



ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIGD2 EN EL TRATAMIENTO DE NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO

Revisión rápida

ÍNDICE

1.	Introducción. Definición del problema	3
2.	Alcance y objetivo	4
3.	Metodología	5
4.	Tecnología	6
5.	Resumen de Evidencia Disponible.....	8
6.	Guías de Práctica Clínica	10
7.	Consideraciones de Costos	11
8.	Conclusiones.....	12
9.	Anexo. Resumen de búsqueda	13
10.	Bibliografía	14

1. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Dentro de los tumores neuroblásticos (Grupo IV de la clasificación ICCC –International Classification of Childhood Cancer), el neuroblastoma (NB) es uno de los más frecuentes junto al ganglioneroblastoma. Es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la población pediátrica.

Se utiliza una estratificación en grupos de riesgo, teniendo en cuenta la estadificación del tumor, edad (con punto de corte en 12 o 18 meses), amplificación del oncogen MYCN, histología (favorable o desfavorable), ploidia de ADN, delección q11. Esta estratificación permite diferenciar las mejores opciones de tratamiento para cada grupo (cirugía, quimioterapia, radioterapia, trasplante).

El 50-60% se presenta como una enfermedad de alto riesgo, y a pesar de instaurar un tratamiento multimodal, la supervivencia a largo plazo es del 30-40%.

De acuerdo a los datos publicados por el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA)-Instituto Nacional del Cáncer, en un período comprendido entre 2000-2012, hubo 1293 casos anuales de cáncer en esta población. De ellos, un 6% representado por tumores neuroblásticos (843 pacientes con diagnóstico de neuroblastoma). La edad mediana fue de 2,2 – 4,5 años con una supervivencia a 5 años del 42% (siendo un 23% para los estadios IV).

El tratamiento de los NB de alto riesgo es complejo, e incluye múltiples modalidades: quimioterapia y cirugía, terapia de consolidación con poliquimioterapia, rescate con trasplante autólogo de medula ósea, radioterapia y terapia de mantenimiento para el manejo de la enfermedad mínima residual. Dicho tratamiento debe ser llevado a cabo en centros especializados y de alto volumen, ya que se ha demostrado que este abordaje mejora los resultados.

La mayoría de los pacientes experimentarán recaída de la enfermedad, a partir de células residuales quimioresistentes, motivo por el cual la inmunoterapia fue testada en los últimos 30 años como una estrategia potencial en estos casos.

2. ALCANCE Y OBJETIVO

Efectuar una revisión rápida de la evidencia disponible sobre el uso de Dinutuximab y Dinutuximab beta en pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo (NB-AR).

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue hasta 04/2018 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Tripdatabase, Epistemonikos; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en Google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos en inglés o español.
- Fecha de publicación: hasta 04/2018.
- Artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- Estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- Otro idioma por fuera del inglés o español.
- Estudios en animales o in vitro.
- Reportes de casos, series de casos o casos y controles.
- Otras intervenciones por fuera al objeto de revisión.
- Otra situación clínica por fuera a la analizada otra patología.

Puntos finales: SVG, SLE (sobrevida libre de eventos); seguridad.

Resumen de búsqueda: ver anexo.

4. TECNOLOGÍA

Dinutuximab (ch14.18) y Dinutuximab beta son anticuerpos monoclonales quiméricos anti gangliósido GD2 (que se encuentra en la membrana celular con funciones de receptor y adhesión). GD2 se expresa normalmente en tejido nervioso así como en tejido tumoral.

Ambos anticuerpos generan citotoxicidad mediada por complemento y por células dependientes de anticuerpos (ADCC). Su efectividad aumenta cuando las poblaciones celulares blanco de la inmunidad (granulocitos, macrófagos, células NK) están amplificadas por citoquinas. De esto surge el racional para la combinación en algunos ensayos clínicos de Dinutuximab con IL-2 y GM-CSF.

Dinutuximab y Dinutuximab beta no cuentan con aprobación por ANMAT.

Ambas drogas fueron designadas como drogas huérfanas por las agencias regulatorias FDA y EMA.

De acuerdo a prospecto aprobado por FDA, Dinutuximab (Unituxin®) está indicado en combinación con IL-2, GM-CSF y ácido 13-cis-retinoico (AR) para el tratamiento de pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo que alcanzaron al menos respuesta parcial a la primera línea con terapia multiagente y multimodal.

La dosis es $17.5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en infusión EV 10-20 hs. por 4 días consecutivos por 5 ciclos.

En cuanto a la agencia regulatoria **EMA**, retira en 2017 la aprobación de Dinutuximab debido a que el productor no garantiza la provisión adecuada de la droga para su comercialización en la UE (EMA/H/C/002800). Luego de esta resolución, se otorga aprobación a **Dinutuximab beta** como su similar (EMA/263814/2017).

Dinutuximab beta (Qarziba®) tiene indicación aprobada para el tratamiento de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, de 12 meses o más, que recibieron terapia de inducción y alcanzaron al menos respuesta parcial, seguido de terapia mieloablativa y trasplante, así como pacientes con neuroblastoma refractario o recaído, con o sin enfermedad residual. Previo al tratamiento de la recaída, la enfermedad debe ser estabilizada por otras medidas apropiadas. En el caso de enfermedad recaída/refractaria y en pacientes que no alcanzaron respuesta completa luego de la primera línea, debe ser combinado con IL-2.

Puede administrarse como infusión continua por los primeros 10 días de cada curso (240 hs) con una dosis diaria de 10 mg/m^2 o en infusión de 5 días a una dosis diaria de 20 mg/m^2 por 8 hs. Cuando se combina con IL-2, se administra una dosis de $6 \text{ M UI/m}^2/\text{día}$ por dos periodos consecutivos de 5 días (el primero previo a la infusión de Dinutuximab y el segundo concurrente a la misma).

En la literatura se los encuadra dentro de inmunoterapia, considerándolos equivalentes por su mecanismo de acción.

5. RESUMEN DE EVIDENCIA DISPONIBLE

Los ensayos de Cooperative German Neuroblastoma NB90 y NB97 fueron ensayos no randomizados que incluyeron pacientes con NB-AR estadio 4, de 12 meses de edad o mayores. Los datos surgen de la publicación de Simon y col (2004), que fue un análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en estos dos ensayos (n: 334).

Como desenlaces se reportaron sobrevida libre de eventos (SLE) y sobrevida global (SG), en los pacientes tratados con MAb luego de terapia de inducción o trasplante. En el primer análisis derivado de esta publicación, no se demostraron beneficios en SLE y SG.

De acuerdo al reporte de Simon y col, 2011 con un mayor tiempo de seguimiento (once años), la SLE a 9 años fue de 41% (tto MAb), 31% (QT mantenimiento) y 32% (sin terapia de consolidación) con una p no significativa ($p=0.098$). La SG fue mejor en el grupo tratado con MAb ($46 \pm 4\%$) comparado con QT mantenimiento ($34 \pm 5\%$, $p = 0.026$) y no tratamiento de consolidación ($35 \pm 6\%$, $p = 0.019$). De esta publicación se concluye que la terapia de consolidación impacta en los resultados a largo plazo versus no consolidación.

El ensayo fase 3 aleatorizado abierto publicado en 2010 (Yu y col) de Children Oncology Group (COG ANBL0032) reclutó 226 pacientes con NB-AR en remisión luego de trasplante. Las ramas fueron: inmunoterapia (MAb+IL-2+GM-CSF) asociado a isotretinoína vs tratamiento con isotretinoína. Con un 61% de eventos de SLE (desenlace primario del ensayo), el estudio cumplió los criterios de cierre temprano por la superioridad en eficacia de la rama experimental. Con una mediana de seguimiento de 2.1 años, la inmunoterapia fue superior a la terapia estándar ($66 \pm 5\%$ vs. $46 \pm 5\%$, $P = 0.01$) en SLE y en SG ($86 \pm 4\%$ vs. $75 \pm 5\%$, $P = 0.02$).

Dentro de las toxicidades reportadas en el grupo tratado con inmunoterapia, el 52% de los pacientes experimentaron dolor (grado 3-4), sme. capillary leak en un 24%, pirexia 39%, reacciones infusionales 60%, hipokalemia 35% e hiponatremia 23%. En prospecto figura un mensaje de alerta por reacciones infusionales serias y neuropatía.

Hubo dos publicaciones adicionales de este ensayo como abstract en congresos internacionales. El estudio ANBL0931 (Ozkaynak y col, 2014), reportó datos de toxicidad como objetivo primario y datos de eficacia como objetivo secundario. La toxicidad fue significativa (consistente con reportes previos). La SLE y SG a 2 años fue $74 \pm 6\%$ and $84 \pm 5\%$, respectivamente (n=105).

Los resultados a 4 años desde la randomización (publicados por Yu y col en 2014 como abstract), demostraron que no había diferencias significativas en la SLE pero si en la SG con

inmunoterapia ($p=0.02$). Con respecto a esta última publicación, deber ser interpretado cautelosamente ya que no cuenta con el poder estadístico suficiente (debido a que la aleatorización fue detenida de forma temprana).

No se encontraron reportes de calidad de vida en las publicaciones citadas.

Con respecto a Dinutuximab beta, la búsqueda no arrojó resultados específicos, por lo tanto los datos de eficacia y seguridad son los disponibles en prospecto, no pasibles de análisis de riesgo de sesgo y estadístico en el presente documento.

Se mencionan un ECA en primera línea (Dinutuximab beta con o sin IL-2, luego de trasplante) en pacientes con NB-AR y dos ensayos de una sola rama en el contexto de enfermedad recaída/refractaria (que incluye el programa de uso compasivo).

6. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Como resultado de la búsqueda, no se encontraron guías de práctica clínica nacionales sobre esta patología.

En el año 2015, SIOP (International Society of Pediatric Oncology) en conjunto con el comité de oncología pediátrica de países en desarrollo (PODC) publica recomendaciones para países en contexto de bajos y medianos recursos (Parikh y col, 2015), estratificados de acuerdo a la complejidad de los centros de tratamiento y sus recursos.

Para la enfermedad de alto riesgo, divide al tratamiento en 3 fases: tratamiento intensivo de inducción, tratamiento mieloablativo seguido de trasplante y tratamiento de la enfermedad mínima residual.

Tratamiento de inducción: quimioterapia con múltiples agentes. No se demostró mayor eficacia de un régimen sobre otro. En esta fase también se recomienda terapia local (cirugía o radioterapia), luego del 4^{to} o 5^{to} ciclo de inducción.

Consolidación: el tratamiento recomendado es la terapia mieloablativa seguida de trasplante, si se cuenta con centros de alta complejidad, o la continuidad de quimioterapia en caso de no contar con soporte para efectuar trasplante.

Tratamiento de la enfermedad mínima residual: se recomienda el tratamiento con isotretinoína por 6 meses en pacientes con remisión completa. Se hace mención que la terapia con anticuerpos antiGD2 requiere un soporte intensivo para su administración y control de toxicidad subsecuente, y que no está disponible comercialmente por lo cual su acceso es limitado.

En el contexto de enfermedad recaída/refractaria, recomienda esquemas combinados de quimioterapia o tratamiento con agente único. En algunos casos de recaídas locales únicas, tratamiento como cirugía o radioterapia.

7. CONSIDERACIONES DE COSTOS

No se encontraron estudios de costo-efectividad (CE) publicados. El informe de NICE en desarrollo se encuentra suspendido actualmente ya que se retiró la aprobación por EMA para Dinutuximab. En el ámbito de EE.UU. no se han efectuado a la fecha informes de CE.

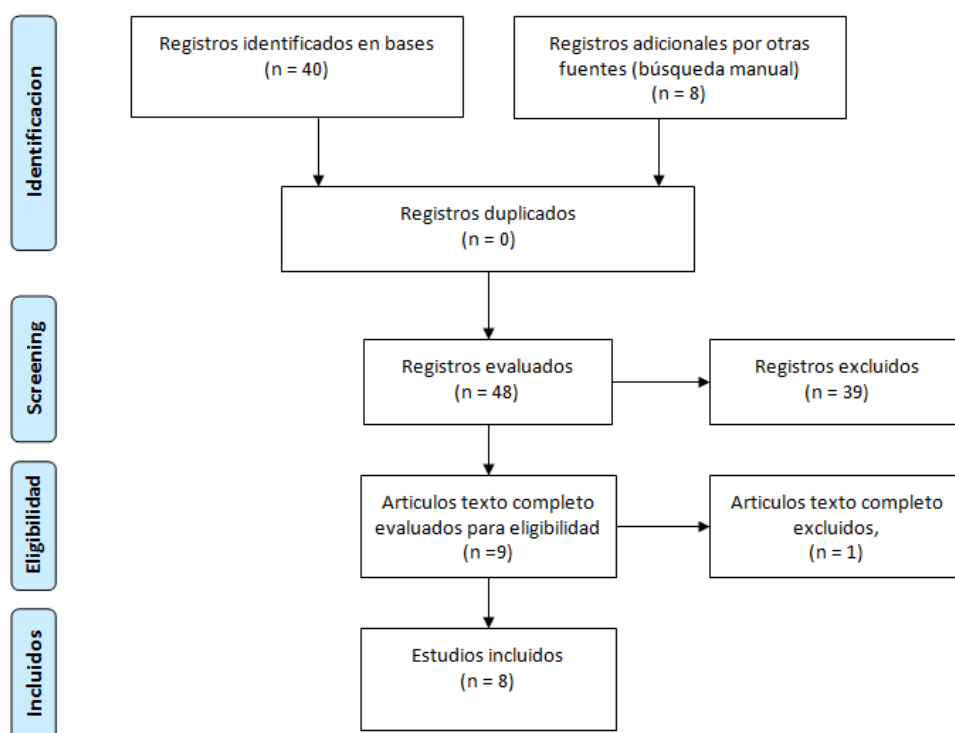
No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias ni evaluaciones económicas de otras agencias regulatorias fuera de las mencionadas.

8. CONCLUSIONES

- En la literatura se los encuadra dentro de inmunoterapia, considerándolos equivalentes por su mecanismo de acción.
La evidencia disponible sobre el uso de anticuerpos anti GD2 en neuroblastoma pediátrico proviene principalmente de ensayos no aleatorizados y análisis retrospectivos de los mismos. El único ensayo aleatorizado de fase III fue abierto, y fue cerrado de forma prematura por lo cual sus resultados deben ser interpretados cautelosamente, desde el punto de vista estadístico.
- Con los elementos disponibles, no es posible valorar la calidad global de la evidencia, dada su heterogeneidad y datos no disponibles.
- Los resultados clínicamente relevantes en la población estudiada, requieren de mayor seguimiento y validación prospectiva. Los beneficios en SLE, de acuerdo a los datos reportados, disminuyen con el tiempo de seguimiento. No así en el caso de la SG, por lo cual impresiona ser el objetivo primario adecuado en el diseño de futuros ensayos.
- La toxicidad grado 3-4 es significativa, y se concluye que requiere de un manejo intensivo, preferentemente en centros especializados. No se cuentan además con reportes de calidad de vida.
- Con los datos disponibles, el balance de riesgos y beneficios es incierto.
- De acuerdo a la guía publicada por SIOP, adaptada de acuerdo a los recursos disponibles, esta terapia no se encuentra recomendada.
- Considerando lo previamente expuesto, no se cuenta con evidencia para recomendar su uso en la práctica habitual, reservándola exclusivamente en el contexto de ensayos clínicos.

9. ANEXO. RESUMEN DE BÚSQUEDA

Terminos MeSh: ("ch14.18 monoclonal antibody"[Supplementary Concept] OR "ch14.18 monoclonal antibody"[All Fields] OR "dinutuximab"[All Fields]) AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND ("neuroblastoma"[MeSH Terms] OR "neuroblastoma"[All Fields])



10. BIBLIOGRAFÍA

Jaume Mora. Dinutuximab for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma, Expert Review of Clinical Pharmacology, 2016
DOI:10.1586/17512433.2016.1160775

Moreno y col. Childhood Neuroblastoma: Incidence and Survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000–2012. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1362–1367

McGinty L, Kolesar J. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Apr 15;74(8):563-567. doi: 10.2146/ajhp160228. Review. PMID: 28389455

Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Niethammer D, Berthold F. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 1;22(17):3549-57. PMID: 15337804
DOI: 10.1200/JCO.2004.08.143

Simon, Barbara Hero¹, Andreas Faldum², Rupert Handgretinger³, Martin Schrappe⁴, Thomas Klingebiel⁵, Frank Berthold. Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer* 2011, 11:21

Yu AL¹, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B, Villablanca JG, Matthay KK, Shimada H, Grupp SA, Seeger R, Reynolds CP, Buxton A, Reisfeld RA, Gillies SD, Cohn SL, Maris JM, Sondel PM; Children's Oncology Group. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1324-34. doi: 10.1056/NEJMoa0911123.

Ozkaynak MF, Gilman AL, Yu AL, et al. A comprehensive safety trial of chimeric antibody 14.18 (ch14.18) with GM-CSF, IL-2, and isotretinoin in high-risk neuroblastoma patients following myeloablative therapy: a Children's Oncology Group study (abstract no. 10044). *J Clin Oncol.* 2014;32(15 Suppl 1).

Yu AL, et al: Update of outcome for high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of chimeric anti-GD2 antibody (ch14.18) + GM-CSF/IL2 immunotherapy in 1st response: A Children's Oncology Group study. Abstract PLo13. *Advances in Neuroblastoma Research*

Congress Cologne May 13th-16th, 2014. Page 108

Parikh NS¹, Howard SC², Chantada G³, Israels T⁴, Khattab M⁵, Alcasabas P⁶, Lam CG⁷, Faulkner L⁸, Park JR⁹, London WB¹⁰, Matthay KK¹¹; International Society of Pediatric Oncology. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1305-16. doi: 10.1002/pbc.25501. Epub 2015 Mar 21.

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.salud.gob.ar/inc

**INC responde:
0800 333 3586**



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación