

## Efecto y seguridad del ACM ANTI CD20 (CIMABIOR®) en pacientes con LNH indolente refractario o recaída

García-Vega Y<sup>1</sup>, Hernández-Casaña P<sup>1</sup>, Fernández-Águila JD<sup>2</sup>, Hernández-Padrón C<sup>3</sup>, Hernández-Cruz C<sup>4</sup>, Medina-Rodríguez BA<sup>5</sup>, de la Torre-Santos A<sup>6</sup>, Santos-González MR<sup>7</sup>, Mendoza-Hernández I<sup>8</sup>, Valenzuela-Silva C<sup>1</sup> y Grupo de trabajo para CIMABior®

<sup>1</sup> Centro de Inmunología Molecular, La Habana; <sup>2</sup> HGU Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos; <sup>3</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana; <sup>4</sup> HCQ Hermanos Ameijeiras, La Habana; <sup>5</sup> HCQ Arnaldo Milián Castro, Santa Clara; <sup>6</sup> HGO Celestino Hernández, Santa Clara; <sup>7</sup> HCQ Camilo Cienfuegos, Sancti Spíritus; <sup>8</sup> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana. Cuba. Email: [yaneldag@cim.sld.cu](mailto:yaneldag@cim.sld.cu)

### RESUMEN

En Cuba se reportan 717 nuevos casos anuales de linfomas no hodgkinianos (LNH) y en pacientes con LNH indolentes las recaídas son muy frecuentes o estos se hacen refractarios a las quimioterapias. Para este grupo de pacientes, las terapias biológicas constituyen una opción terapéutica; entre las que se encuentra el anticuerpo monoclonal anti CD20 (rituximab) que puede usarse en monoterapia. El Centro de Inmunología Molecular desarrolló un biosimilar cubano (CIMABior®) y como parte de su desarrollo clínico se propuso como objetivo evaluar la seguridad y el efecto de este anticuerpo en pacientes con LNH de células B indolentes, refractario o en recaída. Se realizó un ensayo clínico fase I/II multicéntrico, no aleatorizado, no controlado, con un grupo de tratamiento, en dos etapas. En la primera etapa se administró el anti CD20 en monoterapia, a 375 mg/m<sup>2</sup> (en infusión intravenosa muy lenta) una vez a la semana, durante cuatro semanas (fase de inducción). En la segunda etapa (mantenimiento) los pacientes con respuesta clínica objetiva recibieron igual dosis cada dos meses durante ocho meses. Se incluyeron 43 pacientes de los cuales se evaluaron para seguridad 38 y para eficacia 31. El tratamiento con CIMABior® indujo 41,9 % de respuesta clínica objetiva en 13 pacientes (ocho remisiones completas y cinco remisiones parciales). Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia, hipertensión, hipotensión, náuseas, trombocitopenia y prurito. El tratamiento aportó un beneficio clínicoseis veces superior al riesgo de desarrollar algún evento adverso grave asociado a su uso (pacientes que reciben los cuatro ciclos de inducción). Se pudo concluir que el tratamiento con CIMABior® fue seguro y mostró evidencias de efecto clínico, coincidentes con la hipótesis propuesta.

**Palabras clave:** AcM, anticuerpo monoclonal, anti CD20, CIMABior®, Linfoma no Hodgkin, LNH.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas, que generalmente se originan en el tejido linfoide, principalmente ganglios linfáticos, también es posible encontrar la enfermedad diseminada a sitios extraganglionares e incluso localizada en éstos como sitio primario. El pronóstico de estas neoplasias depende del tipo histológico, el estadio y el tratamiento<sup>1,2</sup>. Son las neoplasias hematológicas de mayor prevalencia, con un marcado incremento en las últimas cuatro décadas (aproximadamente 30/100 000 habitantes). La frecuencia se incrementa a través de la adultez; la edad media de diagnóstico es por encima de 50 años para todos los subtipos<sup>1,2</sup> y la tasa de supervivencia relativa a los 5 años es de aproximadamente 49%.<sup>2</sup> En Cuba, el Anuario Estadístico de Salud del 2015 informa 717 nuevos casos de LNH, distribuidos en sexo femenino (310 casos) y sexo masculino (407 casos)<sup>1</sup>. Los LNH se pueden subdividir con propósitos clínicos en: linfomas B de bajo grado de malignidad (indolentes) o agresivos con grados intermedios y altos de malignidad. El inmunofenotipo celular varía entre los diferentes tipos de LNH, más del 90 % de los LNH-B son CD20+.<sup>2</sup>

Los linfomas foliculares (LF) constituyen entre el 15-30 % de los LNH de nuevo diagnóstico y el 70 % de los LNH indolentes o de bajo grado; con una supervivencia promedio de 7 a 10 años. Los LF se caracterizan por un lento crecimiento y elevados porcentajes de respuesta inicial, pero luego recaen y progresa la enfermedad. Muchos pacientes son diagnosticados en enfermedad avanzada, y no pueden ser curados con las terapias convencionales disponibles actualmente.<sup>4</sup>

Múltiples agentes quimioterapéuticos son empleados para el tratamiento del LNH solos o en combinación, dependiendo del estadio del tumor, la histología, los síntomas, la edad y la presencia de comorbilidades. Actualmente, se dispone de diversas modalidades de terapias para el tratamiento de estos pacientes que incluyen biológicos como los interferones y el rituximab, así como la radioinmunoterapia.<sup>1</sup>

## OBJETIVOS

El objetivo general del estudio fue evaluar la seguridad y el efecto del CIMABior® en pacientes con LNH de células B indolentes, refractario o en recaída. De forma específica se estableció el

perfil farmacocinético y farmacodinámico, se evaluó la respuesta clínica y la inmunogenicidad y se identificaron los eventos adversos que se presentaron durante el tratamiento.



## MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un ensayo clínico fase I/II multicéntrico, no aleatorizado, no controlado, con un grupo de tratamiento (en curso) que previó una muestra de 59 pacientes. Se incluyeron pacientes con criterio diagnóstico de LNH indolente o de bajo grado de malignidad (folicular o linfocítico pequeño), de células B CD20+, refractarios o en recaída según la clasificación OMS/REAL; de cualquier sexo y edad mayor o igual que 18 años después de haber finalizado la quimio o radioterapia al menos 4 semanas previas a la inclusión; con ECOG  $\leq 2$ ; hemoglobina  $\geq 100$  g/L, recuento de leucocitos  $\geq 3,0 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , transaminasas  $\leq 2,5$  veces el Límite Superior Normal, creatinina y bilirrubina  $\leq 1,5$  veces el Límite Superior Normal; y que otorgaron su consentimiento informado de participación por escrito. 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 antiCD20 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.

El CIMABior<sup>®</sup> se administró en monoterapia, a 375 mg/m<sup>2</sup> (infusión intravenosa diluida en cloruro de sodio al 0,9 % a una concentración de 1 mg/mL de forma lenta). En la primera etapa los pacientes recibieron CIMABior<sup>®</sup> una vez a la semana, durante 4 semanas (fase de inducción). En la segunda etapa, a pacientes con respuesta objetiva, se les podía realizar un mantenimiento con igual dosis cada dos meses durante ocho meses.

El estudio de farmacocinética se realizó en 10 pacientes, para la 1<sup>ra</sup> y 4<sup>ta</sup> dosis de CIMABior<sup>®</sup>. Se determinó tiempo de vida media, concentración máxima (C<sub>máx</sub>), volumen aparente de distribución en el estado estacionario (V<sub>ss</sub>) y el aclaramiento (Cl). Para la evaluación

farmacodinámica (10 pacientes) se cuantificó la cantidad de linfocitos B (CD19+) en sangre periférica antes de iniciar el tratamiento, semanas 2; 3; 4; 6 y 10.

Para la evaluación de la seguridad se describieron los eventos adversos (EA), duración, intensidad, gravedad, actitud respecto al tratamiento en estudio y la relación de causalidad de estos. Se realizaron además, exámenes de laboratorio, evaluación de signos vitales y la inmunogenicidad (respuesta HACA).

La respuesta clínica al tratamiento se evaluó a las 6 semanas de finalizar el 4<sup>to</sup> ciclo (inducción). Se clasificó según los criterios estandarizados para los LNH: remisión completa (RC), respuesta completa no confirmada (RCu), remisión parcial (RP), enfermedad estable (EE) o enfermedad en progresión (EP).

Como medida de balance beneficio-riesgo se estimaron los factores de Bayes (FB), considerando como beneficio la respuesta clínica objetiva y como riesgo la ocurrencia de algún EA grave relacionado al uso de CIMABior<sup>®</sup>. El  $FB \geq 1$  expresa evidencias a favor del beneficio. En este trabajo se presentan los resultados de seguridad y eficacia de los pacientes evaluados hasta la actualidad (38 y 31 pacientes, respectivamente).

## RESULTADOS

El análisis de las características de base de la población que formó parte del estudio mostró un predominio ligero del sexo masculino (55,8 %) y un predominio marcado del color de piel blanca (81,4 %). La edad media fue de 61 años (rango: 32-81 años). El peso promedio fue de 69,4 kg, con una superficie corporal media de 1,7 m<sup>2</sup> (1,2-2,4 m<sup>2</sup>).

En relación a las variables que caracterizan la enfermedad, predominó el tipo histológico de LNH linfocítico pequeño (67,4 %) y el grado histológico I. Según Ann Arbor, el estadio clínico predominante fue el IV (67,4 %), principalmente de tipo “a” (41,9 %) y la mayoría de los pacientes manifestó afectación extraganglionar (53,5 %) en una localización (41,9 %). El índice pronóstico predominante fue pobre (25,6 %), y en la mayoría de los pacientes (74,4 %) la enfermedad se encontraba en recaída.

Los datos de farmacocinética mostraron los siguientes resultados: C<sub>máx</sub> (402,73 µg/mL), tiempo de vida media (3,38 días), Cl (13,15 mL/h), AUC (36 501 µg\*h/mL) y V<sub>ss</sub> (1 907,85 mL). En

todos los pacientes, el tratamiento con CIMABior® disminuyó significativamente los recuentos absolutos de linfocitos CD19+ (farmacodinamia), tal como se informa para el anticuerpo rituximab.

El perfil de seguridad de CIMABior® mostró que es un medicamento seguro. La mayoría de los EA relacionados fueron de intensidad leve (60,0 %) o moderada (28,4 %) y evolucionaron hacia la recuperación (84,5 %) o mejoría (10,3 %). La frecuencia de EA relacionados severos (7 % EA en 15,7 % pacientes) y graves (5,8 % EA en 13,1 % pacientes) fue baja. Se notificó un total de 16 EA serios en 10 pacientes (

**Tabla** ). Siete de estos EA (43,8 %) se clasificaron no relacionados con la administración del medicamento, incluyendo un paro cardiorrespiratorio y una bronconeumonía que produjeron la muerte. Solo dos eventos (12,5 %) se clasificaron con relación de causalidad definitiva con la administración del medicamento: disnea y síndrome de liberación de citocinas.

Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 10$  %) fueron anemia (13,2 %, 5 pacientes), hipertensión (13,2 %, 5 pacientes), hipotensión (10,5 %, 4 pacientes), náuseas (10,5 %, 4 pacientes), trombocitopenia (10,5 %, 4 pacientes) y prurito (10,5 %, 4 pacientes). Ningún paciente falleció a causa de algún EA provocado por el uso de CIMABior®. El perfil de seguridad mostrado por CIMABior® fue similar al descrito para el rituximab.

Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 10$  %) fueron anemia (13,2 %, 5 pacientes), hipertensión (13,2 %, 5 pacientes), hipotensión (10,5 %, 4 pacientes), náuseas (10,5 %, 4 pacientes), trombocitopenia (10,5 %, 4 pacientes) y prurito (10,5 %, 4 pacientes). Ningún paciente falleció a causa de algún EA provocado por el uso de CIMABior®. El perfil de seguridad mostrado por CIMABior® fue similar al descrito para el rituximab.

**Tabla 1.** Eventos adversos serios durante el tratamiento

<b>Número (%) de sujetos con evento adverso serio</b>	<b>10 (26.3)</b>		
<b>Eventos Adversos Serios</b>	<b>Tratamiento (n=38)</b>		
	<b>Frec. (%)</b>	<b>Intensidad</b>	<b>Causalidad</b>
Disnea*	1 (2.6)	Severa	Definitiva
Síndrome de liberación de citocinas	1 (2.6)	Amenaza o incapacita	Definitiva
Hipotensión	1 (2.6)	Severa	Muy probable
Herpes zoster	1 (2.6)	Severa	Muy probable
Gradiente distal	1 (2.6)	Moderada	Muy probable
Broncoespasmo	1 (2.6)	Severa	Muy probable
Neumonía extra hospitalaria	1 (2.6)	Moderada	Posible
Uveitis viral intrahospitalaria	1 (2.6)	Moderada	Posible
Leucopenia	1 (2.6)	Severa	No relacionada
Hiperglicemia	1 (2.6)	Leve	No relacionada
Paro cardiorrespiratorio	1 (2.6)	Pone en peligro la vida	No relacionada
Bronconeumonía	1 (2.6)	Produce la muerte	No relacionada
Úlcera en miembro inferior	1 (2.6)	Moderada	No relacionada
Derrame pericárdico	1 (2.6)	Moderada	No relacionada
Reacción vasovagal	1 (2.6)	Severa	No relacionada

\* 2 eventos de disnea en el mismo paciente (en la 1ra ocasión de intensidad moderada y muy probable relación de causalidad)

En este ensayo solamente un paciente desarrolló respuesta HACA. Este mostró variaciones en sus parámetros farmacocinéticos respecto al resto de los pacientes evaluados con un aclaramiento notablemente mayor, un mayor  $V_{ss}$  y menor tiempo de vida media.

En el análisis por protocolo (pacientes que recibieron al menos cuatro ciclos de CIMABior®) para una población de 31 pacientes evaluados, este tratamiento indujo respuesta clínica objetiva (RC+RCu+RP) en 13 pacientes, lo que representó el 41,9 % de los paciente evaluados. La respuesta se caracterizó por ocho remisiones completas y cinco remisiones parciales. En seis pacientes se observó estabilización de la enfermedad y 12 progresaron. El análisis del cumplimiento de la hipótesis del estudio (superar la cota mínima de 36 % de respuesta objetiva) mostró que el resultado obtenido se ubicó en el rango esperado (IC 95 %: 22,9 – 60,9), siendo la probabilidad de superar la mínima respuesta admisible del 75 %.

En los pacientes que recibieron cuatro ciclos de inducción, el tratamiento aportó un beneficio clínico seis veces superior al riesgo de desarrollar algún evento adverso grave asociado a su uso. En los pacientes que recibieron al menos una dosis CIMABior® el beneficio clínico fue 2,5 veces superior.

## CONCLUSIONES

El tratamiento con el AcM anti CD20 CIMABior® en pacientes con LNH de células B indolentes, refractario o en recaída fue seguro y mostró evidencias de efecto clínico, coincidentes con la hipótesis propuesta. Además, redujo la población de linfocitos B CD19+ tumorales, lo que apoya el mecanismo de acción demostrado *in vitro* y mostró una concentración del medicamento en suero semejante al notificado para el rituximab. En general, este estudio mostró que el tratamiento con CIMABior® aporta un beneficio seis veces superior al riesgo de desarrollar algún EA grave asociado a su uso, así como evidencias de comportarse como un biosimilar del rituximab.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda completar la inclusión de pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal Antibodies for B-Cell Lymphomas: Rituximab and Beyond. *Hematology* 2007: 233-42.
2. Cheson B, Horning S, Coiffier B, Shipp M, Fisher R, Connors J et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53.
3. Anuario Estadístico de Salud 2015. MINSAP. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, 2016. Disponible en: [www.sld.cu/sitios/dne/](http://www.sld.cu/sitios/dne/)
4. Cheson BD. What is new in lymphoma. *CA Cancer J Clin* 54:260-72, 2004.
5. Coiffier B. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a look over the past decade. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006; 7:S7- S13.

