

Inmunoterapia anti-GD2 en neuroblastoma

Joëlle Arrojo Suárez
Farmacéutica especialista
Unidad de Farmacia Oncológica
Servicio de Farmacia
Hospital Sant Joan de Déu



Sant Joan de Déu
Barcelona · Hospital



Tumor sólido extracranial más frecuente en la infancia

Deriva de las células de la cresta neural del sistema nervioso simpático

Presentación clínica variada → 50% metástasis al diagnóstico

Riesgo bajo/intermedio

Supervivencia > 90%

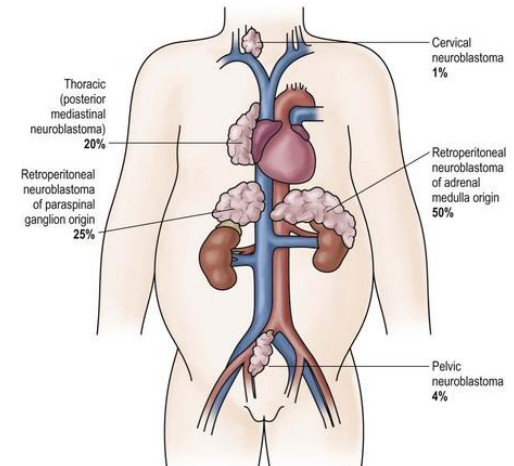
Cirugía ± quimioterapia

Pueden no requerir tratamiento

Riesgo alto

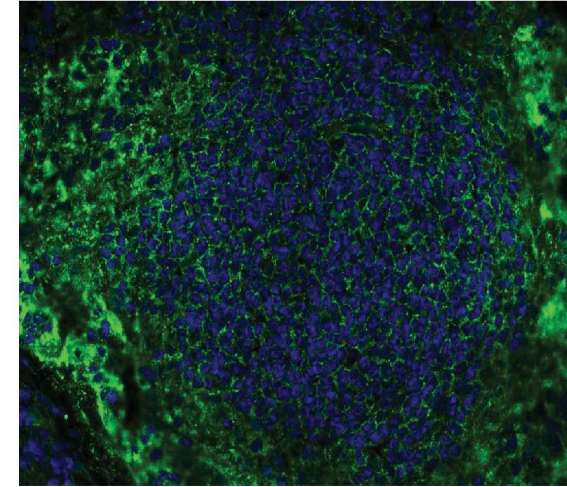
Supervivencia < 50%

Quimioterapia inducción + cirugía + autotrasplante + radioterapia + isotretinoína



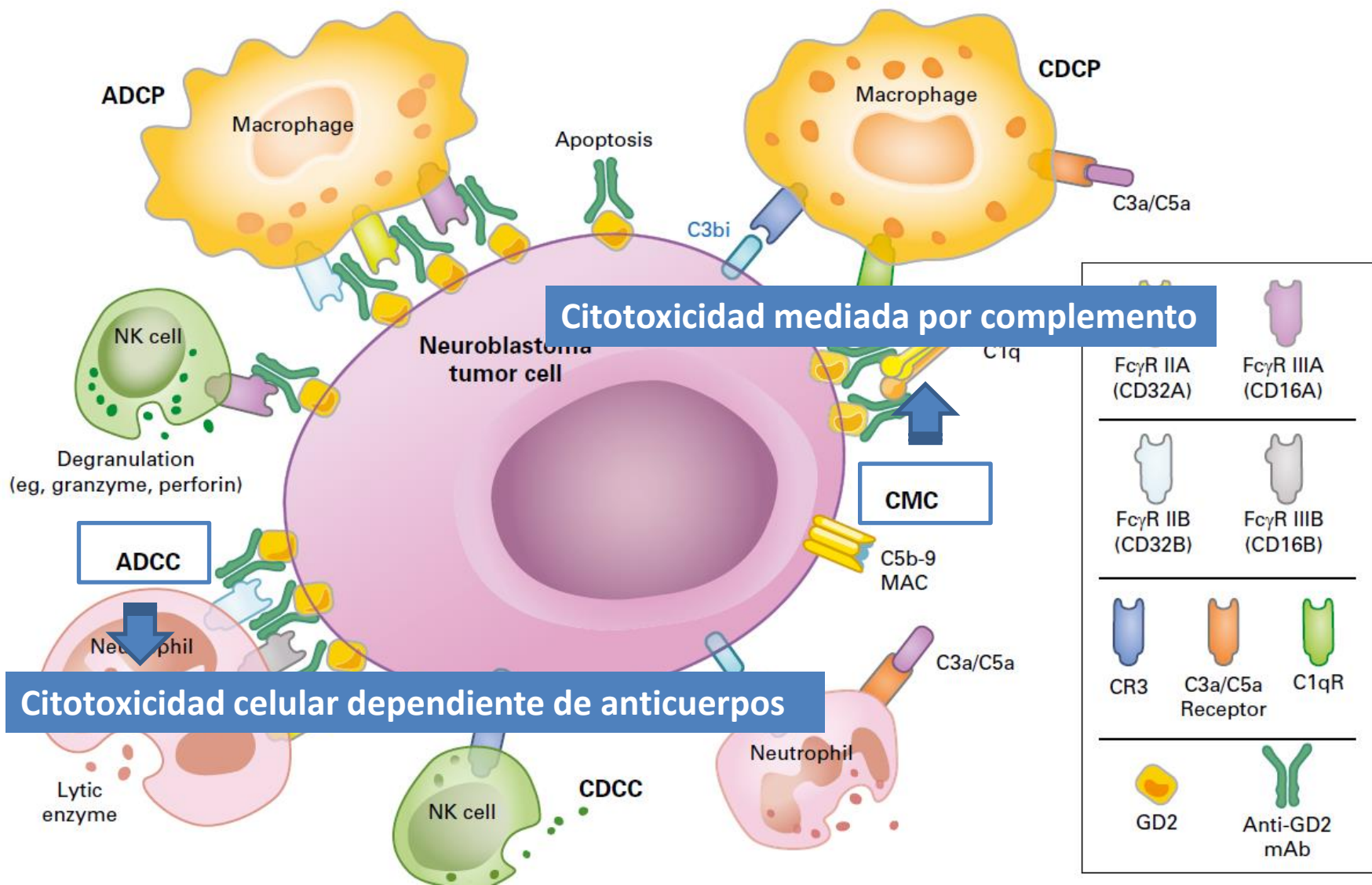
Edad > 18 meses
Enfermedad metastásica
MYCN amplificado

- GD2 es un gangliósido ubicado en la membrana celular
- Expresión limitada en tejidos
neuronas periféricas, SNC, melanocitos
- Las células del **neuroblastoma** expresan gran cantidad de GD2
5-10 millones GD2/célula neuroblastoma
- Su función no está clara → ¿señalización?
- Otros tumores también expresan GD2
tumores cerebrales, retinoblastoma, osteosarcoma,
sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma



J.Mora Expert Rev Clin Pharmacol 2016;9(5):647-5





V Cheung. J Clin Oncol 38:1836-1848

1985

3F8

1990

ch 14.18

2015

Dinutuximab (ch 14.18/SP2)
(Unituxin®)
Aprobación FDA



2017

Dinutuximab beta (ch 14.18/CHO)
(Qarziba®)
Aprobación EMA



2020

Naxitamab (hu3F8)
(Danyelza®)
Aprobación FDA



ORIGINAL ARTICLE

Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma

Alice L. Yu, M.D., Ph.D., Andrew L. Gilman, M.D., M. Fevzi Ozkaynak, M.D., Wendy B. London, Ph.D., Susan G. Kreissman, M.D., Helen X. Chen, M.D., Malcolm Smith, M.D., Ph.D., Barry Anderson, M.D., Judith G. Villablanca, M.D., Katherine K. Matthay, M.D., Hiro Shimada, M.D., Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D., Robert Seeger, M.D., C. Patrick Reynolds, M.D., Ph.D., Allen Buxton, M.S., Ralph A. Reisfeld, Ph.D., Steven D. Gillies, Ph.D., Susan L. Cohn, M.D., John M. Maris, M.D., and Paul M. Sondel, M.D., Ph.D., for the Children's Oncology Group

Ciclo
1,3,5

Dinutuximab

17,5 mg/m²/día IV 10-20h Día 3-6

GM-CSF

250mcg/m²/día SC, 14 días Día 0-13

Isotretinoína

160 mg/m²/día cada 12h OR Día 10-23

Ciclo
2,4

Dinutuximab

17,5 mg/m²/día IV 10-20h Día 7-10

IL-2

3MU/m²/día IV, día 0-3, 6MU/m²/día, día 7-10

Isotretinoína

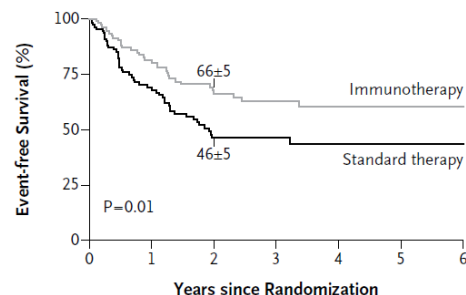
160 mg/m²/día cada 12h OR Día 14-27

Ciclo 6

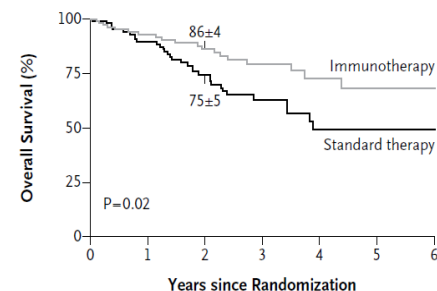
Isotretinoína

160 mg/m²/día cada 12h OR Día 0-14

A Event-free Survival



B Overall Survival



N Engl J Med 2010;363:1324-34.

Unituxin® is a GD2-binding monoclonal antibody indicated, in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin-2 (IL-2), and 13-cis-retinoic acid (RA), for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma who achieve at least a partial response to prior first-line multiagent, multimodality therapy.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 April 2017
EMA/H/C/002800

Public statement

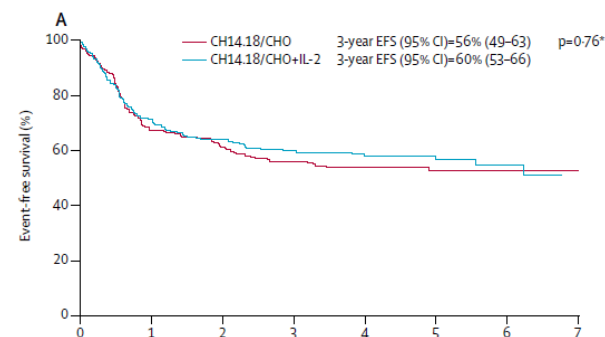
Unituxin

Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union

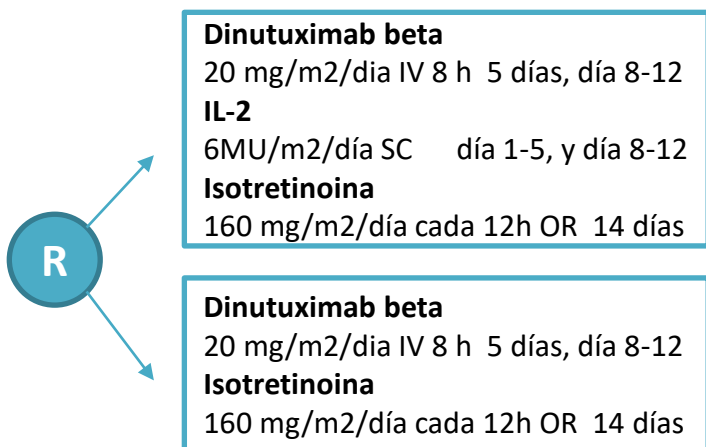
**2015 Aprobación
FDA y EMA**

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

Ruth Ladenstein*, Ulrike Pötschger*, Dominique Valteau-Couanet, Roberto Luksch, Victoria Castel, Isaac Yaniv, Genevieve Laureys, Penelope Brock, Jean Marie Michon, Cormac Owens, Toby Trahair, Godfrey Chi Fung Chan, Ellen Ruud, Henrik Schroeder, Maja Beck Popovic, Guenter Schreier, Hans Loibner, Peter Ambros, Keith Holmes, Maria Rita Castellani, Mark N Gaze, Alberto Garaventa, Andrew D J Pearson, Holger N Lode†



Lancet Oncol 2018; 19: 1617–29



- 23 centros en España
- La adición de IL-2 no aumentó la SLE ni SG
- Las toxicidades grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo que recibió IL-2
- 2017 Aprobación EMA
- Pendiente precio y financiación en España

Dose schedule finding study of ch14.18/CHO continuous infusion combined with subcutaneous aldesleukin (IL-2) in patients with primary refractory or relapsed neuroblastoma



- ✓ Administración en infusión continua 10 mg/m²/día IV durante 10 días
- ✓ SIOPEN no recomienda el uso de IL-2

Study 12-230

Single center, open-label, single arm trial, in a subpopulation of patients who had relapsed or refractory high-risk neuroblastoma in bone or bone marrow and demonstrated a partial response, minor response, or stable disease to prior therapy.

Study 201

Multicenter open-label, single arm trial, in a subpopulation of patients who had refractory or relapsed high-risk neuroblastoma in the bone or bone marrow and demonstrated a partial response, minor response, or stable disease to prior therapy

2020 Aprobación acelerada FDA

DANYELZA is a GD2-binding monoclonal antibody indicated, in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), for the treatment of pediatric patients 1 year of age and older and adult patients with relapsed or refractory high-risk neuroblastoma in the bone or bone marrow who have demonstrated a partial response, minor response, or stable disease to prior therapy.

Naxitamab (Hu3F8)

Naxitamab

3 mg/kg/día IV 30-90 min Día 1,3,5

GM-CSF

250 mcg/m²/día SC, 5 días Día -4 a 0

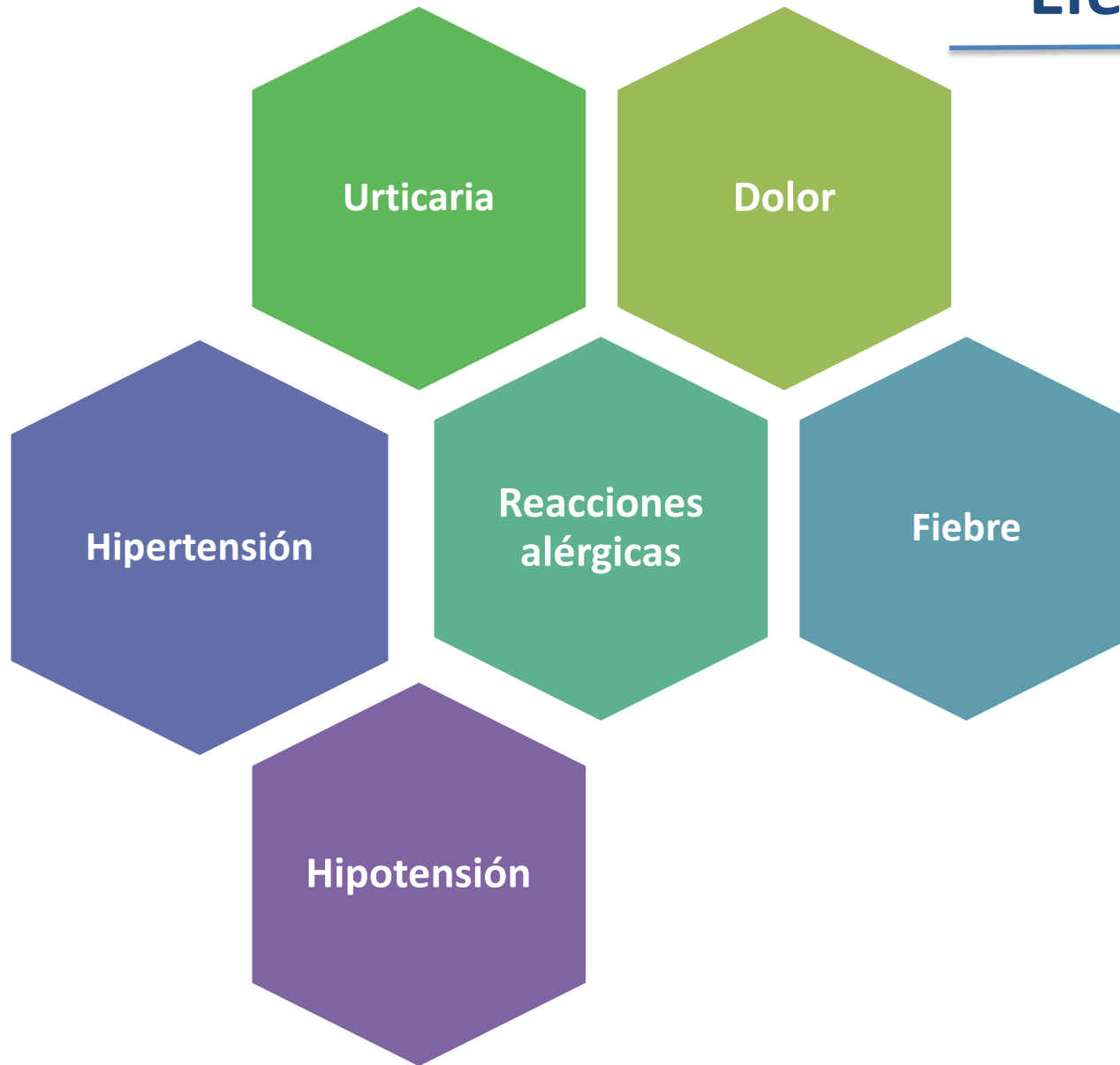
500 mcg/m²/día SC, 5 días Día 1 a 5

Table 8. Efficacy Results from Study 201

	DANYELZA with GM-CSF (n=22)
Overall response rate^a (95% CI)	45% (24%, 68%)
Complete response rate	36%
Partial response rate	9%
Duration of response	
Median (95% CI), months	6.2 (4.9, NE)
Responders with DOR ≥ 6 months	30%

- ✓ Anticuerpo humanizado
- ✓ Administración en hospital de día

Efectos adversos



Naxitamab (Hu3F8): nuestra experiencia

Más de 100 pacientes tratados con naxitamab



Ensayo clínico

Multicenter open-label, single arm trial, in a subpopulation of patients who had refractory or relapsed high-risk neuroblastoma in the bone or bone marrow and demonstrated a partial response, minor response, or stable disease to prior therapy

A Phase II Single Center Study Of Naxitamab, Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) and Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide (NICE) For Patients With Relapsed/Refractory, Soft tissue or Anti-GD2 Immunotherapy Refractory Neuroblastoma

Uso compasivo

Quimio inmunoterapia

Irinotecan + temozolomida + naxitamab + GM-CSF

Inmunoterapia como mantenimiento en pacientes en remisión completa



- ✓ Los buenos resultados obtenidos con los anticuerpos anti GD2 han permitido que la inmunoterapia pase a formar parte del tratamiento estándar del neuroblastoma de alto riesgo
- ✓ Existen actualmente 2 anticuerpos quiméricos (dinutuximab, FDA; dinutuximab beta, EMA) y 1 anticuerpo humanizado (naxitamab, FDA) autorizados
- ✓ La inmunoterapia anti GD2 no está libre de efectos adversos, siendo el dolor el más frecuente de todos



jarrojo@sjdhospitalbarcelona.org