

Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Actualización

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Actualización

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Actualización / Iván Solà, Fátima Izquierdo, Núria Paladio. -- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 2013.- 37 p; 24 cm.-- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neuroblastoma 2. Inmunoterapia

I. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Autoría: Iván Solà,¹ Fátima Izquierdo,¹ autores; Núria Paladio,² editora

¹ Centro Cochrane Iberoamericano - Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau)

² Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe: Solà I, Izquierdo F, Paladio N. Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Actualización. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2013 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Corrección: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S.L.
Fotocomposición: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S.L.

Nipo: 680-14-005-6

Depósito Legal: B-6.716-2014

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Actualización

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Índice

Autoría	9
Agradecimientos	11
Conflicto de intereses	13
Resumen	15
Introducción	17
Objetivo	19
Metodología	21
Resultados	25
Estudios identificados y seleccionados	25
Estudios excluidos	26
Calidad de los estudios incluidos	26
Características de los estudios incluidos	28
Eficacia de las intervenciones	29
Seguridad de las intervenciones	31
Tablas descriptivas de las características de los estudios	32
Discusión y conclusiones	35
Bibliografía	37

Autoría

Ivan Solà,¹ Fátima Izquierdo,¹ autores
Núria Paladio,² editora

¹Centro Cochrane Iberoamericano - Institut d'Investigació Biomèdica
Sant Pau
(IIB Sant Pau)

²Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Agradecimientos

Se agradecen las sugerencias y aportaciones recibidas por la doctora Victoria Castel Sánchez, del Hospital Infantil La Fe de Valencia, y por el doctor Jaume Mora Graupera del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, en una versión previa de este documento. El contenido final del informe es, sin embargo, responsabilidad de los autores y de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Conflicto de intereses

Todos los participantes en el presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas de las tecnologías evaluadas.

Resumen

Antecedentes y objetivos

En el año 2010 se publicó el primer informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. El objetivo del presente documento es actualizar dicho documento con la nueva evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica hasta febrero de 2013 sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-GD2 (3F8, ch14.18, hu14.18 y 14G2a) en el tratamiento de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. La calidad metodológica de los estudios fue evaluada de manera independiente por dos evaluadores utilizando los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Los datos obtenidos se sintetizaron cualitativamente.

Resultados

Se ha identificado un nuevo ensayo clínico aleatorizado de fase III con ch14.18 (n=226) de calidad moderada, además de una revisión narrativa de la literatura que resume los resultados de un nuevo ensayo clínico fase II y dos más de fase I con ch14.18 y hu14.18. No se han identificado nuevos estudios que evalúen la eficacia y seguridad del 3F8 y el 14G2a.

Los resultados del ensayo clínico de fase III parecen indicar que ch14.18, combinado con GM-CSF e IL-2, mejora la supervivencia libre de eventos comparado con el tratamiento estándar con isotretinoína en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo. La magnitud del efecto fue mayor en el subgrupo de pacientes con enfermedad menos grave. Dadas las limitaciones metodológicas del estudio, no pueden extraerse conclusiones sobre los beneficios del tratamiento en términos de supervivencia global. Los efectos adversos se observaron con mayor frecuencia en el grupo que recibió inmunoterapia. Los efectos adversos principales fueron dolor, hipotensión, síndrome de extravasación capilar e hipersensibilidad.

Conclusiones

Existen nuevas evidencias de mayor calidad a la revisada en documentos previos sobre los beneficios de la inmunoterapia en términos de mejora de la supervivencia libre de eventos en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. No existen datos de calidad sobre los beneficios del tratamiento en términos de supervivencia global.

Introducción

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia. En España, ocupa el cuarto lugar en frecuencia tras las leucemias, los linfomas y los tumores del sistema nervioso central. El neuroblastoma supone entre el 7 y el 10 % de todos los cánceres pediátricos y el 50 % de todos los tumores malignos diagnosticados en lactantes.¹ En España, se ha descrito una tasa de incidencia de 7-12 casos por cada millón de habitantes menores de 14 años y año y una prevalencia de un caso por cada 7.000 recién nacidos vivos.²

La limitada eficacia del tratamiento convencional en pacientes con neuroblastoma clasificado de alto riesgo (quimioterapia, cirugía, radioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica) justifica la búsqueda de nuevas estrategias para intentar mejorar los resultados de los protocolos terapéuticos aplicados hasta la fecha.

La propiedad del sistema inmunitario para reconocer y en muchos casos destruir células tumorales ha hecho que se considere a la inmunoterapia como una modalidad terapéutica complementaria a los tratamientos habituales. El objetivo de la inmunoterapia es establecer, reparar o aumentar la respuesta inmune frente a una enfermedad, en este caso las enfermedades oncológicas. De esta forma, se pretende conseguir una destrucción selectiva de las células tumorales, completando los efectos de la cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Desde hace años se encuentran en fase de investigación nuevos tratamientos en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, entre ellos la inmunoterapia con anticuerpo monoclonal anti-GD2. Esta terapia parece ser útil en la detección de células neuroblásticas ocultas en médula ósea y sangre periférica sobre las que actuar.

En el año 2009 se analizó el conocimiento científico disponible en relación con los anticuerpos monoclonales anti-GD2 para el tratamiento de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Tras realizar una revisión sistemática de la evidencia científica, se identificaron 16 estudios con anticuerpos monoclonales anti-GD2: 9 con 3F8, 3 con 14G2a, 3 con ch14.18 y 1 con hu14.18. Ninguno de los estudios identificados fue aleatorizado. Todos consistían en ensayos clínicos de fase I y II y series clínicas que aportan evidencia científica de baja calidad en relación con la eficacia del tratamiento.³

Con posterioridad a la publicación del informe previo se tuvo conocimiento de la publicación de nueva evidencia de mayor calidad sobre la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. El presente documento recoge y analiza la nueva evidencia publicada y actualiza el informe anterior.

Objetivo

1. Evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.
2. Actualizar el informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo (2007) a través de un proceso sistemático de búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura científica disponible.

Metodología

Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica para analizar la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-GD2 (3F8, ch14.18, hu14.18 y 14G2a) en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.

Identificación de estudios

Búsqueda electrónica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos electrónicas desde el año de búsqueda referido en el informe de evaluación original (2008) hasta febrero de 2013. Aunque el propósito inicial era aplicar filtros metodológicos para recuperar potenciales revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que valorasen la eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal anti-GD2 en el tratamiento del neuroblastoma, el número limitado de referencias obtenidas justificó la evaluación de todas las referencias independientemente de su diseño para optimizar la sensibilidad de la búsqueda. Se diseñaron los siguientes algoritmos de búsqueda:

MEDLINE (accedida mediante PubMed; 12/02/2013)

#1	“Neuroblastoma”[MeSH]	23435
#2	neuroblast*[tiab] OR ganglioneuroblastoma*[tiab]	30551
#3	#1 OR #2	36111
#4	“Antibodies, Monoclonal/therapeutic use”[MeSH]	48400
#5	anti-GD2 antibod*[tiab]	82
#6	anti-GD2 monoclonal antibod*[tiab]	51
#7	monoclonal antibod*[ti]	41102
#8	MoAb[tiab]	3695
#9	ch14.18[tiab]	66
#10	3F8[tiab]	120
#11	14G2a[tiab]	32
#12	hu14.18[tiab]	9
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	85714
#14	#3 AND #13	597
#15	Filters: Publication date from 2008/01/01	4334792
#16	#14 AND #15	97

EMBASE (accedida mediante Ovid Embase
<1974 to 2013 February 11>; 12/02/2013)

1	exp neuroblastoma/	(24366)
2	(neuroblast* or ganglioneuroblastoma*).ti,ab.	(36630)
3	1 or 2	(43078)
4	*monoclonal antibody/ae, ct, dt, to [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Therapy, Drug Toxicity]	(12775)
5	anti-GD2 antibod*.ti,ab.	(100)
6	anti-GD2 monoclonal antibod*.ti,ab.	(69)
7	monoclonal antibod*.ti.	(46939)
8	MoAb.ti,ab.	(3997)
9	ch14?18.ti,ab.	(86)
10	3F8.ti,ab.	(161)
11	14G2a.ti,ab.	(57)
12	hu14?18.ti,ab.	(32)
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	(58909)
14	3 and 13	(623)
15	limit 14 to yr="2008 -Current"	(122)

The Cochrane Library (Issue 1 of 12,
January 2013; 13/02/2013)

#1	MeSH descriptor: [Neuroblastoma] explode all trees	97
#2	(neuroblast* or ganglioneuroblastoma*):ti,ab	144
#3	#1 or #2	162
#4	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees	3932
#5	anti-GD2 antibod*:ti,ab	3
#6	anti-GD2 monoclonal antibod*:ti,ab	2
#7	monoclonal antibod*:ti	961
#8	MoAb:ti,ab	36
#9	ch14.18:ti,ab	1
#10	3F8:ti,ab	3
#11	14G2a:ti,ab	0
#12	hu14.18:ti,ab	0
#13	anti-GD2:ti,ab	5
#14	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	4329
#15	#3 and #14	5

Búsqueda adicional

También se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para identificar aquellos trabajos que no hubiesen quedado incluidos en la estrategia de búsqueda anterior.

Criterios de selección de los estudios

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieron los siguientes criterios:

- Estudios realizados en humanos.
- Estudios originales.
- Intervención: terapia con anticuerpos monoclonales anti-GD2 (3F8, ch14.18, hu14.18 y 14G2a) en pacientes con neuroblastoma.
- Estudios que evaluaran el beneficio/riesgo de los anticuerpos monoclonales anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma (tasa de respuesta, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia o efectos adversos).
- Ensayos clínicos aleatorizados. Se consideraron elegibles aquellos estudios en los que se evaluó un anticuerpo monoclonal anti-GD2 frente a cualquier grupo comparador, incluida la no administración de tratamiento.
- Revisiones de la literatura que evaluaran la intervención de interés.
- Estudios publicados en inglés o español.

Se excluyeron:

- Estudios experimentales no aleatorizados o estudios observacionales.
- Estudios que hubieran analizado la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-GD2 como técnica de purgado de muestras de médula ósea.
- Estudios con menos de 5 pacientes.
- Cartas o editoriales.
- Resúmenes de presentaciones a foros científicos.

En el caso en el que se identificaran publicaciones que pudieran suponer un solapamiento sobre los resultados de un único estudio, se seleccionó la publicación cuyos datos y resultados disponibles se consideraran más completos. No fue necesario aplicar este criterio en ninguna ocasión.

La estrategia de selección de estudios comprendió 2 fases estructuradas, una primera de lectura del título y resumen por parte de dos revisores de manera independiente y una segunda de lectura a texto completo.

Extracción de datos

Un revisor extrajo de manera protocolizada las características principales y los resultados más relevantes de los estudios con la ayuda de una plantilla de extracción de datos diseñada *ad hoc* de acuerdo con el diseño del estudio. Los datos fueron verificados por un segundo revisor.

Las variables recogidas fueron: datos identificativos del estudio (referencia) y país, tipo de publicación, diseño del estudio, tamaño muestral, selección y reclutamiento de los participantes, características de los participantes, tratamientos previos del neuroblastoma, criterios de inclusión y exclusión de pacientes, grupos de comparación, características de la intervención evaluada, tiempo de seguimiento total y momentos de evaluación o medida de los resultados, pérdidas de seguimiento, resultados de eficacia y seguridad.

Valoración de la calidad de la evidencia

Dos revisores evaluaron de manera independiente la calidad metodológica de los estudios seleccionados de acuerdo con su diseño. Se estableció aplicar los criterios propuestos en el informe de evaluación original: se evaluaron los ensayos clínicos aleatorizados a partir de la propuesta de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). La escala de SIGN utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. Para la clasificación del diseño del estudio se utilizan los números del 1 al 4. El número 1 corresponde a ensayos clínicos o a revisiones sistemáticas de estos ensayos, y el 4 a la opinión de expertos. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizan signos que informan sobre el grado de cumplimiento de los criterios clave relacionados con ese potencial riesgo (++ , + y -). Aunque en el informe original se propuso una adaptación de la plantilla de lectura crítica de OSTEBA para los estudios de series de casos, este diseño de estudio no se consideró en la presente actualización.

Síntesis y clasificación de la evidencia científica

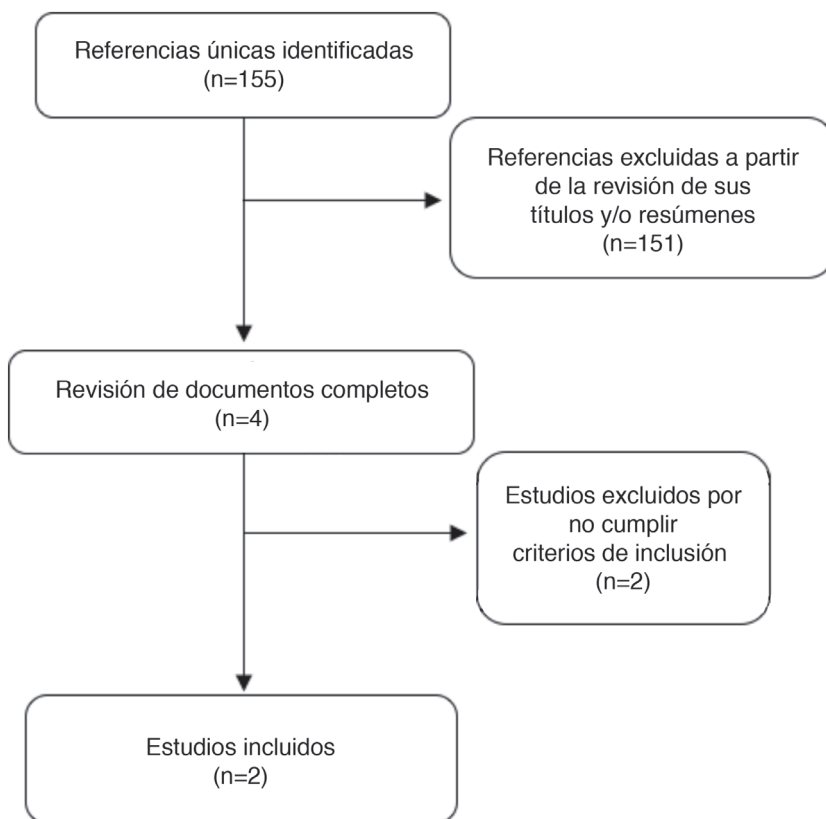
Los datos obtenidos se sintetizaron cualitativamente y se presentaron mediante tablas de evidencia que recogen las características y los resultados de los diferentes estudios, así como su calidad metodológica. Se clasificó la evidencia y se formularon las recomendaciones mediante el sistema SIGN. La ausencia de estudios relevantes publicados desde la fecha de búsqueda del informe original no permitió la síntesis cuantitativa de los resultados de los estudios valorados.

Resultados

Estudios identificados y seleccionados

La búsqueda bibliográfica identificó 224 resultados que, tras la eliminación de los duplicados entre las fuentes consultadas, resultó en 155 referencias únicas. La figura 1 refleja el proceso de selección de los estudios valorados en esta actualización. De las 155 referencias identificadas mediante la búsqueda bibliográfica se descartaron 151 documentos tras la lectura del título y resumen por no cumplir los criterios de inclusión. Un total de 4 estudios fueron revisados a texto completo, de los que finalmente se consideraron 2 para su inclusión en la revisión: un ensayo clínico fase III (Yu 2010)⁴ y una revisión narrativa de la literatura (Matthay 2012).⁵

Figura 1. Proceso de selección de estudios



Estudios excluidos

Como se ha comentado en el apartado anterior, se excluyeron dos estudios una vez revisados los documentos completos. Tanto los ensayos clínicos recogidos en una revisión narrativa (Castel 2010)⁶ como un ensayo clínico de fase II valorado a texto completo (Shusterman 2010),⁷ estaban incluidos en la revisión de la literatura de Matthay 2012 valorada.⁵

Estudio Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
Castel 2010 Castel V, Segura V, Canete A. Treatment of high-risk neuroblastoma with anti-GD2 antibodies. Clin Transl Oncol. 2010;12(12):788-93.	Datos y conclusiones del estudio incluidos en la revisión de Matthay 2012 ⁵
Shusterman 2010 Shusterman S, London WB, Gillies SD, Hank JA, Voss SD, Seeger RC, Reynolds CP, Kimball J, Albertini MR, Wagner B, Gan J, Eickhoff J, DeSantes KB, Cohn SL, Hecht T, Gadbow B, Reisfeld RA, Maris JM, Sondel PM. Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study. J Clin Oncol. 2010; 28(33): 4969-75.	Datos y conclusiones del estudio incluidos en la revisión de Matthay 2012 ⁵

Calidad de los estudios incluidos

En esta actualización únicamente se identificó un ensayo clínico aleatorizado de fase III,⁴ que aportó una evidencia científica de mayor calidad en relación con la eficacia de la inmunoterapia anti-GD2 en comparación con ensayos clínicos de fase I y II y series clínicas, que se excluyeron. Para valorar la existencia de estudios relevantes desde la publicación del informe de evaluación original,³ además se valoró una revisión narrativa de la literatura reciente,⁵ que evaluó todos los estudios experimentales sobre tres tipos de terapias en neuroblastoma, que incluyó la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-GD2.

En esta actualización no se han considerado ensayos clínicos de fase I o II, por ser en general estudios no controlados ni aleatorizados, que en el caso de fármacos oncológicos se realizan directamente en muestras pequeñas de pacientes. El objetivo principal de estos ensayos es definir la dosis máxima tolerada, conocer el comportamiento farmacocinético de los fármacos y, de manera exploratoria, la eficacia de la intervención evaluada. La disponibilidad de los resultados del ensayo clínico de fase III de Yu 2010⁴ permite evaluar de manera más adecuada la eficacia del medicamento y determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas.

A continuación se presenta el resultado de la valoración de la calidad del ensayo clínico seleccionado:

Tabla 1. Tabla de valoración de la calidad de los estudios incluidos

Autor-Año	Yu 2010 ⁴
Validez interna	Valoración global: +/-
¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	
Sí	
¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	
Sí Aleatorización estratificada y permutada por bloques	
¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	
Sí Aleatorización remota mediante un sistema del grupo de investigación promotor del estudio (COG; Children's Oncology Group)	
¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	
No Estudio abierto. Aparentemente la determinación de los desenlaces de interés se realizó de manera cegada, puesto que un Comité de Monitorización seguía el transcurso del ensayo clínico	
¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	
Sí	
¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	
Sí El tratamiento estándar fue el mismo en ambos grupos	
¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	
Sí	
¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	
No El cálculo del tamaño muestral estimó que se debían incluir 386 pacientes para observar una diferencia absoluta entre los grupos del 15 % (65 % en el grupo de inmunoterapia frente a 50 % en el grupo control) en el desenlace principal de interés. Finalmente solo se reclutaron 252 pacientes (65% del cálculo muestral), de los cuales se aleatorizaron 226 (58 %). El estudio se interrumpió antes de tiempo por beneficio al registrar 83 eventos de los 137 previstos en el cálculo del tamaño muestral	
¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados?	
Sí	
Si el estudio es multicéntrico, ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	
No se dispone de suficiente información	

La principal limitación del estudio fue la interrupción prematura del estudio por beneficio tras la aleatorización del 58 % de los pacientes que se habían estimado en el cálculo del tamaño muestral y el registro del 60 % de los eventos esperados (83 de 137). Aunque se disponía de un protocolo de finalización del estudio a partir de unos límites de finalización basados en la transformación de Lan-DeMets, el tamaño final del estudio puede ser muy limitado para mostrar resultados totalmente fiables.

Características de los estudios incluidos

El estudio de Yu⁴ fue un ensayo clínico fase III con un diseño multicéntrico desarrollado en Estados Unidos que reclutó a los pacientes a través de distintos centros pertenecientes al COG (Children's Oncology Group). El número de registro del ensayo es NCT00026312 y recibió financiación del National Institutes of Health, el National Cancer Institute y la Food and Drug Administration.

Se aleatorizó (entre octubre de 2001 y enero de 2009) a pacientes con neuroblastoma de alto riesgo tras autotrasplante y radioterapia (terapia intensiva multimodal estándar); para recibir inmunoterapia con ch14.18 se administró junto con GM-CSF, IL-2 e isotretinoína frente a un tratamiento estándar con isotretinoína. Para la aleatorización se utilizaron bloques permutados. El estudio incluyó pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, definido por los criterios diagnósticos del COG. La edad del diagnóstico debía estar por debajo de los 31 años. Los pacientes incluidos habían finalizado una terapia de inducción, autotrasplante y radioterapia. La esperanza de vida debía ser al menos de 2 meses. Los pacientes con una confirmación por biopsia de enfermedad residual tras el trasplante no se aleatorizaron y recibieron directamente el tratamiento con inmunoterapia, sin que sus resultados se incluyeran en el análisis principal de eficacia.

El tratamiento con inmunoterapia consistió en:

- ch14.18 (dosis diarias de 25 mg por metro cuadrado de superficie corporal) durante 4 días consecutivos en 5 ciclos consecutivos con un intervalo de 4 semanas.
- Durante las dos últimas semanas de cada ciclo también se administró isotretinoína en dosis de 160 mg por metro cuadrado de superficie corporal dividida en 2 tomas diarias. Al finalizar los 5 ciclos de inmunoterapia, se administró un sexto ciclo independiente de isotretinoína.
- En los ciclos 1, 3 y 5 se administró GM-CSF (dosis diarias de 250 µg por metro cuadrado de superficie corporal) durante 14 días, iniciando el tratamiento tres días antes de empezar el tratamiento con ch14.18.

- En los ciclos 2 y 4, conjuntamente con ch14.18, se administró interleuquina-2 en infusión continua. En la primera semana, y durante 4 días, se administró en una dosis de 3.0×10^6 UI por metro cuadrado de superficie corporal. En la segunda semana, y durante 4 días, se administró en una dosis de 4.5×10^6 UI por metro cuadrado de superficie corporal.

Los resultados de estos pacientes se compararon frente a un grupo que recibió terapia estándar con isotretinoína (dosis de 160 mg por metro cuadrado de superficie corporal dividida en dos tomas diarias), durante 14 días, en 6 ciclos consecutivos con un intervalo de 28 días.

El desenlace principal del estudio consistió en un análisis por intención de tratar de la supervivencia libre de eventos entre los dos grupos de comparación, definida como el tiempo entre la entrada al estudio tras el trasplante hasta la primera recidiva, la progresión de la enfermedad, la aparición de un tumor secundario o la muerte. En el caso de que se detectaran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, se planeó un análisis de la supervivencia global como desenlace de interés secundario, definida como el tiempo desde la entrada en el estudio hasta la muerte. Los investigadores también compararon la tasa de eventos adversos entre los grupos de comparación.

Por otro lado, la revisión narrativa valorada⁵ estimó los resultados de 3 estudios publicados entre 2009 y 2011, posteriormente al informe de evaluación original. Se trata de dos ensayos clínicos de fase I y un ensayo clínico de fase II, además del ensayo clínico de fase III de Yu 2010.⁴

Eficacia de las intervenciones

ch14.18

El ensayo clínico de fase III de Yu 2010⁴ aleatorizó a 226 pacientes a dos grupos de 113 pacientes que recibieron inmunoterapia con ch14.18 junto con GM-CSF e IL-2 o tratamiento estándar con isotretinoína. La media de seguimiento de los participantes en el ensayo que no experimentaron ningún evento fue de 2,1 años (con un rango de los 4 días a los 6,9 años) sin que se observaran diferencias significativas entre las principales características de los pacientes al inicio del estudio. El 96 % de los participantes tenían más de 18 meses de edad y estaban en el estadio 4 de la enfermedad (85 % de acuerdo con el International Neuroblastoma Staging System, INSS).

Como se ha comentado, el ensayo fue detenido prematuramente por el COG cuando los datos del estudio mostraron una superioridad de la inmunoterapia frente a la terapia estándar con respecto a la supervivencia libre de eventos tras el registro de 83 eventos (66 ± 5 (ES) % frente a 46 ± 5 % a los 2 años de seguimiento ($P=0.01$)). La inmunoterapia también fue superior a la tera-

pia estándar en relación con la supervivencia global ($86\pm 4\%$ frente a $75\pm 5\%$, a los 2 años ($P=0.02$)).

El efecto de la inmunoterapia en el subgrupo de pacientes mayores de un año en estadio 4 de la enfermedad según el INSS en el momento del diagnóstico aportó diferencias significativas en relación con la supervivencia. Este subgrupo contaba con la mayoría de casos de alto riesgo (179 de los 226 pacientes aleatorizados). La tasa de supervivencia libre de eventos fue significativamente mayor en el grupo de inmunoterapia que en el grupo de terapia estándar a los 2 años ($63\pm 6\%$ frente a $42\pm 6\%$ a los 2 años de seguimiento ($P=0.02$)). Además, se mostró una tendencia no significativa hacia una mayor supervivencia global con inmunoterapia comparada con la terapia estándar ($84\pm 4\%$ frente a $74\pm 5\%$ a los 2 años de seguimiento ($P=0.10$)).

Los pacientes que no se aleatorizaron por tener una confirmación por biopsia de enfermedad residual tras el trasplante pero que fueron asignados directamente a un tratamiento con inmunoterapia mostraron una supervivencia libre de eventos a los 2 años del $36\pm 10\%$ y una supervivencia global del $76\pm 9\%$.

Las tasas de supervivencia fueron comparadas entre ambos grupos en base a los principales factores pronóstico. Los resultados más significativos mostraron una peor supervivencia libre de eventos en pacientes que se encontraban en un estadio 4 de la enfermedad frente a los estadios 2, 3 o 4S. La diploidía conllevó peor supervivencia global frente a la hiperploidía. Una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena predecía la mejora de la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en comparación con una respuesta parcial antes del trasplante autólogo de células madre.

hu14.18

La revisión narrativa de Matthay 2012⁵ recoge los resultados de 2 estudios sobre el hu14.18 en pacientes con neuroblastoma, un ensayo de fase I y otro de fase II.

En el ensayo de fase II⁷ se utilizó el anticuerpo anti-GD2 hu14.18 juntamente con interleukina humana 2 en dosis diarias de 12 mg por metro cuadrado de superficie corporal durante 3 días. Este estudio llevado a cabo por el COG (Children's Oncology Group) evaluó la respuesta al tratamiento y la toxicidad en pacientes con neuroblastoma recurrente o refractario. El ensayo mostró 5 respuestas completas al tratamiento en 23 pacientes.

En el ensayo de fase I,⁸ se administró el anticuerpo humano anti-GD2 hu14.18 con una mutación K322A. Este estudio evaluó la toxicidad y tolerancia a la dosis. Resultados preliminares han mostrado una dosis máxima tolerada de 70 mg diarios por metro cuadrado de superficie corporal durante 4 días, que es mejor tolerado a altas dosis que el anticuerpo GD-2 ch14.18.

Seguridad de las intervenciones

ch14.18

Los efectos adversos agudos observados con la administración de ch14.18 en combinación con GM-CSF o IL-2 fueron con mayor frecuencia:^{4,5} dolor intenso, hipotensión, neuropatía dolorosa, síndrome de extravasación capilar (*capillary leak syndrome*) y reacciones de hipersensibilidad. También se ha observado fiebre, hiponatremia, hipopotasemia, diarrea y urticaria. Los efectos eran más frecuentes al combinar ch14.18 con IL-2. En el grupo estándar (isotretinoína) los efectos fueron relativamente menos graves.¹

En el ensayo clínico de Yu 2010⁴ el 52 % de los pacientes manifestaron dolor de grado 3 o 4 en el 25 % de los ciclos de inmunoterapia, siendo significativamente más frecuentes durante el primer (37 %) o el quinto ciclo (14 %) ($P < 0.001$). El 23 % de los pacientes manifestaron un síndrome de extravasación capilar en el 8 % de los ciclos de inmunoterapia, que ocurrió de manera significativamente más frecuente durante los ciclos 2 y 4 en los que se administraba interleukina-2 que en los ciclos con GM-CSF ($P = 0.06$). Finalmente se observaron reacciones de hipersensibilidad de grado 3 y 4 en el 25 % de los pacientes correspondiente al 15 % de los ciclos de inmunoterapia, significativamente más frecuentes durante los ciclos en los que también se administraba interleukina-2 que en los que se administró GM-CSF ($P = 0.001$).

En relación con el anticuerpo hu14.18K322A,⁸ los resultados preliminares mostraron que los efectos adversos más comunes fueron dolor, fiebre e hiponatremia; sin embargo, se apreció una disminución en la neuropatía dolorosa comparado con ch14.18.

Tablas descriptivas de las características de los estudios

Autor, año	Yu 2010 ⁴
Diseño (n)	Ensayo clínico aleatorizado fase III. Multicéntrico (226)
Características población	<p>Criterios inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Pacientes con neuroblastoma de alto riesgo — < 31 años al diagnóstico — Pacientes que completaron terapia de inducción, radioterapia y autotrasplante previos — Al menos una RP antes del autotrasplante — Autotrasplante dentro de los 9 meses después de iniciar terapia de inducción — Reclutamiento entre el día 50 y 100 después de finalizar trasplante — Ausencia de enfermedad progresiva — Adecuado funcionamiento de los órganos — Esperanza de vida al menos de 2 meses <p>Pacientes con neuroblastoma en estadio 4 INSS: 181 (85%)</p>
Intervención	<p>ch14.18: dosis 25 mg/m²/d, 4 días consecutivos durante 5 ciclos, alternando combinación con:</p> <ul style="list-style-type: none"> — GM-CSF: dosis 250 mg/m²/d, 14 días, durante los ciclos 1, 3 y 5. Administrado 3 días antes de ch14.18 — IL-2: dosis de 3.0 x 10⁶ IU/m²/d, 4 días durante la semana 1. Dosis de 4.5 x 10⁶ IU/m²/d, 4 días durante la semana 2. Concurrente con ch14.18 durante los ciclos 2 y 4 <p>Isotretinoína: dosis 160 mg/ m²/d, combinado con ch14.18 durante los 5 ciclos</p> <p>Seguimiento a los 24 meses</p>
Comparador	Isotretinoína: dosis 160 mg/ m ² /d, dividido en 2 tomas, durante 14 días y 6 ciclos
Resultados principales	<p>Se administraron 598 ciclos de inmunoterapia</p> <p>EFS 66±5 % vs. 46±5 % (P=0.01)</p> <p>OS 86±4 % vs. 75±5 % (P=0.02)</p> <p>EFS menor en pacientes con enfermedad en estadio 4 vs. estadios 2, 3 y 4S (P=0.003)</p> <p>La diploidía fue factor predictivo de menor OS vs. hiperdiploidía (P=0.007)</p> <p>RC o RPMB fue factor predictivo de mayor EFS (P=0.04) y OS (P=0.02) vs. RP.</p> <p>Los principales efectos adversos (toxicidad) fueron: dolor, neuropatía dolorosa, fiebre, síndrome de fuga capilar, hipotensión, reacciones de hipersensibilidad, hipopotasemia, hiponatremia, diarrea, urticaria</p> <p>Hubo 2 pacientes con sobredosis de IL-2 por error de medicación. Uno de ellos fallece por fuga capilar y edema pulmonar</p>
<p>NB: neuroblastoma; RP: respuesta parcial; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; EFS: supervivencia libre de eventos; OS: supervivencia global; IL-2: interleucina 2; RC: respuesta completa; RPMB: respuesta parcial muy buena; RP: respuesta parcial.</p> <p>Los valores de P se calcularon con la prueba de chi-cuadrado para las características basales y la prueba de <i>log-rank</i> para el análisis de supervivencia.</p>	

Características de los estudios con ch14.18 o hu14.18 en extraídos de la revisión de la literatura de Matthey 2012²

Autor, año	Shusterman et al. 2010⁷
Diseño (n)	Ensayo clínico fase II (36)
Intervención	Hu14.18 - IL-2 (dosis: 36 mg/m ²)
Resultados principales	Pacientes en recaída Respuestas a 12 mg/m ² /d x 3 días en 5/23 pacientes con enfermedad en hueso (MIBG) y/o en médula ósea Respuestas en 0/13 con enfermedad en tejidos blandos
Autor, año	Navid 2011⁸
Diseño (n)	Ensayo clínico fase I (32)
Intervención	Hu14.18K322A (dosis: escalada)
Resultados principales	Efectos adversos (toxicidad) más comunes: dolor, fiebre e hiponatremia; bien tolerado en dosis más altas que ch14.18
Autor, año	Gilman 2009⁹
Diseño (n)	Ensayo clínico fase I (25)
Intervención	Ch14.18 + GM-CSF + IL-2 + isotretinoína (dosis: 80-160 mg/m ²)
Resultados principales	La MTD de ch14.18 fue de 25 mg/m ² /d x 4 días, administrado después de autotrasplante Los efectos adversos (toxicidad) más comunes fueron: dolor, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, urticaria, elevación de las transaminasas hepáticas, síndrome de fuga capilar e hipotensión.
GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL-2: interleucina 2; MDT: dosis máxima tolerada.	

Discusión y conclusiones

La revisión sistemática de la literatura para actualizar el informe de evaluación original de Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo ha permitido identificar la publicación de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de fase III (Yu 2010),⁴ además de una revisión narrativa de la literatura (Matthay 2012)⁵ que resume los resultados de un ensayo clínico de fase II (Shusterman 2010)⁷ y dos más de fase I (Navid 2011,⁸ Gilman 2009).⁹ En estos estudios se han evaluado los anticuerpos monoclonales anti-GD2 ch14.18^{4,9} (quimérico) y hu14.18^{7,8} (humano).

Los datos disponibles sobre estos tratamientos todavía son preliminares ya que provienen, en su mayoría, de ensayos clínicos de fase I y II, es decir, fases iniciales de investigación. Los ensayos se realizan en muestras pequeñas de pacientes, entre 25 y 36 participantes, y no comparan la administración de dichos anticuerpos monoclonales entre ellos o con otros tratamientos estándar. La disponibilidad de los resultados del primer ensayo clínico fase III¹ que ha evaluado un tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-GD2 frente al tratamiento estándar ha focalizado el desarrollo de este informe.

Los resultados principales del ensayo clínico de Yu 2010⁴ muestran que, en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo, el tratamiento con inmunoterapia frente al tratamiento estándar con isotretinoína tras completar una terapia intensiva multimodal (incluido radioterapia y trasplante) ofrece un beneficio en la supervivencia libre de eventos. Este beneficio también parece repercutir sobre la supervivencia global de estos pacientes. No obstante, estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta que el estudio se interrumpió prematuramente por beneficio al alcanzar los límites de finalización establecidos en el protocolo del estudio que solamente permitieron registrar 83 eventos de los 137 estimados en el cálculo del tamaño muestral para el desenlace principal (supervivencia libre de eventos), y, por lo tanto, el estudio no tendría suficiente poder para confirmar la repercusión de los resultados del desenlace principal sobre la supervivencia global de los pacientes.

Por otro lado, el tratamiento mostró un mayor efecto en los pacientes con una enfermedad menos grave. Los pacientes que se asignaron directamente a recibir inmunoterapia por no haberse podido aleatorizar por el hecho de confirmación por biopsia de enfermedad residual tras el trasplante mostraron resultados más modestos que los participantes aleatorizados al tratamiento con inmunoterapia. Entre estos últimos mostraron mejores resultados los pacientes mayores de un año en estadio 4 de la enfermedad, pacientes con hiperploidía en lugar de diploidía o los pacientes que habían tenido una buena respuesta al trasplante autólogo. Por tanto, el tratamiento

con ch14.18 combinado con interleukina-2 y GM-CSF añadido al tratamiento estándar con isotretinoína muestra un cierto beneficio en los pacientes con enfermedad libre de progresión, mientras que su beneficio es más modesto en aquellos pacientes con tumores que evolucionan rápidamente o en aquellos con grandes masas tumorales. Hasta el 25 % de los pacientes que recibieron el tratamiento con inmunoterapia experimentaron efectos adversos graves relacionados con el dolor abdominal, el síndrome de extravasación capilar o las reacciones de hipersensibilidad, hecho que hace necesario conocer mejor el perfil de seguridad de este tratamiento.

A la luz de los resultados del ensayo clínico de Yu 2010,⁴ cabría esperar la realización de ensayos clínicos adicionales en los cuales se pueda valorar adecuadamente cómo la inmunoterapia puede contribuir a promover la inmunidad celular y eliminar la inmunosupresión en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo tras haber recibido un tratamiento de inducción y haber recibido un trasplante.

Bibliografía

1. Peris-Bonet R, García Cano A, González Ros V, Navarro Jordán R, Pardo Romaguera E. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2007. Registro Nacional de Tumores Infantiles RNTI-SEHOP. Edición preliminar para el I Congreso de la SEHOP. Oviedo: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). Universitat de València-Estudi General (UVEG); 2008.
2. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, García Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Crehuá Gaudiza E. Factores de riesgo para el neuroblastoma. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(1):50-60.
3. Oliva G, Paladio N. Inmunoterapia anti-GD2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Barcelona: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2010. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AATRM núm. 2007/04.
4. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1324-34.
5. Matthay KK, George RE, Yu AL. Promising therapeutic targets in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(10):2740-53.
6. Castel V, Segura V, Canete A. Treatment of high-risk neuroblastoma with anti-GD2 antibodies. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(12):788-93.
7. Shusterman S, London WB, Gillies SD, Hank JA, Voss SD, Seeger RC, et al. Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4969-75.
8. Navid FB, Handgretinger RC, Sondel R, Shulkin PM, Kaufman BL, Billops R. A novel anti-GD2 monoclonal antibody (mAb), hu14.18K322A, in children with refractory or recurrent neuroblastoma: early-phase evaluation. *J Clin Oncol*. 2011;29.
9. Gilman AL, Ozkaynak MF, Matthay KK, Krailo M, Yu AL, Gan J, et al. Phase I study of ch14.18 with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):85-91.

