



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dinutuximab beta (Qarziba[®], anteriormente Dinutuximab beta EUSA[®] y Dinutuximab beta Apeiron[®]) en neuroblastoma

IPT, 71/2022. V1

Fecha de publicación: 28 de julio de 2022¹

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la población pediátrica. Es un tumor maligno originado en el sistema nervioso simpático. Su localización más frecuente es suprarrenal seguida de la abdominal o retroperitoneal. Es una neoplasia con un comportamiento muy heterogéneo que va desde formas poco agresivas que maduran o regresan espontáneamente, principalmente limitadas a pacientes menores de 12 meses o con histología favorable, hasta formas agresivas (neuroblastoma de alto riesgo) que suponen una de las principales causas de muerte por enfermedad en la edad pediátrica. (1)

Según el Registro Nacional de Tumores Infantiles, en España se diagnostican aproximadamente unos 90 casos de neuroblastoma al año. Entre 2010 y 2016 el RETI recogió 604 casos de tumores del sistema nervioso simpático entre 0 y 14 años incluyendo todos los estadios y grupos de riesgo (con una cobertura media del 95%). (2)

La estratificación del riesgo en los neuroblastomas se basa en la edad del paciente en el momento del diagnóstico, el estadio del tumor, características histológicas y características genómicas del tumor, principalmente la presencia o ausencia de amplificación del oncogen MYCN. Aproximadamente la mitad de los neuroblastomas son considerados de alto riesgo (3), y son definidos internacionalmente como pacientes con neuroblastoma metastásico (estadio M) por encima de los 18 meses de edad al diagnóstico o aquellos con amplificación del oncogén MYCN (cualquier edad y cualquier estadio). Los neuroblastomas de riesgo bajo e intermedio tienen buen pronóstico y los esfuerzos se dirigen a mejorar la estratificación de riesgo incorporando factores clínicos y moleculares para minimizar el tratamiento que es preciso administrar evitando secuelas a largo plazo (4).

El tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo (NBAR) ha evolucionado significativamente en la última década gracias a los resultados de los ensayos clínicos colaborativos realizados por grupos cooperativos internacionales. El tratamiento multimodal internacionalmente aceptado consta de 1) quimioterapia de inducción, 2) cirugía del tumor primario, 3) consolidación con altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, 4) radioterapia del tumor primario, 5) terapia diferenciadora con ácido retinoico e 6) inmunoterapia con anti-GD2 (4).

La quimioterapia de inducción está destinada a reducir/controlar la carga de enfermedad (metastásica y tumor primario). Sólo pasan a recibir tratamiento de consolidación (trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) y tratamiento local (cirugía y

radioterapia del tumor primario) aquellos pacientes que han experimentado una buena respuesta a la quimioterapia de inducción, medida tanto por medios de imagen convencional (TC o RMN), como por gammagrafía con meta-iodo-bencil-guanidina marcada con I¹²³ (I¹²³-mIBG) y evaluación de la enfermedad en médula ósea según los criterios internacionales de respuesta del neuroblastoma revisados (5).

En el neuroblastoma de alto riesgo, las innovaciones en el tratamiento multimodal han llegado como resultado de ensayos clínicos aleatorizados conducidos por los grupos colaborativos.

Los resultados de supervivencia de los estudios previos al uso de inmunoterapia muestran tasas de supervivencia global (SG) alrededor del 50% a los 5 años para pacientes de nuevo diagnóstico. En el estudio A3973 del Children's Oncology Group (COG) americano se utilizó una inducción de seis ciclos administrados cada 21 días incluyendo ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina en los ciclos 1, 2, 4 y 6 y cisplatino con etopósido en los ciclos 3 y 5. En este estudio, seguidos de cirugía, trasplante autólogo, radioterapia y terapia diferenciadora la SG a 5 años fue del 50% y la supervivencia libre de eventos (recaída o progresión) (SLE) del 38% (6). En el estudio europeo ENSG5 se utilizaron dos regímenes utilizando los mismos fármacos y dosis (incluyendo vincristina, etopósido, cisplatino, carboplatino, y ciclofosfamida) administrado cada 21 días durante 8 ciclos (régimen OPEC/OJEC) frente a 10 días durante 80 días (régimen COJEC) seguidos de cirugía, trasplante autólogo, radioterapia y terapia diferenciadora en algunos pacientes. En este estudio, la SG a 5 años fue del 31,5% y la SLE de 30,2% para el grupo recibiendo inducción con quimioterapia COJEC, que es el tratamiento utilizado en la actualidad en Europa (7). En la reciente publicación del estudio europeo SIOPEX-HRNB1 utilizando inducción con el régimen COJEC seguido de cirugía, trasplante autólogo, radioterapia, terapia diferenciadora e inmunoterapia en algunos pacientes, la SG a los 5 años para pacientes registrados desde el diagnóstico fue de 43% y la SLE del 33% (8).

A modo de precisión, dada la intensidad y longitud en el tiempo del tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo, algunos estudios reportan supervivencia a partir del trasplante autólogo o a partir del inicio del tratamiento post-consolidación, y estos resultados no son comparables a los resultados de supervivencia al inicio del tratamiento, pues con el paso del tiempo se van excluyendo los pacientes de peor pronóstico (progresión y recaída precoz, falta de respuesta).

Los pacientes que son refractarios al tratamiento de inducción, aproximadamente un tercio del total de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, tienen un pronóstico aún peor. Varios estudios han mostrado cómo pacientes que tienen enfermedad persistente tras la inducción, definida como persistencia de la captación en la gammagrafía con I¹²³-mIBG (usando el score semicuantitativo de SIOPEX >3), denominadas "enfermedad estable", "respuesta parcial" o "respuesta mínima" según los criterios del INRC, tenían una menor supervivencia libre de eventos (9, 10). Estos pacientes reciben quimioterapia adicional con diversos esquemas basados en temozolomida o topotecan (11,12) o terapia con I¹³¹-MIBG (13) con la intención de alcanzar una respuesta de la enfermedad metastásica que posteriormente se pueda consolidar con trasplante autólogo e inmunoterapia.

Con estos datos, a día de hoy, todavía un 60% de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo experimentan recaída de su enfermedad. Tras la recaída del neuroblastoma de alto riesgo, las opciones de supervivencia son mínimas, con un 8% de pacientes alcanzando SG a 5 años (14) e incluso menos (4%) en casos con amplificación de MYCN.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de marzo de 2018 *actualizado el 30 de junio de 2022

Además, estos pacientes sufren considerables efectos a largo plazo del tratamiento. En un reciente estudio francés, el 93% de los supervivientes de neuroblastoma de alto riesgo padecen secuelas a largo plazo, en un 71% estas son graves incluyendo segundas neoplasias, alteraciones dentales, pérdida auditiva, hiperplasia focal nodular hepática, retraso del crecimiento, infertilidad, así como patología cardíaca, tiroidea y renal entre otras. (15)

DESARROLLO DE INMUNOTERAPIA ANTI-GD2

GD2 es un gangliósido de membrana que se expresa en las células de neuroblastoma y con potencialidad de convertirse en una diana terapéutica al ser expresado en todos los neuroblastomas y poco expresado en células normales humanas. Diversos grupos en USA y Europa iniciaron el desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a GD2 a partir de 1980. (16,17)

En 2010 se publicó el resultado del estudio COG ANBL0032 (18) donde se demostró que la utilización de dinutuximab (Unituxin®), añadido al tratamiento post-consolidación con GM-CSF, IL2 y ácido 13-cis-retinoico otorgaba una ventaja en SLE (66% a 2 años frente a 46%) y SG (86% a 2 años frente a 75%) que llevó a la aprobación de dinutuximab por la FDA y la EMA. Posteriormente este fármaco se ha retirado del mercado europeo, a petición del titular de autorización, por problemas de suministro. Recientemente se ha publicado una actualización de los datos del ensayo con mayor seguimiento que muestra una diferencia significativa de SLE a los 5 años para pacientes aleatorizados a dinutuximab (56,6%) frente a aquellos que no recibieron dinutuximab (46,1%). La SG también fue significativamente mayor (73,2 frente a 56,6%). (19)

NEUROBLASTOMA EN RECAÍDA

Más recientemente se ha explorado el uso de dinutuximab en combinación con quimioterapia en pacientes con neuroblastoma en recaída/refractario y enfermedad activa (20). El estudio COG ANBL1221 evaluó dos ramas de manera aleatorizada en un número pequeño de pacientes: irinotecán-temozolomida (I-T) con temsirolimus (inhibidor de mTOR) (n=18) frente a irinotecán-temozolomida con dinutuximab y GM-CSF (n=17). Se demostró un aumento en la tasa de respuestas objetivas (6% para I-T-temsirolimus frente a 53% para I-T-dinutuximab beta), además de un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión (0,25 años para I-T-temsirolimus frente a 2,14 años para I-T-dinutuximab beta, p=0,0003). Posteriormente, se extendió el reclutamiento en la rama de irinotecán-temozolomida-dinutuximab-GM-CSF hasta completar 53 pacientes evaluados, con una tasa de respuestas objetivas total del 41.5% y supervivencia libre de progresión al año en 67.9% de los pacientes. (21) Otras moléculas frente a anti-GD2 están siendo desarrolladas para el tratamiento de consolidación o en combinación con quimioterapia como el anticuerpo humanizado hu3F8 (ensayo NCT01757626) o el hu14.18K322A. (22)

Actualmente, las opciones terapéuticas para neuroblastoma de alto riesgo se limitan a diversos regímenes de quimioterapia (12), terapia con MIBG terapéutica (13), o la participación en ensayos clínicos en fase precoz (23); todos estos deben combinarse con los cuidados paliativos. En pacientes que alcanzan una respuesta radiológica o estabilización de la enfermedad activamente progresiva, no hay alternativas para consolidar esta respuesta que hayan demostrado su eficacia en estudios controlados y aleatorizados.

Existen otras moléculas dirigidas frente a GD2 en desarrollo. Naxitamab, anticuerpo monoclonal humanizado a partir de células 3F8, ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del neuroblastoma en recaída con persistencia de enfermedad ósea y de médula ósea. (24) Asimismo, el grupo del hospital St.Jude ha

desarrollado otro anticuerpo humanizado (hu14.18K322A), reportando su uso en combinación con quimioterapia en pacientes en recaída, así como en primera línea, aunque este fármaco no ha sido comercializado ni está disponible fuera de este centro. (25,26)

DINUTUXIMAB BETA (QARZIBA®)

Dinutuximab beta fue aprobado por la EMA en mayo de 2017 para pacientes con neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses de edad o mayores que han recibido previamente quimioterapia de inducción y que han alcanzado al menos una respuesta parcial, seguida de tratamiento mieloablativo y trasplante de células madre, así como en pacientes con antecedentes de neuroblastoma recidivante o resistente al tratamiento, con o sin enfermedad residual. Antes del tratamiento del neuroblastoma recidivante se debe estabilizar la enfermedad, si esta está activa, mediante otras medidas adecuadas

Además, en la aprobación de la EMA, el tratamiento con dinutuximab beta se debe acompañar de interleukina 2 (IL2) en pacientes con antecedentes de enfermedad refractaria al tratamiento y en pacientes que no han alcanzado una respuesta completa después del tratamiento de primera línea. Dados los resultados del ensayo clínico SIOPEN HRNBL1 presentados por el grupo SIOPEN mostrando que la adición de IL2 al tratamiento con Cis-RA y dinutuximab beta no añade un beneficio en supervivencia y supone una importante carga de toxicidad, en la práctica clínica habitual no se utiliza IL2.(27)

La dosis individual se determina en función del área de superficie corporal y deber ser de un total de 100 mg/m² por ciclo. Para su administración existen dos regímenes disponibles: infusión corta (20 mg/m²/día en infusión i.v. de 8 horas por 5 días) o infusión prolongada (10 mg/m²/día en infusión i.v. de 24 horas por 10 días) que se administran por cinco ciclos de 35 días cada uno. Las administraciones intravenosas, con frecuencia requieren ingreso para la administración si no es posible la administración ambulatoria.

En base a los datos de calidad, no clínicos y clínicos, el CHMP considera que dinutuximab beta no difiere significativamente del dinutuximab contenido en el producto Unituxin®, en cuanto a seguridad y/o eficacia, a pesar de mostrar algunas diferencias en su estructura molecular y proceso de fabricación. Por ello, se consideran como la misma sustancia activa.

Farmacología

Dinutuximab beta es un anticuerpo monoclonal IgG1 híbrido dirigido específicamente contra el componente carbohidrato del disialogangliósido 2 (GD2), que está sobreexpresado en las células del neuroblastoma.

Según el EPAR de dinutuximab beta (28), el perfil farmacocinético de dinutuximab beta no ha sido suficientemente caracterizado por limitaciones técnicas relacionadas con los métodos bioanalíticos; los datos disponibles sobre distribución, biotransformación y eliminación se han incluido en la ficha técnica.

Los estudios farmacodinámicos muestran *in vitro* que el dinutuximab beta se une a líneas celulares de neuroblastoma que expresan el GD2 y que induce citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). En presencia de células efectoras humanas, incluidas células nucleares de sangre periférica y granulocitos de donantes humanos sanos, se observó que el dinutuximab beta media la lisis de líneas celulares de neuroblastoma y de melanoma humanos de forma dependiente de la dosis. No se ha podido dilucidar el efecto farmacodinámico específico por la adición de IL2.

Eficacia

Los estudios que apoyan la eficacia de dinutuximab beta son cinco, se resumen en la tabla al final e incluyen:

- 1) Programa de uso compasivo (APN311-303) realizado en pacientes con neuroblastoma en recaída o refractario, estudio no controlado, con recogida de datos retrospectivos, y unicéntrico donde se utilizó el régimen de infusión prolongada (10 mg/m²/día por 10 días en 5 ciclos) asociado con IL2 por vía subcutánea (s.c.) y ácido 13-cis-retinoico oral: 54 pacientes.
- 2) Estudio fase I APN311-101 realizado en pacientes con neuroblastoma en recaída o refractario, estudio no controlado, multicéntrico de escalada de dosis donde se utilizó el régimen de infusión corta (administración en 8 horas por 5 días en 5 ciclos): 15 pacientes
- 3) Estudio fase II APN311-201 realizado en pacientes con neuroblastoma en recaída o refractario tras trasplante haploidéntico, estudio no controlado, multicéntrico donde se utilizó el régimen de infusión corta (20 mg/m²/día en 8 horas por 5 días en 5 ciclos): 35 pacientes
- 4) Estudio fase I/II APN311-202 realizado en pacientes con neuroblastoma en recaída o refractario, estudio no controlado, multicéntrico de escalada de dosis donde se utilizó el régimen de infusión prolongada (infusiones de 24 horas por 10 días en 5 ciclos).
- 5) Estudio fase III APN311-301/302, realizado en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo de nuevo diagnóstico, aleatorizado y controlado, utilizando el régimen de infusión corta (20 mg/m²/día en 8 horas por 5 días en 5 ciclos). En el estudio 301, 34 pacientes fueron aleatorizados a recibir ácido 13-cis-retinoico frente a ácido 13-cis-retinoico con dinutuximab beta. En el estudio 302, 406 pacientes fueron aleatorizados a recibir dinutuximab beta con ácido 13-cis-retinoico con o sin IL2. (27)

Estos estudios han utilizado los dos regímenes de infusión intravenosa con la misma dosis total de 100 mg/m²/ciclo, salvo en el ensayo de escalada de dosis (estudio APN311-101). Asimismo se han estudiado dos poblaciones distintas: neuroblastoma en recaída o situación de refractariedad, y en primera línea para neuroblastoma de alto riesgo. Los estudios principales de la autorización son el programa de uso compasivo (APN311-303) y el ensayo fase III (APN311-302).

Figura 1: datos de SG en el estudio APN311-302 con dinutuximab beta ±IL2 (“MAT and immunotherapy”) en neuroblastoma de alto riesgo en primera línea comparados con controles históricos (mismo ensayo SIOPEX antes de la introducción de inmunoterapia “MAT”) (29)

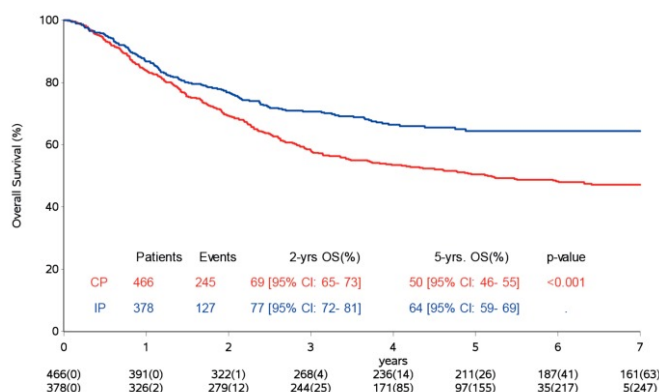
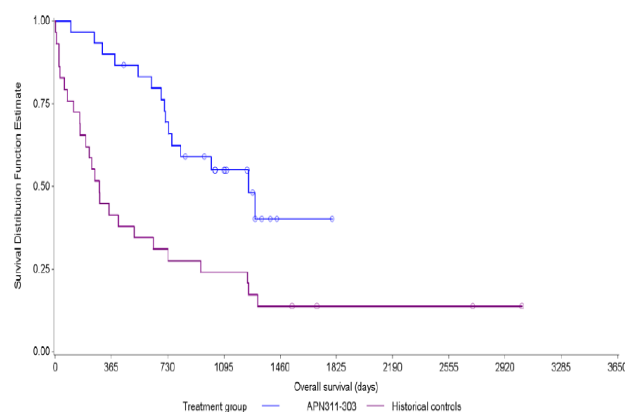


Figura 2: Datos de SG en el estudio APN311-303 (uso compasivo) en neuroblastoma en recaída comparados con controles históricos (estudio/registro Italiano) (28).



Neuroblastoma de alto riesgo en primera línea:

Después de la publicación del estudio pivotal COG ANBL0032 con dinutuximab (Unituxin®) (18) mostrando un incremento significativo de SLE y SG a 2 años, se implementó el uso de inmunoterapia anti-GD2 en la fase de consolidación del tratamiento de primera línea en el NBAR, tras quimioterapia a altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, por lo que no fue posible realizar una randomización con dinutuximab beta frente a placebo/tratamiento estándar. Por ello, en el estudio principal realizado por el grupo cooperativo SIOPEX HRNBL1 (APN311-302), todos los pacientes recibieron dinutuximab beta con o sin IL2 añadida, dentro de la llamada “randomización R2”. Los resultados presentados en el EPAR muestran una SLE a 3 años (análisis por intención de tratar) de 55,4% para dinutuximab beta sin IL2 y del 61,2% para dinutuximab beta con IL2 (p=0,32). (27) La figura 1 muestra la supervivencia global de pacientes tratados con dinutuximab beta (±IL2) en comparación con controles históricos.

El ensayo clínico SIOPEX HRNBL1 ha estado abierto al reclutamiento de 2002 a 2017. En este periodo se han realizado distintas aleatorizaciones (de R0 a R4) (8). En este ensayo clínico, la inmunoterapia con antiGD2 solo se utilizó a partir de 2006 en un número reducido de pacientes y a partir de 2009 en las aleatorizaciones descritas en el EPAR usando dinutuximab beta con y sin IL2.

En el EPAR se incluyen datos históricos del mismo ensayo clínico SIOPEX antes de la apertura de la aleatorización con dinutuximab beta, es decir, con la misma población de pacientes, aportando datos de SG a 5 años de 50% sin dinutuximab beta frente a 65% con dinutuximab beta (p<0,0001).

Neuroblastoma en recaída o situación de refractariedad

Se incluye un estudio principal (APN311-303) reportando un programa unicéntrico de uso compasivo con administración en infusión prolongada, datos de otros dos estudios (APN311-101 y APN311-202) en esta población y otro estudio (APN311-201) en pacientes tras trasplante alogénico haploidéntico, tratamiento experimental cuyo uso no es generalizado en esta población.

En el programa de uso compasivo con dinutuximab beta se documentó una SLE a los 2 años del 29% para pacientes refractarios y del 31% para recaídas. Asimismo, la SG a los 2 años fue del 70% para pacientes en refractariedad y del 69% para pacientes en recaída.

Estos datos se comparan con un control histórico del registro italiano de neuroblastoma (1999-2006) de SG a 2 años del 31% ($p=0,0009$). Los otros dos estudios, un fase I y un fase I/II de rama única, muestran resultados dentro del mismo rango (Tabla 1). La figura 2 muestra la supervivencia global de este estudio en comparación con controles históricos.

Igualmente en el campo del neuroblastoma en refractariedad o recaída, el ensayo clínico BEACON Neuroblastoma (EudraCT 2012-000072-42) ha completado recientemente una aleatorización entre quimioterapia con temozolomida o topotecan-temozolomida con/sin dinutuximab beta. Se han reclutado 65 pacientes en total y los resultados todavía no han sido publicados.

Papel del uso de IL2

La cuestión del papel de IL2 añadido a dinutuximab beta se ha evaluado en tres aleatorizaciones:

1) la aleatorización R2 del ensayo clínico de primera línea SIOPEN HRNBL1, que es la que se incluye en el EPAR (APN311-302) y ya ha sido publicada, (27)

2) La aleatorización ARAQ del ensayo SIOPEN en neuroblastoma refractario o en recaída de infusión prolongada (EudraCT 2009-018077-31) utilizando una dosis más baja de IL2, que no ha sido reportada todavía.

3) la aleatorización R4 del ensayo clínico de primera línea SIOPEN HRNBL1, que acaba de completarse recientemente y cuyos resultados todavía no están disponibles, de nuevo con dosis más bajas de IL2 y una administración más prolongada de esta para reducir su toxicidad añadida.

Existen varios ensayos clínicos en marcha que arrojarán más datos en ambas situaciones. En primera línea, el ensayo HRNBL1 del grupo cooperativo SIOPEN (EudraCT 2006-001489-17) está comparando el efecto en SLE de dinutuximab beta en infusión prolongada con o sin IL2 (randomización R4). En pacientes con neuroblastoma en recaída o refractariedad, el ensayo APN311-201 (EudraCT 2009-018077-31) ha continuado incorporando una randomización (llamada ARAQ) con dinutuximab beta con o sin IL2.

Seguridad

Los diversos estudios reportados y en marcha han evaluado las dos pautas que se recogen en la ficha técnica: dosis de 100mg/m²/ciclo durante cinco ciclos cada cinco semanas con dos regímenes: infusión corta (infusiones de 8 horas en 5 días) e infusión prolongada (infusiones de 24 horas en 10 días) (30). Los datos disponibles en el EPAR incluyen 514 pacientes, 98 con infusión prolongada y 416 con infusión corta.

Además de dinutuximab beta, los pacientes recibieron IL2 en todos los estudios, excepto en el estudio APN311-302 en que se aleatorizaron 1:1 con/sin IL2. Además, la gran mayoría de los pacientes recibieron ácido 13-cis-retinoico 14 días, administrado entre las administraciones de dinutuximab beta, no de manera concurrente (31).

En general, la administración del tratamiento suele requerir la hospitalización del paciente durante las infusiones. La administración domiciliaria con bombas de infusión ambulatoria es posible con el régimen de administración prolongada y utilizada en diversos centros nacional e internacionalmente. (32)

En el estudio aleatorizado APN311-302 una proporción significativa de pacientes no consiguió completar el tratamiento

planeado: un 21,7% de los pacientes que recibieron dinutuximab sin IL2 y un 60,6% de los que recibieron dinutuximab con IL2.

En todos los estudios se objetivaron múltiples toxicidades relacionadas con el tratamiento. Los pacientes presentaron acontecimientos adversos graves (SAEs) en un rango entre 22,2% y 71,4% de los pacientes. Los efectos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento (TEAE) llevaron a discontinuación del tratamiento en entre un 9,3 y un 22,7% de los pacientes.

Las reacciones más frecuentes en los diversos estudios incluyeron fiebre, dolor, vómitos, tos, aumento de peso, elevación de transaminasas y GGT, anemia, trombopenia, leucopenia, reacciones cutáneas, estreñimiento, taquicardia, hipotensión y síndrome de fuga capilar.

Las reacciones grado 3/4 más frecuentes incluyeron dolor, anomalías de laboratorio hematológicas y de función hepática, fiebre, infecciones, reacciones alérgicas y síndrome de fuga capilar.

Se ha documentado que la incidencia de toxicidades graves y no graves disminuye con los siguientes ciclos de tratamiento.

En el estudio APN311-302 se pudieron comparar las toxicidades en pacientes tratados con y sin IL2. Las toxicidades fueron significativamente mayores en pacientes que recibieron IL2, sobre todo fiebre, síndrome de fuga capilar, infecciones y dolor entre otros. Como se ha mencionado, la proporción de pacientes que tuvieron que detener el tratamiento por toxicidades fue mucho mayor en pacientes recibiendo IL2.

La principal toxicidad de dinutuximab beta es el dolor de carácter neuropático. Este dolor está directamente relacionado con la velocidad de la infusión y disminuye durante los siguientes días del mismo ciclo y durante los siguientes ciclos. En los estudios realizados se observó que la dosis de morfina administrada en el 5º ciclo fue aproximadamente la mitad que la recibida en el 1º ciclo de tratamiento. Por ello, todos los pacientes deben recibir morfina intravenosa al iniciar el tratamiento, ajustando después según la toxicidad observada. En el régimen de infusión corta, la incidencia y gravedad del dolor es mayor que con la infusión prolongada.

Además, las reacciones relacionadas con la infusión y las reacciones de hipersensibilidad son frecuentes, ocurriendo en hasta un 89% de los pacientes, siendo de grado 3 en hasta un 18% de los pacientes. Sus manifestaciones incluyen hipotensión, rash, edema, broncoespasmo, tos y urticaria, con una incidencia de alrededor del 3% de reacción/shock anafiláctico. Por ello, se debe administrar medicación antihistamínica previamente a la infusión del fármaco.

Otras reacciones adversas frecuentes de importancia incluyen distrés respiratorio, síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de fuga capilar, neurotoxicidad (defectos de midriasis y acomodación, oftalmoplejía y neuropatía periférica) e infecciones. Entre un 6-23% de los pacientes tuvieron infecciones graves.

Por el tipo de diana terapéutica de dinutuximab beta (GD2), la toxicidad neurológica merece ser comentada en detalle. Según el EPAR, en el estudio APN311-302, un 19,7% de los pacientes tuvieron neurotoxicidad como efecto adverso, central en 12,8% y periférica en 10,4% de los pacientes. El 21,3% de los pacientes tuvo toxicidad ocular, principalmente pupilas dilatadas o dificultad de acomodación. Además, se han reportado casos de mielitis transversa. (33) En un estudio de tres ensayos clínicos de SIOPEN, se reportaron neurotoxicidades grado 3-4 en 44/1102 pacientes (4%), con mayor frecuencia en pacientes que también recibían IL2. Los efectos secundarios neurológicos graves más comunes observados fueron paresia o hipotonía (n= 10), vejiga neurogénica (n=7), convulsiones (n=6), ataxia y/o alteraciones de la marcha (n=4) y

parálisis de nervios craneales (n=4). El 0.45% de los pacientes presentaron déficits neurológicos persistentes y graves.

También se han reportado tres casos de mielitis transversa grave asociada al uso de dinutuximab. Todos se trataron con altas dosis de corticoides. Un paciente se trató además con plasmáferesis y otro con inmunoglobulinas iv. Los tres tuvieron una recuperación funcional y por imagen (34).

No se han reportado estudios sobre toxicidades a largo plazo de la inmunoterapia antiGD2. En resumen, el tratamiento con dinutuximab beta se asocia con toxicidades significativas de grado ≥ 3 en gran parte de los pacientes que lo reciben. Estas toxicidades aumentan en gravedad y frecuencia con la administración concurrente de IL2 y disminuyen con la administración en infusión prolongada.

DISCUSIÓN

Dinutuximab beta ha sido autorizado por la EMA para el tratamiento de consolidación del neuroblastoma de alto riesgo en primera línea o en situación de recaída/refractoriedad.

La diana terapéutica de dinutuximab beta, GD2, es un gangliósido de membrana presente en la superficie de, virtualmente, todas las células de neuroblastoma, y en muy pocas del organismo normal, por lo que se trata de una diana terapéutica muy específica. Las únicas células que pueden expresar GD2 son fibras nerviosas, lo que explica el dolor asociado a su infusión. GD2 reúne todos los datos y condiciones preclínicas y clínicas necesarios para ser una diana terapéutica altamente prioritaria en neuroblastoma.

Los datos referentes a la eficacia de dinutuximab beta se basan en diversos estudios de rama única y un estudio aleatorizado donde todos los pacientes recibieron dinutuximab beta, por lo que no existen datos (ni hay ensayos en marcha) que comparen el tratamiento de consolidación del NBAR de nuevo diagnóstico o en situación refractaria o recaída con dinutuximab beta frente a un tratamiento control sin dinutuximab beta. El estudio en NBAR en primera línea (APN311-302) es el único cuyo objetivo primario incluía la SLE.

Considerando la situación de enfermedad rara y grave, con una gran necesidad terapéutica, los datos disponibles provenientes de los ensayos clínicos mencionados comparan la supervivencia libre de eventos y supervivencia global en pacientes tratados con dinutuximab beta con controles históricos. Las comparaciones con controles históricos se solicitaron por el CHMP y se realizaron análisis de sensibilidad para confirmar que los factores pronósticos conocidos estaban balanceados en las diversas comparaciones. Estos datos muestran una mejoría significativa de SLE y SG a dos y tres años en diversas comparaciones incluidas en el EPAR tanto en primera línea como en NB refractario/en recaída.

Los datos disponibles de dinutuximab y dinutuximab beta muestran incrementos en la supervivencia libre de eventos y supervivencia global en pacientes con NBAR en primera línea, con un incremento en SLE del 20% y de SG del 11% (dinutuximab) o 9% (dinutuximab beta).

Actualmente, el tratamiento con inmunoterapia con antiGD2 se ha convertido en estándar de tratamiento para pacientes con neuroblastoma de alto riesgo en primera línea. En Europa, actualmente sólo está autorizado dinutuximab beta. Dinutuximab (Unituxin[®]) retiró su autorización de comercialización, y otras moléculas frente a antiGD2 que se han evaluado en ensayos clínicos como naxitamab o hu14.18K322A no están aprobadas.

Para pacientes con situación de neuroblastoma de alto riesgo en tratamiento de primera línea dinutuximab beta se posiciona por tanto

como el tratamiento de consolidación/mantenimiento para pacientes que han alcanzado una respuesta parcial tras la quimioterapia de inducción y han recibido trasplante autólogo. La supervivencia de los pacientes con neuroblastoma refractario o en recaída es extremadamente pobre y existen diversas alternativas terapéuticas, ninguna de las cuales ha demostrado superioridad en ensayos aleatorizados y controlados. En esta situación de recaída o refractoriedad, las opciones más utilizadas incluyen diversos regímenes de quimioterapia como temozolomida, irinotecan-temozolomida, topotecan-temozolomida, bevacizumab-irinotecan-temozolomida, topotecan-ciclofosfamida o terapia con I¹³¹-MIBG, con la intención de alcanzar una mejor respuesta de la enfermedad metastásica. Las tasas de respuesta de quimioterapia y terapia con MIBG oscilan entre el 15 y el 40% de los pacientes, y existen muy escasos datos de su impacto en la supervivencia. Los pacientes tratados en el ensayo con topotecan-temozolomida tuvieron una SG a los 2 años del 20%. Para el tratamiento con MIBG terapéutica hay muy pocos datos disponibles de SLE o SG a largo plazo. Se han reportado datos con la combinación de quimioterapia e inmunoterapia anti-GD2 con otros anticuerpos monoclonales como dinutuximab o hu14.18K322A, con tasas de respuesta del 40%. El ensayo BEACON Neuroblastoma evaluará la combinación de quimioterapia y dinutuximab beta dentro un estudio aleatorizado fase 2, cuyo reclutamiento se ha completado pero los resultados no han sido publicados todavía.

Para pacientes con situación de recaída/refractoriedad dinutuximab beta se posiciona, por tanto, como el tratamiento de consolidación/mantenimiento para pacientes que han alcanzado estabilización de la enfermedad o una respuesta tras dichas alternativas terapéuticas, incluyendo trasplante autólogo en los que no lo hubieran recibido anteriormente.

Se desconoce la eficacia de dinutuximab beta en pacientes con neuroblastoma en recaída que han recibido previamente dinutuximab (u otro anticuerpo anti-GD2) durante el tratamiento de primera línea. Estudios futuros deberán aportar datos sobre el beneficio añadido de la re-administración de dinutuximab beta a la recaída en pacientes que ya lo han recibido inicialmente.

Respecto al estudio de la inmunogenicidad, el papel neutralizante de los anticuerpos contra el fármaco no se ha establecido para dinutuximab beta. Tampoco se han establecido otros biomarcadores de respuesta que permitan seleccionar qué pacientes tienen mayores posibilidades de beneficio terapéutico.

Respecto a su perfil de seguridad, es un fármaco que requiere administración hospitalaria, al menos para los primeros ciclos, así como un manejo complejo (necesidad de administración de medicación antihistamínica y morfina i.v.), necesitando de centros altamente especializados en cáncer pediátrico que cuenten con las especialidades pediátricas médicas y quirúrgicas necesarias, incluyendo unidad de cuidados intensivos pediátricos. Una proporción significativa de los pacientes desarrollan toxicidades graves incluyendo fiebre, dolor, reacciones de hipersensibilidad, infecciones y alteraciones analíticas, que es mayor en los primeros ciclos y en los pacientes que reciben IL2 de manera concomitante. En la práctica habitual, se ha abandonado el uso de IL2 y se favorece la administración prolongada por su menor toxicidad. Aunque las toxicidades encontradas parecen similares, no hay estudios comparativos entre el perfil de seguridad de dinutuximab (Unituxin[®]), que se utiliza en infusión corta, y el de dinutuximab beta en infusión corta o prolongada. Después de su autorización en Estados Unidos se han reportado casos de mielitis transversa grave asociada a Unituxin[®] que fue reversible (34), sin embargo, no hay información para dinutuximab beta. Para ambos productos se han descrito casos excepcionales de fallecimiento por síndrome de fuga

capilar e infección grave. No existen datos de toxicidades a largo plazo en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con dinutuximab beta.

La agencia de evaluación de tecnologías sanitarias NICE de Reino Unido publicó en 2018 una evaluación de dinutuximab beta, indicando que es una opción de tratamiento para neuroblastoma de alto riesgo en pacientes mayores de 12 meses, cuya enfermedad había respondido al menos parcialmente a la quimioterapia de inducción seguida de terapia mieloablativa y rescate de progenitores hematopoyéticos que no habían recibido antiGD2 con anterioridad. Esta evaluación apoya el posicionamiento de este informe. (35)

CONCLUSIÓN

El neuroblastoma de alto riesgo es una enfermedad grave con una supervivencia a largo plazo inferior al 50% y con gran necesidad de nuevas terapias para mejorar las cifras de supervivencia y reducir la carga de secuelas a largo plazo. Estas cifras son muy inferiores en pacientes en recaída (~10%) y no existen alternativas terapéuticas en el momento actual.

Dinutuximab beta es una opción terapéutica dentro del tratamiento de primera línea del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes que hayan recibido quimioterapia de inducción con respuesta al menos parcial, seguida de tratamiento mieloablativo y trasplante de células madre. También es una opción en neuroblastoma en situación de refractariedad y recaída en pacientes en fase de consolidación/mantenimiento. Dinutuximab beta es el único tratamiento antiGD2 aprobado en la Unión Europea para esta indicación. Se trata de un medicamento aprobado bajo circunstancias excepcionales y sometido a seguimiento adicional. (28)

Hay que tener en cuenta que los datos disponibles de los estudios y ensayos clínicos abiertos con dinutuximab beta se basan en comparaciones con controles históricos, lo que genera incertidumbre por la falta de comparador activo. Estos datos muestran un posible beneficio en supervivencia libre de eventos y supervivencia global frente a los tratamientos previamente utilizados. Existen diversos estudios post-autorización en marcha que permitirán completar la información sobre farmacología, farmacocinética, eficacia, toxicidad, inmunogenicidad y el papel de IL2.

Actualmente, el estándar de tratamiento para el neuroblastoma de alto riesgo en primera línea se basa en inmunoterapia antiGD2.

Los beneficios observados en pacientes en refractariedad o recaída se refieren a pacientes no tratados previamente con terapia antiGD2, por lo que no se puede extrapolar que estos beneficios observados vayan a encontrarse igualmente en pacientes que ya hayan recibido dinutuximab beta en el tratamiento de primera línea.

El tratamiento con dinutuximab beta acarrea una carga significativa de toxicidad y hospitalizaciones para el paciente pediátrico. En los estudios disponibles no se ha evaluado con precisión el impacto de este tratamiento en la calidad de vida de los pacientes. El balance beneficio/riesgo parece mantenerse favorablemente dado el aumento en la supervivencia global objetivado, aunque existe mayor incertidumbre en pacientes con disfunción orgánica, inmunodeficiencia o neuropatía grave previas, razón por la que es preciso evaluar de manera individualizada este balance y reevaluarlo cuando se genere más evidencia de su uso clínico y existan datos de toxicidad a largo plazo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación

para el medicamento QARZIBA® (dinutuximab beta) en el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses de edad o mayores que han recibido previamente quimioterapia de inducción y que han alcanzado al menos una respuesta parcial, seguida de tratamiento mieloablativo y trasplante de células madre, así como en pacientes con antecedentes de neuroblastoma recidivante o resistente al tratamiento, con o sin enfermedad residual. Antes del tratamiento del neuroblastoma recidivante se debe estabilizar la enfermedad, si esta está activa, mediante otras medidas adecuadas.

En pacientes con antecedentes de enfermedad recidivante/refractario al tratamiento y en pacientes que no han alcanzado una respuesta completa después del tratamiento de primera línea, Qarziba se debe combinar con interleucina-2 (IL-2).

La elección entre QARZIBA® (dinutuximab beta) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Qui B, Matthay KK, Advancing therapy for neuroblastoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 May 25; doi: 10.1038/s41571-022-00643-z. Epub ahead of print. PMID: 35614230.
2. Informe anual RNTI-SEHOP 2017, disponible en http://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2016.pdf, [accedido 25/08/2017]
3. Cohn SL, Pearson AD, London WB et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):289-97.
4. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Nov 10;2:16078.
5. Park JR, Bagatell R, Cohn SL et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2580-2587.
6. Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Sep;14(10):999-1008.
7. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ et al. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):247-56.
8. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):500-514.
9. Ladenstein R, Lambert B, Pötschger U et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep 23. doi:10.1007/s00259-017-3829-7. [Epub ahead of print]
10. Pinto N, Naranjo A, Hibbitts E et al, Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: A report from Children's Oncology Group (COG). *Eur J Cancer.* 2019 May; 112:66-79
11. Schrey D, Vaidya SJ, Levine D et al. Additional Therapies to Improve Metastatic Response to Induction Therapy in

- Children With High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Apr;37(3):e150-3.
12. Moreno L, Rubie H, Varo A et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Jan;64(1):25-31.
 13. Wilson JS, Gains JE, Moroz V et al. A systematic review of 131I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 2014 Mar;50(4):801-15.
 14. London WB, Castel V, Monclair T et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol.* 2011 Aug 20;29(24):3286-92.
 15. Haghiri S, Fayeche C, Mansouri I et al. Long-term follow-up of high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation rescue. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Aug; 56(8):1984-1997. Epub 2021 Apr 6.
 16. Handgretinger R, Anderson K, Lang P et al. A phase I study of human/mouse chimeric antiganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1995;31A(2):261-7.
 17. Frost JD1, Hank JA, Reaman GH, et al. A phase I/IB trial of murine monoclonal anti-GD2 antibody 14.G2a plus interleukin-2 in children with refractory neuroblastoma: a report of the Children's Cancer Group. *Cancer.* 1997 Jul 15;80(2):317-33
 18. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010 Sep 30;363(14):1324-34.
 19. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF et al. Long Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clinical Cancer Research.* 2021 Apr; 27(8):2179-2189.
 20. Mody R, Naranjo A, Van Ryn C et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):946-957
 21. Mody R, Yu AL, Naranjo A et al. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020 Jul 1;38(19):2160-2169. Epub 2020 Apr 28.
 22. Federico SM, McCarville MB, Shulkin BL et al. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 1;23(21):6441-6449.
 23. Carceller F, Bautista FJ, Jiménez I et al. Prognostic factors of overall survival in children and adolescents enrolled in dose-finding trials in Europe: An Innovative Therapies for Children with Cancer study. *Eur J Cancer.* 2016 Nov;67:130-140.
 24. DANYELZA® (naxitamab-gqgk) injection, for intravenous use. Full Prescribing Information. U.S. Food&Drug Administration (FDA). Reference ID: 4707781. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761171lbl.pdf
 25. Federico SM, McCarville MB, Shulkin BL et al. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 1;23(21):6441-6449. Epub 2017 Sep 22.
 26. Furman WL, Federico SM, McCarville MB, A Phase II Trial of Hu14.18K322A in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma *Clin Cancer Res.* 2019 Nov 1;25(21):6320-6328. Epub 2019 Oct 10.
 27. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1617-1629. Epub 2018 Nov 12.
 28. EPAR de dinutuximab beta (Dinutuximab beta EUSA®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_AR_-_Public_assessment_report/human/003918/WC500227726.pdf [Acceso 18/07/2017]
 29. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel).* 2020 Jan 28;12(2):309.
 30. FT Ficha técnica autorizada de (Dinutuximab beta EUSA®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003912/human_med_002012.jsp&mid=W00b01ac058001d124 [Acceso 18/07/2017].
 31. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med.* 1999 Oct 14;341(16):1165-73.
 32. Barone G, Barry A, Bautista F et al. Managing Adverse Events Associated with Dinutuximab Beta Treatment in Patients with High-Risk Neuroblastoma: Practical Guidance. *Paediatr Drugs.* 2021 Nov;23(6):537-548. Epub 2021 Sep 20.
 33. Wiczorek A, Manzitti C, Garaventa A et al. Clinical Phenotype and Management of Severe Neurotoxicity Observed in Patients with Neuroblastoma Treated with Dinutuximab Beta in Clinical Trials. *Cancers (Basel).* 2022 Apr 10;14(8):1919.
 34. Ding YY, Panzer J, Maris JM et al. Transverse myelitis as an unexpected complication following treatment with dinutuximab in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: A case series. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Jul 27. doi: 10.1002/pbc.26732. [Epub ahead of print]
 35. National Institute for Health and Care Excellence. (NICE). Dinutuximab beta for treating neuroblastoma. Technology appraisal guidance [TA538]. Publicado: 22 Agosto 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta538>



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Canarias

Lucas Moreno. Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

Estudio	Población	Diseño	Regimen dinutuximab beta	Ramas	Pacientes tratados/Edad: mediana [rango]	Eficacia
APN311-303 Uso compasivo (Principal)	R/R NBAR (1ª línea)	Abierto, no controlado, unicéntrico, análisis de datos retrospectivos	Infusión prolongada (24h/10d) 100 mg/m ² /ciclo Hasta 6 ciclos (cada 35 días)	Única: todos con 13-Cis-RA y IL2	54 (45 R/R y 9 NBAR 1ª línea) 3,5 años [1-17]	-Tasa respuesta objetiva (CR+PR)= 12/37 (32,4%) -SLE a 2 años: 31,0% para recaídas, 29,1% para refractario; SLE a 3 años: 24,1% para recaídas, 29,1% para refractario -SG a 2 años: 69,0% para recaídas, 69,8% para refractario; SG a 3 años: 54,7% para recaídas, 69,8% para refractario -Control histórico (pacientes en recaída, estudio/registro italiano): SG a 2 años 31%, p=0.0009 (p=0,002 al ajustar por factores pronóstico)
APN311-101 Fase I	R/R	Abierto, no controlado, multicéntrico escalada de dosis	Infusión corta (8h/5d) 50, 100 y 150 mg/m ² /ciclo 1 a 3 ciclos (cada 28 días)	Única: dinutuximab beta solo	12 --	N/D
APN311-201 Fase II	R/R (post-TPH haplo-idéntico)	Abierto, no controlado, multicéntrico	Infusión corta (8h/5d) 100 mg/m ² /ciclo Hasta 9 ciclos (cada 28 días)	Única: dinutuximab beta solo (ciclos 1-3) y con IL2 (ciclos ≥4) administrada tras trasplante haploideéntico	35 7.1 años [4-20,9]	-SLE a 2 años 46%; SLE a 3 años 40%. -Control histórico (pacientes con TPH haploideéntico sin dinutuximab beta): SLE a 2 años 24%; SLE a 3 años 24%, p=0,0570 -SG a 2 años 76%; SG a 3 años 55% -Control histórico: SG a 2 años 21%; SG a 3 años 21%, p=0,0026
APN311-202 Fase I/II	R/R	Abierto, no controlado, multicéntrico escalada de dosis y búsqueda de régimen	Infusión prolongada (24h/10d) 100, 150 y 210 mg/m ² /ciclo; sólo se evaluó la dosis de 100 mg/m ² /ciclo 5 ciclos (cada 35 días)	Única: todos con 13-RA y IL2	44 5 años [1-17]	-Tasa Respuesta Objetiva (CR+PR)= 14 (42,4%) -SLE a 2 años: 36,8% para recaídas, 55,7% para refractario -SG a 2 años: 42% para recaídas, 78,3% para refractario -Control histórico (pacientes en recaída, estudio/registro italiano): 31% SG a 2 años, p=0,0031
APN311-301 Fase III	NBAR (1ª línea)	Abierto, controlado, randomizado, multicéntrico	Infusión corta (8h/5d) 100 mg/m ² /ciclo 5 ciclos (cada 28 días)	Todos con 13-Cis-RA aleatorizados a con/sin dinutuximab beta	34 --	Datos muy limitados -SG (13-Cis-RA+dinutuximab beta vs. 13-Cis-RA) a 2 años 71% vs. 82%; SG a 3 años 71% vs. 64%; SG a 4 años 48% vs. 35%
APN311-302 Fase III (Principal)	NBAR (1ª línea)	Abierto, controlado, randomizado, multicéntrico	Infusión corta (8h/5d) 100 mg/m ² /ciclo 5 ciclos (cada 28 días)	302: todos con dinutuximab beta y 13-Cis-RA, aleatorizados a con/sin IL2	406 3 años [0,6-20]	370/406 pacientes con datos disponibles recibieron tratamiento con dinutuximab beta -Objetivo primario: SLE a 3 años (dinutuximab beta vs. dinutuximab beta+IL2) (ITT): 55,4% vs. 61,2% (p=0,32) -SLE a 2 años (dinutuximab beta vs. dinutuximab beta+IL2) (ITT): 63,2% vs. 66,3% (p=0,32) -SG a 2 años (dinutuximab beta vs. dinutuximab beta+IL2) (ITT): 76% vs. 75,4% (p=0,61) -SG a 3 años (dinutuximab beta vs. dinutuximab beta +IL2) (ITT): 64,1% vs. 69,1% (p=0,61) -Control histórico (pacientes del mismo ensayo antes de abrir la randomización con dinutuximab beta e IL2): SG a 2 años: 69% sin dinutuximab beta frente a 78% con dinutuximab beta; SG a 3 años: 59% sin dinutuximab beta frente a 71% con dinutuximab beta; SG a 5 años 50% sin dinutuximab beta frente a 65% con dinutuximab beta (p<0,0001)

R/R: neuroblastoma refractario o recidivante; NBAR: neuroblastoma de alto riesgo; 13-Cis-RA: ácido 13-cis-retinoico; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de eventos (recaída o progresión)