

El anticuerpo monoclonal CIMABIOR® tiene efectos clínicos favorables en pacientes con linfoma no Hodgkin

Hernández-Casaña P¹, Lorenzo-Luaces P¹, García-Vega Y¹, Saumell-Napoles Y¹, Fernández-Águila JD², Hernández-Cruz C³, Medina-Rodríguez BA⁴, de la Torre-Santos A⁵, Santos-González MR⁶, Hernández-Padrón C⁷ y Grupo de trabajo para CIMABior®.

¹Centro de Inmunología Molecular, La Habana; ²Hospital Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos; ³ Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana; ⁴ Hospital Arnaldo Milián Castro, Santa Clara; ⁵ Hospital Celestino Hernández, Santa Clara; ⁶ Hospital Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus; ⁷ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

Email: patriciahc@cim.sld.cu

RESUMEN

En Cuba se diagnostican alrededor de 500 pacientes cada año de linfoma no hodgkin de tipo B (LNH) y el 90 % son CD20 positivos, siendo potenciales candidatos al tratamiento con un AcM anti-CD20. Sin embargo, sólo acceden el 20-30 % de los pacientes que lo necesitan, por el alto costo del medicamento en el mercado internacional. CIMABior® es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20, candidato a biosimilar del rituximab (Rituxan/Mabthera®). CIMABior® ha mostrado propiedades físico-químicas y biológicas comparables con el rituximab, incluyendo el perfil de farmacocinética (PK) y de fármaco dinámica (PD). El trabajo ofrece un análisis integral de los datos clínicos, en términos de efecto, obtenidos en pacientes cubanos con LNH que han sido tratados con CIMABior®. De forma general, CIMABior® indujo altas tasas de respuesta objetiva y estabilización de la enfermedad en pacientes con LNH agresivos o indolentes, al debut y en la recaída. En todos los escenarios se obtuvieron evidencias a favor del beneficio, siendo la respuesta objetiva superior en pacientes con LNH agresivo, consistente con lo observado para el rituximab. Los resultados indican que CIMABior® es una alternativa terapéutica similar al rituximab de referencia, en el marco clínico de las indicaciones y las condiciones de uso. Por tanto, la disponibilidad del CIMABior® reduciría los costos a la vez que facilitaría y ampliaría de manera notoria el acceso de los pacientes cubanos con trastornos linfoides malignos a un tratamiento con anticuerpos anti-CD20 de alta eficiencia.

Palabras clave: Rituximab, anticuerpo monoclonal, anti-CD20, CIMABior®, linfomas no hodgknianos,

INTRODUCCIÓN

Rituximab (RITUXAN/Mabthera®) es un anticuerpo monoclonal híbrido obtenido biotecnológicamente para el tratamiento de los linfomas no hodgknianos (LNH). Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, localizado en la superficie de los linfocitos B de más del 90-95% de todos los LNH tipo B. La unión del rituximab al CD20 moviliza los mecanismos naturales de defensa, que se encargan de atacar y destruir los linfocitos B malignos. El Rituximab se introdujo en el mercado en 1997 y representó el paso de avance más importante para la terapia de los últimos años. Está indicado para el tratamiento de los LNH de escasa (indolentes) y de granmalignidad (agresivos). En el escenario de los LNH indolentes (folicular), cuando se utiliza como monoterapia en un tratamiento inicial (perfusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas), la respuesta global en la población por intención de tratar (ITT) puede ser del 48 % (IC95 %: 41 % - 56 %) con 6 % de respuestas completas (RC) y 42 % de respuestas parciales (RP). Cuando se utiliza en combinación con quimioterapia la RO puede ser del 87 %, con 29 % de RC y 58 % de RP. En el escenario agresivo, la RC tras el ciclo 8 puede ser de 76,2 %.¹ Sin embargo, el alto costo del medicamento en el mercado internacional es la principal limitación para el uso.

Un biosimilar es un producto medicinal biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto registrado (producto de referencia). La similitud se demuestra en relación a sus características cualitativas, biológicas, la seguridad de uso y su eficacia clínica. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 CIMABior®, es un biosimilar del rituximab producido por el Centro de Inmunología Molecular (CIM). CIMABior® ha mostrado propiedades físico-químicas y biológicas comparables con el Rituximab.²

OBJETIVOS

Evaluar de forma integral los datos clínicos, en términos de efecto, obtenidos en pacientes cubanos con LNH que han sido tratados con CIMABior®.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron los resultados provenientes de 3 estudios clínicos en curso para pacientes con LNH que recibieron CIMABior®.

En el ensayo clínico fase I/II (IIC RD-EC138) multicéntrico, abierto, no aleatorizado, no controlado, se incluyeron pacientes con confirmación histológica de LNH indolente (folicular o linfocítico pequeño), de células B CD20+, refractarios o en recaída, después de haber finalizado la quimio o radioterapia al menos 4 semanas previas a la inclusión. Se excluyeron pacientes con evidencias de diseminación del LNH al sistema nervioso central, que hubieran recibido tratamiento con corticosteroides en las dos semanas previas a la inclusión o rituximab en los 6 meses previos a la inclusión, hipertensión arterial no controlada; historia anterior de enfermedades desmielinizantes o inflamatorias del SNC o periférico; serología positiva al VIH; estados alérgicos agudos, historia de reacciones alérgicas severas o enfermedades autoinmunes; alergia atribuida a compuestos de composición química o biológica semejantes al anticuerpo monoclonal; enfermedades intercurrentes no controladas o embarazadas o en período de lactancia. CIMABior® se administró en monoterapia, a 375 mg/m² (infusión intravenosa diluida en cloruro de sodio al 0,9 % en una concentración de 1 mg por mL de forma lenta). En la primera etapa los pacientes recibieron CIMABior® una vez a la semana, durante 4 semanas (fase de inducción). En la segunda etapa, los pacientes con respuesta objetiva pueden realizar un mantenimiento con igual dosis cada dos meses durante ocho meses.

En el programa de uso clínico expandido (PUCE) (IIC RD-EC160) se incluyeron pacientes que no fueran tributarios del ensayo clínico fase I/II. CIMABior® se integró a los regímenes de tratamiento estandarizados para estos pacientes (inmunoterapia + quimioterapia), teniendo en cuenta si al momento de la inclusión el paciente fue de nuevo diagnóstico, se encontraba en recaída o era refractario al tratamiento previo.

En el estudio para uso compasivo se trataron pacientes con LNH o leucemia linfocítica crónica de células B, CD20 positivos, en cualquier estado de la enfermedad (nuevo diagnóstico, refractario o en recaída); tributarios de tratamiento con AcM anti-CD20 como monoterapia o en combinación con QT, en cualquiera de sus variantes (inducción, segunda línea en pacientes que no alcanzaron respuesta completa con la primera línea de tratamiento, mantenimiento si linfoma indolente).

Para la clasificación de los LNH se siguieron los criterios de la OMS y los Criterios estandarizados para LNH. Las LLC se clasificaron según criterios del Grupo de Trabajo en LLC (IWCLL, por sus siglas en inglés).

El efecto del tratamiento se evaluó a según los criterios estandarizados para los LNH³: remisión completa (RC), respuesta completa no confirmada (RCu), remisión parcial (RP), enfermedad estable (EE) o enfermedad en progresión (EP). Se determinó después de la inducción según el tipo de tratamiento recibido: monoterapia (a las 6 semanas de finalizada la inducción) o combinado con QT (después del 4to o último ciclo). La respuesta clínica objetiva (RO) incluyó la RC, la RCu y la RP. El control de la enfermedad incluyó la RO y la EE.

Para el análisis se consideran dos poblaciones:

1. En el análisis por intención de tratar (ITT) se incluyeron 134 pacientes (38 del EC138, 62 del Compasional y 34 del PUCE IIC RD-EC160) con algún dato relativo al tratamiento y que podían haber tenido evaluación de la respuesta clínica. Se excluyeron 31 pacientes del PUCE IIC RD-EC160 que no llegaron al momento de la evaluación y 5 del EC que no recibieron ninguna dosis del medicamento (población modificada, mITT).
2. En el análisis por protocolo (PP) se incluyeron 111 pacientes (31 del EC138, 51 del Compasional y 29 del PUCE IIC RD-EC160) que recibieron al menos cuatro ciclos de tratamiento y que tuvieron disponible alguna observación de efecto (evaluación de respuesta a las 6 semanas de terminado el tratamiento de inducción para monoterapia; después del 4to o último ciclo de QT para la terapia combinada). Se excluyeron 23 pacientes que no tuvieron datos de efecto disponible (población PP).

RESULTADOS

En el análisis PP el 49,5 % de los evaluados (55 pacientes) alcanzó RC, el 17,1 % alcanzó RP (19 pacientes) y el 12,6 % EE (14 pacientes). La RO se alcanzó en el 66,7 % de los pacientes y el 79,3 % alcanzó el control de la enfermedad (tabla).

En el análisis por mITT, a los pacientes que no tenían datos de evaluación después de terminada la inducción o fallecidos antes de ese momento (19 pacientes) se imputaron como “no respondedores”. La RO se alcanzó en el 58,2 % de los pacientes (tabla).

Tabla. Evaluación de la respuesta clínica

Evaluación de la Respuesta		PP		mITT	
		Frec	%	Frec	%
n		111	100,0	134	100,0
Respuesta Clínica	Remisión completa	55	49,5	57	42,5
	Remisión parcial	19	17,1	21	15,7
	Estabilización	14	12,6	56	41,8
	Progresión	23	20,7		
Respuesta Clínica Objetiva	Respuesta	74	66,7	78	58,2
	No Respuesta	37	33,3	56	41,8
	IC 95 %	(57,4; 75,9)		(49,5; 66,9)	

PP: análisis por protocolo; mITT: análisis por intención de tratar, población modificada

En ambas poblaciones, se puede esperar que aproximadamente más del 50 % de los pacientes logren RO, con una confianza del 95.

El análisis PP de cada estudio por separado mostró que en el EC138 los porcentajes de respuesta son inferiores (RC: 25.8, RP: 16.1, EE: 19.4 y progresión: 38.7) en comparación con el estudio compasivo (RC: 58.8, RP: 11.8, EE: 11.8 y progresión: 17.6) y el PUCE (RC: 58.6, RP: 27.6, EE: 6.9 y progresión: 6.7). Este resultado pudo estar asociado al uso exclusivo del medicamento como monoterapia.

El análisis mITT para cada estudio por separado mostró 42,5 % de RC de manera global (RP: 15.7, EE+ progresión: 41.8), con similar proporción para la serie de casos compasionales (RC: 51.6, RP: 12.9, EE + progresión: 35.5) y PUCE (RC: 50, RP: 23.5, EE + progresión: 65.8), e inferior en el estudio clínico EC138 (RC: 21.1, RP: 13.2, EE + progresión: 65.8), donde todos los pacientes recibieron monoterapia.

El grupo tratado con monoterapia alcanzó 52,1 % de RO y 68,8 % de control de la enfermedad. En el grupo de pacientes que recibieron la combinación con quimioterapia la RO se alcanzó en el 78,1 % de los pacientes y el 87,5 % obtuvo control de enfermedad

La RO fue significativamente mejor en los pacientes de LNH agresivo (69,6 %). Sin embargo, en los pacientes con LNH indolente se alcanzó 50,6 % de RO.

El 78,9 % de los pacientes incluidos al debut de la enfermedad alcanzó RO, así como el 48,4 % de los pacientes en recaída o refractarios.

CONCLUSIONES

CIMABior® se comporta como el medicamento original en términos de eficacia, con altas tasas de respuesta objetiva y estabilización de la enfermedad en LNH/LLC agresivos o indolentes; tanto al debut como en la recaída o refractariedad.

RECOMENDACIONES

Se recomienda ampliar la muestra de pacientes tratados con CIMABior®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto. 2016.http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.
2. Dorvignit D1, Palacios JL, Merino M, Hernández T, Sosa K, Casaco A, López-Requena A, Mateo de Acosta C. Expression and biological characterization of an anti-CD20 biosimilar candidate antibody: a case study. *MAbs*. 2012 Jul Aug;4(4):488-96.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *JCO* 2014; 32: 3059-68.