

Eflornitina, primer tratamiento aprobado por la FDA para reducir el riesgo de recaída en pacientes pediátricos con neuroblastoma de alto riesgo

Estela Tébar Garcerán.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

El 13 de diciembre de 2023 la FDA aprobó el uso de la eflornitina para reducir el riesgo de recaída en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, que han demostrado al menos una respuesta parcial a una terapia multiagente y multimodal previa, incluida la inmunoterapia anti-GD2.

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más común en niños, y aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad se clasifican como de alto riesgo (NAR). El tratamiento estándar comprende las fases de inducción, consolidación y posconsolidación. En la fase de inducción se usa quimioterapia intensiva con múltiples agentes y se realiza una resección quirúrgica del tumor primario. En la fase de consolidación se utiliza quimioterapia de dosis alta con rescate de células madre autólogas y radioterapia. Y por último, en la fase de posconsolidación, se emplean terapias dirigidas, como la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-GD2. Los pacientes con NAR que reciben este tratamiento tienen un tasa de supervivencia libre de eventos (SLE) del 51%, frente al 85% de los pacientes con riesgo bajo o intermedio ⁽¹⁾. Los pacientes con recaída tienen un pronóstico muy desfavorable, con una tasa de supervivencia general (SG) a 5 años de <10%. Es por ello, que se necesitan opciones terapéuticas adicionales para mejorar los resultados del tratamiento estándar ⁽²⁾.

En diciembre de 2023, la FDA aprobó el uso de la eflornitina para reducir el riesgo de recaída en pacientes adultos y pediátricos con NAR que hayan demostrado una respuesta, al menos parcial, a un tratamiento previo con múltiples agentes ⁽³⁾. La eflornitina es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa, enzima limitante en la biosíntesis de poliaminas. Las poliaminas intervienen en la diferenciación y proliferación de células

de mamíferos y son importantes para la transformación neoplásica. La eflornitina ha demostrado beneficios quimiopreventivos sobre la base de su mecanismo de acción en varios tipos de cáncer, incluido el NAR. Sus efectos sobre el NAR pueden estar mediados por la inhibición de la ornitina descarboxilasa, pues revierte el eje LIN28/Let-7. Esta vía metabólica está implicada en la regulación de células madre cancerosas y en la expresión de *MYCN*, impulsor oncogénico en el NAR ⁽⁴⁾.

La aprobación está basada en los resultados obtenidos en el estudio NCT02395666. Este ensayo de fase II, multicéntrico, abierto y no aleatorizado con dos cohortes, se comparó con los resultados del grupo externo del estudio ANBL0032. Los pacientes que cumplieron con los criterios de aceptación en ambos estudios fueron distribuidos en una proporción 1:3 mediante puntuaciones de propensión (90 pacientes tratados con eflornitina y 270 pacientes control del estudio ANBL0032). La SLE fue el principal criterio de eficacia, con eventos definidos como progresión de la enfermedad, recaída, aparición de neoplasia o muerte. A su vez, también se analizó la SG como objetivo secundario. El cociente de riesgo (CR) para la SLE fue de 0.48 (intervalo de confianza (IC) del 95% = 0.27-0.85), y 0.32 (IC del 95% = 0.15-0.70) para la SG. Dada la incertidumbre en la estimación del efecto del tratamiento asociada al diseño del estudio control externo, se realizaron análisis complementarios en subpoblaciones o se usaron métodos estadísticos alternativos. En estos análisis, el CR para la SLE varió

de 0.43 (IC del 95% = 0.23-0.79) a 0.59 (IC del 95% = 0.28-1.27), y para la SG el CR varió de 0.29 (IC del 95% = 0.11-0.72) a 0.45 (IC del 95% = 0.21-0.98). Por tanto, estos resultados muestran una reducción del riesgo de recaída en pacientes con NAR tratados con eflornitina postinmunoterapia.

Los eventos adversos más comunes de cualquier grado entre los pacientes que recibieron eflornitina en el estudio NCT02395666 fueron: otitis media (32%), diarrea (15%), tos (15%), sinusitis (13%) y neumonía (12%). Los eventos adversos de grado 3 más comunes incluyeron pérdida de audición (7%) e infección de la piel (4,7%). Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más comunes fueron disminución de neutrófilos (8%), aumento de alanina aminotransferasa (7%) y aumento de aspartato aminotransferasa (6%). Otros efectos adversos fueron mielosupresión, la hepatotoxicidad, la pérdida de audición y la toxicidad embriofetal ⁽⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. DuBois, S. G., Macy, M. E., y Henderson, T. O. (2022). High-Risk and Relapsed Neuroblastoma: Toward More Cures and Better Outcomes. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 42, 768–780.
2. Oesterheld, J., Ferguson, W., Kraveka, J. M., Bergendahl, G., Clinch, T., Lorenzi, E., Berry, D., Wada, R. K., Isakoff, M. S., Eslin, D. E., Brown, V. I., Roberts, W., Zage, P., Harrod, V. L., Mitchell, D. S., Hanson, D., & Saulnier Sholler, G. L. (2024). Eflornithine as Postimmunotherapy Maintenance in High-Risk Neuroblastoma: Externally Controlled, Propensity Score-Matched Survival Outcome Comparisons. *Journal of Clinical Oncology*, 42(1), 90–102.
3. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-eflornithine-adult-and-pediatric-patients-high-risk-neuroblastoma>
4. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06243>
5. Iwifin (eflornithine) tablets, for oral use, prescribing information, USWM, LLC, December 2023. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215500s000lbl.pdf.