

Dinutuximab beta. Experiencia en un hospital pediátrico.

Mariela Sanchez Laurino¹, Sergio G. Angulo², Mercedes García Lombardi³

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez – CABA

^{1,2} *Farmacéuticos hospitalarios – Farmacia OncoHematología, División Farmacia*

³ *Oncóloga Infantil, Jefa de Servicio Oncología Infantil*

marielasanla@hotmail.com

Resumen

El dinutuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al disialogangliósido 2 (GD2), un glucolípido de membrana expresado en células de neuroblastoma y células normales de origen neuroectodérmico. Fue aprobado por FDA y EMA en 2015, luego en 2017 la EMA retiró la aprobación debido a problemas con el suministro por parte del productor y otorgó la aprobación a dinutuximab beta DB (Quarziba®) para el tratamiento en primera línea del Neuroblastoma de Alto Riesgo (NBAR) en la fase de mantenimiento, así como también para el tratamiento de pacientes con historia de recaída o refractariedad.

Presentación del caso: Desde el año 2017 hasta la actualidad 10 pacientes recibieron tratamiento con DB en nuestro centro, de los cuales sólo uno recibió infusión corta, mientras que los 9 restantes recibieron infusión continua prolongada (ICP) la cual consiste en 10 mg/m²/día en infusión i.v. de 24 horas por 10 días. Algunos de los efectos adversos registrados fueron dolor neuropático, toxicidad ocular, síndrome de fuga capilar e hipotensión.

Conclusión: La administración de DB en ICP requiere de la intervención de un equipo de salud multidisciplinario para coordinar que el tratamiento sea recibido en el tiempo y en la forma indicada, así como también para garantizar el soporte clínico adecuado durante su infusión y el monitoreo de aparición de efectos adversos.

Palabras clave: *dinutuximab beta DB, neuroblastoma alto riesgo NBAR, infusión continua prolongada ICP*

Introducción

El neuroblastoma es el segundo tumor sólido extracraneal más frecuente en la población pediátrica en Argentina, con una incidencia de 6% (ROHA 2000-2019). Es un tumor maligno originado en las células del sistema nervioso simpático con un comportamiento muy heterogéneo que va desde formas poco agresivas con resolución espontánea, limitadas principalmente a la población < 12 meses de edad, hasta formas muy agresivas como el Neuroblastoma de Alto Riesgo (NBAR), con tasas de sobrevividas menores al 50%.¹

El dinutuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al disialogangliósido 2 (GD2), un glucolípidio de membrana expresado en células de neuroblastoma y células normales de origen neuroectodérmico incluyendo SNC y nervios periféricos, con capacidad de inducir citotoxicidad mediada por anticuerpos y complemento. En 2015 fue aprobado por FDA y EMA, acorde a los resultados del estudio COG ANBL0032². Posteriormente en 2017 la EMA retiró la aprobación debido a problemas con el suministro por parte del productor y otorgó la aprobación a dinutuximab beta DB (Quarziba®), para el tratamiento en primera línea del NBAR en la fase de mantenimiento según lo descrito en el protocolo HR-NBL1 SIOPEN, así como también para el tratamiento de pacientes con historia de recaída o refractariedad al NBAR, con o sin enfermedad residual.³ Si bien esta aprobación incluye la administración del DB en forma conjunta con interleukina 2 (IL2) los resultados del estudio APN311-302 (SIOPEN HRNBL1)⁴ demostraron que la adición de IL2 al tratamiento con ácido cis-retinoico (Cis-RA) y DB no añadió un beneficio en supervivencia y supuso una importante carga de toxicidad, motivo por el cual en la práctica clínica habitual no se utiliza IL2.

La dosis de DB individual se determina en función del área de superficie corporal y debe ser de un total de 100 mg/m² por ciclo. Para su administración existen aprobados dos regímenes: infusión corta (20 mg/m²/día en infusión i.v. de 8 horas por 5 días) o infusión continua prolongada ICP (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. En el régimen de infusión corta, la incidencia y gravedad de los efectos adversos reportados fueron mayores que con la infusión prolongada.^{5,6}

Tanto la forma de administración del DB en ICP como su perfil de efectos adversos representan un desafío para el equipo de salud, es por este motivo que realizamos el presente reporte de experiencia en nuestro centro.

Presentación del caso:

Desde el año 2017 hasta la actualidad 10 pacientes recibieron tratamiento con DB en nuestro centro, de los cuales sólo uno recibió infusión corta, mientras que los 9 restantes recibieron ICP. De los 10 pacientes, 4 fueron tratados en primera línea NBAR y los 6 restantes fueron tratados en recaída/refractariedad. Salvo un paciente que interrumpió el

tratamiento luego del 2do ciclo, todos los pacientes recibieron 5 ciclos de DB y fueron internados para recibir las infusiones.

Las preparaciones de las mezclas intravenosas (MIV) se elaboraron en el área de mezclas de la farmacia onco-hematológica donde se realizan las reconstituciones y diluciones correspondientes a los tratamientos antineoplásicos.

De acuerdo con el informe de evaluación⁷ y la ficha técnica, las preparaciones de DB se diluyeron en solución fisiológica 0,9% conteniendo albúmina 1%, agregando filtro 0,22 µm en línea. Conforme a la estabilidad reportada por el fabricante (hasta 7 días a 37°C) se prepararon una secuencia de MIV para ser colgadas consecutivamente de forma tal de abarcar los 10 días de ICP. Al inicio del tratamiento, la primera MIV se preparó para abarcar sólo las primeras 24 hs, considerando éste como un período de monitoreo para la aparición de los efectos adversos más frecuentes. Estas primeras preparaciones se realizaron siempre con el sachet purgado con la medicación, de forma tal de iniciar la infusión con medicación desde el comienzo, con una velocidad inicial de infusión de 2 ml/h. Pasado este período, se prepararon MIV para períodos de tiempo prolongados (3, 4 o 5 días) hasta completar los 10 días de infusión. Los sachet de las MIV fueron pesados antes de las preparaciones para ajustar el volumen según velocidad de goteo y días de administración.

El soporte clínico se realizó a través de premedicación con analgésicos, teniendo en cuenta que el principal efecto adverso es el dolor neuropático. Para ello se inició tratamiento con gabapentina vía oral tres días antes del comienzo de la infusión y con infusión continua de morfina en paralelo, comenzando 2 horas antes del inicio de la infusión de DB y ajustando después según la toxicidad observada. En relación a los efectos adversos relacionados con la infusión como fiebre e hipersensibilidad, se utilizaron como premedicación antitérmicos como paracetamol y dipirona y antihistamínicos como difenhidramina. Los efectos adversos observados fueron toxicidad ocular con dilatación de pupilas (midriasis), síndrome de fuga capilar e hipotensión.

Discusión

La principal toxicidad de DB 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 ciclos posteriores. La mayoría de los pacientes tuvieron buena tolerancia al dolor neuropático, reduciendo la necesidad de infusión morfina en los últimos ciclos, mantenidos con administración vía oral del opioide.

En cuanto a los restantes efectos adversos observados, sólo se suspendió el tratamiento de forma definitiva en una paciente al observar toxicidad ocular en su segundo ciclo. El paciente que desarrolló síndrome de fuga capilar y requirió pasar a unidad de cuidados intensivos suspendió el ciclo en el día cinco, pero pudo realizar los ciclos posteriores con reducción de la velocidad de goteo sin inconvenientes.

Todos los efectos adversos observados fueron reportados por el equipo tratante y se corresponden con lo descripto en bibliografía.⁸

Conclusión

La administración de DB en ICP requiere de la intervención de un equipo de salud multidisciplinario para coordinar que el tratamiento sea recibido en el tiempo y en la forma indicada, así como también para garantizar el soporte clínico adecuado durante su infusión y el monitoreo de aparición de efectos adversos.

Bibliografía:

¹Childhood Neuroblastoma: Incidence and Survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000–2012 Florencia Moreno, MD, 1* Jessica Lopez Marti, MD, 2 Marcela Palladino, MD, 2 Pablo Lobos,3 Ariel Gualtieri,4 and Walter Cacciavillano2

²Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med. 2010

³ 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

⁴ Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Ash S, et al. Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the SIOPEN high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1). Cancers (Basel). 2020

⁵ Ladenstein RL, Poetschger U, Valteau-Couanet D, Gray J, Luksch R, Balwierz W, et al. Randomization of dose-reduced subcutaneous interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high-risk neuroblastoma patients: early results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. J Clin Oncol.2019

⁶ Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma – Balaguer 2022

⁷ EPAR de dinutuximab beta (Dinutuximab beta EUSA®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

⁸ 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

⁹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dinutuximab beta (Qarziba®, anteriormente Dinutuximab beta EUSA® y Dinutuximab beta Apeiron®) en neuroblastoma – AEMPS Jul 2022

High-risk neuroblastoma standard clinical practice recommendations – European Society of Paediatric Oncology - ver. 1.0 Feb 2020

