



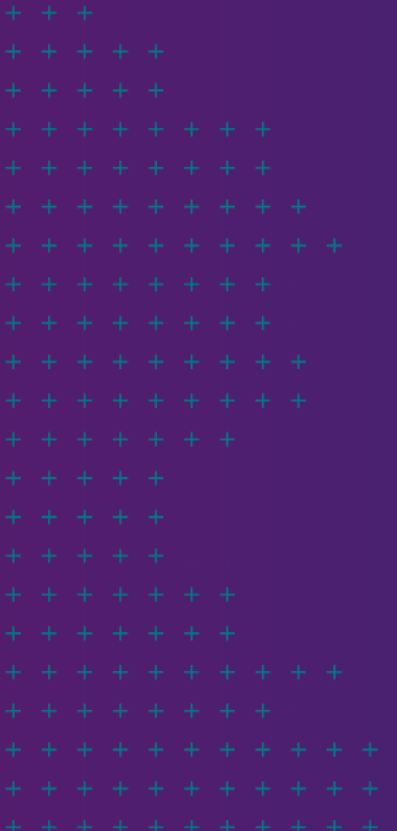
# **Dinutuximab beta (Qarziba®) para neuroblastoma de alto riesgo en post-consolidación.**

Observatorio Argentino CETSAI  
para la innovación  
farmacéutica.

Informe: 14

Versión: 01

Fecha de última actualización: Febrero de 2026



**UNIVERSIDAD  
ISALUD**

**CETSAI**

CENTRO de EVALUACIÓN de TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS, ACCESO e INNOVACIÓN



## RESUMEN

El neuroblastoma de alto riesgo en etapa de post-consolidación es una enfermedad pediátrica grave, con elevado riesgo de recaída y mortalidad aun luego de tratamiento multimodal intensivo. En este contexto, la fase de mantenimiento busca reducir la enfermedad residual mínima y disminuir la progresión posterior. Dinutuximab beta (Qarziba®; Recordati Rare Diseases) es un anticuerpo monoclonal anti-GD2 que constituye una estrategia de inmunoterapia para pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo. Actualmente se encuentra autorizado en Europa para su uso luego de quimioterapia de inducción, tratamiento mieloablativo y trasplante de células madre, pero no cuenta con autorización de comercialización en Argentina ni en Estados Unidos de América.

La evidencia clínica incluida corresponde a un ensayo fase III aleatorizado, un estudio comparativo con cohorte histórica y estudios observacionales de vida real. En el ensayo aleatorizado no se observaron diferencias significativas en supervivencia entre los esquemas de dinutuximab beta e isotretinoína con y sin IL-2, mientras que el agregado de IL-2 se asoció a mayor toxicidad. En cambio, la comparación con cohortes históricas sugiere que dinutuximab beta podría mejorar la supervivencia libre de eventos y la sobrevida global frente a la ausencia de inmunoterapia anti-GD2, aunque con incertidumbre residual sobre la magnitud del beneficio.

No se identificaron evaluaciones económicas ni recomendaciones formales para Argentina. A nivel internacional, Reino Unido y España recomiendan su cobertura de manera condicional, mientras que Irlanda no recomendó su financiación pública; además, las evaluaciones económicas relevadas lo ubican como una alternativa no costo-efectiva y de muy alto precio para Argentina.

Dinutuximab beta representa una innovación terapéutica relevante al incorporar inmunoterapia anti-GD2 en la etapa de mantenimiento de una enfermedad pediátrica catastrófica, aunque ocupa un lugar complementario dentro del abordaje multimodal y su adopción se ve limitada por la toxicidad, la necesidad de centros especializados y su fuerte impacto presupuestario. En Argentina, sus estrategias de acceso deberían orientarse a una incorporación progresiva y condicionada; existe una intención comercial concreta a través del acuerdo exclusivo, aunque actualmente el medicamento aún no cuenta con autorización de comercialización efectiva en el país.

El presente trabajo es un documento de Escaneo del Horizonte priorizado, realizado y autofinanciado por el Observatorio Argentino CETSAI para la innovación farmacéutica. El Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Acceso e Innovación (CETSAI) en la universidad ISALUD pretende adelantar información confiable al sistema de salud argentino para la toma de decisiones sobre el acceso a la innovación farmacéutica aún no disponible en el país.

Para citar esta publicación: Dinutuximab beta (Qarziba®) para neuroblastoma de alto riesgo en post-consolidación. Observatorio Argentino CETSAI para la innovación farmacéutica, Informe de Escaneo del Horizonte N° 14, versión 01, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2026. Disponible en: <https://cetsai.isalud.edu.ar/>

## SUMMARY

High-risk post-consolidation neuroblastoma is a serious pediatric disease with a high risk of relapse and mortality even after intensive multimodal treatment. In this context, the maintenance phase aims to minimize residual disease and slow subsequent progression. Dinutuximab beta (Qarziba®; Recordati Rare Diseases) is an anti-GD2 monoclonal antibody that represents an immunotherapy strategy for pediatric patients with high-risk neuroblastoma. It is currently authorized in Europe for use after induction chemotherapy, myeloablative therapy, and stem cell transplantation, but it is not yet authorized for marketing in Argentina or the United States.

The included clinical evidence comes from a randomized phase III trial, a historical cohort study, and real-world observational studies. In the randomized trial, no significant differences in survival were observed between the dinutuximab beta and isotretinoin regimens with and without IL-2, while the addition of IL-2 was associated with greater toxicity. However, comparisons with historical cohorts suggest that dinutuximab beta may improve event-free survival and overall survival compared to the absence of anti-GD2 immunotherapy, although there is some uncertainty regarding the magnitude of the benefit.

No economic evaluations or formal recommendations for Argentina were identified. Internationally, the United Kingdom and Spain recommend conditional coverage, while Ireland did not recommend public funding; furthermore, the economic evaluations reviewed consider it a non-cost-effective and very expensive alternative for Argentina.

Dinutuximab beta represents a significant therapeutic innovation by incorporating anti-GD2 immunotherapy into the maintenance phase of a catastrophic pediatric disease. However, it occupies a complementary role within a multimodal approach, and its adoption is limited by toxicity, the need for specialized centers, and its substantial budgetary impact. In Argentina, access strategies should be geared toward a gradual and conditional introduction; there is a concrete commercial intention through an exclusive agreement, although the drug does not yet have effective marketing authorization in the country.

This work is a Horizon Scanning document prioritized, conducted and self-funded by the CETSAI Argentine Observatory for Pharmaceutical Innovation. The Center for Health Technology Assessment, Access, and Innovation (CETSAI) at ISALUD University aims to provide the Argentine healthcare system with reliable information for decision-making regarding access to pharmaceutical innovation not yet available in the country.

To cite this publication: Dinutuximab beta (Qarziba®) for high-risk post-consolidation neuroblastoma. Argentine Observatory for Pharmaceutical Innovation CETSAI, Horizon Scanning Report No. 14, version 01, Buenos Aires, Argentina. February 2026. Available at: <https://cetsai.isalud.edu.ar/>

## INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es un tumor maligno que se origina a partir de células nerviosas inmaduras (neuroblastos) del sistema nervioso simpático, derivadas de la cresta neural, que se manifiesta principalmente en niños menores de cinco años.<sup>1,2</sup> Estas células, que normalmente deberían madurar a neuronas o células ganglionares normales, quedan detenidas en un estado embrionario, proliferan de forma descontrolada y forman masas tumorales que suelen localizarse en las glándulas suprarrenales o en los ganglios simpáticos paravertebrales del cuello, tórax, abdomen o pelvis.<sup>2</sup>

El neuroblastoma de alto riesgo se define principalmente por la presencia de enfermedad metastásica y/o la amplificación del oncogén MYCN, representando aproximadamente el 50% de todos los casos de neuroblastoma.<sup>1</sup> Para el sistema de estadificación preoperatoria utilizado para clasificar neuroblastomas infantiles en base a imágenes antes de la cirugía, INRGSS (su sigla del inglés, *International Neuroblastoma Risk Group Staging System*), se incluyen a pacientes en estadios L2, M o MS que presentan amplificación de MYCN a cualquier edad. Así también como a aquellos en estadio M diagnosticados con 12 meses de edad o más, y pacientes en estadio MS de entre 12 y 18 meses de edad con cualquier estado de MYCN.

El neuroblastoma representa cerca del 8–10% de los cánceres infantiles y alrededor del 15% de las muertes por cáncer en la infancia, con una incidencia global de unos 8–13 casos por millón de niños/año.<sup>1,3</sup> Aproximadamente la mitad de los pacientes se clasifican como alto riesgo, con supervivencias a 5 años cercanas al 40–55% en series de países desarrollados pero menores (≈20–25%) en ámbitos de recursos limitados. En Argentina, la incidencia del neuroblastoma se estimó en 8,3 casos por millón de niños de 0–14 años, estable entre los años 2000 y 2012, con 971 casos que representaron el 6% de todos los cánceres pediátricos.<sup>4</sup> La enfermedad es mucho más frecuente en el primer año de vida (32,9 por millón) y se vuelve excepcional después de los 10 años, con una ligera mayor incidencia en varones. Existen marcadas diferencias regionales donde en la región Central del país alcanza 9,8 casos por millón frente a 3,4 en el Noroeste, en estrecha relación con el nivel socioeconómico (12,3 por millón en áreas de alto desarrollo humano vs 5,6 en áreas de bajo desarrollo). Aunque las tasas argentinas son algo menores que las de Europa o Estados Unidos de América (10–14 por millón), se considera probable que esto refleje subdiagnóstico, barreras de acceso y subregistro en zonas con menos recursos.<sup>1,4</sup>

El tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo se divide en tres fases críticas: inducción, consolidación y post-consolidación o mantenimiento.<sup>5</sup> La etapa de inducción busca reducir la carga tumoral mediante una combinación de cirugía y quimioterapia multiagente intensiva, además de la recolección de células madre periféricas para su uso posterior. Los esquemas de inducción más utilizados, como los del Grupo de Oncología Infantil (COG, su sigla del inglés *Children's Oncology Group*), emplean fármacos como topotecán y ciclofosfamida en los ciclos iniciales, seguidos de cisplatino, etopósido, vincristina y doxorubicina en ciclos subsiguientes. Luego, el paciente puede progresar a la fase de consolidación (que consiste en quimioterapia de dosis alta con trasplante autólogo y radioterapia) y finalmente a la etapa de mantenimiento,

donde el paciente debe alcanzar al menos una respuesta parcial tras la inducción y, fundamentalmente, no presentar progresión de la enfermedad durante el proceso.

La respuesta parcial a la inducción en neuroblastoma se define, según los Criterios Internacionales de Respuesta al Neuroblastoma revisados, como una reducción  $\geq 30\%$  del diámetro del tumor primario y de la suma de las lesiones metastásicas diana, con disminución clara de la captación en MIBG/FDG-PET, ausencia de nuevas lesiones y, a nivel de médula ósea, persistencia como máximo de enfermedad mínima ( $\leq 5\%$  de células tumorales).<sup>6</sup> Globalmente, debe haber al menos un sitio en respuesta parcial y el resto en respuesta completa, parcial o enfermedad mínima, sin progresión en ningún territorio. Una vez superada la consolidación sin evidencia de progresión, el mantenimiento estándar se enfoca en eliminar la enfermedad residual mínima mediante la administración de isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), o inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-GD2 (dinutuximab, dinutuximab beta o naxitamab) solos o combinados isotretinoína.<sup>1,5,6</sup>

## TECNOLOGÍA

Dinutuximab beta (Qarziba®, Recordati Rare Diseases) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico/híbrido anti-GD2, clasificado farmacológicamente como antineoplásico dentro del grupo de anticuerpos monoclonales (ATC L01FX06).<sup>7</sup> Se une específicamente al componente carbohidrato del gangliósido GD2, fuertemente sobreexpresado en las membranas de las células de neuroblastoma, y desencadena su muerte principalmente por dos mecanismos inmunológicos: citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC/CCDA), mediada por células efectoras como NK, linfocitos y granulocitos.

El mismo debe diferenciarse del dinutuximab “original”. Ambos comparten diana y mecanismo, pero difieren en aspectos de fabricación y formulación: dinutuximab se produce en células de mieloma de ratón murino, mientras que dinutuximab beta se produce en células ovario de hámster chino, con un perfil de glicosilación distinto, lo que implica diferencias en inmunogenicidad, farmacocinética y esquemas de administración. Ambos fármacos también tienen sus propios ensayos clínicos y aprobaciones regulatorias.<sup>8</sup>

Actualmente el dinutuximab beta no se encuentra autorizado para su comercialización por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos, ni por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina.<sup>9,10</sup> No se hallaron informes de ANMAT o de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) que brinden indicios que el fármaco se ha importado a través del Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), aunque la empresa Varifarma ha celebrado un acuerdo exclusivo de licencia y distribución en Argentina.<sup>11-13</sup>

Se encuentra autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos desde el año 2018 para el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses de edad o mayores que han recibido previamente quimioterapia de inducción y que han alcanzado al menos una respuesta parcial, seguida de tratamiento mieloablativo y trasplante de células madre, así

como en pacientes con antecedentes de neuroblastoma recidivante o refractario al tratamiento, con o sin enfermedad residual.<sup>14</sup>

La autorización comprende una dosis individual se determina en función del área de superficie corporal y deber ser de un total de 100 mg/m<sup>2</sup> por ciclo.<sup>14</sup> Hay dos modos de administración posibles, la perfusión continua durante los 10 primeros días de cada ciclo (un total de 240 horas) con una dosis diaria de 10 mg/m<sup>2</sup> o 5 perfusiones diarias de 20 mg/m<sup>2</sup> administradas durante 8 horas en los 5 primeros días de cada ciclo. Antes de iniciar cada ciclo de tratamiento, se deben evaluar los parámetros clínicos y posponer la administración hasta que el paciente cumpla simultáneamente todas las siguientes condiciones: saturación de oxígeno > 94% en aire ambiente; función medular adecuada (recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 500/\mu\text{l}$ , plaquetas  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  y hemoglobina > 8,0 g/dl); función hepática adecuada (ALT/AST < 5 veces el límite superior de la normalidad); y función renal conservada (aclaramiento de creatinina o IFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>14</sup> El Puntaje de Curie en la etapa de post-inducción no se exige como criterio formal en las aprobaciones regulatorias ni en la elegibilidad de los estudios pivotaes de dinutuximab beta.<sup>14-16</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente documento de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETESA) ultrarrápida de Escaneo del Horizonte es evaluar los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de dinutuximab beta (Qarziba®) para neuroblastoma de alto riesgo en etapa de post-consolidación ajustados a las necesidades, valores y preferencias del sistema de salud de Argentina.

## MÉTODOS

Los informes del Observatorio Argentino CETSAI para la innovación farmacéutica siguen los lineamientos de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación (Resolución Ministerial 2092/23; Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/294474/20230920>) y la Red Internacional EuroScan (EuroScan International Network, A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies, 2014, EuroScan International Network: Birmingham. Disponible en: <https://www.euroscan.org/methods/methods-toolkit/>).

Se realizó una estrategia de búsqueda bibliográfica en los repositorios de PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, TRIPDATABASE, ClinicalTrials.gov., y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos. Se buscó específicamente en las página web del Observatorio de Innovación del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR Innovation Observatory, su sigla del inglés *National Institute for Health Research Innovation Observatory*) de la Universidad de Newcastle y de la HealthTechScan internacional. Se complementó la misma con una búsqueda en Google Académico y Perplexity (Perplexity, 2026. Perplexity.ai. Disponible en: <https://www.perplexity.ai/>) para el recupero de literatura gris publicada por productores de la tecnología, organizaciones de pacientes, sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y organismos de ETESA.

Para comprender las necesidades, valores y preferencias del sistema de salud de Argentina se publicó un formulario de consulta pública para toda la sociedad en la web del CETSAI. El formulario estuvo disponible con anterioridad a la publicación de este informe y por un período de 7 (siete) días corridos con preguntas específicas que colaboraron a comprender el contexto argentino.

Se priorizó la inclusión de artículos para Argentina y Latinoamérica, revisiones sistemáticas con meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados; así como también estudios de la vida real, informes de ETESA, evaluaciones económicas y recomendaciones para la práctica clínica y de cobertura.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 13 de Febrero de 2026. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ((dinutuximab [Supplementary Concept] OR dinutuximab beta[tiab] OR ch14.18\*[tiab] OR MAb ch14.18[tiab] OR CH-14.18\*[tiab] OR monoclonal antibody ch14.18[tiab] OR APN-311[tiab] OR APN311[tiab] OR qarziba[tiab]) AND (Neuroblastoma[MeSH] OR neuroblastoma\*[tiab] OR high risk neuroblastoma[tiab]))

## EVIDENCIA CLÍNICA

A continuación, se resumen las características de la evidencia seleccionada.

Tabla 1. Resumen de la evidencia seleccionada.

| Estudios                                                                     | Diseño                                                                                                                   | Población                                                                                                                                                          | Intervención y comparador                                                                                                                                                        | Desenlaces                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ladenstein y cols. 2018</b> <sup>15</sup><br><b>NCT01704716</b>           | Ensayo fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado                                                                      | Niños $\geq 1$ año con neuroblastoma de alto riesgo que completaron inducción, HDT/ASCR y radioterapia, con al menos respuesta parcial y sin progresión            | dB + isotretinoína + IL-2 s.c. vs dB + isotretinoína (sin IL-2), (1:1) 5 ciclos de inmunoterapia.                                                                                | EFS y OS como desenlaces primarios de eficacia; seguridad y toxicidad                                                  |
| <b>Ladenstein y cols. 2020</b> <sup>8</sup>                                  | Análisis de cohorte histórica dentro de HR-NBL1 (comparación antes y después de introducir dB)                           | Pacientes $\geq 1$ año con neuroblastoma de alto riesgo en HR-NBL1 que completaron inducción, HDT/ASCR y radioterapia, sin progresión al inicio del mantenimiento. | Mantenimiento con dB en infusión continua 10 mg/m <sup>2</sup> /día $\times$ 10 días cada 35 días (5 ciclos) + isotretinoína vs isotretinoína sola (sin inmunoterapia anti-GD2). | EFS y OS como desenlaces de eficacia a largo plazo; perfil de seguridad global del tratamiento de mantenimiento con dB |
| <b>Múltiples estudios observacionales o de la vida real</b> <sup>17-20</sup> | Estudios observacionales retrospectivos y series de vida real (cohortes nacionales y multicéntricas, sin aleatorización) | Niños con neuroblastoma de alto riesgo que reciben dB como mantenimiento en primera línea, en práctica clínica rutinaria en centros europeos                       | dB en esquema estándar de mantenimiento con o sin isotretinoína, generalmente sin IL-2, comparado con cohortes históricas sin inmunoterapia o sin comparador concurrente         | EFS y OS; ORR y DCR; seguridad y tolerabilidad de dB en práctica clínica rutinaria                                     |

ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; ASCR: rescate de células madre autólogas (autologous stem cell rescue); CDC: citotoxicidad dependiente de complemento; CR: respuesta completa; dB: dinutuximab beta; DCR: tasa de control de la enfermedad (disease control rate); EFS: supervivencia libre de eventos; HDT: quimioterapia de dosis alta (high-dose therapy); HR-NBL1: High-Risk Neuroblastoma 1; IL-2: interleucina 2; INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System; MIBG: metayodobencilguanidina; NBAR: neuroblastoma de alto riesgo; NK: células natural killer; ORR: tasa de respuesta global (overall response rate); OS: supervivencia global; PR: respuesta parcial; SIOPE: International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Group; VGPR: respuesta parcial muy buena.

Ladenstein y cols. publicaron en 2018 un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, multicéntrico y abierto con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad a 3 años de dinutuximab beta + isotretinoína frente a dinutuximab beta + isotretinoína + IL-2 en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo después de haber respondido a la inducción y la consolidación.<sup>15</sup> El mismo de incluyó pacientes de 1 a 20 años de edad con diagnósticos de neuroblastoma de alto riesgo según INSS (estadios 2, 3 o 4S con MYCN amplificado, o estadio 4 con cualquier estado de MYCN) que hubieran sido enrolados al diagnóstico en HR-NBL1/SIOPEN, completado la inducción COJEC (con o sin bloques con topotecán-vincristina-doxorrubicina), alcanzado una respuesta tumoral predefinida tras la inducción, recibido quimioterapia de dosis alta (BuMel o CEM) con rescate de células madre autólogas y radioterapia al tumor primario, y estuvieran libres de progresión al momento de la aleatorización. Se excluyeron pacientes sin respuesta suficiente o con progresión tras inducción/consolidación, con imposibilidad de completar HDT/ASCR y radioterapia, o con comorbilidades/tratamientos concomitantes (p. ej., glucocorticoides u otros inmunosupresores) que impidieran recibir inmunoterapia según el protocolo.

La intervención consistió en seis ciclos de dinutuximab beta e isotretinoína, donde todos los pacientes recibieron isotretinoína oral 160 mg/m<sup>2</sup>/día durante 14 días antes del primer ciclo de inmunoterapia y luego 14 días después de cada ciclo, mientras que dinutuximab beta se administró en ambos grupos a 20 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión intravenosa de 8 horas los días 8-12 de cada ciclo (dosis total 100 mg/m<sup>2</sup> por ciclo), repetido cada 35 días hasta completar cinco ciclos; en el brazo experimental, además, se añadió IL-2 subcutánea 6x10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup>/día los días 1-5 y 8-12 de cada ciclo, con profilaxis sistemática del dolor con gabapentina oral e infusión continua de morfina y uso de antipiréticos según pauta institucional.

Se incluyeron 406 pacientes (200 a dB solo y 206 a dB+IL-2), con una mediana de edad al diagnóstico de aproximadamente 3 años (rango intercuartílico [RIC] de 2 a 5 años), aproximadamente el 90% presentaba enfermedad estadio 4 INSS y cerca de un 40% tenía amplificación de MYCN, con número de compartimentos metastásicos (médula ósea, esqueleto, otros sitios) similar entre grupos. Con una mediana de seguimiento fue de 4,7 años, la proporción que completó los 5 ciclos fue mayor en el brazo sin IL-2 (160/183; 87%) que en el brazo con IL-2 (117/188; 62%; p<0,0001), reflejando mayor toxicidad con IL-2.

La supervivencia libre de eventos (EFS) a 3 años fue 56% (IC95%: 49 a 63) con dB solo frente a 60% (IC95%: 53 a 66) con dB+IL-2 (p=0,76), sin diferencias significativas entre grupos. A los 3 años, la sobrevida global fue 70 % (IC95 %: 63 a 77) con dinutuximab beta solo frente a 69 % (IC95%: 63 a 76) con dinutuximab beta + IL-2, sin diferencias significativas entre grupos. Un total de cuatro pacientes murieron por toxicidad (dos por grupos), donde los eventos adversos grado 3–4 fueron consistentemente más frecuentes con IL-2 (hipersensibilidad 10% vs 20%, síndrome de fuga capilar 4% vs 15%, fiebre 14% vs 40%, infecciones 25% vs 33%, dolor relacionado con inmunoterapia 16% vs 26%, y deterioro del estado general 16% vs 41% en los brazos sin y con IL-2, respectivamente).<sup>15</sup>

Ladenstein y cols. publicaron en 2020 un cohorte histórica comparativa, internacional y multicéntrico, dentro del protocolo HR-NBL1/SIOPEN, que compara pacientes con

neuroblastoma de alto riesgo tratados con el estándar (inducción intensiva, HDT+ASCR, cirugía, radioterapia e isotretinoína) antes de la introducción de dinutuximab beta frente a una cohorte posterior que recibe el mismo estándar más inmunoterapia con dinutuximab beta (con o sin IL-2).<sup>8</sup>

La cohorte histórica incluyó niños con neuroblastoma de alto riesgo que recibieron el mismo esquema intensivo estándar (inducción, HDT+ASCR, cirugía y radioterapia al primario, luego isotretinoína), pero sin inmunoterapia anti-GD2, seleccionados mediante un “landmark” a los 109 días tras el ASCR para garantizar que todos hubieran sobrevivido y estuvieran en condiciones de iniciar mantenimiento, y emparejados en distribución de edad, sexo, estadio 4 INSS, amplificación de MYCN, número de compartimentos metastásicos y respuesta previa a HDT.

En 844 pacientes elegibles (mediana de seguimiento 5,8 años), la cohorte sin inmunoterapia (n=466) obtuvo una EFS a 5 años estimada del 42% (IC95%: 38 a 47) y una supervivencia global (OS) del 50% (IC95%: 46 a 55), mientras que la cohorte con dinutuximab beta (n=378) alcanzó EFS del 57% (IC95%: 51 a 62) y OS del 64% (IC95%: 59 a 69), con una diferencia que sugiere ser estadísticamente significativa entre grupos ( $p<0,001$ ). Según el análisis multivariado, se sugiere que la ausencia de inmunoterapia estaría asociada a un mayor riesgo de recaída/progresión (HR 1,57;  $p=0,0002$ ), junto con tipo de HDT distinto de BuMel (busulfán y melfalán; HR 1,43;  $p=0,0029$ ), respuesta menos que completa antes del mantenimiento (HR 1,49;  $p=0,0043$ ) y más de un compartimento metastásico al diagnóstico (HR 2,67;  $p<0,001$ ).<sup>8</sup>

Diversos estudios observacionales retrospectivos y series de vida real (cohortes nacionales y multicéntricas, no aleatorizadas) realizados en centros pediátricos de alta complejidad de Europa y China evaluaron la eficacia y seguridad de dinutuximab beta en la práctica clínica habitual, tanto como terapia de mantenimiento de primera línea en niños con neuroblastoma de alto riesgo tras completar el tratamiento estándar intensivo, como en el contexto de enfermedad recaída o refractaria, describiendo desenlaces de supervivencia, respuesta tumoral y toxicidad.<sup>17-20</sup> La seguridad a largo plazo mostró complicaciones infecciosas y hematológicas aisladas, algún caso de síndrome de fuga capilar grado 4 y un fallecimiento por fibrosis pulmonar tardía no relacionada con el fármaco según los investigadores, sin señal clara de neurotoxicidad irreversible ni de secuelas crónicas inesperadas más allá de los efectos conocidos (dolor neuropático, hipotensión, síndrome de fuga capilar, reacciones alérgicas), que en general remitieron tras finalizar el tratamiento.

## COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina y Latinoamérica que mencionen el medicamento en la indicación evaluada.

La evaluación de costo-utilidad desarrollada por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido compara el uso de dinutuximab beta frente a isotretinoína, que es el cuidado estándar en dicho país.<sup>21</sup> El precio de adquisición utilizado fue de 7.610 £ por vial, con un costo medio por curso de tratamiento reportado alrededor de 163.000 a 180.000 £ por paciente, sin descuentos. La razón de costo-efectividad incremental (RCEI) estimada por NICE para dinutuximab beta, aun incorporando las suposiciones preferidas del comité y el esquema de descuento confidencial acordado con el laboratorio, se mantuvo por encima del umbral habitualmente considerado aceptable de 40.000 libras esterlinas por años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganado, por lo que el fármaco no resultó costo-efectivo según los criterios convencionales del organismo.

El Centro Nacional de Farmacoeconomía (NCPE, su sigla del inglés *National Centre for Pharmacoeconomics*) de Irlanda publicó una evaluación económica para dinutuximab beta frente isotretinoína en neuroblastoma de alto riesgo.<sup>22</sup> El modelo de costo-utilidad mostró RCEI superior para dinutuximab beta frente a ácido retinoico solo ( $\approx 110.864$  a  $150.994$  €/AVAC en primera línea y  $44.308$  a  $63.486$  €/AVAC, con un precio de lista de  $8.600$  € por vial de  $20$  mg y un costo por curso de tratamiento por paciente cercano a  $218$  a  $238$  mil €.

Shen y cols. publicaron en 2023 un análisis de costo-utilidad de dinutuximab beta como mantenimiento en niños con neuroblastoma de alto riesgo en China, comparado con el tratamiento estándar sin inmunoterapia anti-GD2.<sup>23</sup> El estudio estimó que dinutuximab beta genera un RCEI de  $236.463$  USD/AVAC, muy por encima del umbral de disposición a pagar chino ( $37.920$  USD/AVAC), por lo que concluye que dinutuximab beta no es costo-efectivo a precios de adquisición incluidos.

A los precios de adquisición relevados para Reino Unido e Irlanda por un vial de  $20$  mg, el precio estimado para un vial sería de ARS  $18.4$  a  $16,8$  millones ( $\text{€ } 1 = 1.950$  ARS, febrero 2026) con un costo total estimado de tratamiento por paciente de ARS  $317.9$  a  $463.8$  millones; clasificándose como un medicamento de muy alto precio para Argentina.<sup>24,25</sup>

## RECOMENDACIONES

No se hallaron recomendaciones para Argentina que mencionen el medicamento en la indicación evaluada.

En 2025 se publicó un consenso latinoamericano de expertos en oncología pediátrica sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-GD2 en neuroblastoma de alto riesgo, cuyos autores declararon conflictos de interés con el laboratorio productor del fármaco.<sup>26</sup> El consenso recomienda dinutuximab beta como componente estándar de mantenimiento anti-GD2 en neuroblastoma de alto riesgo, tras tratamiento multimodal (inducción, cirugía, trasplante, radioterapia), usando esquemas de 10 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión prolongada durante 10 días por ciclo, en pacientes con al menos respuesta parcial, tanto en primera línea como en recaída, con énfasis en protocolos de analgesia y manejo de toxicidad. El mismo no menciona la isotretinoína y recomienda que el uso de la inmunoterapia anti-GD2 como estrategia independiente para el control de la enfermedad mínima residual se limite estrictamente a ensayos clínicos.

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicó en 2025 una guía para neuroblastoma para los Estados Unidos, donde todavía el fármaco no está autorizado.<sup>5</sup> El mismo menciona dinutuximab beta como una opción en Europa pero describe como estándar de post-consolidación para enfermedad de alto riesgo un esquema con dinutuximab más sargramostim e isotretinoína, sin IL-2.

Balaguer y cols. publicaron en 2023 una guía clínica para el uso de dinutuximab beta en Europa, donde también sus autores declararon conflictos de interés con el laboratorio productor del fármaco.<sup>19</sup> La misma recomienda usar dinutuximab beta como parte del tratamiento de mantenimiento estándar del neuroblastoma de alto riesgo, en primera línea y en recaída/refractario, administrado en infusión continua de 10 días por ciclo (10 mg/m<sup>2</sup>/día, hasta 5–6 ciclos) y con protocolos estrictos de analgesia y manejo de toxicidades. Considera que la combinación dinutuximab beta con isotretinoína ofrece un mayor beneficio que la isotretinoína sola.

En materia de políticas de cobertura, el antiguo Instituto Nacional del Cáncer de Argentina realizó un informe de ETESA sin hacer ninguna recomendación al respecto.<sup>27</sup> También, al no estar autorizada su comercialización en el país, el fármaco no se encuentra listado en el Programa Médico Obligatorio (PMO) o en Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE) de la Superintendencia de Servicios de Salud.<sup>28,29</sup>

Por otro lado, NICE de Reino Unido y el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) concluyen que dinutuximab beta constituye una opción adicional para la indicación evaluada y lo recomiendan de forma condicional para sus sistemas públicos de salud.<sup>21,30</sup> Entre las condiciones obligatorias para acceder a la cobertura se destaca, por un lado, que el productor del fármaco mantenga los acuerdos comerciales de reducción del precio de adquisición y, por otro, que los pacientes no hayan recibido previamente inmunoterapia anti-GD2. Finalmente, el NCPE de Irlanda no recomendó su cobertura principalmente debido al alto precio de adquisición del fármaco.<sup>21,22,30</sup>

## INNOVACIÓN ESTRATÉGICA

Dinutuximab beta (Qarziba®) representa una innovación relevante en el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo al incorporar inmunoterapia anti-GD2 en la etapa de mantenimiento de una enfermedad pediátrica catastrófica, con plausibilidad biológica y datos que sugieren mejora en la supervivencia frente a cohortes históricas sin inmunoterapia. En la práctica, ocupa un lugar complementario dentro del abordaje multimodal (inducción, trasplante y radioterapia), pero su incorporación se ve limitada por la incertidumbre residual sobre la magnitud del beneficio, su toxicidad, la necesidad de centros altamente especializados y su carácter de medicamento de muy alto precio, lo que orienta a considerar un acceso selectivo y condicionado más que una adopción amplia.

## ESTRATEGIAS DE ACCESO

Según la evidencia disponible en el documento, la experiencia internacional en políticas de cobertura para dinutuximab beta muestra que algunos países de altos ingresos han optado por un acceso limitado y condicionado, mientras que otros han decidido no financiarlo. Dos sistemas sanitarios europeos (Reino Unido y España) lo recomiendan como una opción adicional para el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo, pero supeditan su cobertura a acuerdos comerciales exigentes de reducción de precio y a criterios estrictos de selección de pacientes, incluyendo principalmente la no exposición previa a inmunoterapia anti-GD2. En contraste, otra agencia europea (Irlanda) concluyó que, a los precios analizados, la tecnología no resulta costo-efectiva frente al estándar de cuidado y decidió no recomendar su financiación pública.

La estrategia de acceso de dinutuximab beta en Argentina parte de una señal concreta de interés comercial, dada por el acuerdo exclusivo de licencia y distribución entre EUSA Pharma y Varifarma, aunque hasta el momento el producto no cuenta con autorización de ANMAT ni comercialización efectiva en el país. En este contexto, el acceso más razonable parecería ser progresivo y condicionado, priorizando registro regulatorio, uso en centros pediátricos de alta complejidad, criterios estrictos de selección de pacientes y acuerdos financieros que mitiguen su muy alto impacto presupuestario.

## REFERENCIAS

1. Balaguer J, García Hidalgo L, Hladun R, Márquez Vega C, Pérez Alonso V. Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. *Target Oncol.* 2023;18(1):77-93. doi:10.1007/s11523-022-00930-w
2. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: Clinical and Biological Approach to Risk Stratification and Treatment. *Cell Tissue Res.* 2018;372(2):195-209. doi:10.1007/s00441-018-2821-2
3. Nong J, Su C, Li C, et al. Global, regional, and national epidemiology of childhood neuroblastoma (1990–2021): a statistical analysis of incidence, mortality, and DALYs. *eClinicalMedicine.* 2024;79:102964. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102964
4. Moreno F, Lopez Marti J, Palladino M, Lobos P, Gualtieri A, Cacciavillano W. Childhood Neuroblastoma: Incidence and Survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000-2012. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(8):1362-1367. doi:10.1002/pbc.25987
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Neuroblastoma. NCCN. 2025. Accessed February 14, 2026. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1520>
6. Park JR, Bagatell R, Cohn SL, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2580. doi:10.1200/JCO.2016.72.0177
7. Ladenstein R, Weixler S, Baykan B, et al. Ch14.18 antibody produced in CHO cells in relapsed or refractory Stage 4 neuroblastoma patients: a SIOPEX Phase 1 study. *mAbs.* 2013;5(5):801-809. doi:10.4161/mabs.25215
8. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, et al. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEX High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers.* 2020;12(2):309. doi:10.3390/cancers12020309
9. Food and Drugs Administration (FDA). Approved Drugs: dinutuximab beta. 2026. Accessed February 14, 2026. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
10. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Búsqueda web: dinutuximab beta. Argentina.gob.ar. 2026. Accessed February 14, 2026. <https://www.argentina.gob.ar/>
11. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC). Argentina.gob.ar. 2026. Accessed February 14, 2026. <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec>

12. Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (ex Uso Compasivo). Argentina.gob.ar. February 18, 2019. Accessed February 14, 2026. <https://www.argentina.gob.ar/anmat/comunidad/raem>
13. Acuerdo con EUSA Pharma - Laboratorio Varifarma Argentina. Accessed February 14, 2026. <https://varifarma.com.ar/novedad/acuerdo-con-eusa-pharma-por-qarziba-en-argentina/>
14. European Medicines Agency (EMA). Qarziba (previously Dinutuximab beta EUSA and Dinutuximab beta Apeiron). 2018. Accessed February 14, 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qarziba>
15. 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;19(12):1617-1629. doi:10.1016/S1470-2045(18)30578-3
16. Yanik GA, Parisi MT, Naranjo A, et al. Validation of Postinduction Curie Scores in High-Risk Neuroblastoma: A Children's Oncology Group and SIOPEN Group Report on SIOPEN/HR-NBL1. *J Nucl Med*. 2018;59(3):502-508. doi:10.2967/jnumed.117.195883
17. Yu X, Kang S, Ge J, Wang J. A clinical observational study of dinutuximab beta as first-line maintenance treatment for patients with high-risk neuroblastoma in China. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):203. doi:10.1186/s12887-025-05568-x
18. Wieczorek A, Żebrowska U, Ussowicz M, et al. Dinutuximab Beta Maintenance Therapy in Patients with High-Risk Neuroblastoma in First-Line and Refractory/Relapsed Settings-Real-World Data. *J Clin Med*. 2023;12(16):5252. doi:10.3390/jcm12165252
19. Balaguer J, García Hidalgo L, Hladun R, Márquez Vega C, Pérez Alonso V. Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. *Target Oncol*. 2023;18(1):77-93. doi:10.1007/s11523-022-00930-w
20. Hernádfői M, Szabados M, Brückner E, et al. Dinutuximab Beta for the Treatment of High-Risk Neuroblastoma: Data from the Hungarian Pediatric Oncology Network. *J Clin Med*. 2025;14(18):6641. doi:10.3390/jcm14186641
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dinutuximab beta for treating neuroblastoma. Guidance. August 22, 2018. Accessed February 14, 2026. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta538>
22. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Dinutuximab beta (Dinutuximab beta EUSA®) Assessment. October 22, 2018. Accessed February 14, 2026. <https://www.ncpe.ie/dinutuximab-beta-dinutuximab-beta-eusa/>

23. Shen AL, Zhao J, Yu LT, et al. Cost-effectiveness analysis of dinutuximab  $\beta$  for the treatment of high-risk neuroblastoma in China. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(12):e30680. doi:10.1002/pbc.30680
24. Banco de la Nación Argentina. Accessed February 15, 2026. <https://www.bna.com.ar/Personas>
25. Donato M, Tortosa F, Montero G, et al. [Definition of high-priced and very high-priced drugs for Argentina]. *Medicina (Mex)*. 2025;85(2):261-280.
26. Villanueva GI, Alarcón S, Bonilla D, et al. Latin American Consensus on the Use of Anti-GD2 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With High-Risk Neuroblastoma. *JCO Glob Oncol*. 2025;11:e2500201. doi:10.1200/GO-25-00201
27. Instituto Nacional del Cáncer. Anticuerpos monoclonales AntiGD2 en el tratamiento de neuroblastoma de alto riesgo. 2018. Accessed February 15, 2026. <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/y63zp>
28. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Argentina.gob.ar. March 14, 2019. Accessed February 15, 2026. <https://www.argentina.gob.ar/sssalud/progrma-medico-obligatorio>
29. Boletín Oficial Republica Argentina - Superintendencia de Servicios de Salud - Resolución 731/2023. 2023. Accessed February 15, 2026. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/283577>
30. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dinutuximab beta (Qarziba®, anteriormente Dinutuximab beta EUSA® y Dinutuximab beta Apeiron®) en neuroblastoma. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. July 28, 2022. Accessed February 14, 2026. <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-dinutuximab-beta-qarziba-anteriormente-dinutuximab-beta-eusa-y-dinutuximab-beta-apeiron-en-neuroblastoma/>



CENTRO de EVALUACIÓN de TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS, ACCESO e INNOVACIÓN

[cetsai.isalud.edu.ar](http://cetsai.isalud.edu.ar)

