Jabbour y cols., 2019, es un estudio de cohorte histórica de un solo brazo frente a una cohorte contemporánea/histórica tratada con quimioterapia intensiva Hyper-CVAD (HCVAD), que evaluó inotuzumab ozogamicina en combinación con



quimioterapia de baja intensidad (mini-HCVD), con o sin blinatumomab, como tratamiento de primera línea en pacientes adultos mayores con leucemia linfoblástica aguda negativa para el cromosoma Filadelfia. Este último estudio no fue considerado para la síntesis de evidencia del presente informe debido a que evaluó una población con InO como primera línea de tratamiento, diferente de la población objetivo de la presente consulta, circunscripto a pacientes con LLA B en recaída o refractaria.²⁵

4.2- Informes de ETS, recomendaciones y políticas de cobertura

4.2.1- Informes de ETS

En julio de 2025, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) publicó una evaluación rápida sobre la eficacia y seguridad de inotuzumab ozogamicina en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda recaída/refractaria, elaborada en respuesta a un caso clínico puntual. El informe concluye que, para la decisión de cobertura, debe tenerse en cuenta que la evidencia disponible es de calidad moderada a baja. No obstante, señala que inotuzumab ozogamicina ha demostrado una elevada tasa de remisión completa y una reducción de la enfermedad mínima residual frente al tratamiento estándar, así como una mayor duración de las respuestas y un retraso en la progresión de la enfermedad. En cuanto a seguridad, su perfil se considera aceptable, con toxicidades hematológicas previsibles y riesgo de síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, particularmente en pacientes sometidos a trasplante de células madre con posterioridad.²⁶

En 2018, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido recomendó el uso de inotuzumab ozogamicina, dentro de los términos de su autorización de comercialización, como una opción terapéutica para adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B CD22 positiva en recaída o refractaria. En pacientes con enfermedad positiva para el cromosoma Filadelfia, la recomendación se restringe a aquellos que hayan recibido previamente al menos un inhibidor de la tirosina quinasa. Asimismo, el NICE condicionó la recomendación, únicamente si se suministra conforme a un acuerdo comercial establecido con el laboratorio productor. La recomendación se fundamenta en que, aunque la evidencia disponible no demostró un beneficio en la supervivencia global, el tratamiento con inotuzumab ozogamicina incrementa la proporción de pacientes que logran acceder a un trasplante de células madre hematopoyéticas en comparación con la quimioterapia estándar. Además, el NICE consideró que la tecnología cumple los criterios establecidos para los tratamientos destinados a prolongar la vida en pacientes con enfermedad terminal (end-of-life treatment), lo que respaldó su recomendación.²⁷

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del Ministerio de la Sanidad de España realizó en 2019 un Informe de Posicionamiento Terapéutico de inotuzumab ozogamicina (Besponsa®) en Leucemia Linfoblástica Aguda. El mismo concluyó que, inotuzumab ozogamicina ofrece un beneficio clínico frente a la quimioterapia



convencional en adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores B CD22 positiva en recaída o refractaria, al incrementar la tasa de remisión hematológica y la negativización de la enfermedad mínima residual, lo que favorece el acceso al trasplante de células madre hematopoyéticas, única alternativa con potencial curativo para estos pacientes. Si bien el perfil de seguridad se consideró aceptable, la hepatotoxicidad, especialmente la enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal, la estimó como un riesgo relevante, particularmente en pacientes candidatos a trasplante. Por ello, la AEMPS recomendó que su utilización se restrinja a pacientes cuidadosamente seleccionados y bajo criterios específicos de indicación y seguimiento.²⁸

La Revisión Pan-Canadiense de Medicamentos Oncológicos (pCODR) de CADTH, a través de su Comité de Revisión de Expertos (pERC), recomendó el reembolso de inotuzumab ozogamicina de forma condicionada para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B recidivante o refractaria, sujeto a una mejora en su relación costo-efectividad. El comité concluyó que, en comparación con la quimioterapia convencional, inotuzumab ozogamicina proporciona un beneficio clínico al mejorar la supervivencia libre de progresión, con un perfil de seguridad aceptable y sin detrimento de la calidad de vida. No obstante, destacó que no se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global y que existe incertidumbre sobre su eficacia comparativa frente a blinatumomab debido a la ausencia de evidencia directa o indirecta robusta. Asimismo, consideró que, al precio presentado, la tecnología no era costo-efectiva y que se requería una reducción sustancial del precio para justificar su financiación.²⁹

No se identificaron informes de ETS de inotuzumab ozogamicina en BRISA, Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia de Chile, IQWiG, CONITEC. Tampoco se identificaron decisiones públicas ni políticas nacionales específicas de cobertura o financiamiento para inotuzumab ozogamicina en Argentina ni en otros países de Latinoamérica.

4.2.2- Recomendaciones

La Guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés) 2026, para el manejo de la leucemia linfoblástica aguda recidivante/refractaria en adolescentes y adultos jóvenes recomienda, el uso de inotuzumab o blinatumomab en lugar de quimioterapia (recomendación fuerte, baja certeza de la evidencia de los efectos) para los AYA con LLA-B recidivante/refractaria. Además, destaca la necesidad de considerar el riesgo de enfermedad venooclusiva (EVO) en personas que se someterán a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas tras el tratamiento con inotuzumab ozogamicina (InO).⁷

La Guía sobre Leucemia Linfoblástica Aguda, Versión 3.2024 (actualizada posteriormente en 2.2025) de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomienda para pacientes que experimentan una RC después de la terapia de inducción inicial, en los que la enfermedad



residual mínima (ERM) persiste o aumenta, blinatumomab o InO, aunque se prefiere blinatumomab en este contexto para quienes no lo hayan recibido previamente. En el caso de tratamiento con InO recomienda esperar al menos 4 semanas entre la monoterapia con InO y el inicio del acondicionamiento para el trasplante de células madres hematopoyéticas alogénicas a fin de minimizar el riesgo de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS).³⁰

La actualización de la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica 2023/2024 (ESMO, por sus siglas en inglés) incorpora a inotuzumab dentro de los algoritmos de tratamiento de la enfermedad recaída/refractaria, mientras que las recomendaciones para el Manejo de la Leucemia Linfoblástica Aguda en adultos de la Red Europea de Leucemia 2024 (ELN, por sus siglas en inglés), lo reconocen como una terapia estándar para LLA CD22 positiva recaída/refractaria y aconsejan limitar su administración a dos ciclos antes del trasplante alogénico para reducir el riesgo de enfermedad.^{31,32}

4.2.3- Políticas de Cobertura

El Programa de Beneficios Farmacéuticos (PBS, por sus siglas en inglés) de Australia, financia inotuzumab ozogamicina para pacientes con leucemia linfoblástica aguda de precursores B CD22 positiva en recaída o refractaria, sujeto a autorización previa y a criterios clínicos estrictos. La cobertura se restringe a pacientes con estado funcional ECOG^{1*} ≤ 2, previamente tratados con quimioterapia intensiva, con no más de una línea de rescate previa y, en caso de enfermedad Filadelfia positiva, con tratamiento previo con un inhibidor de tirosina quinasa. El PBS establece un máximo de seis ciclos financiados durante la vida del paciente y no lo subsidia cuando se administra a pacientes internados en hospitales públicos, ya que en ese ámbito el financiamiento se realiza mediante un mecanismo diferente para medicamentos oncológicos hospitalarios.³³

En los Países Bajos, inotuzumab ozogamicina se encuentra financiado por el seguro básico de salud como medicamento hospitalario de alto costo (add-on), sujeto a las condiciones de cobertura para la indicación autorizada.³⁴

En España, inotuzumab ozogamicina se encuentra financiado por el Sistema Nacional de Salud para pacientes que cumplen los criterios establecidos en el Informe de Posicionamiento Terapéutico y en la resolución de financiación de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos.³⁵

5- Conclusión

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia maligna heterogénea desde el punto de vista clínico, genético y pronóstico, cuyo manejo continúa siendo particularmente complejo en adolescentes y adultos jóvenes. En este grupo, la resistencia al tratamiento y la toxicidad asociada a los esquemas intensivos constituyen desafíos relevantes. En particular, la LLA B en recaída o refractaria se asocia con un pronóstico desfavorable, debido a las bajas tasas de

^{1*} Escala de estado funcional ECOG (del inglés, Eastern Cooperative Oncology Group).



respuesta alcanzadas con los esquemas de rescate convencionales y a la limitada proporción de pacientes que logra una respuesta suficiente para acceder al trasplante alogénico, la principal estrategia terapéutica con potencial curativo en este contexto.

Inotuzumab presenta tasas de respuesta y negatividad de enfermedad residual, aunque los estudios que lo sustentan presentan limitaciones derivadas de diseños predominantemente no comparativos de los estudios incluidos, heterogeneidad entre poblaciones y tratamientos, y en algunos casos, indirectitud respecto de la población de interés. En lo particular, el estudio INO-VATE constituye la principal fuente de evidencia comparativa; en el inotuzumab ozogamicina incrementó las tasas de respuesta completa o respuesta completa con recuperación hematológica incompleta y de negatividad de la enfermedad residual medible frente a quimioterapia de rescate. Asimismo, se observó una mayor proporción de pacientes que accedió al trasplante alogénico y una mejoría en la supervivencia libre de progresión. El beneficio sobre la supervivencia global fue moderado. Estos resultados son compatibles con el papel de inotuzumab como tratamiento de rescate destinado a lograr una respuesta que permita avanzar hacia una estrategia potencialmente curativa.

En términos de seguridad, inotuzumab se asocia principalmente con toxicidad hematológica e infecciosa. La enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal constituye el riesgo de mayor relevancia clínica, particularmente en pacientes que posteriormente serán sometidos a trasplante alogénico, por lo que requiere una adecuada evaluación del riesgo hepático y planificación del tratamiento y del procedimiento de trasplante.

No es posible establecer una recomendación definitiva acerca de inotuzumab. Su utilización debería contemplar las características de la población incluida en el estudio INO-VATE, y un adecuado balance entre los beneficios y riesgos tales como la enfermedad venooclusiva hepática (particularmente en pacientes candidatos a trasplante alogénico) junto a la disponibilidad de recursos económicos. Asimismo, resulta fundamental el seguimiento y registro de los resultados obtenidos en la práctica clínica con el fin de valorar el beneficio clínico observado en este contexto y frente a la heterogeneidad hallada en evidencia complementaria al estudio mencionado.

Autor: Orueta C., Ríos R.

Director: Álvarez J.

Pertenencia: 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: 25-09-2026.

Contacto: info@aets.com.ar



6- Bibliografía

1. Agriello E, et al. Leucemias agudas. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología; 2023.
2. Lao C, et al. Eficacia y seguridad de inotuzumab ozogamicina y sus terapias combinadas en la leucemia linfoblástica aguda: una revisión sistemática y metaanálisis. *Front Oncol*. 2025 Nov 4;15:1613777. doi: 10.3389/fonc.2025.1613777. PMID: 41262905; PMCID: PMC12623164.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. La revisión 2016 de la clasificación de neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud. *Blood*. 2016;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26980727; PMCID: PMC4874220.
4. Sociedad Chilena de Hematología. Guías prácticas clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. SOCHIHEM; 2016. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/bases/arch1746.pdf>
5. Guías de la Sociedad Americana de Hematología de 2026 para el manejo de la leucemia linfoblástica aguda recidivante/refractaria en adolescentes y adultos jóvenes. *Blood Adv* (2026). Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/10/13/4726/566562/American-Society-of-Hematology-2026-guidelines-for>
6. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN). Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=population&group_populations=0&cancers=36&populations=32&types=0_1&sort_by=value1&key=asr&age_end=17&age_start=3&sexes=
7. Bray F, Colombet M, Aitken JF, et al, eds. Incidencia del Cáncer en cinco continentes, Vol XII. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer; 2024. IARC Scientific Publication No. 169.
8. Oncología Central. La ASH publica guías de práctica clínica sobre leucemia linfoblástica aguda para pacientes adolescentes y adultos jóvenes. Publicado 2026. Disponible en: <https://www.oncology-central.com/ash-publishes-acute-lymphoblastic-leukemia-clinical-practice-guidelines-for-aya-patients/>
9. Manual MSD. Leucemia linfoblástica aguda (LLA). Consultado el 24 de septiembre de 2026. Disponible en:



https://www.msmanuals.com/es/professional/oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla#Signos-y-s%C3%ADntomas_v41356850

10. 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).
11. Enciso LJ, Carreño JA, Suárez ML, Bermúdez CD, Arango M, Samudio I, et al. Tratamiento de rescate de leucemia aguda refractaria o en recaída con el régimen IDA-FLAG: experiencia en la rutina de los servicios. Rev Colomb Cancerol. 2014;18:53-61
12. Uso clínico de la enfermedad residual medible en la leucemia linfoblástica aguda en adultos: recomendaciones de un panel de expertos estadounidenses. Blood Adv. 2025;9(6):1442-1463. Disponible en:
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/9/6/1442/535272/Clinical-use-of-measurable-residual-disease-in>
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos. Besponsa® (inotuzumab ozogamicina). Disponible en:
<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Besponsa: ficha técnica. AEMPS-CIMA. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171200001/FT_1171200001.html
15. Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Información de prescripción de Besponsa (inotuzumab ozogamicina). FDA; 2017. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf
16. Agencia Europea de Medicamentos. Besponsa (inotuzumab ozogamicina): EPAR. Consultado el 24 de septiembre de 2026. Besponsa (inotuzumab ozogamicina). Disponible en:
[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa#authorisation-d
etails](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa#authorisation-details)
17. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 1262/2020. ANMAT; 2020.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición DI-2025-3704-APN-ANMAT. ANMAT; 2025.



19. Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Cálculo de la superficie corporal según DuBois y DuBois. Consultado el 24 de septiembre de 2026. Disponible en: <https://www.samiuc.es/superficie-corporal-asc-segun-dubois-dubois/>
20. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicina versus tratamiento estándar para la leucemia linfoblástica aguda. *N Inglés J Med*. 2016;375(8):740-753. doi: 10.1056/NEJMoa1509277. Publicación electrónica del 12 de junio de 2016.
21. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M., et al. Inotuzumab ozogamicina frente al tratamiento estándar en la leucemia linfoblástica aguda recidivante o refractaria: informe final y seguimiento de la supervivencia a largo plazo del estudio aleatorizado de fase 3 INO-VATE. *Cáncer*. 15 de julio de 2019;125(14):2474-2487. doi: 10.1002/cncr.32116. Epub 28 de marzo de 2019.
22. Jabbour E, Rausch CR, Goulart H, et al. Terapia con inotuzumab ozogamicina para la enfermedad residual medible en leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Blood Cancer J*. 27 de junio de 2026; 16 (1): 154. doi: 10.1038/s41408-026-01551-6.
23. Khouri IF, Alzahrani K, Kantarjian H, et al. Resultados de seguridad y supervivencia a largo plazo de la adición de inotuzumab ozogamicina al régimen de acondicionamiento para el trasplante alogénico de células madre: un ensayo de fase 1-2 en un solo centro. *Am J Hematol*. Mayo de 2024;99(5):836-843. doi: 10.1002/ajh.27254. Epub 23 de febrero de 2024.
24. Li X, Zhou M, Qi J, Han Y. Eficacia y seguridad del inotuzumab ozogamicina (CMC-544) para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma no Hodgkin en recaída o refractarios: una revisión sistemática y metaanálisis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Mar;21(3):e227-e247. doi: 10.1016/j.clml.2020.12.008. Epub 17 de diciembre de 2020.
25. Ponvilawan B, Vittayawacharin P, Tunsing P, et al. Eficacia de la inmunoterapia dirigida como tratamiento de inducción o de rescate en la leucemia linfoblástica aguda: una revisión sistemática y metaanálisis. *Technol Cancer Res Treat*. 2021 Ene-Dic;20:15330338211037434. doi: 10.1177/15330338211037434.
26. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Inotuzumab ozogamicina para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda recaída/refractaria. Mesa de Ayuda No. 575. IECS; 2025.
27. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Inotuzumab ozogamicina para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B en recaída o refractaria. Evaluación de tecnología de NICE n.º 541. Publicado en 2018. Disponible en:



<https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/chapter/1-Recommendations>

28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico: Besponsa (inotuzumab ozogamicina) en leucemia linfoblástica aguda. AEMPS; 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-i-notuzumab-ozogamicina-Besponsa-LLA.pdf>
29. Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias. Revisión Pan-Canadiense de Medicamentos Oncológicos (pCODR): Inotuzumab ozogamicina para la leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída o refractaria. CADTH; 2018.
30. Shah B, Mattison RJ, Abboud R, et al. Leucemia linfoblástica aguda, versión 2.2024, Pautas de práctica clínica en oncología de la NCCN. J Natl Compr Canc Netw. 2024 octubre;22(8):563-576. doi: 10.6004/jnccn.2024.0051. PMID: 39413812.
31. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, et al. Actualización provisional de la Guía de Práctica Clínica de la ESMO sobre el uso de terapia dirigida en la leucemia linfoblástica aguda. Anales de Oncología, 2023; 35, 15-28
32. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Manejo de la LLA en adultos: recomendaciones de la ELN de 2024 de un panel de expertos europeos. Blood. 9 de mayo de 2024;143(19):1903-1930. doi: 10.1182/blood.2023023568.
33. Departamento de Salud del Gobierno de Australia. Pharmaceutical Benefits Scheme (Programa de Beneficios Farmacéuticos): inclusión de inotuzumab ozogamicina. Publicado en 2024. Consultado el 24 de septiembre de 2026. PBS: inclusión de inotuzumab ozogamicina. Disponible en: https://www.legislation.gov.au/F2024L00426/2024-06-01/2024-06-01/text/original/epub/OEBPS/document_5/document_5.html
34. Medicijnkosten.nl. Besponsa (inotuzumab ozogamicina). Consultado el 24 de septiembre de 2026. Disponible en: <https://www.medicijnkosten.nl/medicine?artikelen=BESPONSA+INFUSIEPOWDER+VLAACON+1MG&id=04492667af561b83989982f729bf5437>
35. Ministerio de Sanidad de España. Protocolo farmacoclínico de inotuzumab ozogamicina en leucemia linfoblástica aguda. VALTERMED; 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/docs/20191029_Protocolo_farmacoclinico_INOTUZUMAB_OZOGAMICINA_LLA.pdf

