

## Seguridad clínica del anticuerpo monoclonal CIMABIOR® en pacientes con linfoma no hodgkiniano: revisión integrada de datos

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

<sup>1</sup>Centro de Inmunología Molecular, La Habana; <sup>2</sup>Hospital Universitario Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos; <sup>3</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana; <sup>4</sup>Hospital Arnaldo Milián Castro, Villa Clara; <sup>5</sup>Hospital Celestino Hernández., Villa Clara; <sup>6</sup>Hospital Camilo Cienfuegos; Sancti Spíritus; <sup>7</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba  
Email: [yaneldag@cim.sld.cu](mailto:yaneldag@cim.sld.cu)

### RESUMEN

La vigilancia de la seguridad de un nuevo producto biotecnológico es esencial para el establecimiento de un perfil de seguridad con datos fiables desde las fases iniciales de su ciclo de desarrollo clínico. El CIMABior® es un candidato cubano a biosimilar del Rituximab®, que se encuentra en investigación clínica pre-registro. Esta revisión integrada se realiza con el objetivo de sintetizar la información científica disponible respecto a la seguridad del producto, lo que permitirá incrementar la validez de las conclusiones de los estudios individuales. Se realizó una revisión integrada de datos de estudios clínicos multicéntricos, abiertos, no controlados y no aleatorizados. Se incluyeron en el análisis 165 pacientes. Se determinó la distribución de pacientes con eventos adversos y de la frecuencia de eventos adversos, caracterización de los mismos, porcentaje e IC (95 %). Se registraron un total de 243 eventos adversos de 88 tipos diferentes. Se registraron EA relacionados con el tratamiento en el 32,5 % de los pacientes. Los EA con intensidad de grado 3 y 4 se reportaron en el 15,1 % de los pacientes y los EA graves fueron registrados en el 11,9 %. De manera general, los EA más frecuentes por paciente fueron anemia, fiebre, hipotensión e hipertensión que fueron presentados en el 11,1 %; 9,5 %, 7,9 % y 7,1 %, de los pacientes respectivamente. Le siguen en orden de frecuencia temblores y aumento de glicemia en el 5,6 % de los pacientes. Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron: neumonía, uveitis viral intrahospitalaria, gradiente distal, hipotensión, síndrome de liberación de citocinas,

herpes zoster, broncoespasmo y disnea. El producto es seguro. La mayoría de los eventos adversos en el ensayo, el programa de uso clínico expandido y en los pacientes compasionales, fueron de intensidad leve. La tasa de eventos adversos severos (relacionados o no) o serios (relacionados o no) coincide con la del producto original.

**Palabras clave:** 1B8, CIMAbior®, anticuerpo monoclonal, linfoma no hodgkin, antiCD20

## INTRODUCCIÓN

La vigilancia de la seguridad de un nuevo producto biotecnológico es esencial para el establecimiento de un perfil de seguridad con datos fiables desde las fases iniciales de su ciclo de desarrollo clínico. El CIMAbior® es un candidato cubano a biosimilar del rituximab (Mabthera®), que se encuentra en investigación clínica pre-registro. La agrupación de los datos de múltiples ensayos mejora la precisión de los resultados. Esto permite obtener una idea más general de la seguridad del producto y hacer un balance beneficio-riesgo más potente.

## OBJETIVOS

Determinar el perfil de seguridad del tratamiento con CIMAbior® en pacientes con LNH.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión integrada de datos de estudios clínicos multicéntricos, abiertos, no controlados y no aleatorizados.

La base de datos de seguridad de CIMAbior® (anticuerpo monoclonal anti-CD20) para linfoma no hodgkiniano (LNH) de células B CD20<sup>+</sup>, consistió en la información recopilada de 43 pacientes con LNH indolentes y enfermedad refractaria o en recaída tratados CIMAbior® en un estudio fase I/II (IIC RD-EC138). y 134 pacientes que han recibido la medicación durante el desarrollo clínico del CIMAbior®, 63 pacientes del Programa de uso Clínico Expandido (PUCE - IIC RD-EC160) y 71 pacientes de uso compasivo que además del diagnóstico de LNH incluyen leucemia linfocítica crónica (LLC). Se incluyeron en el análisis 165 pacientes, de los cuales 65 pertenecen al grupo de monoterapia (CIMAbior®) y 100 pertenecen al grupo que recibió CIMAbior® en combinación con QT.

La dosis de CIMAbior® en cada estudio fue de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. En todos los estudios los pacientes fueron expuestos a ciclos repetidos del biosimilar cubano. El estudio IIC RD-EC138 contempló la monoterapia con CIMAbior® una vez por semana por cuatro semanas. En los otros dos estudios, PUCE IIC RD-EC160 y uso compasivo, los pacientes recibieron CIMAbior® en monoterapia o combinado con quimioterapia (QT), ya fuera en régimen de inducción o mantenimiento. La inducción incluyó cuatro ciclos de monoterapia o 6-8 ciclos de QT. El periodo de mantenimiento contempló un ciclo de CIMAbior® cada dos meses por dos años o hasta la progresión de la enfermedad. La población para el análisis de seguridad en cada estudio, se definió como todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de CIMAbior®.

Criterios de evaluación de la seguridad: Evento adverso y su caracterización: intensidad, gravedad, actitud respecto al tratamiento en estudio y relación de causalidad.

Métodos estadísticos: Se determinó la frecuencia, porcentaje, IC (95 %) de pacientes con EA y de EA.

## RESULTADOS

Se registraron un total de 411 eventos adversos de 114 tipos diferentes. Se registraron 273 EA relacionados con el tratamiento (66,4 %) en 61 pacientes (37,0 %). Los EA con intensidad de grado 3 y 4 (63 eventos, 15,3 %) se informaron en 26 pacientes (15,8 %) y los EA graves (36 EA graves, 8,8 %) fueron registrados en 21 pacientes (12,7 %).

Los EA más frecuentes por paciente fueron anemia, fiebre, hipotensión arterial e hiperglicemia que fueron presentados en el 14,5 %; 11,5 %; 8,5 % y 7,3 %, de los pacientes respectivamente. Le siguen en orden de frecuencia hipertensión arterial, vómitos y leucopenia en el 6,1 % de los pacientes.

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.

Según la clasificación por órganos y sistemas, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia son:

- Enfermedades generales y del sitio de administración (59 EA, 14,4 %) siendo la más común la fiebre (33 EA, 8,0 %).
- Investigaciones (57 EA, 13,9 %) con leucopenia y neutropenia en el 3,2 % cada una.
- Enfermedades de la sangre y el sistema linfático (47 EA, 11,4 %) predominando la anemia (30 EA, 7,3 %) y la eosinofilia (13 EA, 3,2 %).
- Enfermedades del metabolismo y la nutrición (46 EA, 11,2 %) siendo la hiperglicemia la más frecuente (23 EA, 5,6 %).
- Enfermedades vasculares (39 EA, 9,5 %) con hipotensión e hipertensión arterial en 3,9 % y 3,2 %; (16 y 13 EA), respectivamente.

Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastinales (34 EA, 8,3 %) con disnea y tos fundamentalmente (10 EA, 4,1 % y 6 EA 2,5 %, respetivamente).

Se informa mayor número de pacientes y EA en el estudio clínico IIC RD-EC138 que en los otros dos estudios. Sin embargo, no se observan grandes diferencias entre la presentación de eventos por órganos y sistemas.

Solamente cuatro pacientes fallecieron como consecuencia de eventos adversos, pero ninguno se consideró relacionado con el tratamiento: infarto cerebral, bronconeumonía, paro cardiorrespiratorio y shock hipovolémico por trombocitopenia severa con hemorragia rectal. Todas se describen en los informes clínicos de cada estudio (uno en el ensayo fase I/II, dos en el PUCE y uno en el uso compasivo). Se presentó otro evento adverso serio diferente a la muerte, pero relacionado con el producto en sólo 1 paciente, un síndrome de liberación de citocinas asociado a una inadecuada administración del producto (velocidad superior a la establecida en el protocolo del ensayo clínico y en el prospecto del producto original).

Ningún evento adverso relacionado con anomalías hematológicas o de laboratorio provocó cambios ni interrupción temporal del tratamiento. Solamente se describió una leucopenia y una neutropenia como EA serio y fue en un mismo paciente (GMZP) que recibió el tratamiento de CIMAbior® asociado a QT. Otras EA relacionados con alguno de estos parámetros como anemia, hiperglicemia, leucopenia, trombocitopenia fueron clasificadas como EA serios, pero no estuvieron relacionados con el uso del CIMAbior®.

## CONCLUSIONES

El producto es seguro. La mayoría de los eventos adversos en el ensayo clínico IIC RD-EC138, el PUCE IIC RD-EC160 y en los pacientes compasionales fueron de intensidad leve. La tasa de eventos adversos severos (relacionados o no) o serios (relacionados o no) es baja.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2. 2016.
2. Ficha técnica. Información de prescripción del Rituximab (Mabthera®). Acceso: febrero 2017. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/00165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/00165/WC500025821.pdf)
3. Informe parcial del ensayo clínico IIC RD-EC138: "Evaluación del efecto y la seguridad del 1B8 en pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B indolentes, refractario o en recaída". (Datos no publicados). Marzo 2016.
4. Informe parcial del programa de uso clínico expandido IIC RD-EC160: "Uso del 1B8 en pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B CD20 positivo." (Datos no publicados). Marzo 2016.
5. Informe parcial del estudio: "Uso compasivo del anticuerpo monoclonal anti-CD20 1B8 (biosimilar de rituximab) en pacientes con linfoma no hodgkiniano o leucemia linfocítica crónica". (Datos no publicados). Marzo 2016.