

Seguridad y efecto clínico del anticuerpo monoclonal cimabior® (anti cd20) en pacientes cubanos con linfoma no hodgkinianos

García-Vega Y¹, Lorenzo-Luaces P¹, Hernández-Casaña P¹, 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®.

¹ Centro de Inmunología Molecular, La Habana; ² Hospital 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, Cuba.

Email: yaneldag@cim.sld.cu

RESUMEN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) son las neoplasias hematológicas de mayor prevalencia y representan aproximadamente el 4 % de todos los diagnósticos de cáncer. El antígeno CD20 se expresa en más del 95 % de todos los LNH de células B por lo que el Centro de Inmunología Molecular desarrolló un anticuerpo monoclonal anti CD20 (CIMABior®) terapéutico. Por otro lado, la revisión integrada de datos constituye una herramienta esencial para sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales, identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación y son imprescindibles para la práctica de una medicina basada en la evidencia. Los objetivos de este trabajo fueron determinar el perfil de seguridad y el efecto del tratamiento con CIMABior® en pacientes con LNH. Se realizó una revisión integrada de datos con tres estudios clínicos multicéntricos, abiertos, no controlados y no aleatorizados con el uso del AcM anti-CD20. Se incluyeron 165 pacientes tratados por vía intravenosa a dosis de 375 mg/m², entre 4 y 8 ciclos de inducción semanal en monoterapia, o cada 21-28 días combinado con quimioterapia (QT). Los pacientes con LNH indolente, que alcanzaron respuesta clínica, continuaron un periodo de mantenimiento con CIMABior® (igual dosis) como monoterapia cada 2 meses, por un año. Los EA

más frecuentes (>10 %) por paciente, fueron anemia, fiebre, hipotensión e hiperglicemia en el 14,5 %; 11,5 %; 8,5 % y 7,3 %, de los pacientes respectivamente. Le siguen en orden de frecuencia eosinofilia (6,7 %), hipertensión arterial, vómitos y leucopenia en el 6,1 % de los pacientes cada una. Se observó 71,1 % remisión completa y 78,9 % alcanzó respuesta objetiva en pacientes incluidos al debut de la enfermedad. Entre los pacientes incluidos en recaída o refractarios, el 29,7 % de los pacientes lograron remisión completa y el 48,4 % alcanzó respuesta objetiva. El producto es seguro y bien tolerado, la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve y reversible. El CIMABior® tiene evidencias de efecto, con altas tasas de respuesta objetiva y de supervivencia en pacientes con LNH; siendo el beneficio clínico al menos 1,6 veces mayor al riesgo de desarrollar algún evento adverso relacionado con el tratamiento.

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^{1,2} Son las neoplasias hematológicas de mayor prevalencia (aproximadamente 30/100 000 habitantes. 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).³ El inmunofenotipo celular varía entre los diferentes tipos de LNH y más del 90 % son CD20⁺.⁴

El CIMABior es un anticuerpo quimérico similar al rituximab, que reconoce la molécula CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B. Este anticuerpo fue generado y producido en el Centro de inmunología Molecular y está en la fase de obtención del registro sanitario como producto biológico conocido en Cuba.

Una de las propiedades del conocimiento científico es su carácter acumulativo, base sobre la que se desarrollan las nuevas investigaciones. El constante crecimiento de este conocimiento y las demandas actuales de la práctica basada en la evidencia, han generado la necesidad de recolectar, analizar y sintetizar el conocimiento de las investigaciones realizadas previamente. Por esto,

varios métodos pueden ser usados en la revisión de una investigación entre los que se encuentra la revisión integrada.



OBJETIVOS

Determinar el perfil de seguridad y el efecto del tratamiento con CIMABior® en pacientes con LNH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión integrada de los datos de pacientes con LNH de células B CD20⁺, tratados con CIMABior® en tres estudios clínicos multicéntricos, abiertos, no controlados y no aleatorizados. Se recopiló la información de pacientes con LNH indolentes y enfermedad refractaria o en recaída tratados con CIMABior® del estudio fase I/II (IIC RD-EC138), y los datos de apoyo de pacientes con LNH al debut o refractarios/recaída que han recibido la medicación durante el desarrollo clínico de este producto. Se consideraron 165 pacientes: 65 recibieron monoterapia (CIMABior®) y 100 recibieron CIMABior®+QT.

Se fundieron las bases de datos en formato del sistema para análisis estadístico SPSS para Windows, versión 19.0. Las variables cualitativas fueron resumidas usando las distribuciones de frecuencias y las cuantitativas usando las medidas de tendencia central y dispersión.

En el caso de las variables relacionadas con el efecto, se estimaron los intervalos de confianza al 95% para cada tratamiento. Se realizaron los análisis de supervivencia con la estimación de las curvas de Kaplan-Meier. La relación entre la Respuesta tumoral para con la dosis fue estudiada a través de la prueba de independencia chi-cuadrado. Para el análisis de subgrupos, se ajustaron modelos de regresión logística o de Cox y se realizaron análisis exploratorio de correspondencias y análisis univariados de independencia usando la prueba chi-cuadrado.

Los pacientes incluidos en los análisis se habían tratado con CIMABior[®] por vía intravenosa a dosis de 375 mg/m², entre 4 y 8 ciclos de inducción semanal en monoterapia, o cada 21-28 días combinado con quimioterapia (QT). Los pacientes con LNH indolente, que alcanzaron respuesta clínica, continuaron un periodo de mantenimiento con CIMABior[®] (igual dosis) como monoterapia cada dos meses, por un año.

La evaluación de la seguridad comprendió los eventos adversos (EA) descritos y caracterizados durante los estudios que se incluyeron en la revisión. La respuesta clínica al tratamiento comprendió la evaluación disponible de los pacientes 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). Se clasificó según los criterios estandarizados para los LNH [Cheson y cols., 1999]: Remisión Completa (RC), Respuesta completa no confirmada (RCu), Remisión Parcial (RP), Enfermedad estable (EE) o Enfermedad en Progresión (EP). La respuesta clínica objetiva incluyó la respuesta completa, la respuesta completa no confirmada y la respuesta parcial. El control de la enfermedad incluyó respuesta objetiva y estabilización de la enfermedad. Para el análisis de supervivencia global se consideró el tiempo entre la inclusión o comienzo del tratamiento y el fallecimiento o última noticia del paciente.

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 relacionado al uso de CIMABior[®]. El $FB \geq 1$ expresa evidencias a favor del beneficio.

RESULTADOS

De los 165 pacientes incluidos en los estudios, el 41,2 % recibió CIMABior[®] y el resto recibió CIMABior[®] en combinación con QT. El análisis de las características de base mostró un ligero predominio del sexo masculino (57,2 %) y una edad promedio de 58 años. El 61,4 % de los pacientes presentó linfoma indolente. Entre los LNH agresivo predominó el LNH difuso de células grandes. El 25 % de los pacientes fue incluido al debut de la enfermedad, el resto fue incluido con enfermedad refractaria o en recaída y el 84,6 % habían recibido QT previa.

Se registró un total de 411 EA de 114 tipos diferentes: 76 en el Grupo CIMABior® y 73 en el Grupo CIMABior®+QT. Se registraron 273 EA relacionados con el tratamiento (66,4 %) en 61 pacientes el (37,0 %).

Los órganos y sistemas donde se describen mayor frecuencia de reacciones adversas imputables al uso de CIMABior son:

- Enfermedades generales y del sitio de administración (47 RA; 11,4 %): La reacción más frecuente fue la fiebre (27 EA; 6,5 %)
- Investigaciones (47 RA; 11,4 %): Las reacciones más frecuentes fueron neutropenia (13 EA; 3,1 %) y leucopenia (10 EA; 2,4 %)
- Enfermedades de la sangre y el sistema linfático (35 RA; 8,5 %): La reacción más frecuente fue la anemia (20 EA; 4,8 %)
- Enfermedades vasculares (33 RA; 8,0 %): Las reacciones más frecuentes fueron hipotensión (14 EA; 3,4 %) e hipertensión arterial (12 EA; 2,9 %)
- Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastinales (25 RA; 6,0 %): Caracterizadas fundamentalmente por disnea 13 (3,1 %).
- Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron: neumonía, uveitis viral intrahospitalaria, hipotensión, síndrome de liberación de citocinas, herpes zoster, broncoespasmo, fiebre, infarto del miocardio, leucopenia, neumonitis, neutropenia, shock séptico, trombocitopenia, disnea y gradiente distal.

Los EA con intensidad de grado 3 y 4 (63 eventos, 15,3 %) se notificaron en 26 pacientes (15,8 %). Se informaron 36 EA graves (8,8 %) en 21 pacientes (12,7 %). Los EA graves relacionados con el tratamiento fueron: neumonía, uveitis viral intrahospitalaria, hipotensión, síndrome de liberación de citocinas, herpes zoster, broncoespasmo, fiebre, infarto del miocardio, leucopenia, neumonitis, neutropenia, shock séptico, trombocitopenia, disnea y gradiente distal.

El 49,5 % de los pacientes evaluados (55 pacientes) alcanzó remisión completa, el 17,1 % alcanzó remisión parcial (19 pacientes) y el 12,6 % estabilización de la enfermedad (14 pacientes). La respuesta objetiva fue de 66,7 % y el 79,3 % alcanzó control de la enfermedad.

Se puede esperar que aproximadamente más del 50 % de los pacientes logren respuesta clínica objetiva, con una confianza del 95 %.

En la figura se observa que en el EC IIC RD-EC138 la respuesta objetiva fue alcanzada por el 41,9 % y el 70,6 % en los pacientes del estudio de uso compasivo. Esta diferencia se debe a que los pacientes incluidos en el uso compasivo eran portadores de LNH CD20+ de debut o refractarios y podían recibir el CIMABior® en combinación con QT. En el PUCE IIC RD-EC160, en que también podían recibir QT, se observó respuesta objetiva en el 86,2 % de los pacientes.

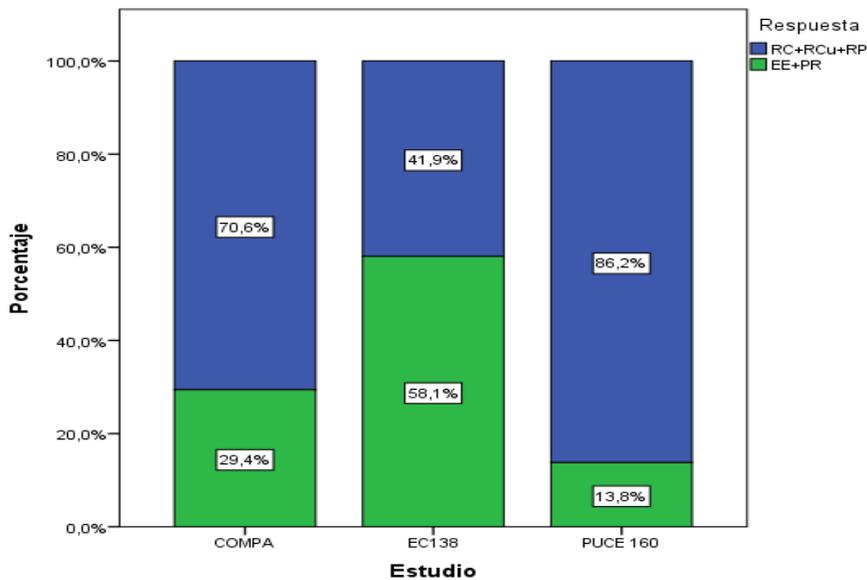


Fig. Porcentaje de respuestas al tratamiento según la evaluación en la semana 6 por ensayo.

En los pacientes que recibieron CIMABior® como monoterapia se alcanzó 51,1 % de respuesta objetiva y un 68,1 % de control de la enfermedad. En el grupo de pacientes que recibieron la combinación de CIMABior®+QT la respuesta objetiva se logró en el 78,1 % de los pacientes y el 87,5 % obtuvo control de enfermedad.

Teniendo en cuenta la relevancia clínica reportada según el estado de la enfermedad, se obtiene que 71,1 % de los pacientes incluidos al debut de la enfermedad alcanzaron remisión completa y el 78,9 % alcanzó respuesta objetiva. Entre los pacientes incluidos en recaída o refractarios, el

29,7 % de los pacientes lograron remisión completa y el 48,4 % alcanzó respuesta objetiva. Se detectó dependencia significativa entre la respuesta y el estado de la enfermedad.

Las medias de supervivencia global son superiores a los 30 meses con confianza del 95 % para ambos grupos de tratamiento (CIMABior[®] o CIMABior[®]+QT). El porcentaje de datos censurados es elevado (superior al 80 % en la mayoría de los casos), en ninguno de los subconjuntos se ha alcanzado la mediana. O sea, la mayoría de los pacientes están vivos.

En la población de pacientes que recibieron al menos 4 ciclos de tratamiento, el Factor de Bayes considerando el Riesgo de presentar eventos adversos graves relacionados es $FB = 13,4$, es decir, es 13 veces mayor el beneficio al recibir el tratamiento que el riesgo de desarrollar algún evento adverso grave relacionado con el tratamiento. Al considerar todos los eventos relacionados con el tratamiento, el factor de Bayes es $FB=1.6$, se puede esperar un beneficio 1.6 veces mayor al recibir el tratamiento ante el riesgo de desarrollar algún evento adverso relacionado con el mismo

CONCLUSIONES

El tratamiento con CIMABior[®] es seguro y bien tolerado (la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve y reversible) y evidencia efecto clínico, con altas tasas de respuesta objetiva y de supervivencia en pacientes con LNH. El beneficio clínico al menos 1,6 veces mayor al riesgo de desarrollar algún evento adverso relacionado con el tratamiento.

RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar realizando análisis integrados que consoliden los resultados obtenidos hasta ahora y contribuyan a reforzar la información del Registro Sanitario del medicamento.

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/
4. Cheson BD. What is new in lymphoma. *CA Cancer J Clin*, 2004; 54: 260-72

