IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD CLINICA Y SANITARIA

Dinutuximab en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo

Octubre 2017

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias –Informe de Respuesta Rápida Nº 593

Dinotuximab asociado a factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interleukina 2 y ácido 13 cis-retinoico respecto al tratamiento estándar con ácido 13 cis-retinoico en el tratamiento de neuroblastoma de alto riesgo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ **Alta**	☐ **Mayor**	☐ **Razonable**
✓ **Moderada**	✓ **Considerable**	✓ **Incierto**
☐ **Baja**	☐ **Menor**	☐ **No razonable**
☐ **Muy baja / Nula**	☐ **Marginal/Nulo/Incierto**	

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que el uso de dinutuximab asociado a factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interleukina 2 y ácido 13 cis-retinoico en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo podría prolongar la sobrevida global y la sobrevida libre de eventos en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo con respuesta parcial a la terapia de inducción y que recibieron trasplante de células madre. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron dolor neuropático, síndrome de escape capilar y fiebre.

La guía de práctica clínica identificada considera el uso de dinutuximab en la terapia post-consolidación, aunque menciona que por su alto costo podría ser poco asequible. La política de cobertura identificada de un financiador privado estadounidense presta cobertura para terapia de post-consolidación.

Esta tecnología no ha sido aprobada hasta el momento en Argentina y no se han identificado estudios de costo-efectividad que lo evalúen.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Tapia López E, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Dinotuximab en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 593, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2017. ISSN 1668-2793. Disponible en

DINUTUXIMAB FOR PATIENTS WITH HIGH-RISK NEUROBLASTOMA

CONCLUSIONS

Moderate quality evidence suggests that dinutuximab use in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin 2 and 13-cis-retinoic acid could prolong overall survival and event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma showing partial response to induction therapy and who receive stem-cell transplant. The most commonly reported adverse events were neuropathic pain, capillary escape syndrome and fever.

The clinical practice guideline identified considers dinutuximab use for postconsolidation therapy, although it mentions that because of its high cost it is not very affordable. The coverage policy identified from a United States health sponsor covers it as postconsolidation therapy.

In Argentina, this technology has not been approved so far and no cost-effectiveness studies assessing it have been identified.

To cite this document in English: Tapia López E, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Dinutuximab for patients with high-risk neuroblastoma.*** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 593, Buenos Aires, Argentina. October 2017. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar

1. Contexto clínico

El neuroblastoma se desarrolla de las células ganglionares simpáticas primitivas y tiene la capacidad de secretar catecolaminas. Dentro de esta denominación se incluye a los ganglioneuroblastomas y los ganglioneuromas y representa cerca del 97% de los tumores neuroblásticos que tienen la característica de ser heterogéneos, con variación en su localización, histopatología y características biológicas.[1,2] Es el tercer tipo de cáncer más común en niños tras la leucemia y tumores cerebrales, y es el tumor sólido extracraneal más común, siendo la incidencia más alta en niños de 1 a 4 años.[3,4]

El reporte de la incidencia internacional de cáncer pediátrico del 2000 al 2013 realizado por la Agencia internacional de investigación de cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en menores de 14 años indica que en Argentina la incidencia de neuroblastoma fue 8,2 por cada millón de personas,[5] mientras que la incidencia reportada por el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino en el 2013 fue de 5,9 por cada millón de personas.[6]

El comportamiento clínico puede variar desde la regresión espontánea hasta la maduración a una enfermedad benigna o progresar a una enfermedad agresiva con diseminación metastásica conllevando a la muerte, lo que depende de la edad del paciente, estadio del tumor al diagnóstico, histología y anormalidades cromosómicas y genéticas.[7] El síntoma de presentación usualmente refleja el lugar del tumor primario y la localización de la enfermedad metastásica en caso de que exista, siendo el más común el dolor abdominal o constipación asociado a masa abdominal (retroperitoneal o hepática).[4]

El diagnóstico definitivo se realiza a través de la confirmación histológica (microscopía de luz con o sin inmunohistoquímica) con aumento de catecolaminas o de sus metabolitos en orina; o evidencia de metástasis en médula ósea al realizar aspirado con elevación de catecolaminas o de sus metabolitos en suero o en orina.[8] La evaluación del estadiaje se realiza considerando el Sistema Internacional de Estadificación del Grupo de Riesgo de Neuroblastoma (INRGSS, su sigla del inglés *International Neuroblastoma Risk Group Staging System*) (ver **Anexo III)**, mientras que la definición de neuroblastoma de alto riesgo se determina por la presencia de características biológicas agresivas como la amplificación del oncogén MYCN, la clasificación histológica y la ploidía del DNA (ver **Anexo III).**[1,3] El tratamiento del grupo de alto riesgo consiste en tres fases: inducción (quimioterapia y resección quirúrgica), consolidación (altas dosis de quimioterapia más trasplante de células madre, lo que se denomina mieloablación o terapia mieloablativa e irradiación) y terapia de post-consolidación que se usa a fin de tratar la enfermedad mínima residual. La terapia de post-consolidación estándar se realiza con ácido 13 cis-retinoico o isotretinoína.

Se postula que la adición de la inmunoterapia dirigida basada en la asociación de dinutuximab, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos e interleukina 2 podría prolongar la sobrevida en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo respecto al tratamiento estándar.

2. Tecnología

El dinutuximab (Unituxin™) es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a un antígeno altamente expresado en las células de un neuroblastoma (antígeno glicolipidico disialogangliosido – GD2) produciendo la lisis celular a través de los anticuerpos dependientes de la citotoxicidad celular (ADCC) y de la citotoxicidad mediada por complemento (CMC).[3] La acción de este anticuerpo es más eficaz al unirse con el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, su sigla del inglés *granulocyte–macrophage colony-stimulating factor*) y la interleukina 2 (IL-2) a fin de estimular la actividad natural antitumoral del sistema inmune.[9,10]

Se indica como parte de un régimen de seis ciclos que incluye GM-CSF, IL-2 y ácido 13 cis-retinoico. Se administra por perfusión endovenosa en cinco ciclos a la dosis recomendada de 17,5 mg/m^2/día, colocándose los días 4 a 7 durante los ciclos 1, 3 y 5 (cada ciclo dura 24 días) y los días 8 a 11 durante los ciclos 2 y 4 (cada ciclo dura unos 28 días). El sexto ciclo consiste solo en ácido 13 cis-retinoico.[11]

El dinutuximab ha sido aprobado en el 2015 por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*)[12] para ser usado junto a GM-CSF, IL-2 y ácido 13 cis-retinoico en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo que han logrado al menos respuesta parcial al tratamiento de primera línea y a la terapia multimodal. Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*)[11] aprobó su uso en pacientes de 1 a 17 años que recibieron previamente quimioterapia de inducción y que lograron al menos respuesta parcial al tratamiento, seguido de terapia mieloablativa y trasplante de células madre. En Argentina, la ANMAT no ha autorizado el uso de esta tecnología a la fecha.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de dinutuximab en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Pacientes con neuroblastoma de alto riesgo
Intervención	Dinutuximab más factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) más interleukina 2 (IL-2) y ácido 13 cis retinoico
Comparador	Ácido 13 cis-retinoico o isotretinoina
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de evento, sobrevida libre de progresión. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs, una GPC, una ETS, y nueve informes de políticas de cobertura de dinutuximab para neuroblastoma de alto riesgo.

Las definiciones de los puntos finales y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el **Anexo IV**.

5.1 Eficacia y seguridad

Yu y cols. publicaron el 2010 un ECA controlado multicéntrica fase tres que incluyó 226 pacientes con neuroblastoma de alto riesgo (definido por el Grupo de Oncología Pediátrica – **Anexo III**- y confirmado por características clínicas, patológicas y biológicas), con edad menor a 31 años y que habían completado terapia de inducción, trasplante de células madre (TCM) y radioterapia logrando al menos respuesta parcial al momento de la evaluación previa al TCM. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir inmunoterapia (dinutuximab más GM-CSF más IL2 e isotretinoina) o terapia estándar (isotretinoina). La mediana del tiempo de seguimiento luego de la aleatorización fue de 2,1 años. A los dos años de seguimiento, la tasa de sobrevida global (SG) fue superior en el grupo de inmunoterapia versus tratamiento estándar (86±4% versus 75±5%, $p<0,05$) así como la tasa de sobrevida libre de eventos (SLE) como recaída, progresión de la enfermedad, cáncer secundario o muerte (66±5% versus 46±5%, $p<0,05$). Los eventos adversos (EA) reportados fueron más frecuentes en el grupo de inmunoterapia, siendo el dolor neuropático el EA más reportado con una frecuencia del 52% comparado con un 6% en la rama tratamiento estándar. Otros EA como el síndrome de escape capilar (23% versus 0%), y la fiebre (39% versus 6%) también fueron más frecuentes en el grupo inmunoterapia.

Ozkaynak y cols. presentaron el 2014 un resumen en el Congreso anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) reportando una serie de casos que incluyó 105 pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de alto

riesgo que habían logrado respuesta parcial a la terapia de inducción y recibieron terapia de consolidación mieloablativa con trasplante de células madre. Los pacientes recibieron dinutuximab (cinco ciclos) con GM-CSF o IL2 e isotretionina.[13] Este estudio tuvo el objetivo de colectar datos de seguridad, la eficacia se midió de manera secundaria. El EA de tercer grado más común fue el dolor neuropático, seguido de hipotensión, reacciones alérgicas, síndrome de escape capilar y fiebre. La toxicidad se presentó mayormente al asociarse IL-2 versus la asociación con GM-CSF a los ciclos. La SG y la SLE fueron de 84±5% y 74±6% en el grupo intervención y control, respectivamente.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El servicio nacional de salud del Reino Unido (NHS, su sigla del inglés *National Health Service*) a través del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR, su sigla del inglés *National Institute for Health Research*) publicaron el 2014 una evaluación de tecnología con el objetivo de evaluar dinutuximab en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo.[14] En la evaluación se incluyeron dos estudios fase tres (descritos previamente) y un estudio de fase I/II. Se concluyó que la tecnología reduce la mortalidad e incrementa el tiempo de sobrevida, además en el sistema de salud podría incrementar el uso de servicios y aumentar costos de tratamiento por el uso adicional de terapia endovenosa.

5.3 Costos de la tecnología

Esta tecnología no se comercializa en Argentina, se importa a través del sistema de importación de medicamentos por uso compasivo. El costo identificado de una ampolla de dinutuximab de 17,5mg/5ml en Estados Unidos es aproximadamente USD 9.377,90 (dólares americanos/octubre 2017) equivalente a ARS 165.051,04 (pesos argentinos/octubre 2017). El instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) a través de un documento del 2016, reportó que el costo del tratamiento completo con dinutuximab incluyendo el costo del tratamiento con GM-CSF, IL-2 y ácido 13 cis-retinoico era £135,404 (libras esterlinas/noviembre 2015) equivalente a aproximadamente USD 205.719,2974 (dólares americanos/noviembre 2015).[15]

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a dinutuximab en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.

La GPC identificada menciona la tecnología evaluada en la terapia de la enfermedad residual mínima o terapia post-consolidación, sin embargo, describe que es poco asequible y que necesita cuidado intenso por parte del personal de enfermería.[16]

La política de cobertura identificada considera medicamente necesario a dinutuximab en asociación con GM – CSF, IL-2 y ácido 13 cis-retinoico para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años con neuroblastoma de alto riesgo con los siguientes criterios: La persona debe haber logrado al menos respuesta parcial a tratamientos previos (terapia multimodal que incluye QT y resección quirúrgica); y ha debido recibir tratamiento previo de consolidación mieloablativa.[17]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Neuroblastoma estadio 4
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR)[18,19] (#)	Argentina	2004/2016	NM/NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[20]	Brasil	2017	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[21]	Brasil	2017	NM
	Garantías Explícitas en Salud[22] (#)	Chile	2016	NM*
	POS[23] (#)	Colombia	2017	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG[24] (#)	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos[25] (#)	Uruguay	2017	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2017	NM
	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)[26] (#)	Australia	2017	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[27]	Canadá	2017	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS)[28]	Francia	2017	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[29]	EE.UU.	2017	NM*
	Aetna[17]	EE.UU.	2017	Si
	Anthem[30]	EE.UU.	2017	NM*
	Cigna[31]	EE.UU.	2017	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[32]	Reino Unido	2017	NM
Guías de práctica	GPC de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) y comité de Oncología pediátrica en países en desarrollo (PODC)[16]	País	2015	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

***Informe de Respuesta Rápida**: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a*

Informe de Respuesta Rápida

Dinutuximab en neuroblastoma de alto riesgo

Fecha de realización: Octubre del 2017

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

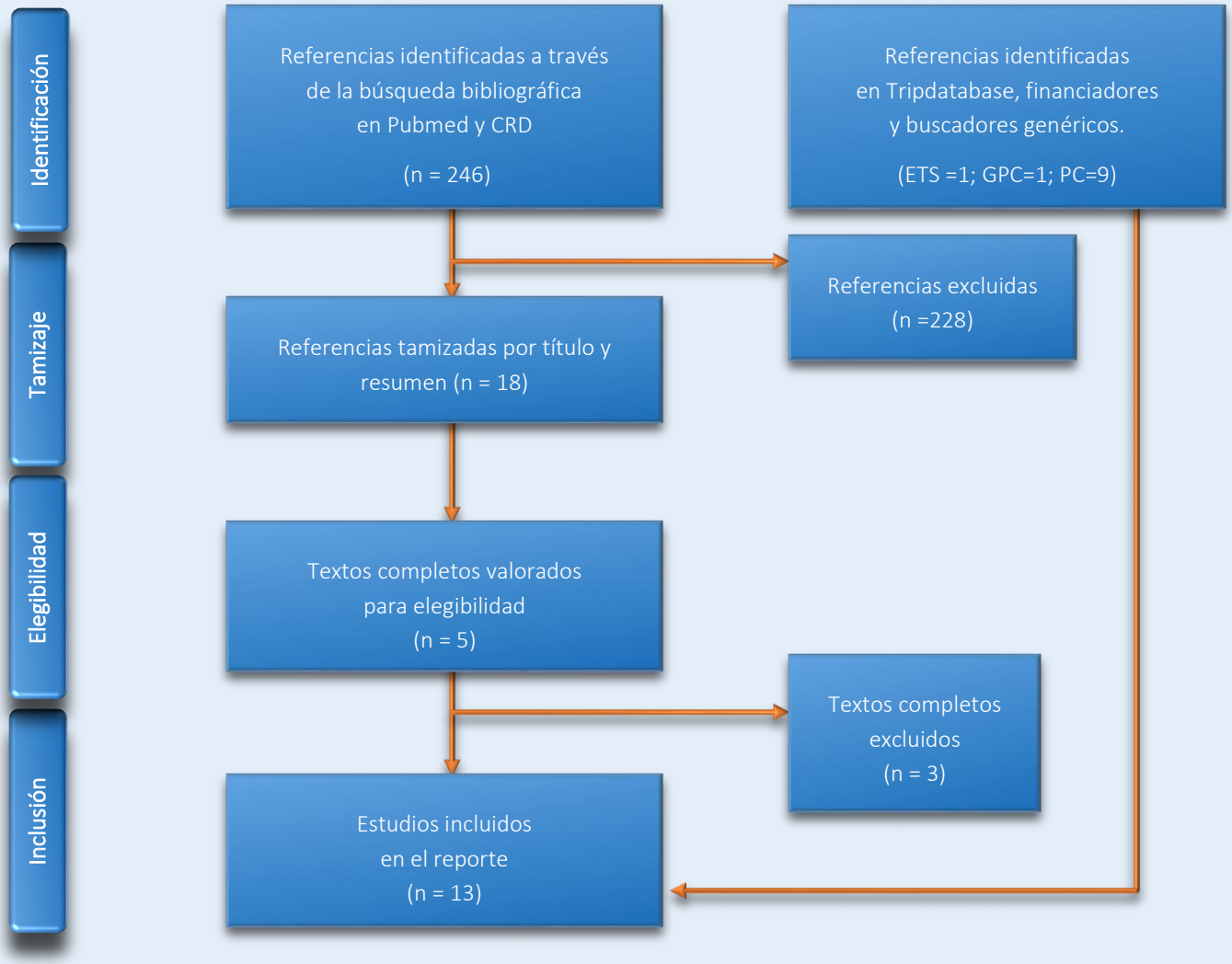
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

((Neuroblastoma [Mesh] OR neuroblastoma*[Tiab]) AND (ch14.18 monoclonal antibody [Supplementary Concept] OR dinutuximab[tiab] OR MAb ch14.18[tiab] OR monoclonal antibody ch14.18[tiab] OR ch14.18[tiab] OR unituxin[tiab] OR anti GD2[tiab] OR anti-GD2)).

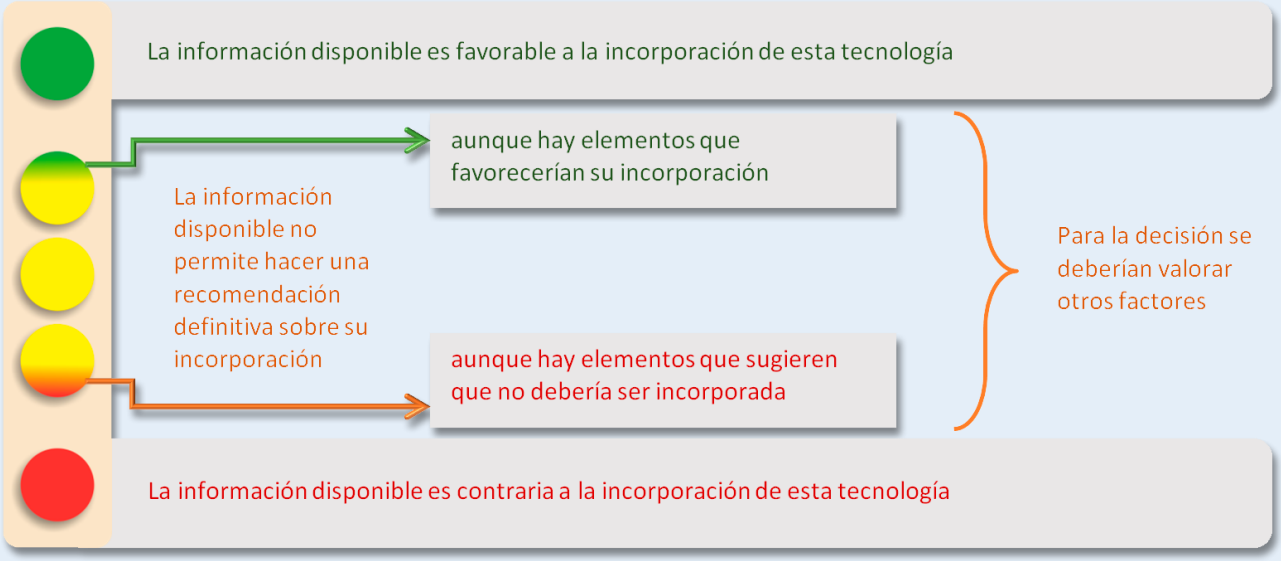
Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.



La ponderación de los tres dominios se representa en la siguiente escala:

Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
Calidad de la evidencia (basada en GRADE)[€]	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG)[¥]	
Mayor	Sobrevida (RR ≤0,85) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	Sobrevida (RR >0,95 y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,90 y <1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) **ó** El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

[€]Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ : British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926.

[¥] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/

[‡]Haynes RB, et.al. BMJ (Clinical research ed.). 2005;330(7501):1179.

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Dinutuximab en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes pediátricos mayores a 1 año y menores de 18 años de edad, con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo (definido según los criterios del Grupo de Oncología Pediátrica – tabla 5 del Anexo III) que han tenido al menos respuesta parcial al tratamiento de primera línea (quimioterapia y resección quirúrgica) y que han recibido terapia de consolidación mieloablativa con trasplante de células madre.

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Se debe administrar dinutuximab asociado a factor de crecimiento de colonias de macrófagos y granulocitos (GM – CSF), interleukina 2 (IL-2) y ácido 13 cis-retinoico (isotretionina) en un régimen de seis ciclos.

La dosis recomendada de dinutuximab es de 17,5 mg/m^2/día administrado como perfusión endovenosa en 5 ciclos, colocándose los días 4 a 7 durante los ciclos 1, 3 y 5 (cada ciclo dura 24 días) y los días 8 a 11 durante los ciclos 2 y 4 (cada ciclo dura unos 28 días). El sexto ciclo consiste solo en ácido 13 cis-retinoico.

La verificación e indicación de las dosis del GM – CSF, IL-2 y ácido 13 cis retinoico lo puede ver en la tabla 6 del Anexo III.

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del tratamiento con dinutuximab el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Resumen de historia clínica que confirme la enfermedad, así como el grupo de riesgo acorde a los criterios descritos en el anexo III.
- Pruebas complementarias que respalden el diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo: histología (biopsia, aspirado de médula ósea), metástasis (tomografía o resonancia magnética), prueba de catecolaminas o sus metabolitos en orina o sangre, pruebas cromosómicas y/o de alteraciones genéticas.
- Fundamentación de solicitud de dinutuximab más GM – CSF más IL-2 y ácido 13 cis-retinoico con firma y sello del médico tratante (oncólogo pediatra) y del auditor médico del agente de seguro.

Anexo III. Estadiaje, Grupos de Riesgo y Dosificación de tratamiento de Neuroblastoma

Tabla 4. Sistema Internacional de Estadificación de Neuroblastoma[1]

Estadio	Definición
1	Tumor localizado completamente resecado, con o sin enfermedad microscópica residual, ganglios ipsilaterales representativos negativos para tumor microscópicamente (los ganglios adheridos a y los removidos con el tumor primario pueden ser positivos).
2A	Tumor localizado con resección gruesa incompleta; ganglios representativos ipsilaterales no adheridos son negativos para tumor microscópicamente.
2B	Tumor localizado con o sin resección gruesa completa, con ganglios ipsilaterales no adheridos positivos para tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
3	Tumor unilateral no resecado infiltrando a través de la línea media (a), con o sin ganglios regionales comprometidos por el tumor, o tumor unilateral localizado con ganglios regionales contralaterales comprometidos por el tumor, o tumor de la línea media con extensión bilateral por infiltración (no resecable) o por ganglios comprometidos por el tumor.
4	Algún tumor primario con diseminación a ganglios distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel u otros órganos (excepto los definidos para el estadio 4S).
4S	Tumor primario localizado (como se define para estadios 1, 2A, o 2B), con diseminación limitada a piel, hígado, o médula ósea (b) [(limitado a niños < 1 año de edad)].

Tabla 5. Grupos de riesgo asignados por Grupo de Oncología Pediátrica (Children's Oncology Group)[1]

INSS Estadio	Edad	MYCN	Histología	Ploidía de DNA	Grupo de riesgo
1	0 – 21 años	Cualquier	Cualquiera	Cualquiera	Bajo
2A/2B	< 365 días	Cualquier	Cualquiera	Cualquiera	Bajo
	≥ 365 d – 21 a	No amplificado	Cualquiera	-	Bajo
	≥ 365 d – 21 a	Amplificado	Favorable	-	Bajo
	≥ 365 d – 21 a	Amplificado	Desfavorable	-	Alto
3	< 365 días	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Intermedio
	< 365 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
	≥ 365 d – 21 a	No amplificado	Favorable	-	Intermedio
	≥ 365 d – 21 a	No amplificado	Desfavorable	-	Alto
	≥ 365 d – 21 a	Amplificado	Cualquiera	-	Alto
4	< 548 días	No amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Intermedio

INSS Estadio	Edad	MYCN	Histología	Ploidía de DNA	Grupo de riesgo
	< 365 días	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
	≥ 548 d – 21 a	Cualquier	cualquiera	-	Alto
4S	< 365 días	No amplificado	Favorable	> 1	Bajo
	< 365 días	No amplificado	Cualquiera	= 1	Intermedio
	< 365 días	No amplificado	Desfavorable	Cualquiera	Intermedio
	< 365 días	Amplificado	cualquiera	Cualquiera	Alto

Tabla 6. Posología y forma de administración de Dinutuximab más Factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM – CSF), interleukina 2 y ácido 13 cis retinoico (isotretionina).[11]

A. Pauta posológica de los ciclos 1, 3 y 5 para Dinutuximab, GM – CSF y ácido 13 cis-retinoico

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 - 24
GM – CSF[1]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Dinutuximab[2]				x	x	x	x								
isotretionina											x	x	x	x	x

[1]. Factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF): 250 µg/m²/día, administrados en inyección subcutánea (muy recomendado) o perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas.
[2]. Dinutuximab: 17,5 mg/m²/día, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 10-20 horas.
[3]. Isotretinoína: para un peso corporal superior a 12 kg: 80 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día para una dosis total de 160 mg/m²/día; para un peso corporal de hasta 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por vía oral dos veces al día para una dosis diaria total de 5,33 mg/kg/día (redondear la dosis a los 10 mg más próximos).

B. Pauta posológica de los ciclos 2 y 4 para Dinutuximab e IL-2, pauta posológica de los ciclos 2, 4 y 6 para el ácido 13 cis-retinoico

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 - 14	15 - 28
IL-2[1]	x	x	X	x				x	x	x	x	x	
Dinutuximab[2]								x	x	x	x		
Isotretionina[3]													x

[1]. Interleucina-2 (IL-2): 3 mUI/m2/día administradas en perfusión intravenosa continua a lo largo de 96 horas los días 1-4 y 4,5 mUI/m2/día los días 8-11.
[2]. Dinutuximab: 17,5 mg/m2/día, administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 10-20 horas.
[3]. Isotretinoína: para un peso corporal superior a 12 kg: 80 mg/m2 administrados por vía oral dos veces al día para una dosis total de 160 mg/m2/día; para un peso corporal de hasta 12 kg: 2,67 mg/kg administrados por vía oral dos veces al día para una dosis diaria total de 5,33 mg/kg/día (redondear la dosis a los 10 mg más próximos).

Anexo IV: GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)*: tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)*: tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de evento (SLE)*: tiempo trascurrido desde la aleatorización hasta progresión de la enfermedad, recaída, cáncer secundario o muerte.

Respuesta completa (RC)*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)*: reducción ≥ al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)*: Aumento ≥ al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)*: proporción de pacientes con RC + RP.

* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shohet JM, JG N. UpToDate. Epidemiology, pathogenesis, and pathology of neuroblastoma. 2017: www.uptodate.com. Accessed September 2017.
2. Ploessl C, Pan A, Maples KT, Lowe DK. Dinutuximab: An Anti-GD2 Monoclonal Antibody for High-Risk Neuroblastoma. *The Annals of pharmacotherapy.* 2016;50(5):416-422.
3. Hoy SM. Dinutuximab: A Review in High-Risk Neuroblastoma. *Targeted oncology.* 2016;11(2):247-253.
4. Shohet JM, JG N. Epidemiology, pathogenesis, and pathology of neuroblastoma. 2017: www.uptodate.com. Accessed September 2017.
5. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International Incidence of Childhood Cancer, Volume III. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2017: http://iicc.iarc.fr/includes/results/registries/America-Latin/America-Latin_ARGENTINA_Paediatric.pdf. Accessed September 2017.
6. Moreno F. Instituto Nacional de Cáncer. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino: incidencia 2000 - 2013, tendencia temporal de incidencia 2000 - 2013, sobrevida 2000 - 2009. 2015: http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/roha-2015/. Accessed September 2017.
7. Brodeur G, Maris J. Principles and practice of pediatric oncology. *Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams.* 2002.
8. Shohet JM NJ. UpToDate. Clinical presentation, diagnosis, and staging evaluation of neuroblastoma. 2017: www.uptodate.com. Accessed September 2017.
9. George RE, Diller L, Bernstein ML. Pharmacotherapy of neuroblastoma. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2010;11(9):1467-1478.
10. Dallegri F, Ballestrero A, Ottonello L, Patrone F. Defective antibody-dependent tumour cell lysis by neutrophils from cancer patients. *Clinical and experimental immunology.* 1989;77(1):58-61.
11. European Medicines Agency (EMA). Unituxin (dinutuximab). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002800/human_med_001891.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed September 2017.
12. U.S Food & Drug Administration (FDA). Unituxin (dinutuximab). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125516Orig1s000TOC.cfm. Accessed September 2017.
13. Ozkaynak MF, Gilman AL, Yu AL, et al. A comprehensive safety trial of chimeric antibody 14.18 (ch14. 18) with GM-CSF, IL-2, and isotretinoin in high-risk neuroblastoma patients following myeloablative therapy: A Children's Oncology Group study. American Society of Clinical Oncology; 2014.
14. National Health Services (NHS). National Instutute Health Research (NIHR). Dinutuximab (Unituxin) for high risk neuroblastoma – maintenance therapy. NIHR HSC ID: 9562. 2014: http://www.io.nihr.ac.uk/topics/dinutuximab-unituxin-for-high-risk-neuroblastoma-maintenance-therapy/. Accessed September 2017.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal determination. Dinutuximab for treating high-risk neuroblastoma. 2016: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag507/documents. Accessed October 2017.
16. Parikh NS, Howard SC, Chantada G, et al. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatric blood & cancer.* 2015;62(8):1305-1316.
17. Aetna. Dinutuximab (Unitixin). Number: 0895. 2017; http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0895.html. Accessed September 2017.
18. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. 2004: http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/70000-74999/73649/res201-2002MS-anexoII.htm. Accessed August 29, 2017.
19. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 46/2017. Argentina. 2017: https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/158769/20170208. Accessed August 29, 2017.
20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). 2017; http://conitec.gov.br/busca?searchword=dinutuximab&searchphrase=all. Accessed September 2017.
21. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). 2017; http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=dinutuximab&f=1. Accessed September 2017.
22. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Anexo Decreto. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. 2016: http://www.farma-erp.cl/biblioteca/Listado_Prestaciones_Especificas_Anexo_Decreto_AUGE_2016.pdf. Accessed September 2017.

23. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Resolución 1687 de 2017. 2017: https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx. Accessed September 2017.
24. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. 2017: http://www.csg.gob.mx/contenidos/CB2013/medicamentos/actualizacion.html. Accessed September 2017.
25. Fondo Nacional de Recursos. Uruguay. Medicina Altamente Especializada. 2017; http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos, September 2017.
26. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. 2017; http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product. Accessed September 2017.
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dinutuximab. 2017; https://cadth.ca/search?keywords=dinutuximab. Accessed September 2017.
28. Haute Autorité de Santé (HAS). Dinutuximab. 2017; https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=dinutuximab&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858. Accessed September 2017.
29. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). 2017; https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html. Accessed September 2017.
30. Anthem. Blue Cross. 2017; https://www.anthem.com/wps/portal/ca/culdesac?content_path=provider/f2/s3/t0/pw_a111727.htm&rootLevel=1&name=onlinepolicies&label=By%20Alpha. Accessed September 2017.
31. Cigna. 2017; https://www.cigna.com/search.page?query=dinutuximab&btn-submit=Search. Accessed September 2017.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dinutuximab. 2017; https://www.nice.org.uk/search?q=dinutuximab. Accessed September 2017.